

## IX REUNIÓN DE CONSENSO EN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: CÁNCER DE PULMÓN. Córdoba, marzo 2006

Isidoro C. Barneto y Enrique Aranda

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

### INTRODUCCIÓN

El pasado 31 de marzo se celebró en Córdoba la IX Reunión de Consenso en Tratamiento Oncológico que en esta ocasión se ocupó del cáncer de pulmón.

Estas reuniones tienen una periodicidad anual, su ámbito de convocatoria es nacional y en ellas se plantean los tratamientos de los tumores de mama, digestivos y de pulmón. Cuentan con los auspicios de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y de la Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC). Tienen lugar en el Palacio de Congresos de Córdoba, antiguo Hospital Mayor de San Sebastián y sede de la primera Facultad de Medicina de Córdoba en el siglo XVII.

Se desarrolla en una jornada de mañana, cada uno de los ponentes realiza una exposición que actualiza el estado del arte en cada uno de los apartados del tratamiento, seguidamente se realiza una discusión entre todos los ponentes y los asistentes, entre los que se encuentran oncólogos médicos y radioterapeutas y cirujanos, y finalmente se elaboran unas conclusiones.

En esta ocasión los ponentes y los temas desarrollados han sido: tratamiento neoadyuvante, Dr. Massuti; Cirugía,

Dr. Salvatierra; tratamiento adyuvante, Dr. González Larriba; estado actual y tendencias futuras del tratamiento individualizado, Dr. Taron; radioterapia, Dr. Ramos; tratamiento combinado quimioterapia y radioterapia, Dra. Garrido; tratamiento de la enfermedad avanzada, Dr. Alberola; integración de los factores pronósticos en el tratamiento actual, Dra. Felip y cáncer de pulmón microcítico, Dr. Camps. Finalmente los Dres. Aranda y Barneto moderaron la discusión y el desarrollo de los puntos de consenso.

El cáncer de pulmón por su incidencia y mortalidad representa uno de los retos importantes para la Oncología. Cada día conocemos avances en su diagnóstico, mecanismos moleculares de desarrollo y tratamiento que nos permiten ofrecer mejores perspectivas a los pacientes, sin embargo los resultados finales valorados tanto en porcentaje de respuestas como en supervivencia se encuentran en una "meseta". La aproximación de la investigación básica y aplicada a la clínica diaria contribuirá a mejorar las expectativas en el día a día del tratamiento de esta enfermedad.

A continuación se exponen las conclusiones de cada uno de los apartados abordados en la reunión.

---

#### Correspondencia:

Enrique Aranda  
Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Reina Sofía  
Avda. Menéndez Pidal, s/n  
14004 Córdoba  
E-mail: earandaa@seom.org

## CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

### 1. Factores pronósticos:

El principal factor pronóstico continúa siendo el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El desarrollo de la biología molecular nos permite conocer otros factores que influyen en la evolución de esta neoplasia.

- Factores dependientes del tumor:
  - Estadio TNM
- Factores dependientes del paciente:
  - Estado general
  - Pérdida de peso
  - Patología concomitante.
- La edad, como dato aislado, no se identifica como un factor pronóstico valorable.
- Factores dependientes del tratamiento realizado:
  - Cirugía: resección completa
  - Estadio IIIA: negativización de N2, después del tratamiento preoperatorio.
- Biología molecular:
  - K-ras
  - Polimorfismos
  - Expresión de ERCC-1 y BRCA
  - Expresión de EGFR y mutaciones
  - Metilaciones de genes.

### 2. Tratamiento individualizado: momento actual y tendencias futuras

Los conocimientos de la biología molecular en el cáncer de pulmón están permitiendo definir características de los tumores que influyen en su evolución y en su respuesta al tratamiento. La disponibilidad de estos datos a la hora de diseñar el tratamiento de cada paciente puede modificar la respuesta al mismo.

La cercanía del laboratorio de biología molecular al área de decisiones clínicas se hace cada día más necesaria. Sin embargo, en el día a día, esto sólo es posible dentro de estudios planteados en grupos cooperativos. Los resultados que nos están proporcionando nos permiten suponer que en un futuro próximo la selección de pacientes para cada tratamiento mejorará el pronóstico de esta neoplasia.

