

## RADIOQUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Marisa Chust, Angel Sánchez, Francesc Casas

### 1. Introducción

La integración de la quimioterapia y la radioterapia en el cáncer de pulmón (CP) ha sido objeto de un amplio estudio en estos últimos años. De cara a este capítulo sobre CP en una monografía sobre radioquimioteradioterapia presentaremos de forma resumida aspectos que consideramos importantes, siendo conscientes de no poder abarcarlo todo. En primer lugar mostraremos las bases biológicas de la interacción entre la radiación y los principales quimioterápicos, a continuación los estudios más importantes sobre el tratamiento radioquimioterápico radical tanto del CPCNP como del CPCP y concluiremos con el tratamiento radioquimioterápico de inducción a la cirugía o tratamiento trimodal del CP.

### BASES BIOLÓGICAS DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN.

En los últimos años la asociación de radioterapia y quimioterapia (RT-QT) ha permitido mejorar los resultados terapéuticos en tumores sólidos avanzados, principalmente en pulmón, cabeza y cuello, recto o cervix uterino. La forma en que ambas interactúan no es del todo bien conocida y en la medida en que se avance en su estudio se podrán optimizar los esquemas y secuencias de combinación de las mismas.

De forma clásica se ha recurrido a los principios establecidos por G. Steel para explicar la interacción entre radioterapia y quimioterapia<sup>1</sup>:

- Cooperación espacial: localizaciones anatómicas que son bien tratadas por una modalidad pero no por la otra, sin interactuar, por ejemplo profilaxis SNC en carcinoma microcítico de pulmón.
- Efecto citotóxico independiente: ambos tipos de tratamiento son eficaces sin que haya toxicidad cruzada.
- Disminución del volumen tumoral: QT neoadyuvante permite disminuir masa tumoral, aumentar la oxigenación, disminuir tamaño campos de irradiación, etc.
- Aumento de la respuesta tumoral: una modalidad aumenta la acción de la otra o el efecto de la combinación de ambas es mayor que por separado.

La aparición de nuevos fármacos que no necesariamente utilizan la citotoxicidad directa como modo de acción hace necesario definir nuevos mecanismos de interacción, como la cooperación biológica, cooperación cinética (modulación del ciclo celular o de la proliferación celular durante la RT fraccionada), etc.

En este capítulo vamos a analizar de qué forma aumentan la efectividad de la radioterapia algunos de los citostáticos más empleados en la actualidad.

### GEMCITABINA

Es un compuesto de nueva generación, análogo de la pirimidina, que actúa interfiriendo la síntesis de ADN: compite con el dCTP (desoxinucleósido trifosfato) por su incorporación a las cadenas de ADN. Si esto ocurre, solo un desoxinucleósido puede

ser añadido a la cadena interrumpiendo la polimerización del ADN. Además inhibe la ribonucleótido reductasa, reduciendo los depósitos de desoxinucleósido.

Estudios preclínicos muestran que la gemcitabina es un potente radiosensibilizador, mediante varios mecanismos:

- Depleción de depósitos de ATP.
- Eliminación de células en fase S con redistribución de las células restantes a fases del ciclo más radiosensibles (G2/M).
- Interfiere en la reparación del daño celular radioinducido por la incorporación de gemcitabina a la cadena de ADN, lo que puede inducir señales apoptóticas.
- Reoxigenación, debido a la pérdida de gran número de células por apoptosis tras la administración de gemcitabina (pico a las 24 h). La actividad apoptótica esta en función de la dosis de gemcitabina y del tiempo transcurrido desde la administración.

El efecto de radiosensibilización depende del intervalo de administración entre el fármaco y RT: exposiciones largas in vitro (24 h), incluso a dosis no tóxicas, antes de la administración de RT tiene mayor efecto radiosensibilizante que exposiciones cortas. La duración del efecto radiosensibilizante es de 24h- 72h lo cual permite la administración de la misma 1o2 veces / semana.

En los primeros estudios la combinación de gemcitabina y RT a dosis plenas (1000 mg/m<sup>2</sup> + RT 60 Gy) resultó en una toxicidad inaceptable, por lo que se establecieron pautas para su administración conjunta<sup>2</sup>

- 150- 300 mg/m<sup>2</sup> semanal o 35 mg/m<sup>2</sup> 2 veces semana.
- PTV < 2000 cc.
- Dosis RT máxima 63 Gy.
- Tras RT se puede administrar pero cuando hayan desaparecido los efectos agudos de la misma, ya que puede inducir fenómenos de *recall*.

## PREMETEXED

Es un antifolato que actúa inhibiendo múltiples enzimas dependientes de folato involucradas en la síntesis de pirimidinas y purinas: timidilato-sintetasa, dihidrofolato-reductasa, etc. Es activado a su forma tóxica en el medio intracelular por la folipoliglutamato-sintetasa, proceso que conduce a la retención del fármaco en el interior de la célula. La inhibición de estas enzimas, principalmente de timidilato-sintetasa produce la muerte celular.

Experimentos in vitro realizados con células de carcinoma de colon humanas han demostrado que el premetexed aumenta el índice de muerte celular inducida por RT a dosis muy pequeñas, no tóxicas, independientemente del momento de la exposición a la droga con respecto a la irradiación abarcando periodos hasta de 14 horas. Así pues el efecto radiopotenciador del premetexed no es ciclo dependiente. Otros mecanismos que se han apuntado para explicar la interacción de premetexed con radioterapia se basan en la retención intracelular del fármaco: RT prolonga la progresión del ciclo celular a través de fase S incrementando la duración de esta y aumentando el tiempo de exposición al fármaco<sup>3</sup>.

