



biblioteca **esencial**

Cáncer de pulmón de célula no pequeña: tratamiento neoadyuvante

Dra. Pilar Garrido López. Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

A Randomized Trial Comparing Preoperative Chemotherapy Plus Surgery with Surgery Alone in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer

Rafael Rosell, Jose Gomez-Codina, Carlos Camps, Jose Maestre, Jose Padille, Antonio Canto, Jose Luis Mate, Shanrong Li, Jorge Roig, Angel Olazabal, Mercedes Canela, Aurelio Ariza, Zdenek Skacel, Jose Morera-Prat, and Albert Abad
N Engl J Med. 1994 Jan 20;330(3):153-8.

ABSTRACT

BACKGROUND

The efficacy of surgery for patients with non-small-cell lung cancer is limited, although recent studies suggest that preoperative chemotherapy may improve survival. We conducted a randomized trial to examine the possible benefit of preoperative chemotherapy and surgery for the treatment of patients with non-small-cell lung cancer.

Methods We studied 60 patients (59 men and 1 woman) with stage IIIA non-small-cell lung cancer. The patients were randomly assigned to receive either surgery alone or three courses of chemotherapy (6 mg of mitomycin per square meter of body-surface area, 3 g of ifosfamide per square meter, and 50 mg of cisplatin per square meter) given intravenously at three-week intervals and followed by surgery. All patients received mediastinal radiation after surgery. The resected tumors were evaluated by means of K-ras oncogene analysis and flow cytometry.

Results The median period of survival was 26 months in the

patients treated with chemotherapy plus surgery, as compared with 8 months in the patients treated with surgery alone ($P < 0.001$); the median period of disease-free survival was 20 months in the former group, as compared with 5 months in the latter ($P < 0.001$). The rate of recurrence was 56 percent in the group treated with chemotherapy plus surgery and 74 percent in the group treated with surgery alone. The prevalence of mutated K-ras oncogenes was 15 percent among the patients receiving preoperative chemotherapy and 42 percent among those treated with surgery alone ($P = 0.05$). Most of the patients treated with chemotherapy plus surgery had tumors that consisted of diploid cells, whereas the patients treated with surgery alone had tumors with aneuploid cells.

Conclusions Preoperative chemotherapy increases the median survival in patients with non-small-cell lung cancer.

COMENTARIO

El cáncer de pulmón no microcítico supone actualmente el 80%

de los cánceres de pulmón. De ellos, alrededor del 30% debutan con enfermedad localmente avanzada (estadio III). De acuerdo a la clasificación TNM, los pacientes se subdividen en estadio IIIA y IIIB siendo el estadio IIIB el subgrupo más importante del estadio IIIA.

Aunque numéricamente no es un grupo muy importante, si lo es por el volumen de información que genera y las controversias que origina. Parte de este problema deriva de la inclusión dentro del mismo epígrafe de subgrupos con diferente pronóstico; por ejemplo, un paciente con un solo ganglio afecto en una sola estación ganglionar mediastínica se incluye en el mismo subgrupo IIIA de la actual clasificación TNM que un paciente con afectación muy voluminosa de varios ganglios de distintas estaciones mediastínicas siempre que sean ipsilaterales al tumor. Ello ha generado a lo largo de las últimas dos décadas una importante discusión tanto sobre el mejor tratamiento local como sobre la secuencia óptima si se opta por combinar distintas modalidades terapéuticas.

Cuando se publicó este estudio, el abordaje estándar para pacientes IIIAN2 era exclusivamente local con cirugía o radioterapia en función de la resecabilidad del tumor. Sin embargo, los resultados a medio y largo plazo eran malos, con un elevado porcentaje de recaídas, la mayoría sistémica. Este estudio planteaba un abordaje diferente, incorporando quimioterapia neoadyuvante.

Sus resultados, refrendados por el trabajo de Roth y cols., fueron muy criticados en su momento, sobre todo por el escaso número de pacientes incluidos pero realmente originaron un cambio en la práctica asistencial que aún sigue vigente.