Junto con el diagnóstico histológico y de extensión, el conocimiento de estos marcadores genéticos tendrá un papel primordial en la decisión terapéutica: en los estadios precoces podrá definir la población que no precise tratamiento complementario, en la enfermedad avanzada constituirá un factor discriminativo para la mejor asociación de fármacos.

Actualmente hay varias líneas de investigación que han demostrado diferencias tanto en respuestas como en supervivencia:

- Expresión de ERCC-1, cuando es elevada determina una mejor supervivencia en pacientes que reciben quimioterapia sin cisplatino, por el contrario los niveles de expresión bajos tienen mejor respuesta es esquemas con platino.
- Mutaciones del EGFR, (exones 19-21), varios trabajos han demostrado que la presencia de estas mutaciones influye en la respuesta y supervivencia de los pacientes que reciben tratamiento con un fármaco inhibidor de la tirosina kinasa.
- Otras líneas de investigación son: expresión de gen BRCA-1, metilación del gen 14.3.3 $\sigma$ , polimorfismos XRCC3.

### 3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del paciente con cáncer de pulmón exige un planteamiento multidisciplinar, la cirugía radical es la única terapia que permite la curación de algunos pacientes con estadios precoces. Sin embargo, menos de la cuarta parte de los pacientes son subsidiarios de este tipo de tratamiento en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

La cirugía interviene en el diagnóstico y tratamiento del paciente con cáncer de pulmón.

La exploración quirúrgica del mediastino proporciona datos histológicos de la afectación ganglionar y permite seleccionar a pacientes que pueden recibir tratamiento neoadyuvante. Es importante resaltar que, a pesar de una exploración radiológica normal, hasta en un 20% de las adenopatías extirpadas puede existir enfermedad micrometastásica. El empleo de la tomografía por emisión de positrones puede ayudar en la estadificación del mediastino.

En cuanto al tratamiento radical de la enfermedad se considera:

- Indicación de cirugía radical en estadio IA
- En estadios IB y II la cirugía debe ir seguida de tratamiento complementario.
- En el estadio IIIA (N2) se debe realizar tratamiento preoperatorio. En función de los resultados de la cirugía se debe plantear tratamiento complementario con quimio y/o radioterapia.
- El estadio IIIB requiere una evaluación individualizada de las posibilidades quirúrgicas.
- En algunas situaciones de estadio IV puede realizarse cirugía.

### 4. Tratamiento neoadyuvante

El cáncer de pulmón debe considerarse como una enfermedad sistémica. Aún después de un tratamiento radical local el mayor porcentaje de recaídas ocurren a distancia.

Los estudios realizados hasta la fecha permiten concluir que el empleo de quimioterapia preoperatoria consigue reducir el estadio tumoral; la respuesta radiológica no es un factor predictivo de respuesta patológica; la resección completa es un factor predictivo para la supervivencia prolongada. Por lo tanto el objetivo del tratamiento neoadyuvante debe ser la disminución de estadio tumoral y la infraestadificación ganglionar patológica.

En los estadios I y II debe realizarse este tratamiento en el seno de un ensayo clínico, que debería incluir un brazo de control con cirugía. La aplicación de los conocimientos de biología molecular debe contribuir a mejorar los resultados.

En el estadio IIIA (N2 clínico) se recomienda el tratamiento combinado. La neoadyuvancia supone un cambio en la práctica clínica.

El estadio IIIB (T4 N1) requiere una evaluación individual.

Los tumores del sulcus superior deben recibir tratamiento con quimio y radioterapia.

Con respecto al tratamiento quimioterápico se debe realizar con dos fármacos siendo preferible el empleo de cisplatino. La adición de un tercer fármaco se debe contemplar dentro de ensayos clínicos.

Las líneas de investigación actualmente en marcha permitirán aclarar el empleo del tratamiento preoperatorio (estudios NATCH, escandinavo, SWOG).

El conocimiento de factores pronósticos biológicos de respuesta y supervivencia permitirán seleccionar subgrupos de pacientes que obtengan mayor beneficio de estos tratamientos.

