

## QUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR NO MICROCÍTICO

Ferriols Lisart, F.\*, *Farmacéutico Especialista*; Ferriols Lisart, R.\*\*, *Farmacéutico Especialista*; Magraner Gil, J.\*, *Jefe de Servicio, Farmacéutico Especialista*.

Servicio de Farmacia. \* Hospital Clínico Universitario. \*\* Hospital Dr. Moliner. Valencia.

### Palabras clave:

Cáncer de pulmón no microcítico. Tratamiento. Quimioterapia. Supervivencia.

### Resumen:

El carcinoma broncopulmonar es la primera causa de muerte por cáncer. Aproximadamente el 80% de los tumores pulmonares corresponden a los denominados carcinomas no microcíticos (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma macrocítico).

El tratamiento de elección en esta variedad tumoral lo constituye la cirugía. Sin embargo, sólo en el 25% de los casos diagnosticados la resección quirúrgica es potencialmente curativa. En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica. En estas situaciones, donde la utilidad de la cirugía es limitada, el beneficio derivado de la administración de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante o como tratamiento de soporte en pacientes con enfermedad diseminada está siendo objeto de discusión. El desarrollo de esquemas terapéuticos basados en derivados del platino, así como la incorporación al arsenal terapéutico de nuevos agentes antineoplásicos (paclitaxel, gemcitabina, etc.) han mejorado las expectativas de éxito de la quimioterapia.

En este trabajo se revisa el papel de la quimioterapia y su influencia sobre la supervivencia en el tratamiento de pacientes con carcinoma broncopulmonar no microcítico en los distintos estadios evolutivos de la enfermedad.

### Key words:

Non small cell lung cancer. Treatment. Chemotherapy. Survival.

### Summary:

Lung cancer is the leading cause of death due to malignant tumors. Non small cell lung cancer (adenocarcinoma, epidermoid carcinoma and macrocytic carcinoma) accounts for 80% of all bronchogenic neoplasms. Surgery is the treatment of choice.

However, surgical resection of the tumor is potentially curative in only 25% of the cases. At the time of diagnosis, most patients presented with locally advanced or metastatic disease. In these cases, the usefulness of surgery is limited and the benefits of chemotherapy as adjuvant or neoadjuvant or supportive treatment in patients with disseminated diseases is matter of debate. The expectations of success with the use of chemotherapy can be improved by the optimization of cisplatin-based therapeutic protocols and the development of treatment strategies with new antineoplastic drugs (paclitaxel, gemcitabine, etc.). In the present study, the role of chemotherapy in the treatment of different stages of non-small cell lung cancer and its influence on the patients' survival is reviewed.

*Farm Hosp* 1996; 20: 271-278

La segunda mitad de este siglo se ha caracterizado por un aumento en la prevalencia y mortalidad por cáncer de pulmón en la mayoría de los países industrializados de Europa y América, constituyendo uno de los tumores más frecuentemente diagnosticados.

Desde un punto de vista práctico y en función de su patogenia, histología, evolución, tratamiento y pronóstico el cáncer de pulmón se clasifica en dos grandes variedades: el carcinoma pulmonar microcítico (CPM) y el no microcítico (CPNM). El carcinoma no microcítico o de células no pequeñas está constituido por diferentes tipos histológicos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma anaplásico de células gigantes o macrocítico, representando el 75 y 80% de todos los carcinomas pulmonares primarios diagnosticados. La esperanza de vida en los pacientes con CPNM está

*Correspondencia:* Francisco Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia..

Fecha de recepción: 23-4-1996.

directamente relacionada con la posibilidad de reseca- bilidad quirúrgica del tumor. La cirugía es el único tra- tamiento potencialmente curativo en los estadios inicia- les. No obstante, en el momento inicial del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan la enfermedad en estadios localmente avanzados, con diseminación me- tastásica o en condiciones que dificultan la exéresis tu- moral. Por ello y por la presencia conjunta de otras pa- tologías (alteraciones cardiovasculares o respiratorias severas) sólo un 25% de los CPNM son reseca- bles en el momento del diagnóstico, con una supervivencia del 5-10% a los cinco años del diagnóstico.

Las posibilidades terapéuticas y probabilidades de éxito dependerán en gran medida del estadio evolutivo del cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico. El estadiaje del CPNM está basado en el sistema TNM (Tabla 1) (1).

La incorporación de la quimioterapia y la radioterapia al tratamiento de estos pacientes han creado nuevas perspectivas terapéuticas, no tanto con el objetivo de alcanzar mayores supervivencias, sino en conseguir una mejor calidad de vida de los enfermos. Así pues, en los últimos años se han producido avances importantes en

el conocimiento de la fisiopatología y biología del cán- cer de pulmón que, junto con el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos, han contribuido a replantearse los esquemas terapéuticos en los pacientes con CPNM.

En este estudio se revisa el papel que desempeña la quimioterapia en pacientes con CPNM, tanto como complemento de la cirugía o radioterapia como en pa- cientes con metástasis.

## QUIMIOTERAPIA EN TUMORES RESECABLES

La administración de quimioterapia en tumores localizados o localmente avanzados (estadios I-IIIa) surge como consecuencia del elevado índice de recidivas y mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía con CPNM.

