

# ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGIA

III Epoca, Número 5

**Mayo-Junio 2001**

DIRECTOR

Dr. D. Antonio Duque Amusco

REDACTOR JEFE

Dr. D. Juan José Bretón García

*SECRETARIO*

Dr. D. Pedro Pastor Gaitán

*EQUIPO DE REDACCIÓN*

Dr. D. J. Luis García Puche

Dr. D. E. Murillo Capitán

Dr. D. J.A. Virizuela Echaburu

Dr. D. I. Herruzo Cabrera

Dra. D<sup>a</sup> Ana Lozano Carmona

Dr. D. Pedro Sánchez Rovira

CONSEJO EDITORIAL

Dr. D. E. Alba Conejo

Dr. D. C. Iturrate Vázquez

Dr. D. J. Amérigo Navarro

Dr. D. A. Martínez Sahuquillo

Dr. D. E. Aranda Aguilar

Dr. D. A. Matilla Vicente

Dr. D. J. Belón Carrión

Dr. D. J. A. Moreno Nogueira

Dra. D<sup>a</sup> E. Blanco Campanario

Dr. D. V. Pedraza Muriel

Dr. D. M. Codes M. de Villena

Dr. D. A. Rodríguez-Antúnez

Dr. D. L. Errazquin Sáenz de Tejada

Dr. D. E. Stiefel Barba

Dr. D. R. González Cámpora

Dr. D. M. Vidarte Zabala

## Indice

Editorial: LA CALIDAD ASISTENCIAL: ESA VIEJA CONOCIDA

Dr Duque Amusco

### **Especial:**

JORNADAS INVERNALES DE LA SAC: CANCER NO MICROCÍTICO DE PULMON. 8 -10 de Febrero 2.0001

Resúmenes de las mesas y conclusiones

J.L. García Puche, I. Herruzo Cabrera, Juan J. Bretón

### **Artículos recibidos:**

TRATAMIENTO BASADO EN PACLITAXEL DEL CANCER PULMONAR NO MICROCÍTICO: PERFECCIONAMIENTO DE LA QUIMIOTERAPIA DE TERCERA GENERACIÓN

Greco FA y Hainsworth JD

LINFOMAS MEDIASTÍNICOS: ACTUALIZACIÓN.

Sánchez-Escribano Morcuenda R, Albero Tamarit A, Duque Amusco D, Murillo Capitán E.

CARCINOMA ASENTADO SOBRE QUISTE BRONCOGÉNICO

Padín M I., Serrano F.

NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD NEOPLÁSICA.

Consejos dietéticos para el paciente y su familia

Dr. Pastor Gaitán

TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL AVANZADO

EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE CÁNCER RENAL Y MELANOMA

Javier Cassinello. J González Larriba

REFLEXIONES ACERCA DEL TNM

L. de la Peña Fernández(\*), A. García de Linares(\*\*), M. Martínez Morillo(\*)

### **Zona de [Explor@cion](#) y Noticias.**

Anuncio del II Congreso Internacional de Detección Precoz del Cáncer de Mama

Jornadas malagueñas de actualización en cáncer de colon

Congreso de Física Médica

Libros recibidos

### **DE INTERÉS.....**

## EDITORIAL

### LA CALIDAD ASISTENCIAL: ESA VIEJA CONOCIDA

Estoy convencido de que a la gran mayoría de los que nos dedicamos al cuidado de la salud, no solo nos gusta lo que hacemos sino que, además, hacemos lo que nos gusta. Los que vocacionalmente elegimos la Medicina como profesión de ayuda, siempre hemos estado dispuestos –y en gran medida lo hemos conseguido- a que nuestra relación con los enfermos no quede circunscrita a la profesionalidad del acto médico, desprovisto de otras cosas fundamentales, sino que hemos basado esta relación en la confianza y la confianza -relación de amistad la llama el Prof. Diego Gracia-; dedicamos al enfermo el tiempo y la atención que merece y no solo atendemos a su proceso patológico sino que nos preocupamos por la persona que sufre, por otras carencias y necesidades que van más allá de lo que se supone que es la actuación médica y nos sentimos inclinados a ello porque pensamos que el ejercicio de la Medicina nos exige un “algo más”, mucho más complejo de lo que aparentemente pudiera suponerse.