## CISPLATINO

El Cisplatino (CDDP) actúa formando uniones monofuncionales y bifuncionales (cruces entre cadenas de ADN) principalmente en posición N7 de guanina y adenina. Estas uniones o “puentes” contribuyen al efecto citotóxico impidiendo procesos que requieren la separación de las dos cadenas de ADN, como la replicación o la transcripción<sup>4</sup>.

Las primeras evidencias de los efectos aditivos de la asociación CDDP-RT fueron observadas en tumores murinos, en los cuales la disminución de células supervivientes tras dar la droga cinco horas antes de la RT era el doble del esperado. Sin embargo este efecto sólo era obtenido en condiciones de hipoxia.

Se han barajado distintos mecanismos de interacción entre la RT y el CDDP:

- Inhibición de la reparación del daño subletal producido por la RT.
- Radiosensibilización de células hipóxicas: CDDP captura los electrones libres producidos por la RT fijando el daño que de otro modo puede ser reparado.
- Depleción de thioles (radioprotectores endógenos).
- Ciclo celular: la administración en infusión continua de CDDP actúa en fase G1 del ciclo (radioresistente).

El intervalo óptimo de administración entre ambos no está bien establecido. Algunos autores demuestran un aumento de la radiosensibilidad (por un factor de 1.7) cuando se administra 30 minutos antes de la irradiación, mientras que si se administra inmediatamente o 4 horas antes este factor se va reducido a 1.2. El efecto potenciador del fármaco es mayor cuando la radioterapia es fraccionada (inhibición de la reparación del daño subletal).

El mecanismo de acción del carboplatino es similar al del cisplatino pero requiere concentraciones más elevadas para formar el mismo número de uniones.

## INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS

Las topoisomerasas son enzimas del núcleo que provocan roturas transitorias del ADN permitiendo cambios en la tipología del mismo. Intervienen en fenómenos como la replicación, transcripción, segregación cromosómica y recombinación. Existen dos tipos:

- Topoisomerasas I: producen roturas de una sola cadena de ADN.
  - Irinotecan, topotecan.
- Topoisomerasa II: roturas dobles y uniones entre ellas.
  - Etopósido (VP 16), doxorubicina, mitoxantrone.

### Topoisomerasa I: irinotecan

Actúa en fase S estabilizando el complejo “ADN (roto) – topoisomerasa I”, provocando la inhibición de síntesis de ADN.

La combinación de inhibidores de topoisomerasa I con radioterapia muestra un fuerte sinergismo in vitro principalmente en la secuencia RT + inhibidor topo I (en este orden), aumentando el número de complejos “enzima – ADN roto”. Este hecho confirma igualmente el sinergismo con el cisplatino, el cual inhibe la actividad de topo I, lo que resulta en un aumento de los complejos “topo I-ADN roto”<sup>5</sup>.

### Topoisomerasa II: etopósido

La topoisomerasa II produce roturas transitorias de ADN permitiendo el paso de cadenas intactas a través de la zona rota y la formación de enlaces para liberar el área dañada eliminando la torsión. El etopósido no bloquea la función catalítica de estas enzimas, sino que aumenta y estabiliza los complejos de división del ADN

introduciendo grandes niveles de rotura transitorias en el genoma celular. Este proceso, aunque reversible tras retirar el fármaco es capaz de iniciar la muerte celular.

La interacción de etopósido con radioterapia se ha evidenciado en estudios in vitro con fibroblastos, en los que su administración a dosis de 2.5 nM una hora tras la irradiación es capaz de eliminar el “hombro” de la curva de supervivencia puesto que fija como letal algunas de las lesiones rápidamente reparables con RT. Esta acción es dependiente de la concentración de VP 16<sup>6</sup>.

También puede haber cooperación a nivel del ciclo celular: la irradiación a dosis única produce bloqueo celular en fase G2. Tras la recuperación del daño radioinducido las células entran en fase G1/S, más sensible a etopósido. Cuando este se administra 1.5h después de RT (tiempo de mayor concentración celular en G1) se produce un aumento de muerte celular por VP 16.

Se ha utilizado desde los años setenta combinado con cisplatino, puesto que desde los primeros estudios se observó marcado sinergismo entre ellos.

## TAXANOS

Inducen la formación de microtúbulos muy estables, impidiendo la despolimerización y la formación de husos de división celular competentes. El resultado de este proceso es la acumulación de células en fase G2/ M, más radiosensible.

Estudios in vitro han demostrado una fuerte dependencia del bloqueo celular en fase G2/M del tiempo de exposición y de la concentración del fármaco. Experimentos realizados en cultivos de líneas celulares HL-60 (células leucemia humana) han demostrado que aproximadamente el 60%- 70% de las mismas quedan bloqueadas en fase G2/M tras una hora de exposición a dosis bajas, 30 nmol/L, multiplicando el efecto radiosensibilizante por 1.48<sup>7</sup>.

El aumento de la radiosensibilidad está también en función de la sensibilidad intrínseca de la célula tumoral a taxanos. Así en líneas sensibles, el efecto radiosensibilizante se obtiene sobre todo por bloqueo celular en fase M e inducción de apoptosis, lo cual produce depleción celular y por consiguiente, reoxigenación; en líneas resistentes ocurre igualmente bloqueo en fase M pero sin apoptosis, por lo que la radiosensibilización es producida por la interrupción del ciclo en fases más sensibles.

