

Quimioterapia del Cáncer Broncogénico a pequeñas células

Tte. 2o. Méd. Silvana Signorelli*

PALABRAS CLAVE: *Cáncer broncogénico a pequeñas células, Quimioterapia.*

KEY WORDS: *Bronchogenic Cancer of small cells, Chemotherapy.*

INTRODUCCION

El cáncer de pulmón a pequeñas células (CPPC), es una enfermedad que, en la mayoría de los casos, se presenta de inicio, diseminada macro o microscópicamente, por lo cual como regla general, requiere de un tratamiento sistémico. Este permitirá obtener, en un pequeño porcentaje de los casos, sobrevividas (SV) prolongadas más allá de los 2 años.

La Quimioterapia (QTP) constituye, por lo tanto, el tratamiento de elección, al que generalmente deberá completarse con un tratamiento loco regional (RT) en los que la enfermedad se presenta en "forma limitada" al tórax.

La eficacia de la QTP quedó demostrada por primera vez, en los años 60, en un estudio realizado al grupo VALG (Veteran's Administration Lung Cancer Study Group) en los EE.UU., comparando ciclofosfamida a un placebo, mostrando una ventaja significativa en la SV, en el grupo tratado con QTP (4,1 meses vs. 1,6 meses) (1).

A partir de entonces se han ensayado diferentes quimioterapias para el CPPC, tanto en monoquimioterapia como en asociación, y la diversidad de protocolos existentes en el momento, son testimonio del gran porcentaje de respuestas obtenidas y de la corta duración que éstos presentan.

La Monoquimioterapia

En un reciente estudio de 141 ensayos fase II, que investiga la actividad de 57 fármacos sobre 3.042 pacientes portadores de CPPC, concluye que sólo 11 fármacos tienen una tasa de Respuestas Objetivas (RO) mayores del 20% y el resto serían inactivos o no evaluables. (2). Como ya lo hemos dicho, la ciclofosfamida (Endoxan) fue la primera en investigarse.

Las antraciclinas, los agentes alquilantes, el VP16 y el cisplatino son los agentes más utilizados en los protocolos actuales.

Es importante hacer notar las dificultades que se tienen para evaluar la eficacia de los agentes citotóxicos en los pacientes portadores de CPPC no pre tratados, dado que las tasas de regresión tumoral son muy elevadas en las combinaciones clásicas. Además, se suma a esta dificultad que los métodos de evaluación de la eficacia de los agentes terapéuticos, imponen una definición muy precisa de la población estudiada y una interpretación en función de ella.

Un ejemplo es el VP16 (Etopósido, Vepesid) que en 214 pacientes no pre tratados mostró una tasa de respuestas del 44% (9% Respuestas Completas (RC) y solamente 11% de RC cuando fue usado como segunda línea en 355 pacientes. (3).

Entre las antraciclinas: la epi-adriamicina ha sido usada a dosis elevadas con una tasa de RO del 49%, pero a costo de una importante toxicidad, lo que hace que a estas dosis no puede usarse en combinación con otras drogas.

* Servicio de Oncología del H.C.FF.AA. (Jefe: Eq. Tte. Cnel. Prof. Agreg. Dr. José A. Glaussius).

Dentro de los agentes alquilantes, la eficacia de la Ifosfamida en el CPPC, se ha podido objetivar, gracias al uso de dosis elevadas junto con un uroprotector, el Mesna. Es un producto muy efectivo, dado que ha mostrado el 58% de RO. El Carboplatino es un análogo del cisplatino, con la ventaja de que no es nefrotóxico como este último. Su toxicidad limitante es principalmente, la hematológica, y por lo tanto es un problema el poderlo incluir en los protocolos de asociación de poliquimioterapia. Las RO son del 38% para el conjunto de pacientes y del 58% en los pacientes no pre tratados.

Poliqumioterapia

En un estudio randomizado se demostró la superioridad en la combinación de CCNU o del metotrexate a la ciclofosfamida, comparado a este último solo y el beneficio era aún mayor cuando se sumaba a estos dos la Vincristina. (4).