Y nos preocupan las demoras y las listas de espera -tanto diagnósticas como quirúrgicas-, lo que nos lleva en no pocas ocasiones a acometer labores para las que no hemos sido entrenados porque no forman parte de nuestro cometido pero que, con un voluntarismo encomiable, nos permiten resolver problemas que, directa o indirectamente, repercuten en la asistencia.

El médico es un profesional en continuo aprendizaje; dedica muchas horas de su vida a la actualización de conocimientos, casi siempre fuera del ámbito de trabajo; se perfecciona para que la calidad científica de lo que hace sea lo más acorde posible con las normas de buena práctica clínica; elabora protocolos asistenciales, tanto para el trabajo diario dentro del Servicio en el que trabaja como para uso intrahospitalario, de manera que todos los pacientes, entren por la puerta del hospital que entren, sean estudiados, tratados y seguidos de la misma forma. La medicina actual no puede ejercerse como actuaciones individuales sino como una actividad multidisciplinaria enriquecedora y que reportará los mayores beneficios tanto al médico como al enfermo. La búsqueda de lo que se ha dado en llamar evidencia, allí donde se encuentre, o de la mejor evidencia disponible en cada momento, nos ayudará a tomar decisiones razonables en aquellos casos en los que la incertidumbre es mayor. Y esta evidencia nos servirá, no solo para incorporar a nuestro quehacer todo aquello que se demuestre útil sino también para prescindir

de todo lo que solo sirve para mantener determinadas rutinas que han sido disfrazadas de “ciencia” por falta de reflexión y sentido crítico.

Ayer, hoy y siempre estos argumentos que expongo han sido el norte de actuación de los profesionales de la Medicina. Si la suma de todos ellos constituye la calidad asistencial, la calidad existe desde antaño.

Periódicamente, en los medios de difusión, nos asaltan con las encuestas sobre el grado de satisfacción percibido por los pacientes de distintos hospitales, encuestas casi siempre favorables o muy favorables hacia los médicos y otros profesionales sanitarios que han prestado su asistencia durante el tiempo de permanencia del enfermo en el hospital. Estoy convencido de que nunca se ha realizado una encuesta similar acerca del grado de satisfacción de los médicos con el medio en que trabajan, sobre las facilidades para desarrollar su labor, sobre la suficiencia de las plantillas, la adecuación de los despachos donde realizan su actividad, el déficit de personal sanitario (y cuando digo sanitario no me refiero exclusivamente al personal médico) y administrativo, la falta de tiempo, la masificación de consultas... Sospecho que el resultado de esta encuesta serviría para elevar al máximo nivel las opiniones de enfermos y familiares si conocieran las circunstancias que rodean la actividad asistencial y bastante menos satisfactorio en las manifestaciones de los profesionales. De poco sirve que el médico pretenda alcanzar el nivel más alto de calidad asistencial si ha de dejar el despacho a otro compañero o turnarse con él; si la iluminación es insuficiente o las sillas incómodas; si en la sala de espera solo puede sentarse el diez por ciento de los pacientes y los demás han de permanecer en pie más tiempo del deseable; si el despacho no permite, por su pequeñez, ni la colocación de un biombo que salvaguarde la intimidad del enfermo mientras se desnuda para ser explorado; si éste comparte la habitación con otros pacientes y ha de soportar la presencia de quince familiares que le son ajenos, si las comidas están mal condimentadas o la limpieza deja mucho que desear y un largo etcétera de situaciones que también son determinantes de la **calidad** percibida por los enfermos y que nada tienen que ver con el acto médico pero que lo interfieren y condicionan.

Es una manifiesta insuficiencia el que todo lo que se relaciona con la calidad aparezca solo como un objetivo a alcanzar en el aspecto asistencial y poco o nada en relación con el ámbito de desarrollo de la actividad profesional: con la capacidad de otros trabajadores no sanitarios, con la actitud de nuestros gestores, con la indiferencia de quienes no se sienten motivados en su quehacer diario.