Dentro del grupo de los taxanos, otra droga de reciente utilización es el docetaxel: Además de los efectos sobre el ciclo celular comentados anteriormente es tóxico para células en fase S, radioresistente, siendo activo también en tumores portadores de mutaciones de p53. Además en su mecanismo de acción incluye procesos como la fosforilización de Bcl- 2 e inducción de p27, lo cual apoya su administración como tratamiento de consolidación tras QT- RT (daño ADN ya producido).

## VINORELBINA

Derivado semisintético de la vinca. Es un potente inhibidor de la polimerización de microtúbulos mediante su unión a la tubulina impidiendo el ensamblaje de los microtúbulos y provocando la disolución de husos mitóticos: bloquea el ciclo en fase de metafase de la división celular.

La vinorelbina potencia el efecto antitumoral de la irradiación<sup>8</sup>: en líneas celulares de carcinoma no microcítico de pulmón PC- 9 irradiadas tras 24 horas de exposición a vinorelbina a dosis de 10 nM y 20 nM la fracción de supervivencia es de 62% a 78%; es decir, una concentración mínima del fármaco sensibiliza a las células a la RT. Además

en estas mismas condiciones, el 67% de células se acumulan en fase G2/M con un pequeño porcentaje de células tetraploides resultado de la disrupción celular, persistiendo este efecto hasta las 72 horas. La acumulación prolongada de células en fase G2/M con poliploidización continua predispone a la apoptosis. El efecto de poliploidización producido por RT es mayor en células pretratadas con vinorelbina. Este efecto no ocurre si la vinorelbina y la irradiación se dan a la vez.

## INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

EGFR está mutado o sobre-expresado en un gran número de tumores sólidos, confiriéndoles mayor agresividad biológica, mayor resistencia a tratamientos y escasa supervivencia. Estudios in vitro con líneas celulares murinas de distintos tipos histológicos demuestran que existe una correlación entre los niveles de expresión de EGFR y la respuesta a la irradiación medida por la dosis necesaria para obtener el 50% del control local (TDC<sub>50</sub>).

La irradiación a su vez interactúa con EGFR en función de sus niveles de sobre-expresión<sup>9</sup>:

- En tumores con niveles altos de expresión de EGFR y ciclina D1 (regulador del ciclo celular activado vía EGFR- TK) activa EGFR resultando en un mecanismo de resistencia a RT, por incremento de la proliferación y repoblación celular durante la misma. La irradiación, además, activa indiscriminadamente todos los miembros de la familia ErbB.
- En tumores con baja expresión de EGFR la irradiación produce apoptosis y disminución de porcentaje de células proliferativas.

Todos estos hallazgos sugieren que EGFR y ciclina D1 juegan un papel importante en la respuesta de los tumores a RT.

Se puede actuar en la vía de EGFR de dos formas:

1. Anticuerpos monoclonales (C225): bloquean la unión a ligandos en el dominio extracelular del receptor:  
En experimentos in vivo que asocian RT y C225, se ha visto un aumento de la respuesta a la irradiación por un factor de 1.6 cuando se administra una dosis única del fármaco 6h. antes de la irradiación.
  - a. La asociación de C225 a RT aumenta la sensibilidad celular a la irradiación:
    - i. Por inhibición de la reparación celular
    - ii. Redistribución de células a fase G2/M.
    - iii. Inhibición angiogénesis.
2. Inhibición de receptor de la tirosin-kinasa con pequeñas moléculas que compiten con la adenosin-trifosfato por su lugar de unión en el dominio intracelular del receptor (gefitinib,erlotinib). Estos compuestos actúan:
  - b. Modificando el ciclo celular: fase S a G0- G1.
  - c. Regulan la expresión de p27, inhibiendo ciclina D1 y aumentando la apoptosis.
  - d. Inhiben la angiogénesis disminuyendo la expresión de marcadores angiogénicos (VEGF).

Cuando se administran con RT se produce un efecto aditivo por inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis. En experimentos

in vivo con distintas líneas celulares, cuando se asocia a RT, se observa un efecto equivalente a aumentar la dosis de RT en un 60%.

### ANTIANGIOGENICOS

Se pueden utilizar diferentes estrategias para actuar contra la vasculatura del tumor o para prevenir la formación de nuevos vasos: toxinas unidas a anticuerpos dirigidos contra antígenos expresados selectivamente por las células endoteliales tumorales, fármacos que desestabilizan tubulina (ZD6126) o secuencias de péptidos que se pueden unir selectivamente a células endoteliales en proliferación pero no a las quiescentes. Algunos de estos agentes tienen también efecto antitumoral. Así, el ZD6126 administrado antes de la irradiación o hasta 4 horas después de la misma es capaz de aumentar la muerte celular comparada con la radioterapia sola (líneas celulares de sarcoma).

La radioterapia tiene también efecto sobre la angiogénesis, produciendo un incremento de VEGF así como una disminución de la movilización de inhibidores angiogénicos como la angiostatina.

La asociación de RT con inhibidores de angiogénesis es controvertida; durante mucho tiempo se pensó que podría incluso tener efectos no deseados por aumentar la hipoxia. Sin embargo, algunos autores ha demostrado un aumento de la respuesta a la irradiación cuando se combina RT + angiostatina o con inhibidores de ciclooxigenasa 2.

Como hemos visto en el apartado anterior también los inhibidores del EGFR tiene acción sobre la angiogénesis. La sobreexpresión de EGF en células tumorales conlleva un aumento de expresión de EGFR en células endoteliales: C225 inhibe la angiogénesis tumoral y combinado con RT aumenta la necrosis central del tumor asociados a hemorragia y trombosis. Además también inhibe la expresión de marcadores de angiogénesis (VEGF).

### NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En la actualidad existe un campo amplio de trabajo desarrollando compuestos que actúan a nivel molecular modificando específicamente los procesos de progresión del ciclo celular, que tienen lugar como respuesta al daño del ADN, o los mecanismos que median la resistencia a la radioterapia: inhibidores de ATM-p53, ATR (controlan progresión del ciclo celular en fase G1, G2/M respectivamente), de proteosoma (involucrado en iniciar la transcripción posterior a RT), de HDAC (histona de acetilasa relacionada con múltiples vías de resistencia a radioterapia), etc. Todos estos fármacos muestran capacidad de radiosensibilización de diversas estirpes celulares in vitro, siendo necesario el desarrollo de ensayos clínicos para comprobar su utilidad en la práctica diaria en combinación con radioterapia.

## RADIOQUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

### RADIOQUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados de cáncer no microcítico de pulmón (CPNCP) debutan con enfermedad localmente avanzada, irresecable y son candidatos a radioquimioterapia (RTQT) definitiva.

En pacientes con CPNCP localmente avanzado, la radioterapia torácica ha sido el tratamiento estándar hasta finales de los años 80, a pesar de las pobres tasas de supervivencia a 5 años (en torno al 3-10%). Posteriormente aparecieron estudios que comparaban la radioterapia exclusiva con quimioterapia de inducción más radioterapia. En el estudio randomizado CALGB 8433<sup>10</sup>, 155 pacientes con CPNCP estadio III-A y III-B fueron estratificados en 2 ramas: una con quimioterapia (QT) de inducción (2 ciclos de cisplatino y vinblastina) seguida de radioterapia (60 Gy) y la otra con radioterapia (RT) exclusiva a igual dosis. La tasa de respuestas (56% vs 43%), la mediana de supervivencia (13.7 vs 9.6 meses) y la supervivencia a 5 años (17% vs 7%) fueron significativamente mejores para el brazo de quimioterapia de inducción más radioterapia. Otros estudios randomizados y meta-análisis pusieron de manifiesto la mejoría en la supervivencia del tratamiento combinado de quimioterapia de inducción (con cisplatino) más radioterapia frente al tratamiento radioterápico exclusivo.

Diversos agentes quimioterápicos activos en CPNCP tienen propiedades radiosensibilizantes, lo que aumentaría la probabilidad de control local. Algunos autores valoraron el tratamiento con radioquimioterapia concurrente frente a radioterapia exclusiva, encontrando mejoría en el control local, lo que se traduciría en un aumento de la supervivencia. Así, un estudio de EORTC<sup>11</sup> comparó los resultados en 331 pacientes divididos en 3 brazos: RT (55Gy) vs. RT concurrente con cisplatino (CDDP) semanal vs. RT concurrente con CDDP diario. Obtuvieron mejor supervivencia global con RTQT concurrente que con RT exclusiva. La supervivencia a 2 años fue del 13%, 19% y 26% para RT, RT/CDDP semanal y RT/CDDP diario, respectivamente (Con “p” significativa en el brazo de CDDP diario). Jeremic y col.<sup>12</sup> en un estudio randomizado también encontraron un mayor beneficio clínico de RTQT concurrente vs. radioterapia exclusiva en supervivencia y en control local, aunque no en la tasa de enfermedad a distancia.

La eficacia del tratamiento concurrente frente al tratamiento secuencial, también ha sido abordada en diferentes trabajos. Un estudio randomizado con 320 pacientes comparó el tratamiento concomitante con quimioterapia a dosis plenas y radioterapia (56 Gy, “split course”) frente a la misma QT seguida de radioterapia (56 Gy, con fraccionamiento convencional). Los resultados fueron significativamente superiores para el tratamiento concomitante, con una mediana de supervivencia de 16,6 meses vs. 13,3 meses en el tratamiento secuencial y una supervivencia a 5 años de 15,8% vs. 8,9% a favor del tratamiento concurrente. La toxicidad hematológica fue superior en la rama de tratamiento concurrente, mientras que la toxicidad esofágica fue similar en ambas ramas. Resultados similares fueron obtenidos en el estudio RTOG-9410<sup>13</sup>, donde un total de 610 pacientes fueron asignados a tres brazos de tratamiento: Quimioterapia seguida de RT secuencial (60 Gy con fraccionamiento convencional), RTQT concurrente y RTQT concurrente con RT hiperfraccionada (69,6Gy). La mediana de supervivencia fue superior en el grupo que recibió tratamiento concurrente 17 meses vs. 14.6 meses. La supervivencia a 4 años: 21% para el grupo de RTQT concurrente y 12%

en el grupo de tratamiento secuencial. La toxicidad aguda severa fue mayor con el tratamiento concurrente, mientras que la toxicidad tardía fue similar en ambos grupos. Otros estudios fase III también han demostrado un beneficio en supervivencia con el uso del tratamiento RTQT concurrente, con quimioterapia a dosis sistémicas, frente al tratamiento secuencial.

Estos trabajos demuestran que el tratamiento más adecuado en el CPNCP estadio III, en pacientes con buen estado general y sin significativa pérdida ponderal, es la radioquimioterapia concurrente. Los agentes quimioterápicos más adecuados, la dosis de los mismos y el momento de inicio de la radioterapia, son cuestiones que no están del todo resueltas. Sobre esta base, existen distintos modelos de tratamientos que incluyen quimioterapia a dosis sistémicas y radioterapia torácica de manera concurrente. El tratamiento concurrente lleva asociado una mayor tasa de toxicidad aguda (sobre todo esofagitis), manteniéndose la toxicidad tardía, aunque las nuevas técnicas de planificación 3D permiten reducir la tasa de complicaciones debidas a la radioterapia. Por otro lado, se han puesto en marcha estudios que incluyen nuevos agentes terapéuticos (como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico o anticuerpos frente al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), en vistas a que puedan mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad sobre los tratamientos actuales. En resumen, los pacientes candidatos a tratamiento con radioquimioterapia recibirán de 2 a 4 ciclos con quimioterapia basada en platino y radioterapia torácica hasta, al menos, la dosis equivalente a 60 Gy con fraccionamiento convencional.

