

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS

GUSTAVO JANKILEVICH

Sección Oncología, Departamento de Medicina, Hospital Carlos G. Durand

Resumen El cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Su incidencia se relaciona directamente al uso del tabaco. Puede clasificarse a los pacientes en tres grupos: con enfermedad localizada o resecable, con enfermedad localmente avanzada y con enfermedad metastásica. Excepto algunos casos, el primer grupo es pasible de curación. En ellos la cirugía es el tratamiento de elección. El advenimiento de quimioterapia sistémica efectiva, estudios cooperativos bien diseñados y mejor comprensión del comportamiento biológico han logrado mejorar la sobrevida global por primera vez en una centuria. El rol de la quimioterapia adyuvante encuentra un escenario cierto, luego de una década de estudios clínicos. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la evidencia disponible que ha colocado a las combinaciones basadas en cisplatino como el tratamiento de elección luego de la cirugía en los estadios II-IIIa del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Palabras clave: cáncer de pulmón, adyuvancia, cisplatino

Abstract *Adjuvant chemotherapy for non small cell lung cancer.* Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide. Its incidence is directly related to tobacco use. The patients can be classified in three large groups: those with localized or resectable disease; those with locally advanced disease and lastly those with metastatic disease. Except for anecdotal cases, in the first group cure is possible. For these patients surgery is the treatment of choice. However, with the appearance of effective systemic chemotherapy, well designed cooperative studies and a better understanding of the biological behaviour, overall survival has improved for the first time in a hundred years. The role of adjuvant chemotherapy is a true option after a decade of clinical trials. The objective of this article is to perform a review of the available evidence which has made cisplatin based combinations is the treatment of choice after surgery for stages II-IIIa non-small cell lung cancer.

Key words: lung cancer, adjuvant, cisplatin

Se denomina adyuvancia en oncología a cualquier terapéutica empleada luego del tratamiento radical del tumor primario; siempre que se hable de adyuvancia se hablará de tratamiento con intento curativo.

El beneficio de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNPC) no fue masivamente aceptado hasta mediados de la década pasada¹.

Desde entonces, la inclusión de la quimioterapia luego del tratamiento quirúrgico en estadios tempranos fue el objetivo primordial de numerosos trabajos.

La necesidad de un tratamiento complementario a la cirugía se intensificó luego de los resultados negativos de la radioterapia² y años de trabajo en investigación básica.

Un puñado de trabajos bien diseñados ha colocado a la quimioterapia basada en cisplatino como el tratamiento de elección en estadios II-IIIa.

Ello ha sido un gigantesco avance luego de más de cien años de reinado de la cirugía como tratamiento único en este grupo de pacientes.

La siguiente es una somera revisión del rol actual de la quimioterapia como adyuvancia en el CPNPC operado y los interrogantes a contestar.

¿A quiénes debe ofrecerse tratamiento adyuvante?

Usando la estadificación TNM vigente, los pacientes comprendidos en los estadios I, II y IIIa son los que tienen las mayores chances de lograr la curación con cirugía (Tabla 1)¹⁹.

El metaanálisis publicado en 1995 demostró que el tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino tenía un aumento en la sobrevida del 5% a 5 años luego de la resección del tumor. Sin embargo, pese a una tendencia, no llegaba a la significación estadística.

Recibido: 9-IV-2008

Aceptado: 1-IX-2008

Dirección postal: Dr. Gustavo Jankilevich, Sección Oncología, Hospital Carlos G. Durand, Av. Díaz Vélez 5044, 1405 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4981-9968

e-mail: violejanki@gmail.com

Tres trabajos posteriores inmediatos resultaron negativos y crearon incertidumbre acerca de la utilidad terapéutica de la quimioterapia. Estos trabajos adolecían de bajo número de pacientes (ECOG y *Big Lung Trial*)^{3, 4} o se basaban en esquemas anticuados (ALPI)⁵.

La labor mancomunada de grupos cooperativos entre cirujanos, oncólogos, neumonólogos, clínicos y radioterapeutas dio sus frutos en trabajos bien diseñados, con el suficiente poder estadístico, destinados a contestar preguntas precisas.