Es así como quedó establecido que los protocolos de asociación de citostáticos (PQT) en el CPPC tienen mayor beneficio y mejores resultados.

Las bases para el uso de estas combinaciones son las de utilizar la asociación de drogas a dosis eficaces, cuya acción sea sinérgica pero con la menor toxicidad aditiva posible y sin existir resistencia cruzada entre ellas. Las toxicidades limitantes son a la vez, hematológicas y parenquimatosas (nefro, hepato, neuro y ototoxicidad).

En búsqueda de este equilibrio, es que en los años 80 fue propuesta la combinación de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina (VAC). Esta permite obtener una tasa de respuestas del orden del 70%. Luego la evidencia de la eficacia del VP16, condujo a diferentes equipos a proponer su asociación a la combinación de agentes precedentes. En este sentido, destacamos uno de los estudios realizados comparando esta última asociación con VP16, mostrando un aumento de las RO del 64% al 84% sin diferencia en la SV.

La asociación de cisplatino al VP16 permite obtener tasas de RO del orden del 90% cuando

es usada en primera intención y del orden del 12 al 80% cuando es usada en segunda línea, en particular del 55% de respuestas en un total de 144 pacientes tratados con VAC anteriormente.

Un problema que surge en la comparación de los resultados mostrados en los diferentes estudios, es la diferencia de lo que es RC, donde para algunos es puramente radiológica y para otros es anátomo patológica por la endoscopia.

En suma, con las asociaciones de quimioterapia se obtienen, en general el 80% de RO, con 50% de RC en la enfermedad limitada y 15 - 30% de RC en la enfermedad diseminada.

Sin embargo, en términos de SV, sólo en el 15 - 20% de los pacientes con enfermedad limitada están libres de enfermedad a los 2 años y sólo 10% vivos a los 5 años. La mayoría de los pacientes con enfermedad limitada y prácticamente todos aquellos con enfermedad diseminada mueren como consecuencia de resistencia o recurrencia a nivel local y sobretodo metastásica.

Alternancia

Una de las causas más frecuentes del fallo en el tratamiento citostático del CPPC, es el desarrollo de quimio resistencia por parte del tumor.

Basados en la hipótesis de Goldie - Coldmann, quienes sostienen que la muerte celular tumoral es exponencial y que el tumor va continuamente desarrollando mutaciones que lo hacen resistente al tratamiento, es que fue sugerido por el National Cancer Institute of Canada (NCIC), el uso de las asociaciones de QTP en alternancia (VAC — CDDP-VP16). (7).

Esta alternancia entre regímenes sin resistencia cruzada es en el momento actual muy discutida, dado que los estudios que existen sobre ella no son concluyentes y que la ventaja sería sólo marginal con un aumento en el límite de lo significativo en la supervivencia en las formas diseminadas. Esto se debería a que en realidad (VAC — CDDP-VP16), no son combinaciones

sin resistencia cruzada. En consecuencia, la mayoría de los autores no aconsejan como tratamiento estandar los regimenes alternantes.

Elección de la combinación de QTP

Como ya lo hemos visto, la asociación CDDP-VP16, permite obtener una tasa de respuestas del orden del 55% luego del fracaso de los pacientes tratados con VAC (ya sea por resistencia al tratamiento o por recaídas a distancia). En cambio la utilización del VAC en pacientes pre tratados con CDDP-VP16, sólo es efectiva en el 7%. Por lo tanto, la combinación elegida por la mayoría de los equipos es el uso de VAC como tratamiento estandar de inducción. (5).

Hay otras combinaciones que son muy prometedoras como la que asocia 4 drogas, el VAC clásico, a menor dosis, con la asociación del VP16, la cual en los ensayos ha permitido el 87% de RO.