## **RADIOQUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN**

El tratamiento del cáncer microcítico de pulmón en estadio limitado (CPCP-EL) ha evolucionado significativamente en las dos últimas décadas, con la introducción del tratamiento concurrente de radioquimioterapia, que es en la actualidad el tratamiento estándar.

Con quimioterapia exclusiva no se consiguen buenos resultados en lo que a control local se refiere, con altas tasas de recaídas intratorácicas. Un meta-análisis efectuado por Pignon y col.<sup>14</sup> demostró que la introducción de la radioterapia junto a la quimioterapia suponía un beneficio en la supervivencia global. Analizaron 13 estudios con 2410 pacientes y observaron que el tratamiento combinado suponía una reducción de la mortalidad del 14% y un beneficio en la supervivencia global a los 3 años del 5,4% (14,3% frente al 8,9%), comparado con el tratamiento quimioterápico exclusivo. Otro meta-análisis<sup>15</sup> obtuvo resultados similares, con una mejoría en la supervivencia cuando se añadía radioterapia al tratamiento y una tasa de control local que mejoraba un 25,3% respecto a la quimioterapia sola. La toxicidad fue aceptable, con un 1,2% más de muertes tóxicas cuando se añadía radioterapia.

Los esquemas de quimioterapia basados en platino han supuesto un aumento en la respuesta y en las tasas de supervivencia en el CPCP, sin aumentar la toxicidad. El meta-análisis de Berghmans y col.<sup>16</sup> demostró que el uso de cisplatino y/o etopósido producía una significativa mejora en la supervivencia de los pacientes con cáncer microcítico de pulmón. En un estudio randomizado<sup>17</sup> para comprobar cual era el esquema de quimioterapia más adecuado para utilizar junto a la radioterapia, se comparó la combinación de cisplatino y etopósido (P/E) frente al esquema CEV (ciclofosfamida, epirrubicina y vincristina). Los pacientes de ambos brazos recibían radioterapia concurrente con el 3º ciclo. La supervivencia a 2 y 5 años para el grupo de pacientes con CPCP-EL fue significativamente mayor para el brazo con esquema P/E



que para el brazo con esquema CEV (25% y 10% frente a 8% y 3%, respectivamente). Así pues, el esquema P/E es la quimioterapia recomendada para combinar con radioterapia en el tratamiento del CPCP-EL.

Dada la radiosensibilidad del CPCP, las dosis de radioterapia habitualmente utilizadas han sido bajas, y, aunque se obtenían altas tasas de respuesta, la duración del control tumoral local era pobre. Por otro lado, en tumores con una alta tasa de proliferación celular, como es el CPCP, el acortar el tiempo total de tratamiento puede aumentar la eficacia del mismo. De este modo, Turrisi y col.<sup>18</sup> diseñaron un estudio que comparaba un tratamiento concurrente de radioquimioterapia con 4 ciclos de P/E y la misma dosis de radioterapia administrada con fraccionamiento convencional frente a un tratamiento hiperfraccionado con dos fracciones diarias: Compararon 45 Gy en 25 sesiones con fraccionamiento convencional vs. 45 Gy en 30 sesiones, 2 veces al día, en 3 semanas. La supervivencia a 5 años fue significativamente mejor para el brazo de radioterapia hiperfraccionada (26% vs. 16%) y también lo fue la tasa de control local. La toxicidad esofágica fue mayor con el esquema de radioterapia acelerada, mientras que la toxicidad pulmonar fue similar en ambos brazos.

También se han hecho estudios fase I y II utilizando esquemas de RTQT con altas dosis de radioterapia (60-70 Gy) con fraccionamiento convencional. Estos trabajos han demostrado la viabilidad de estos esquemas, pero no hay datos de que sean superiores al tratamiento hiperfraccionado de 45 Gy en 3 semanas.

Los resultados de diversos meta-análisis indican que existe un beneficio cuando se inicia la radioterapia de forma precoz. Del mismo modo, un trabajo publicado por Jeremic y col. pone de manifiesto la ventaja en supervivencia cuando se administra la radioterapia con los primeros ciclos de quimioterapia. Los pacientes fueron randomizados a recibir el tratamiento concurrente, bien durante las 4 primeras semanas, o bien de la 6ª a la 9ª semana. La mediana de supervivencia (34 vs. 26 meses) y la supervivencia a 5 años (30% vs. 15%) fue significativamente mejor para el grupo que recibió la radioterapia de forma precoz. De Ruyscherr y col.<sup>19</sup> han observado que el tiempo transcurrido desde el primer día de QT al último día de RT está relacionado con la supervivencia, de tal manera que si el tratamiento se administra en menos de 30 días, hay una mejora significativa en la tasa de supervivencia a 5 años.

En resumen, el tratamiento estándar para el CPCP-EL sería RTQT concurrente desde el primer día del primer ciclo, con 4 ciclos de P/E y 45 Gy de radioterapia torácica administrados en 2 fracciones diarias durante 3 semanas.

