

## CARCINOMA PULMONAR DE CELULA PEQUEÑA. REVISION DE 88 CASOS Y RESULTADOS TERAPEUTICOS EN 48

J. SAURET VALET, C. MARTINEZ GARCIA, P. FRANCI PIERA, J. RIFA FERRER, C. PUZO ARDANUY y R. CORNUDELLA

Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.  
Servicios de Aparato Respiratorio y  
Oncología. Barcelona.

### Introducción

El carcinoma broncogénico de célula pequeña es sin duda uno de los tumores humanos de más alta malignidad. Habitualmente cuando se efectúa el diagnóstico, por muy precoz que sea, la neoplasia se encuentra ya en una fase avanzada de su evolución natural.

En casi todas las series publicadas su incidencia oscila alrededor del 20 % en el total de cánceres primitivos pulmonares<sup>1,2</sup>, siendo de todos ellos el de peor pronóstico, ya que en los casos no tratados la supervivencia media es tan sólo de dos meses, a partir del diagnóstico<sup>3</sup>.

Sin embargo pese a lo sombrío de estos hechos, los resultados publicados en los últimos años, asociando poliquimioterapia con diversos citostáticos, con o sin radioterapia, nos permiten ser más optimistas en cuanto a la supervivencia de estos enfermos.

### Material y métodos

Se han estudiado 88 enfermos diagnosticados de carcinoma de célula pequeña en los Servicios de Oncología y Aparato Respiratorio de nuestro hospital, durante los años 1977 y 1978. Se ha evaluado el sexo, edad, factor tabaco, síntomas de comienzo, evolución, radiología y métodos de diagnóstico. En 48 casos se realizó tratamiento poliquioterápico con ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada tres semanas, CCNU 50 mg/m<sup>2</sup> oral cada seis semanas, y methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> i.m. dos

veces a la semana, asociado a cobaltoterapia en régimen de *split-dose* sobre la masa tumoral y el mediastino a dosis de 3.000 rads, efectuando una pauta de doce semanas (figura 1) y prosiguiendo posteriormente de forma ininterrumpida con sólo ciclos de poliquimioterapia. En el resto de enfermos no se realizó esta pauta, porque provenían de otros hospitales y estaban incluidos en otro tipo de protocolo, o porque existía contraindicación absoluta a la poliquimioterapia.

La respuesta terapéutica se evaluó en forma de: a) Remisión completa. Desaparición total de síntomas y signos clínicos, radiográficos y broncológicos del tumor. b) Remisión parcial. Respuesta terapéutica incompleta, sin progresión de la enfermedad. c) Fallo terapéutico. Todos los pacientes no pertenecientes a las anteriores categorías, con progresión de la enfermedad.

### Resultados

De los 88 pacientes, 86 eran varones, y sólo dos hembras. La edad máxima fue de 80 años y la mínima de 39, con una media de 59,8 años. En lo que respecta al tabaco, el 97,7 % eran fumadores, y de estos el 90,6 % lo eran de más de veinte cigarrillos al día. Estos datos son concordantes con otros estudios que muestran la alta incidencia de carcinoma broncogénico tipo escamoso y *oat cell* en los sujetos fumadores.

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, osciló entre quince días y doce meses con una media de 2,9 meses. Los síntomas de comienzo, que en ocasiones se dieron combinados, quedan reflejados en la tabla I.

En cuanto a la radiografía torácica, el signo más habitualmente observado fue la patología hi-

TABLA I

Síntomas de comienzo en 88 casos

Síndrome tóxico	34,8 %
Dolor	27,9 %
Tos	25,5 %
Expec. hemoptóica	18,6 %
Disfonía	18 %
Disnea	16,2 %
Sind. de cava	6,9 %

TABLA II

Signos radiográficos en 88 casos

Hilio patológico	56,9 %
Adenopatías mediastínicas	15,1 %
Atelectasia	20,8 %
«Masa» pulmonar	12,5 %
Derrame pleural	5,5 %
Neumonitis obstructiva	4,1 %
Parálisis frénica	2,7 %
Normal	1,3 %