### Quimioterapia adyuvante

Consiste en administrar la quimioterapia tras el trata- miento local (cirugía) con la finalidad de eliminar las posibles micrometástasis existentes.

El Lung Cancer Study Group valoró el beneficio de- rivado de la utilización de quimioterapia adyuvante ba- sada en la administración de ciclofosfamida/doxorubi- cina/cisplatino (régimen CAP) en 269 pacientes con es- tadio I y tumor completamente reseca- do. No observaron diferencias significativas en la supervivencia a los cin- co años (2). No obstante, Niiranen et al. utilizando el mismo esquema de tratamiento en pacientes T1-3, no detectan diferencias superiores al 10% en la supervi- vencia a los cinco y diez años (3). Igualmente cuando se comparó la quimioterapia adyuvante CAP con la ad- ministración de inmunoterapia (bacilo de Calmette- Guérin/levamisol) tras la resección completa del tumor en pacientes con estadios II y IIIa las diferencias en la supervivencia a los cinco años fue superior al 10% (4).

La inclusión de carboplatino en sustitución del cispla- tino se asocia a una menor toxicidad, pero no afecta de forma significativa la efectividad del tratamiento (5, 6).

Actualmente, los esquemas constituidos por combi- naciones de etopósido/derivados del platino o deriva- dos de la vinca/derivados del platino son los más em- pleados y se consideran equivalentes tanto en efectivi- dad como en toxicidad (7).

El moderado aumento de la supervivencia alcanzado con la utilización de quimioterapia adyuvante en tumo- res localizados o localmente avanzados ha hecho que su administración no se realice de forma rutinaria en to- dos los pacientes, planteándose cuestiones éticas de di- fícil respuesta.

### Quimioterapia neoadyuvante

Este término designa aquella estrategia terapéutica en la que la quimioterapia se utiliza de forma precoz, como actuación inicial, previamente al tratamiento lo- cal del tumor con objeto de reducir el volumen tumoral para facilitar actuaciones posteriores.

**Tabla 1. Clasificación del carcinoma broncopulmonar y reseca- bilidad**

Estadio	Categoría TNM	Resecabilidad
Carcinoma oculto	TX	
0	T1S	
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0	Resecable
II	T1 N1 M0 T2 N1 M0	Resecable
IIIa	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T1-3 N2 M0	Potencialmente reseca- ble
IIIB	Cualquier T N3 M0 T4 cualquier N M0	Irreseca- ble
IV	Cualquier T, cualquier N M1	Diseminado

TX: Tumor fundado por la presencia de células malignas en las secreciones broncopulmonares, pero no visualizado radiológicamente o broncoscópica- mente, o cualquier tumor que no puede ser evaluado. T0: Sin evidencia de tu- mor primario. T1S: Tumor «in situ». T1: Tumor menor de 3 cm de diámetro sin evidencia de invasión proximal aun bronquio lobar. T2: Tumor mayor de 3 cm de diámetro de cualquier tamaño con alguna de las siguientes caracterís- ticas: invasión de pleura visceral, atelectasia que afecte a menos de un pul- món o extensión más proximal del tumor se encuentra a más de 2 cm de la ca- rina. T3: Tumor de cualquier tamaño con alguna de las siguientes caracterís- ticas: invasión directa de la pared torácica, afectación del diafragma, pleura mediastínica o pericardio, eatelectasia que afecta a un pulmón completo o tu- mor en bronquio principal en los 2 cm cercanos a la carina, pero sin invasión de la misma. T4: Tumor con algunas de las siguientes características: invasión del mediastino, invasión del corazón o grandes vasos, invasión de tráquea o esófago, invasión del cuerpo vertebral o carina, presencia de derrame pleural (siempre que éste no sea producido por el tumor. N0: No existe presencia de metástasis en ganglios regionales. N1: Metástasis en nódulos hiliares ipsilate- rales. N2: Metástasis en nódulos mediastínicos o carinales ipsilaterales. N3: Metástasis en nódulos hiliares o mediastínicos contralaterales o nódulos su- praclaviculares ipsilaterales o contralaterales. M0: Ausencia de metástasis a distancia. M1: Presencia de metástasis a distancia.

Entre las ventajas que ofrece la quimioterapia neoadyuvante son las siguientes (8-10):

1. Favorecer una mejor distribución de los fármacos a las células tumorales por mantenerse la vascularización intacta.
2. Aumento del porcentaje de resecciones completas.
3. Disminución del riesgo de siembra tumoral durante el acto quirúrgico.
4. Disminución de la incidencia de afectación de los márgenes de resección.
5. Permite realizar resecciones más conservadoras.
6. Reducción de la masa tumoral y conversión de tumores potencialmente irresecables en resecables.

Entre los riesgos que conlleva encontramos (11):

1. Retraso de la cirugía.
2. Posible aumento de la morbilidad durante la cirugía.
3. Riesgo de progresión tumoral durante el tratamiento con quimioterapia, transformando en inoperables casos que eran resecables.
4. Toxicidad y mortalidad por quimioterapia.

Son candidatos a quimioterapia neoadyuvante los pacientes con estadio IIIa y en los casos N2. En pacientes con enfermedad limitada a un hemitórax y afectación ganglionar se obtienen respuestas superiores al 50% (12).