El estudio incluyó 60 pacientes con estadio IIIA que fueron aleatorizados a cirugía o quimioterapia (QT) seguida de cirugía. El objetivo principal del estudio fue determinar si la QT preoperatoria podía aumentar la supervivencia a cinco años de estos pacientes que se estimaba en un 9%.

Los pacientes debían ser aptos para la intervención y debían ser considerados resecables por un comité. En aquellos pacientes en los que el TAC mostraba aumento de tamaño de los ganglios, se efectua-

ba una mediastinoscopia confirmatoria de afectación N2 (83% de los pacientes incluidos en el brazo de QT versus 63% en el brazo de la cirugía). El tratamiento de QT consistía en tres ciclos de mitomicina (6 mg/m²), ifosfamida (3 gr/m²) y cisplatino (50 mg/m²) administrados cada 21 días. La toracotomía se realizaba entre 4 y 5 semanas después del tercer ciclo y todos los pacientes, en ambos brazos, recibían radioterapia mediastínica postoperatoria que se iniciaba aproximadamente cuatro semanas después de la intervención.

La tasa de respuestas objetivas (RO) fue del 60% (53% RP y 7% RC). La tasa de resecabilidad fue similar en ambos brazos (85% en el brazo de tratamiento combinado y 90% en el brazo de cirugía). La mortalidad quirúrgica fue del 7% con dos fallecimientos en cada grupo. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad que fue de sólo 5 meses en el brazo quirúrgico y de 20 meses en el otro brazo ($p < 0.001$). Así mismo hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia (8 meses frente a 26 meses) favorable al grupo de tratamiento combinado ($p < 0.001$)

que fue independiente de la edad, el tipo histológico, el tamaño, la localización del tumor y/o el número de estaciones N2 afectas.

Otro aspecto interesante de este estudio fue el análisis de K-ras en biopsias de 50 pacientes. Se encontró que la tasa de mutaciones era del 15% en el grupo que había recibido QT y del 42% en el grupo que no la había recibido. Dos de los tres pacientes con mutaciones en el grupo tratado con QT no respondieron a la misma.

Desde la publicación de estos dos estudios, cuyos resultados a largo plazo se publicaron cinco años después confirmando el beneficio del tratamiento combinado 2,3, la QT forma parte del abordaje terapéutico en los pacientes con estadio III resecable. Otras controversias aún vigentes son la necesidad o no de intervenir a todos los pacientes con independencia de la respuesta obtenida con el tratamiento preoperatorio, el papel de la radioterapia asociada a la QT preoperatoria y/o la mejor combinación de fármacos en esta indicación. Esperemos que los próximos años nos den la respuesta a estas preguntas.

1. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, et al. Randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994 May 4; 86(9):673-80.

2. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer.* 1999 Oct;26(1):7-14

3. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998 Jul;21(1):1-6

Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy.

Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Weigel TL, Kris MG, Venkatraman ES, Rusch VW. *Ann Thorac Surg.* 2001 Oct;72(4):1149-54.

BACKGROUND

The risks of complications in patients undergoing thoracotomy after neoadjuvant therapy for non small cell lung cancer remain controversial. We reviewed our experience to define it further.

METHODS

All patients undergoing thoracotomy after induction chemotherapy from 1993 through 1999 were reviewed. Univariate and multivariate methods for logistic regression model were used to identify predictors of adverse events.

RESULTS

Induction chemotherapy included mitomycin, vinblastine, and cisplatin (179 patients), carboplatin and paclitaxel (152 patients), and other combinations (139 patients). Eighty-five patients (18%) received preoperative radiation. Operations were pneumonectomy (97 patients), lobectomy (297 patients), lesser resection (18 patients), and exploration only (58 patients). Total mortality was 7 of 297 (2.4%) and 11 of 97 (11.3%) for all lobectomies and pneumonectomies, respectively, but mortality was 11 of 46 (23.9%) for right pneumonectomy. Complications developed in 179 patients (38%). By multiple regression

analysis, right pneumonectomy ($p = 0.02$), blood loss ($p = 0.01$), and forced expiratory volume in one second (percent predicted) ($p = 0.01$) predicted complications. No factor emerged to explain this high right pneumonectomy mortality rate.