Eso que se ha dado en llamar *Calidad Total* y que no es más que la suma de todos los aspectos susceptibles de evaluación, muchos de los cuales son ajenos a

la voluntad y a la actividad del médico, es el punto final deseable. Por el momento, creo que la calidad asistencial, como se entendía antes y como se entiende hoy, es bastante mejor que otras cosas que configuran otras calidades, pero es sustancial entender que las calidades nunca pueden ser contempladas como hechos aislados e independientes. Por ello, todos los que luchamos por mejorar día a día en nuestra parcela de actividad, tenemos que estar dispuestos a que la calidad se perciba desde que se entra por las puertas del hospital hasta el momento en que se sale, y que esa calidad, no solo se mantenga a lo largo del tiempo sino que se aumente en la medida en que solventen las deficiencias, de forma que sea algo inherente al objetivo que todos nos marcamos: satisfacción y orgullo de todos los que estamos involucrados en los Servicios Públicos de Salud.

El médico, a través de su tarea diaria, siempre ha considerado –para bien o para mal- al hospital como algo suyo porque en él va dejando una parte importante de su vida. Las críticas y alabanzas a cualquier aspecto del hospital le afectan por su implicación directa o indirecta. Y mal que nos pese, el síndrome de agotamiento profesional (“burn-out”) empieza a aflorar en buena parte de quienes han luchado sin deserciones ni desaliento.

A pesar de todo, a uno le gustaría tener la certeza de que todos los que no forman parte del estamento sanitario comparten el mismo afán de superación que, habitualmente, demuestra la mayoría de los médicos.

Dótese a los profesionales de los medios de todo orden que necesiten para desarrollar su trabajo con autonomía, eficiencia y racionalidad porque su experiencia y sus conocimientos científicos están puestos a prueba día tras día. Y cuando el profesional falle o no sea capaz de alcanzar los objetivos marcados, pídansele responsabilidades. Pero mientras estas circunstancias no se den, permítaseme opinar que la calidad asistencial -con las salvedades propias de cualquier colectividad- está muy por encima de otras calidades que también tienen que ver (y mucho) con la satisfacción de quienes se ven necesitados a recurrir a la Sanidad Pública.

Antonio Duque Amusco

## **JORNADAS INVERNALES DE LA SAC: CANCER DE PULMON.**

**8-10 de Febrero, 2.0001.**

### **PROGRAMA CIENTIFICO**

- PRIMERA MESA: ASPECTOS GENERALES Y RESUMEN DE LAS JORNADAS. J. Luis García Puche<sup>1</sup>, A. Matilla Vicente<sup>2</sup>, F. Mayo<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> del Mar Gordon<sup>4</sup>, J. Loscertales<sup>5</sup>.  
  
1. Hospital Clínico, Granada. 2. Hospital Clínico, Málaga. 3. Centro PET Cartuja, Sevilla. 4. Hospital General de Jerez. 5.- Hospital Macarena, Sevilla
  
- SEGUNDA MESA: CANCER MICROCÍTICO. I. Herruzo<sup>1</sup>, L.Alonso<sup>2</sup>, Javier García<sup>3</sup>, Isabel G<sup>a</sup> Rios<sup>1</sup>  
  
1.Radioterapia, Hospital Carlos Haya, Málaga. 2. Hospital Clínico, Málaga. 3. Hospital Clínico de Granada..
  
- TERCERA MESA: ESTADIOS PRECOCES. Javier Jaen<sup>1</sup>, P. Salvatierra<sup>2</sup>, Manuel Noguer<sup>3</sup>, Amelia Bejar<sup>4</sup>  
  
1.- Radioterapia, Hospital P. Del Mar, Cádiz. 2.- Cirugía de Tórax, Hospital Reina Sofía, Córdoba. 3. Oncología Médica, Hospital V. Del Rocío, Sevilla. 4.- Radioterapia, Hospital Reina Sofía, Córdoba
  
- CUARTA MESA: TRATAMIENTO INTEGRADO CON RADIOQUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMON LOCALMENTE AVANZADO. Juan J. Bretón García<sup>1</sup>, Escarlata López<sup>2</sup>, Pedro Sánchez<sup>3</sup>, J.A. Virizuela<sup>4</sup>  
  
1. Oncología, Hospital Carlos Haya, Málaga. 2. Radioterapia,Hospital Virgen de las Nieves, Granada, 3. Oncología, Hospital General de Jaen. 4. Oncología, Hospital General de Jerez

## COMENTARIOS A LA MESA DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN. Ismael Herruzo Cabrera y J. Luis García Puche