Martini et al. evaluaron la administración de cisplatino/mitomicina/vindesina previa a la cirugía en 41 pacientes con enfermedad N2, observando un 73% de respuestas objetivas y una supervivencia a los tres años del 30%, reduciéndose a un 15-20% a los cinco años (13). Del mismo modo, otros estudios realizados con el mismo régimen de quimioterapia ofrecen respuestas similares, próximas al 70% (14, 15). No obstante, Takifuji et al. obtienen una respuesta global del 38%, resecabilidad completa en el 76% de los casos y supervivencia del 44% a los tres años para pacientes N2 con este mismo esquema de quimioterapia. A pesar de la menor respuesta global obtenida en este estudio, es significativamente superior a la encontrada en sus controles históricos (18%), así como un incremento en la supervivencia a los tres años del 35% (16). La resecabilidad tumoral fue superior al 60% en los estudios previamente citados, cuando no suele ser superior al 20% en las series quirúrgicas.

El grupo de Pujol et al. realizó un estudio sobre 33 pacientes en estadio IIIa con un esquema de quimioterapia neoadyuvante diferente (cisplatino/ifosfamida/etopósido). Obtuvieron un 70% de respuesta global y un 55% de resecabilidad. Sin embargo, la toxicidad hematológica fue muy elevada (77%) (17).

Roth et al. estudiaron 60 pacientes a los que se les sometió de forma aleatoria a cirugía o a tres ciclos de quimioterapia. La respuesta en el grupo con quimioterapia fue del 35%, pero la mediana de supervivencia para este grupo fue de sesenta y cuatro meses frente a los once del otro grupo (18). Rosell et al. realizaron otro de estudio aleatorio controlado en pacientes en estadio IIIa, encontrando diferencias muy significativas en la supervivencia e intervalo libre de enfermedad en el grupo tratado con quimioterapia (19).

El Southwest Oncology Group (SWOG) comparó los distintos esquemas de quimioterapia neoadyuvante jun-

to con radioterapia. Los mejores resultados se obtienen con la combinación etopósido/cisplatino/radioterapia respecto a los esquemas constituidos por CAP/radioterapia, 5-FU/cisplatino/radioterapia (20-22).

La utilización conjunta de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante ha sido evaluada en diferentes ensayos. La **Tabla 2** muestra una compilación de los resultados de estos estudios en fase II (23). La radioterapia no parece mejorar los resultados de la quimioterapia sola. Las principales diferencias aparecen en el porcentaje de resecciones quirúrgicas y pueden ser atribuidas a las diferencias existentes en la selección de los pacientes o criterios quirúrgicos.

Una visión optimista de los resultados de los diferentes ensayos muestran una supervivencia que oscila entre el 15 al 30% a los cinco años. Aunque estas frecuencias parecen indicar una respuesta mucho mejor respecto a la utilización exclusiva de quimioterapia o radioterapia, los trabajos realizados con quimioterapia neoadyuvante se han realizado con pacientes en estadio III, pero con factores pronósticos muy favorables, en series pequeñas de pacientes y sus conclusiones deben ser asumidas con cierta precaución (24).

Los esquemas quimioterapia neoadyuvante más utilizados se basan en la poliquimioterapia con cisplatino (25).

1. Combinaciones tipo MVP (mitomicina/vindesina/cisplatino).
2. Combinación tipo CAP (cisplatino/adriamicina/ciclofosfamida).
3. Combinaciones de cisplatino y perfusión continua de 5-fluoruracilo con o sin etopósido.

Ningún régimen de quimioterapia único, ni quimioterapia más radioterapia, han demostrado una significativa superioridad con respecto a la respuesta ofrecida por la quimioterapia neoadyuvante.

## QUIMIOTERAPIA EN TUMORES NO RESECABLES

En la mayoría de los pacientes con tumores no resecables, la respuesta obtenida con quimioterapia es par-

**Tabla 2. Estudios en fase II sobre quimioterapia neoadyuvante, basada en cisplatino, con o sin radioterapia en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico**

	Quimioterapia	Quimioterapia + radioterapia
Número de ensayos .....	7	12
Número de pacientes .....	264	489
Respuesta (%) .....	69	65
Resección completa (%) .	53	45
Mortalidad quirúrgica (%) .	8,6	No hay datos
Supervivencia media (meses) .....	9-22	6-34
Supervivencia a los cinco años (%) .....	15 (5)*	30 (5)*

\* Número de estudios donde se indica la supervivencia a los cinco años.

cial; únicamente se ha observado respuesta completa entre el 10-15% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada en el tórax (IIIb) y en menos del 5% en pacientes con metástasis sistémicas. Además, la ganancia que conlleva la administración de la quimioterapia en la supervivencia final de los pacientes es escasa. El objetivo de la administración de la quimioterapia en estadios localmente avanzados no se debe reducir únicamente a lograr una mayor supervivencia, sino a la curación del paciente (regresión tumoral) (26).

**Tumores localmente avanzados**

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con CPNM presentan en el momento del diagnóstico enfermedad limitada al tórax (IIIb), no apta a cirugía por extensión de la enfermedad a nódulos mediastínicos homolaterales, supraclaviculares o escalenos (N3). En estos casos el tratamiento de elección consiste en radioterapia, produciéndose una regresión objetiva del tumor en la mayoría de los pacientes, aunque con un bajo índice de curaciones. La supervivencia a los cinco años es inferior al 10%. No obstante, distintos estudios han señalado el papel que una quimioterapia agresiva, combinada con la radioterapia, puede ejercer sobre la supervivencia de estos pacientes (27).