## 5. Tratamiento adyuvante

Los resultados de los estudios publicados en los últimos años han contribuido a aclarar el papel del tratamiento complementario después de la cirugía radical del cáncer de pulmón. Globalmente estos estudios han demostrado un beneficio en la supervivencia de un 4 a un 15% a los cinco años para los pacientes tratados. Esta mejoría se obtiene en los estadios IB a III completamente resecaos, aunque, según el estudio, se plantean dudas en el estadio IB.

No se puede realizar una recomendación de tratamiento estándar. El número de ciclos debe oscilar entre 3 y 4. Debe buscarse un esquema que garantice un porcentaje de cumplimiento elevado y una toxicidad escasa.

El paciente debe reunir una serie de condiciones para plantear el tratamiento complementario:

- Haberse realizado una resección completa, con una buena recuperación después de la cirugía
- Encontrarse en una buena situación funcional y sin patología asociada.
- En los pacientes sometidos a una cirugía agresiva debe efectuarse una valoración individualizada.

Además existen una serie de áreas de investigación:

- Tratamiento neoadyuvante vs. Tratamiento adyuvante
- Empleo de combinaciones de tres fármacos
- Empleo de radioterapia

- Papel de la biología molecular y tratamiento personalizado
- Nuevos fármacos: inhibidores de la tirosina kinasa, antiangiogénicos.

## 6. Tratamiento radioterápico

El empleo de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón puede incluirse en diferentes situaciones clínicas.

Es importante resaltar los avances en esta terapia dirigidos a mejorar el control tumoral: técnicas de simulación virtual y planificación 3D, aplicación de radioterapia conformada (IMRT) y guiada por la imagen (IGRT), braquiterapia, radiocirugía y radioterapia intraoperatoria, empleo de fraccionamientos alterados, mejores asociaciones con fármacos citotóxicos radiosensibilizantes.

En los estadios I y II puede ser una alternativa al tratamiento quirúrgico, en los casos de contraindicación médica o de rechazo del paciente. Las dosis deben ser radicales.

La radioterapia complementaria tras la resección completa no ha demostrado una mejora de la supervivencia global de los pacientes. Se recomienda su empleo en los tumores T3 con resecciones incompletas y bordes próximos a la resección y en tumores resecaos con afectación ganglionar mediastínica (N2).

En los tumores localmente avanzados (IIIB) la asociación de radioquimioterapia obtiene mejores resultados. Los datos de los estudios más recientes recomiendan el empleo concurrente de ambos tratamientos. Las líneas de investigación y recomendaciones se dirigen al empleo de nuevos fármacos con mayor poder de radiosensibilización, nuevas técnicas de radiación (CHART) es superior a la radioterapia convencio-

nal) y a la disponibilidad de fármacos contra nuevas dianas.

El tratamiento de las metástasis cerebrales con radioterapia también se beneficia de las nuevas técnicas. En pacientes que reciben un tratamiento neoadyuvante existe un mayor riesgo de diseminación cerebral y se ha demostrado que la irradiación craneal profiláctica disminuye la incidencia de las metástasis cerebrales pero no mejora la supervivencia.

Es importante resaltar la importancia del tratamiento de soporte que permite disminuir los efectos secundarios y mejorar la tolerancia.

El objetivo del tratamiento radioterápico es aplicarlo con la máxima calidad que conlleve el máximo control de la enfermedad.

## **7. Tratamiento quimio-radioterápico en la enfermedad localmente avanzada**

En pacientes con enfermedad localmente avanzada y buen estado general el tratamiento de elección es la asociación de quimio y radioterapia.

La recomendación actual, tras los estudios que demuestran una mejoría en la mediana de supervivencia, es el empleo concurrente en los pacientes con PS 0-1.

En los pacientes con PS 2 y ancianos la valoración debe ser individualizada.

La pauta de quimioterapia se recomienda con el empleo de platino y la asociación con un segundo fármaco. Existe más experiencia con taxanos.

Si se emplea la asociación secuencial se recomienda que el tratamiento de inducción sea de cuatro ciclos.

En estas pautas de tratamiento existe la posibilidad de producir una toxicidad más importante por lo que es primordial el empleo de tratamientos de soporte adecuados.