# **Radioquimioterapia preoperatoria en el cáncer de pulmón de células no pequeñas**

## **1. Introducción**

Existen múltiples estudios fase II y algunos fase III con tratamiento bimodal (quimioterapia y cirugía) o trimodal (radioquimioterapia y cirugía) pero de difícil comparación debido a la heterogeneidad de los pacientes estudiados. Heterogeneidad que incluye distintos estadios tumorales (solo IIIA, IIIA más IIIB, IIIB exclusivamente), diferentes medios de estadificación ganglionar (solo radiológico, mediante mediastinoscopia y/o videotoracoscopia, punción transbronquial mediante broncoscopio, punción transesofágica guiada por ecografía, etc.), así como insuficiente información en algunos de estos estudios sobre estado general del paciente, toxicidad al tratamiento integrado, mortalidad, causas de ésta, etc. No obstante los estudios realizados aportan cierta información que expondremos.

### **2.1 Estudios con radioterapia exclusiva como tratamiento de inducción**

Los primeros estudios aleatorizados de inducción fueron exclusivamente con radioterapia, dado que aún no existía una quimioterapia efectiva. Destaca el trabajo de Warran et al <sup>20</sup> en el que respecto a cirugía directa no aportó ninguna diferencia significativa en cuanto a supervivencia, aunque tampoco la empeoró. El último estudio aleatorizado que contempló la radioterapia de inducción exclusiva frente a quimio y radio de inducción fue publicado en el 2002<sup>21</sup>, cerrado prematuramente por difícil inclusión de pacientes, tampoco encontró diferencias significativas.

### **2.2 Estudios fase II de primera generación de radioterapia y quimioterapia**

Se realizaron a partir de la década de los ochenta y buscaban comprobar si estos tratamientos trimodales eran efectivos y seguros. La radioterapia se usaba de inducción, de consolidación, en ambos escenarios pero sin administrarse con la quimioterapia, es decir de forma secuencial. Destacan los trabajos de Skarin et al <sup>22</sup> y Elías et al <sup>23</sup>, con una supervivencia a los 3 años en el primer estudio y a los 5 años en el segundo estudio del 31 y del 22% respectivamente.

#### **2.3.1 Estudios fase II de segunda generación con quimioterapia exclusiva de inducción y radioterapia postoperatoria.**

En estos estudios hubo una mejor selección de pacientes, con criterios más estrictos de inclusión y mayor homogeneidad. Se requirió la confirmación patológica de la afectación mediastínica. Entre los estudios con mayor número de pacientes destacar el de Martini et al <sup>24</sup>, con 136 pacientes y el de Sugarbaker et al <sup>25</sup> con 74 pacientes. En el segundo se reportó la alta tasa de recidiva en el SNC como primero y único lugar, alcanzando el 41%. Por ello se planteaba la irradiación holocraneal profiláctica. En resumen se obtenía una mediana de supervivencia entre 12 y 21 meses debido a la diferencia de diseño de los estudios.

### **2.3.2 Estudios fase II de segunda generación con radioquimioterapia de inducción**

En estos estudios se utilizó radioquimioterapia iniciando la radioterapia el primer día de la QT. Los más destacables (con más de 80 pacientes cada uno) fueron los de Faber et al <sup>26</sup>, Leiden et al <sup>27</sup> y especialmente el de Albain et al<sup>28</sup>. La tasa de respuesta clínica fue entre un 56 y un 92%. La tasa de resección completa fue entre el 52 y 79% mientras que la respuesta completa patológica se situó entre un 9 y un 21%. En el estudio del SWOG de Albain destacó especialmente que de 30 pacientes del total de 126 pacientes que habían presentado enfermedad estable en el momento de la evaluación precirugía, en solo 4 de ellos no se había podido realizar una resección completa. Y además de los 26 intervenidos casi la mitad presentaba una respuesta completa (o casi completa) a nivel de la anatomía patológica. También en el trabajo de Faber et al se mencionó la discrepancia entre la respuesta radiológica al tratamiento de inducción y los hallazgos patológicos en el momento de la intervención. Desde estas dos publicaciones se aconsejaba realizar al menos una cirugía exploratoria en todo paciente que hubiese recibido tratamiento de inducción bimodal y hubiera presentado al menos una estabilización radiológica. La mortalidad de estos estudios osciló entre un 0 y un 15% y en la mayoría de casos secundaria al síndrome de distres respiratorio del adulto y en neumectomías derechas. La mediana de supervivencia se situó entre 13 y 26 meses. En los estudios en los que había pacientes con mayor carga tumoral la supervivencia fue menor. De nuevo se constató un alto porcentaje de recurrencias únicas a nivel del SNC central que llevó a sugerir el papel de la irradiación holocraneal profiláctica.

### **2.3.3 Estudios fase II de tercera generación de radioterapia hiperfraccionada más quimioterapia de inducción**

Habría que destacar 3 importantes estudios. El grupo de Choi et al <sup>29</sup> incluyó 42 pacientes en un esquema de irradiación en “split course” de radioterapia hiperfraccionada concurrente con QT. En todos los pacientes se había comprobado histológicamente el estadio N2. Por su parte Eberhardt et al <sup>30</sup> con 54 pacientes realizó dos ciclos de QT de inducción seguido por radioterapia hiperfraccionada acelerada en pacientes de mal pronóstico con enfermedad irreseccable, afectación de dos estaciones ganglionares o afectación adenopática contralateral. Existía una remediastinoscopia tras el tratamiento de inducción previo a la cirugía. Solo se intervino a aquellos en los cuales, en esta segunda estadificación quirúrgica, tenían una reducción del grado o “downstaging”. Los pacientes con enfermedad estable tras remediastinoscopia se continuó con RDT hasta alcanzar los 60 Gy. También se halló un alto porcentaje de recidivas a nivel del sistema nervioso central por lo que se inició al tercer año del estudio irradiación cerebral holocraneal hasta una dosis de 30 Gy. Finalmente Thomas et al <sup>31</sup>, incluyó también 54 pacientes con una estrategia terapéutica parecida al estudio anterior pero no realizó remediastinoscopia y llevó a cirugía también a pacientes con estabilización radiológica de la enfermedad. Aunque la supervivencia a los 3 años fue superior al 30 % en los tres estudios la mortalidad asociada al tratamiento estuvo entre el 5 y el 10%. La causa más frecuente de mortalidad se atribuyó a un fallo en la sutura del muñón especialmente a nivel de