La quimioterapia puede actuar como sensibilizante para la radioterapia posterior. Se ha observado una mayor efectividad de la radioterapia en tumores previamente sensibilizados y reducidos mediante quimioterapia. Así pues, Dillman et al. administraron de forma aleatoria, y previamente a la radioterapia, cisplatino/vinblastina en 77 pacientes y radioterapia sola en otros 79. La mediana de la supervivencia aumentó de forma significativa (14 vs diez meses) en el primer grupo, así como la supervivencia a los cinco años (19 vs 7%) (28). Posteriormente, Le Chevalier et al. observaron igualmente un aumento de la supervivencia a los tres años del 8% (4 vs 12%), aunque la variación de la mediana de la supervivencia no fue significativa (dos meses). El régimen de quimioterapia empleado en este último ensayo fue diferente, estando éste compuesto por vindesina/ciclofosfamida/cisplatino/ lomustina (29). No obstante, no es posible obtener conclusiones definitivas sobre las ventajas de la utilización de quimioterapia junto con radioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada, pues otros estudios realizados no encuentran diferencias significativas en la supervivencia a los tres y cinco años con la administración de radioterapia (30, 31).

En un estudio realizado por el Cancer and Leukemia Group se administró a un grupo de pacientes dos ciclos de vinblastina/cisplatino previamente a la radioterapia, observándose un incremento significativo en la supervivencia en el grupo que había recibido tanto radioterapia como quimioterapia. Sin embargo, el incremento observado fue mayor en la supervivencia a largo plazo que en la mediana de la supervivencia (32). La EORTC obtuvo unos resultados similares, pero en este estudio se observó que la administración concurrente de cisplatino y radioterapia reducían el número de fracasos locales pero no tenían influencia sobre las metástasis distantes. Sause et al. observaron una ligera mejoría en las

tasas de supervivencia en el grupo de pacientes al que se administró quimioterapia más radioterapia frente al grupo que recibió únicamente radioterapia (13,8 vs 11,4 meses; 32 vs 19%), pero no se han comprobado beneficios en la supervivencia a largo tiempo (33).

No se conoce con exactitud la secuencia óptima de administración de la quimioterapia más radioterapia, pero la administración conjunta de ambos tratamientos ofrece todas las ventajas que conlleva su administración en fases menos avanzadas del tumor, junto con el efecto sinérgico que se produce entre ambos tratamientos, produciendo un mejor control local de la enfermedad. Probablemente, la administración diaria concurrente de radioterapia y quimioterapia ejerza un mejor control local, mientras que la administración de una quimioterapia agresiva de forma previa o posterior a la radioterapia ejerza un mejor control de las metástasis distales (33).

El cisplatino es actualmente el principal agente en la mayoría de los esquemas terapéuticos. En la [Tabla 3](#) recogemos los principales esquemas basados en cisplatino con sus tasas de respuesta. Recientemente con la in-

**Tabla 3. Esquemas farmacoterapéuticos que contienen cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no micocítico**

Esquema	Dosis	Respuesta (%)	Referencia
CAP		15-25	5
Ciclosporina .....	500 mg/m <sup>2</sup> × 1		
Doxorrubicina .....	50 mg/m <sup>2</sup> × 1		
Cisplatino .....	50 mg/m <sup>2</sup> × 1		
BEP		20-40	26
Bleomicina .....	25 mg/m <sup>2</sup> /d × 3		
Etopósido .....	100 mg/m <sup>2</sup> /d × 3		
Cisplatino .....	25 mg/m <sup>2</sup> /d × 3		
PV		15-30	5
Cisplatino .....	120 mg/m <sup>2</sup> × 1		
Vinblastina o vindesina .....	6 mg/m <sup>2</sup> × 2 3 mg/m <sup>2</sup> × 2		
MVP		30-60	7
Mitomicina .....	8-10 mg/m <sup>2</sup> × 1		
Vinblastina o vindesina .....	6 mg/m <sup>2</sup> × 1 3 mg/m <sup>2</sup> × 1		
Cisplatino.....	80-120 mg/m <sup>2</sup> × 1		
EP		20-30	7
Etopósido .....	80-100 mg/m <sup>2</sup> × 3		
Cisplatino .....	80-100 mg/m <sup>2</sup> × 3		
FCV		15-25	26
5-FU .....	30 mg/kg/d × 3		
Cisplatino .....	100 mg/m <sup>2</sup> /d × 1		
Vinblastina .....	3 mg/m <sup>2</sup> × 3		
CE		10-30	23
Carboplatino .....	300-375 mg/m <sup>2</sup> × 1		
Etopósido .....	100-120 mg/m <sup>2</sup> × 3		

**Tabla 4. Esquemas farmacoterapéuticos que contienen ifosfamida en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (27)**