Intensidad de dosis

Varios estudios han demostrado el beneficio en RO y SV de la intensificación de las dosis para ciertos citostáticos (ej: ciclo-fosfamida, VP16, cisplatino). Basados en esto, es que, se han estudiado protocolos con QTP Intensa en la inducción del tratamiento de CPPC, con trasplante de médula ósea, con resultados no muy alentadores. Otros equipos han estudiado otra forma de intensificar las dosis, mediante la intensificación tardía, es decir, aumentar las dosis de 1 o más fármacos luego de haber logrado una respuesta completa por los medios estandar. (6).

Estas estrategias, si bien, en principio, son atractivas teóricamente, son de alta toxicidad, lo que oscurece los resultados. (8).

El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos, ahora a nuestra disposición, abren sin lugar a dudas, nuevas vías terapéuticas en el concepto que se puede aumentar la dosis inicial de citostáticos activos en el CPPC.

Duración de la QTP

El hecho clínico de que las respuestas máxi-

mas obtenidas con la QTP en el CPPC, son en general rápidamente observadas, luego del tercer o cuarto ciclo, es que nos preguntamos cual debe ser la duración de la QTP:

- Es que en los pacientes respondedores, el mantener la QTP más allá de lograda la respuesta, retarda o evita las recaídas?

- Es que en los pacientes que no han respondido al tratamiento de inducción, el mantener la QTP aumenta las chances de respuesta?

La literatura en tres estudios randomizados, no muestran una ventaja significativa, en el uso de QTP prolongadas. Sólo existe una prolongación de la vida media, en particular en los casos de enfermedad metastásica de inicio.

La tendencia actual es de realizar 4 a 6 ciclos de QTP en la forma de enfermedad limitada y eventualmente de prolongar la QTP en los casos de enfermedad diseminada que respondieron al tratamiento.

QTP de rescate

Si la recaída se produce luego de la obtención de una remisión completa con una combinación de QTP que ha demostrado ser activa, el consenso general, es que el uso de esa misma combinación puede ser nuevamente beneficiosa, si el intervalo libre de enfermedad fue superior o igual a un año.

Si la recaída se produce antes de este período o si no se logra la respuesta completa en los tiempos habituales, es que debemos sospechar que el tumor ha desarrollado mecanismos de quimio resistencia y se deben usar asociaciones de segunda línea, por ejemplo: VP16-CDDP, luego del fracaso del VAC. En este último grupo de pacientes refractarios al tratamiento, el pronóstico es muy severo y en el grupo de pacientes en que se logra una remisión con las QTP de segunda línea, hay que recordar que la duración de las respuestas son cortas y apenas modifican la SV.

TOXICIDAD

Si bien hemos señalado los posibles efectos tóxicos paralelamente al planteo de cada indicación terapéutica, creemos que este punto

es de gran importancia en el paciente con CPPC y merece una breve discusión.

Los efectos tóxicos agudos esperados con el uso de la QTP pueden ir desde trastornos digestivos altos (vómitos, náuseas), alopecia hasta mielosupresión, infección o sangrado.

Es de destacar que estos efectos adversos pueden verse aumentados en los casos que se combina conjuntamente QTP con RT torácica o RT profiláctica encefálica.

Luego de la aparición de anti-eméticos como el ondasetrón y los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas, el tratamiento de soporte de estos pacientes ha mejorado sustancialmente.

De las complicaciones tardías de la QTP, tenemos las cardiotóxicas inducida por las antraciclinas, la insuficiencia renal por el cisplatino y la infrecuente aparición de segundos tumores. Lo que si es claro es que en el momento de plantear la terapéutica debemos tener presente que no hay beneficios terapéuticos, si existe un aumento de la toxicidad letal.

Por el momento debemos esperar que la toxicidad inducida por el tratamiento debe ser razonable, especialmente considerando la gravedad del CPPC y las posibilidades actuales que existen en aumentar la sobrevida media sin afectar por ello la calidad de esta sobrevida.