A principios de este siglo se produce un punto de inflexión positivo en la concreción de trabajos en cáncer de pulmón. Con la publicación del estudio IALT (*International Lung Cancer Trial*) se inicia una nueva serie de trabajos que colocan a la adyuvancia con quimioterapia como nuevo estándar en el manejo interdisciplinario de estos pacientes.

El IALT⁶ agrupó 1867 pacientes con estadios I-IIIa que fueron destinados a recibir 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino (más una segunda droga) o bien observación luego de la cirugía.

Por la cantidad de pacientes y número de países es el estudio más importante hasta la fecha. Demostró un beneficio en sobrevida estadísticamente significativo del 4% a 5 años (*hazard ratio* (HR), 0.86; $p \leq 0.3$). El beneficio era mayor en los estadios II y III.

Ello confirmaba los datos del metaanálisis. Tras la publicación, llegaron otros trabajos confirmatorios.

El estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (JBR.10 *Trial*) el cual aleatorizó 482 pacientes con estadios IB-II a recibir 4 ciclos de vinorelbine y cisplatino u observación⁷, comunicó un 15% de beneficio en sobrevida a 5 años (HR 0.70; $p=0.12$).

El grupo de pacientes con estadio IB no halló beneficio en un sub análisis.

La consolidación de la evidencia llega desde el estudio ANITA⁸ (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association*), el cual reclutó 840 pacientes con estadios IB-IIIa y comparó la observación *versus* 4 ciclos de cisplatino junto al vinorelbine. Se encontró un beneficio del 9% en sobrevida global a 5 años (HR 0.79; $p=0.013$).

Nuevamente no se halló beneficio en el subgrupo de personas con estadio IB. En todos los informes la toxicidad del tratamiento fue la habitual.

En las sucesivas publicaciones el beneficio real recae sobre los pacientes con estadios II y IIIa correctamente operados.

Como dato ilustrativo debe tenerse en cuenta el uso de fluoropirimidinas orales (UFT *Tegafur*)⁹ utilizadas como quimioterapia adyuvante en Japón desde hace muchos años.

El beneficio se extiende al estadio I inclusive. Los estudios japoneses muestran efecto positivo en la sobrevida global, incluso con metaanálisis publicados al respecto.

La diferencia de resultados entre EE.UU.-Europa occidental y Extremo oriente parece explicarse por diferen-

cias genómicas y epidemiológicas. Tales diferencias comienzan a jugar un papel preponderante en la elección de tratamientos y ratifica resultados de diferentes respuestas con las mismas drogas en pacientes asiáticos y caucásicos observadas en enfermedad metastásica¹⁷.

¿Qué sucede con los pacientes con estadio IB?

Los pacientes operados, que se hallan en excelente estado clínico y son estratificados como estadio I¹⁹, constituyen un interrogante acerca del beneficio que obtendrían con la adyuvancia. El único trabajo cooperativo realizado exclusivamente sobre esta población fue el CALGB 9633 (*Cancer and Leucemia Group B 9633*)¹⁰, donde se comparó observación (sin tratamiento) contra 4 ciclos de paclitaxel y carboplatino. Aunque fue positivo en forma preliminar con un corto seguimiento, a la postre no demostró ventajas en la sobrevida a 5 años.

Hubo críticas al manejo estadístico, bajo número de eventos para el primer informe preliminar y la no utilización del cisplatino.

Ninguno de los trabajos comunicados demostró beneficio en tal estadio cuando se los analizó como subgrupo. Ni el IALT, ni el ANITA, como así tampoco el estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá.

Con los datos conocidos hasta la fecha, la quimioterapia adyuvante no debería ser considerada de rutina en pacientes con estadio IB.

La búsqueda de factores pronósticos que justifiquen la quimioterapia ha llevado a un meticuloso análisis de estos pacientes. Los elementos esgrimidos se basan en análisis retrospectivos y colocan al tamaño como un factor gravitante. Pacientes con tumores mayores a los 4 centímetros, serían los que se beneficiarían de la quimioterapia adyuvante^{2, 10}. Dejando el tamaño de lado, numerosos esfuerzos se hacen desde la investigación básica para identificar factores pronósticos.