	Dosis	Respuesta (%)
IM		25-30
Ifosfamida .....	1,5 g/m <sup>2</sup> /d × 5	
Mitomicina .....	1,2 mg/m <sup>2</sup> /d × 5	
IE		27
Ifosfamida .....	2 g/m <sup>2</sup> /d × 5	
Etopósido .....	120 mg/m <sup>2</sup> /d × 3	
IP		18-35
Ifosfamida .....	2 g/m <sup>2</sup> /d × 5	
Cisplatino .....	75 mg/m <sup>2</sup> × 1	
MIP		35-50
Mitomicina .....	6 mg/m <sup>2</sup> × 1	
Ifosfamida .....	3 g/m <sup>2</sup> × 1	
Cisplatino .....	50 mg/m <sup>2</sup> × 1	
ICE		43
Ifosfamida .....	1.500 mg/m <sup>2</sup> /d × 3	
Carboplatino ..	300-350 mg/m <sup>2</sup> × 1	
Etopósido .....	60-100 mg/m <sup>2</sup> /d × 2	
ICE		25-40
Ifosfamida .....	4 g/m <sup>2</sup> × 1	
Cisplatino .....	25 mg/m <sup>2</sup> /d × 3	
Etopósido .....	100 mg/m <sup>2</sup> /d × 3	
PIE		25-40
Cisplatino .....	200 mg/m <sup>2</sup> /d × 3	
Ifosfamida .....	1,8 g/m <sup>2</sup> /d × 3	
Etopósido .....	80 mg/m <sup>2</sup> /d × 3	

corporación de la ifosfamida a los protocolos farmacoterapéuticos se ha observado la obtención de tasas de respuesta más elevadas (Tabla 4).

El Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (NSCLCC) analizó los resultados obtenidos en 22 ensayos aleatorios (3.033 pacientes) comparando la quimioterapia más radioterapia vs radioterapia sola en tumores localmente avanzados, integrando los resultados obtenidos mediante metaanálisis. Los resultados mostraron un beneficio significativo de la utilización de la quimioterapia, con un incremento de la supervivencia del 3 y del 2% a los dos y cinco años, respectivamente. No obstante, cuando se observan los resultados en función del esquema de quimioterapia empleado no se aprecian ventajas en la administración de quimioterapia basada en agentes alquilantes o con la combinación alcaloides de la vinca/etopósido. Los ensayos que utilizan quimioterapia basada en el cisplatino muestran diferencias significativas en la supervivencia alcanzada a los dos y cinco años (4 y 2%) (34).

#### Tumores con metástasis a distancia (estadio IV)

La actividad de los fármacos antineoplásicos en pacientes con CPNM metastásico no supera el 25%, con-

siguiendo rara vez una remisión completa del tumor y sólo un 10-20% de respuesta parcial (23).

En la enfermedad diseminada extratorácicamente (estadio IV) el objetivo de la quimioterapia es paliativo, intentando mejorar la sintomatología provocada por el tumor y por tanto la calidad de vida del paciente. Un aumento de la supervivencia no debería acompañarse de una elevada incidencia de toxicidad que podría afectar la calidad de vida experimentada.

La remisión tumoral en estos pacientes no se encuentra asociada a un incremento de la supervivencia. Esta conclusión queda ilustrada en el estudio realizado por la ECOG, donde se comparó la administración de carboplatino frente al esquema MVP. El carboplatino se asoció con una incidencia del 9% de respuestas objetivas, siendo la mediana de supervivencia de 7,3 meses. En el otro grupo se observó un intervalo de respuestas objetivas superior (20%), pero con la mediana de la supervivencia fue de 5,2 meses (35). Estos resultados han sido posteriormente confirmados en otros estudios (36).

Souquet et al. realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorios para determinar las posibles diferencias de supervivencia derivadas de la utilización de poliquimioterapia *versus* tratamiento de soporte. Incluyeron siete estudios con un total de 706 pacientes. Observaron reducciones significativas en la mortalidad a los tres, seis y nueve meses. Los autores consideran que esta diferencia en la tasa de mortalidad se reduce a los nueve ( $p < 0,02$ ), doce ( $p = 0,03$ ) y dieciocho ( $p = 0,15$ ) meses, desapareciendo su significación estadística, que en este estudio se sitúa en valores de  $p < 0,01$  (37).

En otro metaanálisis realizado por el grupo NSCLCC y donde se incluyeron además de los ensayos utilizados por Souquet et al. otros cuatro ensayos (1.190 pacientes), se observó igualmente una mayor supervivencia con la utilización de poliquimioterapia. Estas diferencias no fueron detectables cuando se analizaron de forma independiente los ensayos que utilizaron agentes alquilantes o combinaciones de alcaloides de la vinca/etopósido. Los esquemas basados en cisplatino mostraron un aumento de la supervivencia del 10% en el primer año y un incremento de la mediana de la supervivencia de mes y medio (39). Otros metaanálisis han sido realizados por distintos autores, pero en todos ellos se observa una reducción de la mortalidad entre los tres y seis meses (38, 39).

Esta reducción está asociada con una mejora en la calidad de vida de los pacientes al considerar el impacto de la quimioterapia en el alivio de los síntomas causados por el tumor (tos, disnea, hemoptisis, dolor, etc.). En un estudio realizado por Hardy et al. con la finalidad de establecer el efecto de la quimioterapia (VMP) sobre la sintomatología de origen cancerosa observan la desaparición completa o reducción significativa de al menos uno de los síntomas relacionados con el proceso tumoral en el 75% de los pacientes tratados, incluso con tasas de respuesta objetiva del 27% (40).