### Epidemiología del Cáncer Microcítico

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer. En Europa Occidental ocasiona el 29% de muertes en el varón y el 9% en la mujer. Los datos de EEUU indican 160.000 fallecidos por año (28% de todas las muertes). En España los datos son semejantes a Europa (26% como causa de muerte en el hombre y 5% mujeres). El cáncer microcítico representa el 20-25% de todos los casos de cáncer de pulmón, siendo la presentación en el 30-40 % como enfermedad limitada al tórax y un 60-70% como enfermedad diseminada de inicio. Se calcula que la incidencia es unos 40-50.000 caso por año en EEUU. En los últimos comunicados epidemiológicos se indica que la difusión del nefasto hábito de fumar entre la mujer hace que se esté incrementando notablemente la incidencia entre las mujeres

### Factores pronósticos

Se asumen como principales factores de pronóstico dependientes del tumor y del paciente, la estadificación (pero pronóstico en caso de Enfermedad diseminada) y la existencia de derrame pleural, así como el estado funcional. Así mismo como probables y posibles, tanto la edad y sexo, como la pérdida de peso superior al 10%, el subtipo histológico ( pero en los casos mixtos, con componente no microcítico) y en el caso de la enfermedad diseminada, es especialmente grave la presencia de metástasis cerebrales y hepáticas.

La mesa se dividió en 3 comunicaciones:

- Quimioterapia en la enfermedad limitada, correspondiendo al Dr. L. Alonso, del H. Clínico V. de la Victoria de Málaga.
- Tratamiento de la enfermedad extendida. Medidas paliativas. Exponiendo el Dr. J. L. García Puche, del H. Clínico San Cecilio de Granada.
- Contribución de la Radioterapia en el control de la enfermedad. Dra. I. García Ríos, del H.U. Carlos Haya de Málaga.

El enfoque del tratamiento de este cáncer, tal como se vio a lo largo de estas ponencias, se puede realizar de una forma **secuencial**, si partimos que es

necesario una citorreducción del tumor para un mejor control local y se considera la posibilidad de aparición de resistencias al tratamiento reversibles, al secuenciar este o de una forma **concomitante** si consideramos que una mayor y más precoz citorreducción comportará una menor posibilidad de aparición de resistencias a la QT y la RT, menor probabilidad de metástasis, disminuirá la repoblación acelerada que se pone en marcha al iniciar los tratamientos y actuará como radiopotenciador

Las cuestiones abordadas por esta mesa fueron:

- *¿Existe beneficio al añadir RT torácica al tratamiento quimioterápico en enfermedad limitada?*

Hasta la fecha, los esquemas que contemplan radioterapia simultánea han proporcionado mayor supervivencia que los que la emplean secuencialmente o no emplean radioterapia. Sin embargo la toxicidad es mayor.

- *¿Cuál es el volumen de tratamiento óptimo, dosis, fraccionamiento y secuencia del mismo?*

Quedó claramente definida la necesidad del tratamiento RT ante la alta tasa de recaídas locales que presenta este tumor con las implicaciones que conlleva en la supervivencia. Se planteó que la escalada de dosis de 45 a 65 Gy no incrementaba el control local. Recomendado 55 Gy sobre el volumen afecto (no existiendo trabajos randomizados sobre la dosis adecuada). Respecto al volumen se planteó una reducción del mismo, lo que disminuiría la toxicidad, pudiendo reducirse la RT al primario sin contemplar hilio contralateral o supraclavicular, reduciéndose así la toxicidad pulmonar, supraclavicular y cardíaca lo que podría permitir incrementar la dosis sobre el primario.

En cuanto al fraccionamiento, no se puede demostrar el beneficio del hiperfraccionamiento respecto a un fraccionamiento diario, si bien su empleo dependerá del uso correlacionado en el tiempo con la QT, que probablemente sea el punto más importante a la hora de plantear el tratamiento de los pacientes con enfermedad localizada.

Por último se propuso que se debe intentar iniciar el tratamiento RT, bien de forma concomitante o concurrente con la QT, de la forma más precoz posible.