En forma semejante a lo acontecido con las leucemias, linfomas y el cáncer de mama, los elementos anatómopatológicos tradicionales dejan lugar a datos procedentes de la biología molecular.

En un excelente trabajo¹¹, un grupo de investigadores ha publicado el impacto negativo de la metilación en la región promotora de 4 genes, los cuales serían predictores de rápida recurrencia. Tal metilación aumentaría el riesgo de recurrencia entre diez a más de veinte veces, independientemente del tipo tumoral, sexo o hábito de fumar.

Estos estudios, que deben validarse en forma prospectiva y en grandes poblaciones, son la clave para identificar en forma genuina quiénes se beneficiarán (o no) de un tratamiento posterior al quirúrgico. Esto evitaría tratamientos innecesarios y toxicidades graves en pacientes

que tendrían un excelente pronóstico por las características genómicas de su tumor.

¿Existe un nivel de evidencia superior a la de los estudios presentados para decidir adyuvancia en CPNPC?

El advenimiento de una miríada de trabajos bien diseñados y la instalación de la adyuvancia en la discusión de pacientes con intento curativo llevó a la esperada aparición de metaanálisis. Dos de ellos han sido presentados. El LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) agrupó 4584 pacientes desde los estudios realizados en Occidente. Al igual que lo esbozado en el metaanálisis anterior y lo confirmado por el IALT, muestra un beneficio indiscutible en la supervivencia global absoluta del 5.3% a 5 años (HR 0.89; 95% CI 0.82-0.96; $p=0.004$).

El uso de cisplatino y los estadios II y III fueron factores independientes con significación estadística.

TABLA 1.— Estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas (TNM)

Estadio	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1	1	0
IIB	2	1	0
	3	0	0
IIIA	3	1	0
	1-3	2	0

T=tamaño, N=compromiso ganglionar, M=metástasis

El esperado análisis del estadio I confirmó el efecto negativo en pacientes con estadio IA y, si bien hay una tendencia favorable, no hay beneficio estadísticamente significativo sobre el estadio IB¹².

Un año después fue presentada la actualización del metaanálisis publicado en 1995. El análisis reunió 8147 pacientes de 30 estudios. Es interesante consignar que si bien repite los resultados del LACE, este análisis tiene la particularidad de demostrar un beneficio en el estadio I. Ello se debe a la inclusión de los trabajos asiáticos con UFT¹³. Los lineamientos generales provienen del consenso conjunto de la *American Society of Clinical Oncology* y la *Ontario Cancer Care*². Tales lineamientos ratifican la quimioterapia basada en cisplatino como el tratamiento de elección en los estadios II-III A y ratifican la opinión europea al respecto.

En la Tabla 2 se resumen los trabajos anteriormente citados. En ella se resume la evidencia actual para indicar adyuvancia luego de la cirugía en los estadios II y III A.

El caso especial del UFT es ilustrativo. Es el único agente que ha demostrado beneficio en pacientes asiáticos en estadio I.

¿Las personas "mayores" se benefician con la quimioterapia adyuvante?

Definir qué es persona mayor en el contexto de estudios clínicos, escapa al objetivo de este trabajo. Debido a que gran parte de la población con esta enfermedad es diagnosticada luego de la sexta década, el beneficio de la utilización de drogas debe sopesarse con el riesgo de toxicidad y comorbilidades de este grupo etario.

El estudio ELVIS (*The Elderly Vinorelbine Study*) demostró que personas mayores con CPNPC metastásico obtenían beneficio real con quimioterapia citotóxica y no

TABLA 2.— Estudios multicéntricos de quimioterapia adyuvante y metaanálisis

Estudio	Estadio	n	Quimioterapia	HR	p
IALT	I-III	1867	Doblete con cisplatino	0.86	<0.03
BR.10	IB-II	482	Cisplatino/vinorelbine	0.70	0.012
ANITA	I-III A	840	Cisplatino/vinorelbine	0.79	0.013
CALGB	IB	344	Carboplatino/paclitaxel	0.8	0.10
UFT-MA	E I	2003	UFT	0.74	0.001
LACE-MA	I-III	4584	Doblete con cisplatino	0.89	0.0004
NSCLCCG-MA	I-III	8147	Cisplatino o UFT	0.87	<0.000001