El limitado beneficio de la utilización de poliquimioterapia junto con el elevado coste farmacológico asociado a su empleo ha hecho que en una época donde los recursos son limitados adquieran mayor importancia los estudios coste-efectividad.

Con esta finalidad Jaakkimainen et al. realizaron un estudio coste-efectividad comparando la quimioterapia frente a los cuidados paliativos o tratamiento de soporte. La administración de quimioterapia mostró ser coste-efectiva debido a una reducción de la estancia hospitalaria en estos pacientes (41).

**NUEVOS ANTINEOPLASICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CPNM**

Los principales inconvenientes para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón son la elevada velocidad de proliferación del tumor y la escasa efectividad de los actuales esquemas terapéuticos. Actualmente se están evaluando una serie de nuevos fármacos que podrían suponer un avance importante en el tratamiento del cáncer de pulmón por el alto porcentaje de respuesta observada frente a los agentes clásicos (Tabla 5).

Entre estos nuevos fármacos antineoplásicos encontramos:

1. **Irinotecán (CPT-11).** Es un derivado semisintético de la captotecina que actúa inhibiendo la topoisomerasa I (42). En estudios realizados en fase I se ha observado como efecto dosis-limitante la aparición de leucopenia y diarrea. Se ha observado un grado de respuesta del 30% en 83 pacientes previamente no tratados. Cuando se asocia con cisplatino la respuesta se eleva al 54%. La mediana de la duración de la respuesta es de quince semanas y la mediana de la supervivencia de cuarenta y dos semanas (43). A pesar de los prometedores resultados obtenidos, son necesarios más estudios que confirmen estos datos, ya sea como agente único o formando parte de diferentes esquemas terapéuticos.

2. **Gemcitabina.** Es un análogo de la deoxicitidina con una amplia actividad antitumoral «in vitro». En estudios en fase I se ha comprobado que la dosis-limitante viene determinada por la aparición de una moderada mielosupresión y hepatotoxicidad reversible. En un estudio realizado sobre 161 pacientes con adenocarcinoma y carcinoma epidermoide se observó una respuesta en el 19,4% de los pacientes, apareciendo solamente en el 5,3% de los pacientes neutropenia grado 3 y 4 (44). Otros estudios han mostrado también respuestas globales próximas al 20%. Estos resultados sugieren que la gemcitabina podría ser un fármaco ideal para incorporarlo a esquemas terapéuticos compuestos por agentes con mayor poder mielotóxico.

3. **Vinorelbina.** Es un derivado semisintético de los alcaloides de la vinca, que presenta menor neurotoxicidad que sus análogos. Se han observado rangos de respuesta de alrededor del 33% y se ha desarrollado tanto en formulación oral como intravenosa. La mediana de supervivencia es de, aproximadamente, treinta semanas. La respuesta obtenida en poliquimioterapia basada en cisplatino puede aumentar hasta un 55%. La aparición de neutropenia limita la dosis administrada, siendo necesaria la modificación de la dosis cuando se administra en poliquimioterapia (42).

4. **Taxanos.** Pertenecen a un nuevo grupo de agentes citostáticos que ejercen su actividad al inducir la excesiva polimerización de la tubulina. Interfieren la división normal, bloqueando las células en la fase M del ciclo celular. Tanto el paclitaxel como el docetaxel han mostrado un grado de respuesta superior al 20% cuando se administran como agente único en pacientes no tratados previamente. Las diferencias obtenidas en la supervivencia a los dos años (18 y 30%) son equivalentes e incluso superiores a las obtenidas en basada en cisplatino. Actualmente se están estudiando en combinación con otros agentes antineoplásicos como el cisplatino e ifosfamida o en combinación con radioterapia (42, 45).

5. **Edatrexate.** Es un nuevo agente antifólico hidrosoluble que alcanza concentraciones intracelulares superiores al metotrexato. La mucositis fue el principal efecto dosis-limitante observado en los ensayos realizados en fase I. En diferentes estudios en fase II se han observado un grado de respuesta entre el 11-30% en pacientes previamente no tratados. No se dispone de datos de supervivencia. La sinergia «in vitro» del edatrexato con el cisplatino y el paclitaxel, así como su diferente perfil de toxicidad y posibilidad de administrarse de forma ambulatoria hacen estas combinaciones realmente interesantes (42).

6. **Fotemustina.** Es una nueva nitrosourea evaluada en diferentes estudios en fase II. Se observó un grado de respuesta de casi el 21% en pacientes previamente tratados. Sin embargo, en un estudio posterior en pacientes no tratados únicamente se verificó respuestas en el 13,5%. Como sucede con las otras nitrosoureas, los principales efectos adversos observados fueron la trombocitopenia y neutropenia. Son necesarios nuevos estudios en fase III para determinar el futuro papel que pueda ejercer la fotemustina en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico (7, 43).