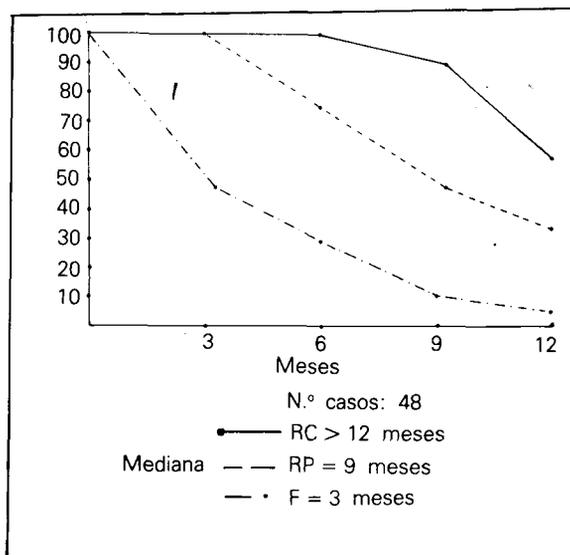


Fig. 2. Supervivencia en el cáncer de pulmón. Tratamiento CMC (1977-78). Ca. In. Cel. pequeña. RC = Remisión completa (clínica, radiográfica y broncológica). RP = Remisión parcial. F = Fallo de tratamiento.

liar asociada, o no, a ensanchamiento mediastínico por adenopatías (tabla II), lo cual está de acuerdo con el hecho de que estos tumores tienen su origen, generalmente, en los espolones de los bronquios segmentarios y subsegmentarios, extendiéndose y creciendo de forma centripeta<sup>4</sup>.

En el 83,7 % de casos el diagnóstico histológico se realizó por biopsia bronquial y/o broncoaspirado selectivo obtenidos mediante broncofibroscopia. En los demás casos se utilizaron otras técnicas tales como: mediastinoscopia, toracotomía, biopsia de adenopatías periféricas, o biopsia pulmonar con tru-cut. La citología seriada de esputos alcanza una alta rentabilidad diagnóstica en este tipo de tumores, en función del dato ya comentado del frecuente origen proximal dentro del árbol bronquial.

La broncofibroscopia tiene además una importancia decisiva para apreciar la regresión broncológica del tumor tras el tratamiento, sin la cual no puede hablarse de remisiones completas de la enfermedad.

De los 48 casos tratados, 26 se encontraban en etapa limitada (54 %) y 22 en fase diseminada (46 %), los resultados se expresan en la figura 2. En 26 pacientes (54,1 %) hubo respuesta positiva al tratamiento, en nueve casos en forma de remisión completa (19 %) y en diecisiete casos como remisión parcial (35 %). En 22 enfermos (46 %) no se objetó respuesta terapéutica. En el grupo de remisión completa la mediana de supervivencia se sitúa por encima de los doce meses, y al cabo de un año de tratamiento vivían el 63 %. En los casos de respuesta parcial, la supervivencia al año fue del 33 % (mediana de 9 meses), y el grupo de respuesta terapéutica nula sólo tuvo una supervivencia del 5 %, situándose la mediana en los tres meses.

Discusión

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas presenta una serie de características que lo

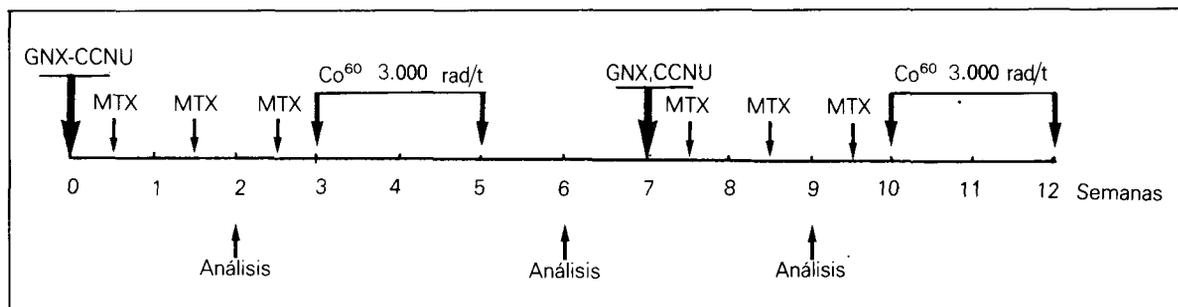


Fig. 1. Esquema terapéutico del carcinoma de células pequeñas de pulmón.