CONCLUSION

Pulmonary resection after neoadjuvant therapy is associated with acceptable overall morbidity and mortality. However, right pneumonectomy is associated with a significantly increased risk and should be performed only in selected patients.

COMENTARIO

Este estudio fue importante para clarificar el riesgo de la cirugía de rescate en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Qt o QT/RT preoperatorio.

La serie revisó 470 pacientes intervenidos en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entre los años 1993 y 1999. La mitad de los pacientes tenían datos de comorbilidad previa (24% hipertensión arterial, 12% cardiopatía isquémica, 8% diabetes). Todos los pacientes habían recibido QT preoperatoria y el 18% también RT. En el 63% de los casos se hizo una lobectomía, en el 20.6% se requirió neumonecto-

mía y el 12.3% fueron toracotomías exploradoras. Se pudo hacer resección completa en el 78.1% de los pacientes.

La mortalidad de toda la serie fue del 3.8% (18 de 470). Al relacionar la mortalidad con el tipo de intervención se encontró una gran diferencia, de forma que es sólo del 2.4% en las lobectomías frente al 11.3% (11 pacientes) en las neumonectomías. Además hay diferencia al comparar la tasa de mortalidad de la neumonectomía derecha (23.9%) con la izquierda (0%). Las causas de muerte más frecuentes en la neumonectomía derecha fueron insuficiencia respiratoria y distress del adulto. No se encontró relación con la espirometría previa, el tipo de QT recibida ni con RT.

El 38% de los pacientes presentó complicaciones postquirúrgicas (morbilidad). Las más frecuentes fueron respiratorias seguidas de arritmias. Los factores predictivos de elevada morbilidad en el análisis multivariante fueron: neumonectomía derecha, pérdida de sangre importante y bajo FEV1.

La relevancia de este artículo estriba en la cuantificación del riesgo quirúrgico por un grupo de cirujanos de una institución muy prestigiosa en una situación clínica de elevada controversia. En este sentido, dos importante grupos cooperativos han llevado a cabo

estudios fase III con el objetivo de evaluar el papel de la cirugía de rescate en los pacientes con estadio IIIA/N2. Ninguno de ellos ha sido aún publicado pero sí han sido comunicados en el 41 Congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y en la 11ª Conferencia Mundial de la International Association for Study of Lung Cancer (IASLC). La conclusión más relevante tanto

del estudio americano como del estudio de la EORTC es que, al comparar QT/RT seguida de cirugía o solo QT/RT (estudio americano) ó QT seguido de cirugía y luego RT frente a QT/RT (estudio EORTC), la supervivencia a largo plazo no es superior con el tratamiento trimodal. Análisis por subgrupos del estudio americano dejan la puerta abierta a la cirugía de rescate en

pacientes que no requieran neumectomía si bien al ser estudios aún no publicados es difícil hacer una lectura crítica de todos los datos.

En cualquier caso, en lo que sí hay acuerdo hoy en día es en el riesgo que supone la neumectomía derecha en pacientes con estadio III y tratamiento preoperatorio.

1. Albain K, Swan S, Rush V et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy versus chemotherapy and radiotherapy followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: Outcome updates of North America Intergroup 0139. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2005; 23; 624s (LBA 7014)

2. van Meerbeek JP, Kramer G, van Schil et al. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (EORTC 08941). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2005; 23; 624s (LBA 7015).

A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer.

Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF 3rd, Green MR. *N Engl J Med.* 1990 Oct 4;323(14):940-5.

BACKGROUND

For patients with locally or regionally advanced non-small-cell lung cancer radiation is the standard treatment, but survival remains poor. We therefore conducted a randomized trial to determine whether induction chemotherapy before irradiation improves survival.