neumectomía derecha. Un posterior refuerzo de esta sutura anuló este índice de mortalidad. Finalmente también se constató que la presencia de la radioterapia hiperfraccionada proporcionaba mayor número de respuestas completas patológicas comparando con series históricas con normofraccionamiento en la inducción.

#### **2.4 Factores predictivos de respuesta en estudios fase II de inducción de segunda y tercera generación.**

En conjunto los posibles factores pronósticos de buena evolución al tratamiento incluyeron respuesta patológica tras el tratamiento de inducción, resección completa, pertenecer a alguno de los siguientes estadios T3 N0, T3 N1, T4 N0 y T4 N1 y finalmente la negativización adenopática a nivel mediastínico. De nuevo la respuesta radiológica al tratamiento de inducción no se mostró como un factor positivo a tener en cuenta.

#### **2.5 Patrones de recidiva en estudios de inducción fase II de segunda y tercera generación**

Los patrones de recidiva en la mayoría de estudios son a distancia especialmente a nivel del sistema nervioso central, oscilando entre el 15 y el 41%, aunque la recidiva local no es despreciable especialmente en aquellos que fueron resecaos de manera incompleta.

#### **2.6 Estudios aleatorizados de cirugía exclusiva versus tratamiento de inducción seguido de cirugía**

En estos estudios se incluyeron especialmente pacientes estadios N2 pero con poco volumen de enfermedad. A destacar los estudios de Pass et al <sup>32</sup>, Roth et al <sup>33</sup>, Rosell et al <sup>34</sup> y finalmente De Pierre et al <sup>35</sup>. A pesar que los tres primeros, especialmente el de Roth y Rosell presentaron una mejoría significativa en la supervivencia en la rama con quimioterapia de inducción el trabajo de DePierre con mayor número de pacientes cuestionó los resultados de los anteriores estudios por lo que actualmente esta estrategia debe considerarse aún como investigacional.

#### **2.7. Radioquimioterapia de inducción seguida de cirugía versus radioquimioterapia exclusiva**

Hasta el momento el estudio más importante realizado ha sido el del Intergroup Americano 0139, presentado en forma de abstracts<sup>36</sup> a distintos congresos. Los pacientes fueron aleatorizados entre radioquimioterapia radical hasta una dosis total de 61 Gy o hasta 45Gy cuando se daba de forma preoperatoria. En ambos casos se administraba de forma concurrente cisplatino /etopósido. Hubo un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que recibieron tratamiento trimodal (con cirugía), frente aquellos que habían recibido radioquimioterapia radical. Pero no existe actualmente una diferencia final en la supervivencia y si una mayor tasa de mortalidad en la rama trimodal. Finalmente

otro estudio de la EORTC <sup>37</sup> con quimioterapia de inducción utilizando cisplatino y uno de los quimioterápicos de tercera generación y aleatorizando entre cirugía y radioterapia tampoco encontró diferencias en supervivencia en los pacientes operados. No obstante en este estudio cabe destacar el sesgo de que una proporción importante de pacientes que habían recibido quimioterapia de inducción posteriormente no se aleatorizaron. Finalmente existe otro estudio aleatorizado presentado en forma de abstract exclusivamente que nosotros sepamos de un grupo alemán que estudia el papel de radioterapia preoperatoria o postoperatoria en el tratamiento trimodal. En este estudio no se encuentran diferencias significativas. Resaltar que este estudio combina también el papel de la irradiación holocraneal profiláctica y la interpretación final es ciertamente muy compleja.

## **2.8. Mortalidad y morbilidad asociadas a los tratamientos de inducción previos a la cirugía.**

La toxicidad de los tratamientos combinados que incluyen a la cirugía puede ser importante. Cada modalidad de tratamiento puede causar una determinada toxicidad que al interaccionar con otros tratamientos puede magnificarse. Cabe considerar que los pacientes que han formado parte de los estudios fueron seleccionados en función de su buen estado general y de adecuadas pruebas de función ventilatoria y que fueron valorados por grupos multidisciplinarios bien estructurados en el trabajo en común. Por lo cual la mayoría de los pacientes vistos en la práctica clínica pueden presentar mayor toxicidad que la reportada. Además estos estudios por su potencial morbi-mortalidad solo deben llevarse a cabo en ensayos clínicos y por parte de grupos de trabajo consolidados que trabajen en una única dirección.