diferencian claramente de otros tipos histológicos de carcinomas broncogénicos:

a) Su origen: Proceden de las células K o células de Kulchitsky endobronquiales, de las cuales derivan también los tumores carcinoides<sup>5</sup>. Las células K están incluidas en el llamado sistema APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) compuesto por clones celulares derivados de la cresta neural, y distribuidos por todo el organismo, con diversas propiedades en común entre las que destaca la de poder secretar sustancias con características y efectos hormonales. Estudios histioquímicos recientes han demostrado un aumento de determinadas enzimas (histamina y L-dopadecarboxilasa) en el tejido tumoral de carcinomas de célula pequeña, en comparación con otros tipos de carcinoma pulmonar<sup>6,7</sup>.

b) Crecimiento y propagación tumoral: La corta supervivencia de los enfermos no tratados, está en relación directa con la rapidez con que se producen las metástasis a distancia, por lo cual a efectos de pronóstico y tratamiento es de poca utilidad el sistema TNM de extensión tumoral, siendo lo más conveniente clasificar la enfermedad en etapa limitada (afectación de un solo hemitórax, incluyendo ganglios mediastínicos ipsolaterales, escalénicos y cervicales inferiores), y etapa diseminada en todos los demás casos. La tipificación en subtipos histológicos (poligonal, fusiforme y *oat cell*) tampoco es de gran utilidad en cuanto al pronóstico<sup>8</sup>.

c) El tratamiento: Si consideramos al carcinoma indiferenciado como una enfermedad maligna y diseminada desde el mismo momento en que se diagnostica, es evidente que la cirugía no es la terapéutica de elección, especialmente si se considera que la supervivencia a los 5 años en los casos tratados sólo quirúrgicamente, no alcanza al 1%<sup>9</sup>. No obstante, en pacientes asintomáticos con radiografía de nódulo pulmonar solitario, la exéresis asociada a quimioterapia, es la forma más eficaz de tratamiento<sup>10</sup>.

La radioterapia es capaz de inducir remisiones y regresión de la sintomatología, ya que el carcinoma de células pequeñas es muy radiosensible, sin embargo, la supervivencia no parece modificarse significativamente. Salazar<sup>11</sup> obtiene una media de 5,1 meses en enfermos tratados sólo con irradiación. En cuanto a la radioterapia cerebral profiláctica, parece confirmado que reduce el número de metástasis endocraneales, pero tampoco prolonga la supervivencia<sup>12,13</sup>.

Por lo que respecta a la quimioterapia, existen múltiples fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad<sup>14,15</sup>. La asociación de varios citostáticos aumenta sensiblemente el porcentaje de remisiones completas, y ya se han ensayado con éxito diversas combinaciones<sup>16</sup>. Por el momento, no se han publicado estudios randomizados que demuestren

mayor número de respuestas en pacientes tratados con poliquimioterapia más irradiación, comparados con los tratados sólo con poliquimioterapia, pero con ambas pautas se ha conseguido que algunos enfermos estén en remisión completa, asintomáticos, más de dos años<sup>17</sup>.

Nuestros resultados terapéuticos son significativos en cuanto al incremento de la supervivencia de los pacientes que responden bien al tratamiento, y ello nos hace mantener la esperanza de que en un futuro próximo, podamos hablar del carcinoma broncogénico de célula pequeña, como de una enfermedad potencialmente curable.

## Resumen

Se ha realizado un estudio de 88 casos de carcinoma broncogénico indiferenciado de célula pequeña, diagnosticados en los servicios de Aparato Respiratorio y Oncología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, durante los años 1977 y 1978.

La incidencia en el sexo masculino fue muy elevada (86 varones). El 97,7 % eran fumadores y de ellos el 90,6 % de más de 20 cigarrillos al día. Radiográficamente el signo más frecuentemente observado, fue la patología hiliar (56,9 %). La broncofibroscopia tuvo una alta rentabilidad en cuanto al diagnóstico (83,7 %). Además, la broncofibroscopia es imprescindible para apreciar las remisiones del tumor tras el tratamiento. En 48 pacientes se realizó tratamiento con poliquimioterapia (ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas, CCNU 50 mg/m<sup>2</sup> oral cada 6 semanas y methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> i.m. 2 veces por semana) combinada con radioterapia en régimen de *split-dose*, con los siguientes resultados:

Respuesta positiva al tratamiento en el 54,1 % de casos, en forma de remisión completa en el 19 % y en forma de remisión parcial en el 35 %, respuesta nula en el 46 %. La supervivencia al año de tratamiento en el grupo de remisión completa fue del 63 %, en los de respuesta parcial del 33 %, y en los de respuesta nula del 5 % de los casos.