METHODS

All the patients had documented non-small-cell cancer of the lung with Stage III disease established by clinical or surgical staging. Eligibility requirements included excellent performance status, minimal weight loss, and visible disease on radiography. Patients randomly assigned to group 1

received cisplatin (100 mg per square meter of body-surface area given intravenously on days 1 and 29) and vinblastine (5 mg per square meter given intravenously on days 1, 8, 15, 22, and 29) and then began radiation therapy on day 50 (60 Gy over a 6-week period). Patients assigned to group 2 received the same radiation therapy but began it immediately and received no chemotherapy.

RESULTS

The eligible patients in group 1 (n = 78) and group 2 (n = 77) were comparable in terms of age (median, 60 years), sex, performance status, histologic features, stage of disease, and completeness of radiation therapy. The median sur-

vival was greater for those in group 1-13.8 versus 9.7 months (P = 0.0066 by log-rank test). Rates of survival in group 1 were 55 percent after one year, 26 percent after two years, and 23 percent after three years, as compared with 40, 13, and 11 percent, respectively, in group 2. Those in group 1 had a higher incidence of serious infections requiring hospitalization (7 percent, vs. 3 percent in group 2) and severe weight loss (14 percent vs. 6 percent), but there were no treatment-related deaths.

CONCLUSION

In patients with Stage III non-small-cell lung cancer, induction chemotherapy with cisplatin and vinblastine before radiation signifi-

cantly improves median survival (by about four months) and doubles the number of long-term survivors, as compared with radiation therapy alone. Since three quarters of the patients still die within three years, however, further improvements in systemic and local therapy are needed.

COMENTARIO

Dentro de los pacientes que debutan con estadio III o enfermedad localmente avanzada, un grupo numéricamente bastante relevante lo constituyen los pacientes denominados irreseccables en base a la extensión del primario y/o de las adenopatías mediastínicas.

Durante mucho tiempo, el tratamiento de elección fue exclusivamente RT torácica si bien obtenía muy pobres resultados a medio y

largo plazo tanto por recaídas locales como a distancia.

Este estudio fue llevado a cabo por el grupo CALGB. Su diseño contemplaba incluir 240 pacientes con el objetivo de demostrar un incremento del 50% en la supervivencia a dos años con el tratamiento combinado (QT seguido de RT) frente a RT sola. Se llevo a cabo entre los años 1984 -1987 y se cerró con 180 pacientes después de que el análisis interino hubiera demostrado que el nivel de significación había sido alcanzado. Los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento combinado recibían dos ciclos de cisplatino y vinblastina semanal seguido de RT que comenzaba en el día 50 hasta completar una dosis de 60 Gy. Con un seguimiento de 34 meses, se encontró una diferencia estadísti-

camente significativa en supervivencia a favor del grupo de tratamiento combinado (medianas de 13.8 frente a 9.7 y supervivencia a tres años 23% frente a 11%).

Este es el primer estudio que comparó RT sola frente a tratamiento con QT neoadyuvante seguida de RT. Sus resultados fueron corroborados en otros estudios¹⁻³ de forma que hoy en día no hay duda de que el tratamiento combinado es el estándar y así se recoge en los meta-análisis y en las guías terapéuticas⁴⁻⁷.

Las actuales controversias se centran en las ventajas del tratamiento concurrente frente al secuencial con QT/RT⁸⁻¹⁰, la elección de fármacos para tratamientos combinados y la mejor secuencia de administración.

1. Sause WT, Scott C, Taylor S et al: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205
2. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417-423.
3. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al: Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-530.
4. Pfister D, Johnson D, Azzoli C et al. American Society Of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353
5. Ettinger DS, Cox JD, Ginsberg RJ et al. NCCN non small cell lung cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1996; 10: (suppl) 81-111
6. Pritchard RS, Anthony SP: Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non small cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Inter Med* 1996; 125: 723-729.
7. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909
8. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
9. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group 9410. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22:621 (#2499).
10. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized Phase III Trial of Sequential Chemoradiotherapy Compared With Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005 ;23 :5910-5917

Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications.

Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-9.

ABSTRACT

PURPOSE:

Patients who suffer from non-small-cell lung cancer (NSCLC) with ipsilateral mediastinal lymph node involvement (N2) belong to a heterogeneous subgroup of patients. We analyzed the prognosis of patients with resected N2 NSCLC to propose homogeneous patient subgroups.

METHODS

The present study comprised 702 consecutive patients from six French centers who underwent surgical resection of N2 NSCLC. Initially, two groups of patients were defined: patients with clinical N2 (cN2) and those with minimal N2 (mN2) disease were patients in whom N2 disease was and was not detected preoperatively at computed tomographic scan, respectively.

RESULTS

The median duration of follow-up was 52 months (range, 18 to 120 months). A multivariate analysis using Cox regression identified four negative prognostic factors, namely, cN2 status ($P < .0001$), involvement of multiple lymph node levels (L2+; $P < .0001$), pT3 to T4 stage ($P < .0001$), and no preoperative chemotherapy ($P < .01$). For patients treated with primary surgery, 5-year survival rates were as follows: mN2, one level involved (mN2L1, $n = 244$): 34%; mN2, multiple level involvement (mN2L2+, $n = 78$):

11%; cN2L1 ($n = 118$): 8%; and cN2L2+ ($n = 122$): 3%. When only patients with mN2L1 disease were considered, the site of lymph node involvement according to the American Thoracic Society numbering system had no prognostic significance ($P = .14$). Preoperative chemotherapy was associated with a better prognosis for those with cN2 ($P < .0001$). Five-year survival rates were 18% and 5% for cN2 patients treated with and without preoperative chemotherapy, respectively.

CONCLUSION

This study has identified homogeneous N2 NSCLC prognostic subgroups and suggests different therapeutic approaches according to the subgroup profile.

COMENTARIO

En este estudio se analizan 686 pacientes con estadio IIAN2 confirmado con el objetivo de establecer que factores son pronósticos para supervivencia. Con una mediana de seguimiento de 52 meses, la supervivencia a tres años de toda la serie fue del 27% y la supervivencia libre de enfermedad del 23%.

Los factores pronósticos adversos en el análisis multivariante fueron la presencia de enfermedad N2 clínicamente visible, la afectación N2 a múltiples niveles, que el tumor fuera pT3 ó pT4 y que los pacientes no hubieran recibido QT preoperatoria.

Cuando se analizó sólo el grupo con enfermedad N2 clínicamente visible, los factores pronósticos adversos fueron la presencia de múltiples niveles y la ausencia de QT preoperatoria. Por el contrario, los resultados fueron favorables en los pacientes que obtenían respuesta con la QT y en los que se conseguía downstaging.

A pesar de ser un análisis retrospectivo, en este estudio se observa claramente la heterogeneidad de la afectación N2 que se incluye como un único epígrafe en la actual clasificación TNM. Es por ello que si incluímos poblaciones diferentes en distintos estudios podremos estar llegando a conclusiones que no se deben tanto al tratamiento que analizamos como a la diferente población incluida. En otras palabras, parte de la actual controversia en este estadio guarda relación con la dificultad de homogeneizar grupos de pacientes. Es probable que en un futuro cercano, con el PET irrumpiendo con fuerza en la estadificación de los pacientes sometidos a cirugía y también en la reestadificación de aquellos que hacen tratamiento neoadyuvante, las cosas cambien¹⁻⁴. De momento, la correcta selección de pacientes con estadio III para cada modalidad terapéutica (QT seguida de cirugía, QT/RT seguida de cirugía, QT/RT sola) debe realizarse con las técnicas diagnósticas convencionales (+ PET) y decidida en un Comité de Tumores Multidisciplinario.

1. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL et al. F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung carcinomas: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92: 886-95.
 2. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1285-92.
 3. Mah K, Caldwell CB, Ung YC et al. The impact of (18) FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 339-50
 4. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 235-42.