**Tabla 5. Fármacos antineoplásicos con actividad en el cáncer pulmonar no microcítico**

Frecuencia de respuesta > 15%	Frecuencia de respuesta < 15%	Nuevos agentes en estudio
Cisplatino .....	Carboplatino	Irinotecan (30%)
Epirrubicina (altas dosis) .....	Ciclofosfamida	Edatrexate (11-32%)
Ifosfamida .....	Doxorrubicina	Vinorelbina (33%)
Mitomicina .....	Etopósido	Fotesmustina (21%)
Vinblastina .....	5-FU	Gemcitabina (20%)
	MTX	Taxanos (> 20%)

**CONCLUSION**

La adición de la quimioterapia en el tratamiento del CPNM ejerce, indudablemente, un efecto biológico sobre el desarrollo tumoral. No obstante, la magnitud de los beneficios derivados de la administración de fármacos antineoplásicos es modesta en términos de supervivencia o tasas de curación. Sin embargo, debido a la elevada incidencia de pacientes con CPNM esta pequeña mejoría puede ser significativa e importante.

En pacientes con enfermedad en estadios iniciales (enfermedad localizada) la adición de quimioterapia o quimioterapia más radioterapia a la cirugía no aporta ventajas significativas, pues la cirugía consigue un grado

**Tabla 6. Criterios para la selección de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico candidatos a quimioterapia**

Buen estado físico ( <i>performance status</i> ).
Jóvenes.
Sin contraindicaciones médicas.
Enfermedad medible o evaluable.
El paciente desea recibir el tratamiento.
Pacientes que comprendan los beneficios y toxicidad esperados.
Pacientes que quieran participar en ensayos clínicos.

satisfactorio de resección tumoral y la existencia de micrometástasis, sobre las que sería efectiva la quimioterapia, es baja. La justificación para la inclusión de pautas de quimioterapia debe basarse en un aumento de la supervivencia derivado del incremento en la proporción de pacientes curados. Una escasa prolongación de la supervivencia no es razón suficiente para justificar el empleo de quimioterapia en todos los pacientes, sino viene acompañado de un aumento en las tasas de respuesta.

En pacientes con enfermedad diseminada el objetivo principal de la quimioterapia no debe ser la búsqueda de la curación del paciente, sino la paliación de la sintomatología tumoral y la prolongación de la supervivencia del paciente sin compromiso de su calidad de vida. Los beneficios de la adición de quimioterapia a la radioterapia o al tratamiento de soporte siguen siendo escasos, aunque más evidentes que los obtenidos en el tratamiento del carcinoma localizado. Menos del 50% de los pacientes con CPNM avanzado van a obtener una respuesta positiva tras la administración de la quimioterapia, por ello es necesario una adecuada selección de los pacientes candidatos a quimioterapia en función de unos criterios previamente establecidos (Tabla 6).

Solamente se observa una reducción en los beneficios derivados del empleo de la quimioterapia en los estudios realizados en los años setenta con la utilización de agentes alquilantes. En estos casos la efectividad de la quimioterapia es más controvertida tanto en los estadios iniciales como en los más avanzados de la enfermedad y sobre todo en la quimioterapia adyuvante (34).

Debemos esperar que con el desarrollo de nuevos fármacos con mayores índices de respuesta en pacientes con enfermedad avanzada aumente también el porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mountain C F. *A new international staging system for lung cancer*. Chest 1986; 89 (Supl): 225-33.
2. Feld R, Rubinstein L, Thomas P A, et al. *Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in patients with completely resected stage I non small cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 299-306.
3. Niiraneu A, Niitamo-Korhomen S, Kowri M, et al. *Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small cell lung cancer. A randomized study*. J Clin Oncol 1992; 10: 1927-32.
4. Holmes E C, Gail M. *Lung Cancer Study Group. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large undifferentiated carcinoma*. J Clin Oncol 1986; 2: 410-5.
5. Comis R L. *Carboplatin in the treatment of non small cell lung cancer: A review*. Oncology 1993; 50 (Supl): 37-41.
6. Klastersky J, Sculier J P, Lacroix H, et al. *A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non small cell lung cancer*. European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. J Clin Oncol 1990; 8: 1556-62.
7. Bunn P A. *The treatment of non small cell lung cancer: Current perspectives and controversies, futures directions*. Semin Oncol 1994; 21 (3 Supl 6): 49-59.
8. Rosell R, Abad A, Moreno Y, Barnadas A, Carles J, Fernández C. *A randomized study of two incidence plus cisplatin containing regimens with the addition of mitomycin C or ifosfamide in patients with advanced non small cell lung cancer*. Cancer 1990; 65: 1692-9.
9. Rose L J. *Neoadjuvant therapy of non small cell lung cancer*. Semin Oncol 1991; 18: 536-42.
10. Strauss G M, Langer M P, Elías A D, Skarin A T, Sugarbaker D J. *Multimodality treatment of stage IIIa non small cell lung cancer: A critical review of the literature and strategies for future research*. J Clin Oncol 1992; 10: 829-38.
11. Gralla R J. *Multi modality therapy for stage III non small cell lung cancer*. En: Am Soc Clin Oncol. Educational Booklet. San Francisco, 1989; 2: 27-31.
12. Sepherd F. *Future directions in the treatment of non small cell lung cancer*. Semin Oncol 1994; 21 (3 Supl 4): 48-62.
13. Martini N, Kris M G, Gralla R J, et al. *The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2M0)*. Ann Thorac Surg 1988; 45: 370-9.
14. Burkes R L, Ginsbeg R J, Sepherd F A, et al. *Induction chemotherapy with mitomycin C, vindesine and cisplatin for stage III unresectable non small cell lung cancer: Results of the Toronto phase II trial*. J Clin Oncol 1992; 10: 580-6.
15. Nishiwaki Y, Kodoma T, Nishiyama H, Matsuyama T. *Preliminary report of neoadjuvant chemotherapy for stage III N2 disease on non small cell lung cancer*. Lung Cancer 1988; 4 (Supl): 165.
16. Takifuji N, Fukuoka M, Ysumitsu T, Yamamoto N, Furuse K, Mori T. *Neoadjuvant chemotherapy in stage IIIA N2 non small cell lung cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 1045.
17. Pujol J L, Rossi J F, Le Chevalier T, et al. *Pilot study of neoadjuvant ifosfamide, cisplatin and etoposide in locally advanced non small cell lung cancer*. Eur J Cancer 1990; 26: 798-801.
18. Roth J A, Fossella F, Komaki R. *A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone resectable stage IIIA non small cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-80.
19. Rosell R, Moreno Y, Maestre J. *Cyclophosphamide and ifosfamide combination neoadjuvant chemotherapy for locally advanced non small cell lung cancer. A meta analytic review*. J Surg Oncol 1990; 45: 124-30.