## **2.9 Conclusiones**

Los resultados actuales del estudio aleatorizado del Intergroup ha modificado radicalmente la evidencia científica sobre cual ha de ser el tratamiento en el CPCNP localmente avanzado estadio N2. Ya que si bien la quimioterapia ha demostrado una efectividad importante en este escenario también ha demostrado una importante actuación mejorando el efecto local mediante una importante radiosensibilización. Por otra parte la posible ganancia en el control local mediante la cirugía tras la inducción puede verse comprometida por un 5% de mortalidad perioperatoria, especialmente en las neumectomías derechas. Actualmente un subanálisis del Intergroup señala que en los casos en que se realizó lobectomía hay un beneficio significativo del tratamiento trimodal respecto al bimodal (sin cirugía) y se especula que en estos casos el tratamiento trimodal sería superior al radioquimioterápico exclusivo. Por otra parte la radioterapia utilizada en este estudio no es considerada actualmente como la más adecuada ya que ha habido diversas e importantes innovaciones tecnológicas que van desde la planificación en 3D, la planificación con PET-TAC o la administración del tratamiento con técnicas de “gating” que teóricamente podrían mejorar la precisión en la administración de la irradiación (Turrisi, comunicación personal 2007). Por lo que se puede concluir, como se dice siempre, necesitamos aún de nuevos estudios aleatorizados bien diseñados.

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Steel G.G, Peckham MJ: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:85-91.
- <sup>2</sup> Mornex F., Girard N. Gemcitabine and radiation therapy in non- small cell lung cancer: state of the art. *Annals Oncol* 2006; 17: 1743- 1747.
- <sup>3</sup> Bischof M, Huber P, Stoffregen C, et al. Radiosensitization by premetexed of human colon carcinoma cells in different cell cycle phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57: 289-292
- <sup>4</sup> Dewit L. Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 403-426.
- <sup>5</sup> Jeong HC, Lee SY, Lee Sung yong, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin with concurrent radiotherapy for the patients with limited disease small cell lung cancer. *Lung cancer*; 53: 361-366, 2006.
- <sup>6</sup> Giocanti N, Hennequin C, Balosso J y cols. DNA repair and cell cycle in interactions in radiation sensitization by the topoisomerase II poison etoposide. *Cancer research* 1993; 53: 2105-2111.
- <sup>7</sup> Jeremic B, Milicic B, Acimovic L, y cols. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low dose daily carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non small cell lung cancer: long term results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23: 1144- 1151.
- <sup>8</sup> Fukuoka K, Arioka H, Iwamoto Y, y cols. Mechanism of the radiosensitization induced by vinorelbina in human non small cell lung cancer cells. *Lung cancer* 2001;34: 451-460.
- <sup>9</sup> Milas L, Fan Z, Andratschke NH, y cols. Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation: in vivo preclinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (3): 966- 971.
- <sup>10</sup> Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: Seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-1215.
- <sup>11</sup> Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530.
- <sup>12</sup> Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1996;14:1065-1070.
- <sup>13</sup> Curran WJ Jr, Scott CB, Langer CJ, et al: Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential v. concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621.
- <sup>14</sup> Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624.
- <sup>15</sup> Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992 ;10:890-895.
- <sup>16</sup> Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, et al. A metaanalysis of the role of etoposide (VP-16) and cisplatin (CDDP) in small cell lung cancer (SCLC) with a methodology assessment. *Eur J Cancer* 1999; 35:s248.
- <sup>17</sup> Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
- <sup>18</sup> Turrissi AT III, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-271.
- <sup>19</sup> De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1057-1063

- 
- <sup>20</sup> Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung :final report of a therapeutic trial.A collaborative study.Cancer 1975;36:914-25.
- <sup>21</sup> Elias AD, et al. Radiotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in surgically treated IIIA non-small –cel lung cancer.Clin Lung Cancer 2002;4:95-103.
- <sup>22</sup> Skarin A, et al. 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.
- <sup>23</sup> Elias AD, et al. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA non-small cell lung cancer .Am J Clin Oncol 1994;17:26-36.
- <sup>24</sup> Martini N et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer : the Sloan Kettering experience with 136 patients . Ann Thor Surg 1993;55:1365-74.
- <sup>25</sup> Sugarbaker DJ, et al. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935.A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer .J Thor Cardiovasc Surg 1995;109;473-85.
- <sup>26</sup> Faber LP, et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer .Ann Torca Surg 1989;47:669-67.
- <sup>27</sup> Leiden PL, et al. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluoracil ) and radiation therapy in stage III non-small celllung cancer :a pahse II study of the lung cancer study group.J Natl Cancer Inst 1992;83:266-72.
- <sup>28</sup> Albain KS, et al. Concurrent cisplatin /etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer.Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805.J Clin Oncol 1995;13:1880-92.
- <sup>29</sup> Choi NC, et al. Potentail impact on survival of improved tumor dowstaging and resection rate by preoperative twice-dialy radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 1997;15:712-22.
- <sup>30</sup> Eberhardt WE, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer:mature resultsof a phase II trial .J Clin Oncol 1998;16:622-34.
- <sup>31</sup> Thomas M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice –daily radiation on tumor regresión and survival in stage III non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 1999;17:1185-93.
- <sup>32</sup> Pas HI, et al. Randomized trail of neoadjuvant therapy for lung cancer:interim análisis .Ann torca Surg 1992;53:1416-22.
- <sup>33</sup> Roth JA, et al. A randomized trail comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer.J Natl Cancer Inst 1994;86:673-80.
- <sup>34</sup> Rosell R, et al. A randomized trail comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell-lung cancer.N Engl J Med 1994;330:153-58.
- <sup>35</sup> Depierre A, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I ( except T1 N0), II , and IIIa non-small –cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:247-53.
- <sup>36</sup> Turrisi AT, et al. Bi-modality versus tri-modality therapy in stage IIIa NSCLC: Where does the data lead us? . Procedins 12<sup>th</sup> World Lung Cancer Congress. Journal Thor Oncol 2007; 8; s208.
- <sup>37</sup> Van Meerbeck JP et al. Randomized trial of resection versus radiotherapy alter induction chemotherapy in stage IIIA N-“, non small –cell lung cancer .J Natl Cancer Inst 2007;99:442-50.