## Summary

SMALL CELL PULMONARY CARCINOMA. A REVIEW OF 88 CASES WITH A REPORT ON RESULTS OF THERAPY IN 48

A review of the 88 cases of small cell undifferentiated carcinoma of the lung which were diagnosed during 1977 and 1978 at the Respiratory and Oncology Services of the Santa Cruz and San Pablo hospital, is presented.

Incidence was highest among males (86); 97.7 % were smokers of which 90.6 % smoked

more than 20 cigarettes daily. The hilar form was the most frequently seen on x-ray (56.9 %). Bronchoscopy was often diagnostic (83.7 %) and is also highly useful to check remission of the tumor after therapy. Combined chemotherapy (cyclophosphamides 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. every 3 weeks, C.C.N.U. 50 mg/m<sup>2</sup> taken orally every 6 weeks and methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> i.m. twice weekly) together with radiotherapy in a split-dose regime were given to 48 patients with the following results:

Positive response was seen in 54.1 %, which in 19 % was complete remission and in 35 % partial remission. No response was induced in 46 %. The survival rate one year later was 63 % for the complete remission group; 33 % for the partial remission group and 5 % in those who had no response to therapy.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Holland JF, Frei E: Cancer Medicine. Lea and Febiger. Filadelfia 1973; 1473.
2. Sauret J, Puzo C, Nauffal D, Tarres J, Rodríguez-Arias JM, Castella J: Carcinoma de pulmón. I. Correlaciones clínico-patológicas. Med Clínica 1978; 70: 432.
3. Choi CH, Carey RW: Small cell carcinoma of lung: Reappraisal of current management. Cancer 1976; 37: 2651.
4. Tarres J, Rodríguez-Arias JM, Nauffal D, Puzo C, Sauret J, Castella J: Carcinoma pulmonar. II. Correlaciones radiológicopatológicas. Med Clínica 1978; 71: 6.
5. Smith LH: Oat cell carcinoma as a malignant apudoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 147.
6. Baylin SB, Weisburger WR, Eggleston JC: Variable content of histaminase, L-dopa decarboxylase and calcitonin in small carcinoma of the lung. N Engl J Med 1978; 299: 106.
7. Abeloff MD, Eggleston JC, Mendelsohn MB, Ettinger DS, Baylin SB: Cambios en las características morfológicas y bioquímicas de carcinoma de células pequeñas de pulmón. Estudio clínico-patológico. Am J Med (Edic. Española) 1979; 9: 357.
8. Burdon JGW, Sinclair RA, Henderson MM: Small cell carcinoma of the lung. Prognosis in relation to histologic sub-type. Chest 1979; 76: 302.
9. Mountain CF: Surgical therapy in lung cancer: biological, physiological and technical determinants. Semin Oncol 1974; 1: 253.
10. Arnold AM, Williams CJ: Small-cell lung cancer: A curable disease? Br J Dis Chest 1979; 73: 327.
11. Salazar D, Rubin P, Brown JC, Fedstein ML, Keller MS: Predictors of radiation response in lung cancer. Cancer 1976; 37: 2636.
12. Livingston RB, Moore IN, Heilbrun L, Bottomley R, Lehane D, Rivkin E, Thigpen T: Small-cell carcinoma of the lung: combined chemotherapy and radiation. Ann Intern Med 1978; 88: 194.
13. White DR, Spurr CL: Prophylactic cranial irradiation in small cell carcinoma of the lung: a randomized study. JAMA 1977; 237: 2730.
14. Weiss RB: Small-cell carcinoma of the lung: Therapeutic management. Ann Intern Med 1978; 88: 522.
15. Simó Camps E, Manresa F, Batlló E, Vidal-López G, Puigdollers JM, Manresa Formosa G: La quimioterapia en el tratamiento del carcinoma no reseccable del pulmón. A propósito de 78 casos. Med Clínica 1976; 66: 214.
16. Broder LE, Cohen MH, Selawry OS: Treatment of bronchogenic carcinoma. Cancer Treat. Rev 1977; 4: 219.
17. Greco FA, Richardson RL, Snell JD, Stroup SL, Oldham RK: Carcinoma pulmonar de células pequeñas: remisiones clínicas, radiográficas y broncoscópicas completas, y mejoría de la supervivencia. Am J Med (Edic. Espa.) 1976; 91: 295.