Las líneas de investigación en esta situación clínica van dirigidas a:

- Conocer la mejor secuencia de administración
- Emplear el mejor fármaco y la asociación más adecuada
- Valorar el empleo de los nuevos fármacos.

## **8. Tratamiento de la enfermedad avanzada**

Desde la anterior reunión de consenso 2003 hemos tenido acceso a resultados que nos han permitido conocer y aclarar algunos aspectos del tratamiento del cáncer de pulmón en esta situación clínica.

La valoración de la eficacia del tratamiento debe realizarse teniendo en cuenta no sólo las respuestas o la supervivencia sino también la calidad de vida, el control sintomático y el coste-beneficio.

Con respecto a los fármacos empleados se conoce:

- El empleo de cisplatino frente a carboplatino, asociados a fármacos de tercera generación, produce un aumento del porcentaje de respuestas. La decisión de su empleo debe realizarse teniendo en cuenta la situación del paciente y de la enfermedad puesto que sí existen diferencias en la toxicidad.
- La asociación de más de dos fármacos produce más toxicidad sin conseguir mayor supervivencia. Su uso se recomienda en el contexto de un ensayo clínico.
- Las combinaciones de dos fármacos que no incluyen platino son útiles en los pacientes adecuados. Los resultados disponibles no indican una menor eficacia.

La duración recomendada de la quimioterapia debe ser de cuatro a seis ciclos.

En pacientes con PS 2 se recomienda el empleo de tratamiento con un solo fármaco.

En los pacientes con edad avanzada pueden utilizarse asociaciones de dos fármacos.

El paciente "frágil" puede tratarse con monoterapia. En esta situación se deben explorar nuevas estrategias de tratamiento. El subgrupo de pacientes mayores de 85 años y con patología concomitante (al menos dos comorbilidades) no parece que se beneficie de tratamiento quimioterápico.

Está establecido el empleo de quimioterapia de segunda línea (doce-taxel, pemetrexed) en los pacientes en condiciones clínicas de recibirla.

Dentro de los fármacos dirigidos a dianas biológicas, el erlotinib está indicado en tratamiento de segunda línea. Los resultados en primera línea en pacientes seleccionados son muy esperanzadores. Hay que proseguir los estudios para conseguir mejorar el conocimiento de los factores predictores de respuesta.

Los resultados comunicados con bevacizumab asociado a quimioterapia son muy esperanzadores.

## **CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA**

Este tipo celular representa algo menos de la cuarta parte del total del cáncer de pulmón. Las líneas generales de tratamiento no han tenido grandes modificaciones en los últimos años.

### **Enfermedad limitada**

Puede plantearse el tratamiento quirúrgico en tumores menores de 2 cm.

En estos casos habría que valorar la indicación de una quimioterapia complementaria así como la irradiación craneal profiláctica. El esquema de tratamiento más empleado es la asociación de cisplatino y etopósido, con una duración mínima de cuatro ciclos.

Se ha demostrado que es mejor el empleo de radioterapia concurrente, sin existir una referencia clara para recomendar el momento más adecuado para introducirla, aunque parece más ventajosa la asociación precoz. En el caso de obtener una respuesta completa se debe realizar irradiación craneal profiláctica.

### **Enfermedad extendida**

La recomendación de tratamiento es con dos fármacos, con una duración máxima de seis ciclos.

### **Tratamiento de mantenimiento**

No existe evidencia para recomendarlo.

### **Tratamiento de la recaída**

Hay que tener en cuenta el intervalo desde la finalización del tratamiento inicial y el esquema empleado para poder definir la situación de tumor sensible o refractario. Además hay que valorar el estado general del paciente. En el esquema a utilizar hay que ponderar el beneficio esperado y la toxicidad. En tumores sensibles puede reutilizarse el esquema de primera línea.

### **Pacientes ancianos**

En el paciente anciano con buen estado general y sin comorbilidad pueden emplearse esquemas de dos fármacos con platino. Si existen factores pronós-

tos adversos, mal estado funcional o comorbilidades puede considerarse el uso de agentes únicos o combinaciones con carboplatino a dosis reducidas.