Cronología e Integración de la Radioquimioterapia

Fue la conocida radiosensibilidad que tienen los CPPC, la que llevó a que previo a los años 70, el tratamiento de elección de estos tumores fuera la radioterapia torácica, con una tasa de sobrevida de alrededor 5% a los 5 años.

Si bien luego, la utilización de la quimioterapia fue lo que elevó las tasas de respuestas tumorales, ésta tiene una ganancia de la sobrevida, no más allá del 8 - 10% a los 5 años, siendo el control local el problema principal con más del 50% de recidivas torácicas luego de lograda la RC.

El beneficio demostrado por un metaanálisis

reciente que incluye 13 ensayos randomizados (9), muestra que la RT disminuye el riesgo de recada local y permite un aumento de la SV de aproximadamente 5 - 10% en la enfermedad localizada; queda así demostrado, en términos de SV global, el beneficio que tiene el uso de la asociación de radio-quimioterapia en los pacientes portadores de CPPC con enfermedad localizada al tórax, lo que justifica, en el momento actual, su aplicación como tratamiento estandar.

Lo que aún hoy en día no ha logrado un acuerdo general es cual es la mejor manera de combinar estos dos tratamientos, es decir, que secuencia o cronología es la más beneficiosa para el paciente.

Creemos que la radioterapia torácica y la radioquimioterapia en el CPPC tiene varios parámetros que se deben analizar:

a) Toxicidad debida al tratamiento versus beneficio otorgado por el tratamiento.

Los efectos tóxicos sobre los tejidos sanos, como ya lo hemos dicho, constituyen el factor limitante de toda estrategia terapéutica.

La asociación de RT-QTP pueden producir complicaciones graves, sobretodo, sobre los tejidos situados o comprendidos en el interior del volumen irradiado; por lo tanto es prudente evitar la administración de drogas asociadas a un efecto tóxico preferencial sobre esos tejidos comprendidos en el blanco a irradiar (por ejemplo Bleomicina, Adriamicina). Sin embargo, como veremos esto no es definitorio, y creemos que hay que balancear muy bien el costo-beneficio en el momento de indicar la quimioterapia y el volumen a irradiar, como veremos más adelante.

b) Volumen dble.

Es discutido si el campo a irradiar es el del volumen inicial del tumor o el volumen tumoral residual (donde el volumen inicial o residual están definidos antes y después de la QTP).

Basados en un estudio randomizado (de Kles y col) con 191 pacientes que muestra no haber diferencia significativa en la tasa de recidivas

entre la irradiación de volumen mas o menos extendido (32% vs. 28%) es que se recomienda por parte de la mayoría de los autores el tratamiento del volumen inicial del tumor con un margen libre de 1,5 cm. a 2 cm.

Hasta el momento actual no hay estudios randomizados que permitan definir con certeza cual es la dosis total de RT (dosis bajas, moderadas o elevadas) y cual es el fraccionamiento (convencional o no convencional) óptimos y mas beneficiosos para la radioterapia cuando se usa asociada a la QTP en el CPPC (10).

c) Radioterapia precoz o tardía.

Cuál es la forma de integrar los dos tratamientos, sigue siendo en la actualidad un problema no aclarado.

Hay 3 cronologías terapéuticas: la secuencial (consiste en realizar una modalidad terapéutica y luego la otra), la concurrente (utiliza ambos tratamientos en forma simultánea) y la alternante (las 2 modalidades próximas temporalmente pero lo suficientemente separadas como para reducir la toxicidad).

Si la RT y la QTP son dadas en forma secuencial a dosis completas, los largos períodos que existen entre los dos tratamientos hasta la recuperación por toxicidad, pueden persistir al menos teóricamente, la repoblación tumoral. También se juegan aquí los fenómenos de adquisición de radio y quimioresistencia, mientras usamos una de las dos modalidades terapéuticas.