Abreviaturas: HR, Hazard Ratio; ANITA, Adjuvant Navelbine International Trialist Association; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; IALT, International Adjuvant Lung Trial; JBR.10, National Cancer Institute of Canada JBR.10 trial; MA, metaanálisis; LACE, Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation; UFT, uracilo-tegafur; NSCLCCG Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group

presentaban mayor toxicidad con respecto a poblaciones más jóvenes¹⁴. Estos hallazgos encuentran correspondencia con el beneficio hallado en personas menores de 75 años sometidas a adyuvancia; por encima de esa edad, el beneficio parece disiparse¹⁵. No existen trabajos diseñados en adyuvancia para contestar esta pregunta.

La utilización (o no) de estos regímenes debería ser personalizada y restringida a personas con buen *performance status* y expectativa de vida no acortada por otras co-morbilidades preexistentes.

Nuevamente debe hacerse una correcta evaluación clínica antes de iniciar un tratamiento adyuvante.

¿Tiene la quimioterapia la última palabra?

La organización de grupos colaborativos multidisciplinarios ha dado sus frutos. La convergencia de información ha producido cambios terapéuticos de gran magnitud y se cuenta actualmente con nuevas formas de tratamiento.

El empleo de los anticuerpos monoclonales en enfermedad avanzada ha dejado de ser ciencia ficción y es hoy una realidad. El bevacizumab es hoy parte de la terapia de elección en ciertos grupos de pacientes¹⁶ y el cetuximab muy pronto pasará a ser parte de la terapia, ambos asociados a la quimioterapia tradicional. Junto a ellos tenemos la verdadera revolución de los "nib".

Los agentes multiblancos como el sunitinib o el sorafenib, y los dirigidos contra regiones específicas como el Erlotinib se hallan actualmente en uso en la enfermedad avanzada. Algunos son terapia estándar y otros se hallan en evaluación clínica.

Todos ellos se han incorporado a los próximos estudios de adyuvancia cuyos resultados nos ayudarán a discernir entre poblaciones aparentemente similares cuáles se beneficiarán más con una u otra opción.

El conocimiento clínico, epidemiológico y genómico ha separado pacientes fumadores de no fumadores, hombres y mujeres, y tumores que sobreexpresan o poseen anomalías en proteínas claves pasibles de ser neutralizadas; las mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el sexo, el *status* fumador¹⁷ y el tipo histológico^{16, 18}. El próximo gran paso será la terapia "a medida" para cada paciente.

Si bien el camino es largo los primeros pasos han sido dados.

Bibliografía

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised trials. Non small cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
2. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5506-18.
3. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non small cell lung cancer, Eastern Cooperative Oncology Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 1217-22.
4. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-82.
5. Scagliotti GV, Fosatti R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIa non small cell lung cancer. *J Nac Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
6. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 351-60.
7. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in resected non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 352: 2589-97.
8. Douillard JY, Rossell R, Delena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
9. Hamada CH, Tanaka F, Ohta F et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999-5006.
10. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update on cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006; 24: 365.
11. Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, et al. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Eng J Med* 2008; 358: 118-28.
12. Pignon JP, Tribodet GV, Scagliotti G, et al. Lung Cancer Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 366.
13. Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, et al. Surgery and adjuvant chemotherapy (CT) compared to surgery alone in non small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCT). *J Clin Oncol* 2007; 25: 397.
14. Gridelli C. The ELVIS Trial: A phase III study of single agent vinorelbine as first line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *The Oncologist* 2001; 6: 4-7.
15. Pepe C, Hasan B, Winton T, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10. *J Clin Oncol* 2006; 24: 366.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542-50.
17. Gridelli C, Bareschino MA, Schettino C, et al. Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: Current status and Future Development *The Oncologist* 2007; 12: 840-9.
18. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al.: Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1103-9.
19. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.