20. Rusch V, Albain K, Crowley J, et al. *Surgical resection of stage IIIA and IIIB non small cell lung cancer after intensived preoperative chemotherapy: A Southwest Oncology Group study.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 97-106.
21. Eagan R T, Ruud C, Lee R E, et al. *Pilot study of induction therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III M0 non small cell lung cancer.* *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 895-900.
22. Weiden P, Piantadosi S. *Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluoruracil) and radiation therapy in stage III non small cell lung cancer: A phase II study of the Lung Cancer Study Group.* *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 266-72.
23. Bunn P A. *The role of systemic chemotherapy in non small cell lung cancer.* En: Bunn P A, Jr, editor. *Current topics in lung cancer.* New York: Springer-Verlag, 1991: 33-46.
24. Albain K S. *Induction therapy followed by definitive local control for stage III non small cell lung cancer. A review, with a focus on recent trimodality trials.* *Chest* 1993; 103: 435-505.
25. Skarin A, Jochelson M, Dheldon T. *Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non small cell lung cancer: Long term follow up in 41 patients.* *J Surg Oncol* 1989; 40: 266-74.
26. Sepherd F A. *Treatment of advanced non small cell lung cancer.* *Semin Oncol* 1994; 21 (4 Supl 7): 7-18.
27. Rosell R. *Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de pulmón.* *Med Clíin* 1990; 94: 299-301.
28. Dillman R O, Seagren S L, Proper K J, et al. *A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 1990; 323: 940-5.
29. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M. *Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non small cell lung cancer.* *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 58.
30. Mattson K, Holsti L R, Holsti P, et al. *Inoperable non small cell lung cancer: Radiation with or without chemotherapy.* *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 477-82.
31. Morton R F, Jett J R, McGinnis W L. *Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non small cell lung cancer.* *Ann Intern Med* 1991; 115: 681-6.
32. Dillman R O, Seagren S L, Herndon J, et al. *Randomized trial of induction chemotherapy plus radiation therapy versus RT alone in stage III non small cell lung cancer (NSCLC): Five year follow up of CALGB 84-33.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 329 (abstract).
33. Sause W, Scott C, Taylor S, et al. *RTOG 8808, ECOG 4588. Preliminary analysis of phase III trial in regionally advanced unresectable non small cell lung cancer.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 325 (abstract).
34. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in non small cell lung cancer: A meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials.* *BMJ* 1995; 311: 899-909.
35. Bonomi P D, Finkelstein D M, Ruckdeschel J C, et al. *Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non small cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group.* *J Clin Oncol* 1989; 7: 1602-13.
36. Luedke D W, Einhorn L, Omura G A, et al. *Randomized comparison of two combination regimens versus minimal chemotherapy in non small cell lung cancer: A Southeastern Cancer Study Group Trial.* *J Clin Oncol* 1990; 8: 886-91.
37. Souquet P J, Chauvin F, Boissel P, et al. *Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta analysis.* *Lancet* 1993; 342: 19-21.
38. Grilli R, Oxman D, Julián J M. *Chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: How much benefit is enough?* *J Clin Oncol* 1993; 11: 1866-72.
39. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. *Chemotherapy versus supportive care in advanced non small cell lung cancer.* *Chest* 1994; 106: 861-5.
40. Hardy J R, Noble T, Smith I E. *Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) in advanced non small cell lung cancer.* *Br J Cancer* 1989; 60: 764-6.
41. Jaakkimainen L, Goodwin P J, Pater J. *Counting the cost of cancer chemotherapy in the National Cancer Institute of Canada randomized trial of non small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 1990; 8: 1301-9.
42. Vicent A, Miller M D, James R. *New chemotherapeutic agents for non small cell lung cancer.* *Chest* 1995; 107 (Supl): 306-11.
43. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al. *A phase II study of CPT-11, a new derivate of camptothecin, for previously untreated non small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 1992; 10: 16-20.
44. Abratt R, Bezwoda W, Falkson G, et al. *Efficacy and safety of gemcitabine in non small cell lung cancer. Phase II study results.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 311 (abstract).
46. Murphy W K, Fossella F V, Winn R J, et al. *Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non small cell lung cancer.* *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 384-8.