Si bien un trabajo del NCIC muestra un pequeño beneficio por el uso de la radioterapia inicial, este resultado no ha podido ser reproducido por otros 2 ensayos y nosotros preferimos obtener el máximo de remisión (RC si posible) con la QTP y luego administrar la RT torácica, basados en que un retardo en la administración de la QTP puede permitir, en un tumor con la característica biológica ya descritas, el crecimiento de metástasis a distancia.

Otro aspecto que tiene en desventaja el uso de la RT inicial es el que las dosis de QTP no pueden ser administradas en forma de dosis totales en razón de una toxicidad superior.

En conclusión

Los CPPC por sus características propias constituyen una entidad particular dentro de los tumores sólidos.

Las recomendaciones en el tratamiento del CPPC en este momento creemos que son los siguientes:

- El uso de dosis moderadas de QTP con 4 a 8 ciclos de una asociación activa, como el VAC o el CDDP-VP16.

- La asociación con la irradiación torácica ofrece un beneficio sobretudo en los pacientes con enfermedad limitada.

- Es discutido el uso estandar de la irradiación profiláctica encefálica en los pacientes que han logrado una RC.

- Por el momento no hay demostración en el beneficio del uso rutinario de la inmunoterapia (interferon) en el CPPC.

Es en el afán y la posibilidad que existe en obtener curaciones en el CPPC, sobretudo en las formas localizadas, que creemos que hay que utilizar todos los medios que tenemos a nuestra disposición y diseñar para cada paciente en particular la estrategia terapéutica a usar, teniendo en cuenta el equilibrio del balance costo-beneficio.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGJAGEL D. E., R. D. JENKIN, J. F.- PRINGLE ET AL Lung cancer: clinical Trial of radiotherapy alone vs. radiotherapy plus cyclofosamide
Cancer 1978, 30, 621-627.
2. GONZALEZ BARON M., ARTAL A., GARCIA GIRON C.- Cáncer de Pulmón. Oncología Clínica. Patología Especial 1992 Interamericana de España 31-69.
3. RUFFIE P., LE CHEVALIER T.: Chimiotherapie dans le carcinome bronchique à petites cellules Bull. Cancer 1987, 74, 531-540.
4. MAURER L. H., TULLOH R. B.- WEISS RB ET AL A randomized continued modality trial in small cell carcinoma of the lung Cancer 1980, 45, 30-39.
5. LE CHEVALIER T.- Chimiotherapie conventionelle des carcinomes bronchiques á petites cellules. Diplome Universitaire de carcinologie clinique IGR 1992-1993.
6. FELD R.- Smallled lung cancer Handbook of chemothe-

- rapy in clinical oncology, Cvitkovic E., Droz J. P., Arman J. P. 1993, 620-627.
7. COMIS R.- Extensive small cell lung cancer. Lung cancer 1993 Suppl.1 527-539.
 8. JOHNSON D. H.- Recent Developments in Chemotherapy Treatment of small cell lung cancer. Seminars in Oncology August 1993 - Vol. 20, N4, 315-325.
 9. PIGNON J. P., ARRIAGADA R., IHDC D. C., JOHNSON D. H. and col.- Effect of thoracic radlotherapy on mortality in limited small cell cancer. A meta-analysis of randomized 13 trials among 2.140 patients. N Eng J Med. 1992.
 10. ARRIAGADA R.- La Lettre du Cancérologue. Vol. 1, N5 Nov. 1992 251-256.
 11. GINSBERG, R. J., KRIS, M. G., SAMFRONG, J. G.- Cancer of the lung - IN: DE VITA, V. T., HELLMAN, S., ROSEMBER, S. A., Cancer Principles an practice of ONCOLOGY. 4ta. edición. Philadelphia. Lippincett, 1993. Cap. 23.
 12. MOREIRA, L., OTATTI, A., CHIFFLET, J., SANDER, T., Cáncer broncopulmonar. EN: NISKY, R., YANDIAN G., VIOLA, A., Actualizaciones oncológicas en la Clínica Médica. Montevideo. Prensa Médica Latinoamericana. 1993.