- *¿Es claro el valor de la irradiación craneal profiláctica? ¿Qué dosis, fraccionamiento, secuencia y a consta de qué toxicidad?*

La irradiación craneal profiláctica en pacientes con RC en enfermedad estadio limitado prolonga la supervivencia



- *En la enfermedad limitada: ¿Existe un esquema de QT que se considere estandar? ¿Corresponde al Platino + VP-16?*

Actualmente se considera estandar el empleo de cisplatino y Vp-16, que además permite el empleo de radiación simultánea. Se han comunicado recientemente altas tasas de respuesta y supervivencia con esquemas de Cisplatino e Irinotecan, pero debe esperarse a más estudios confirmativos

- *¿Cuál es el papel de los otros regímenes de QT, QT de segunda línea y QT de mantenimiento así como de la QT alta dosis?*

El esquema clásico de Ciclofosfamida, Adriamicina y Etopósido es bastante activo, pero más tóxico y no puede emplearse con Radioterapia. El topotecán e irinotecan, este último especialmente han mostrado actividad en segunda línea, y se está estudiando su empleo en primera.

- *¿Cuál es el número óptimo de ciclos y la secuencia con la RT?*

Parece que prolongar la quimioterapia más allá de 6 ciclos no es beneficioso en términos de supervivencia. No se conoce si cuatro ciclos serían suficientes. Tampoco han mostrado ventajas los esquemas basados en las altas dosis o la incorporación de otras drogas al esquema básico.

- *Respecto a la enfermedad extendida: ¿Cuál es el papel de la poliquimioterapia y de la monoterapia con VP-16? ¿Se debe considerar la edad y PS al considerar la monoterapia?*

El empleo de etopósido oral en pacientes con enfermedad extendida es menos efectivo que el tratamiento poliquimioterápico, (por ejemplo con Carboplatino-etopósido) pero también menos tóxico. Se debe evaluar cuidadosamente el estado general y la extensión de las metástasis en cada caso

- *¿Han aportado algo los nuevos fármacos?*

El cáncer microcítico es muy sensible "in vitro" a la mayoría de los citostáticos, pero esta sensibilidad no se ve acompañada de aumento de supervivencia. Con una tasa de respuestas cercana la 90%, posiblemente habría que pensar en terapias inmunológicas o drogas inhibitoras del proceso metastático, que permitieran mantener estas respuestas largo tiempo.

- *¿Existe un papel para la prevención, dada la aparición de segundos tumores de pulmón?*

El mejor medio para evitar el cáncer de pulmón es abandonar el hábito de fumar. Las campañas de detección precoz no han conseguido disminuir la mortalidad. Se está estudiando el empleo de retinoides como prevención de cáncer ORL y de pulmón en sujetos expuestos.

Finalmente unas consideraciones a la hora de analizar los resultados de la literatura:

- Dificultad para obtener conclusiones válidas dada la variabilidad de la práctica médica en estos tumores,
- Necesidad de pactar los protocolos de tratamientos en los que se contemple con detalle la participación de cada arma terapéutica, para limitar al mínimo esta variabilidad (dosis y número de ciclos de quimioterapia, intervalo, volumen de irradiación, fraccionamiento, dosis total, etc...)

## **Conclusiones**

A modo de conclusión expondremos las respuestas de la Mesa a estas cuestiones:

### **Medidas de beneficio demostrado:**

- Añadir irradiación torácica a la quimioterapia en pacientes con enfermedad limitada.

### **Medidas beneficiosas pero con cierta toxicidad:**

- La irradiación craneal profiláctica en pacientes con RC en enfermedad estadio limitado prolonga la supervivencia
- El empleo de etopósido oral en pacientes con enfermedad extendida es menos efectivo que el tratamiento poliquimioterápico, (por ejemplo con Carboplatino-etopósido) pero también menos tóxico. Se debe evaluar cuidadosamente el estado general y la extensión de las metástasis en cada caso

### **Medidas de Efectividad desconocida:**

- Efectos comparativos de quimioterapia estándar frente a otros regímenes de poliquimioterapia.
- Indicación y tipo de segundas línea de tratamiento.

**Nota:** Si se desea una revisión sistemática de la literatura según la *Medicina Basada en la Evidencia* ir a: <http://clinicalevidence.org/>

## **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN EL CANCER PULMONAR NO MICROCÍTICO (NSCLC). III Jornadas invernales de la SAC**

Resumen de las Mesas III y IV. Adaptado por Juan J. Bretón

### **Introducción**

El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) se presenta en más de dos tercios de los casos en estadios localmente avanzados o diseminado, siendo lo usual que lo haga en estadios IIIA y IIIB<sup>1</sup> En aquellas circunstancias en que no es posible la cirugía radical el pronóstico es habitualmente infausto. Recientemente, el avance en el desarrollo de esquema de quimioterapia más efectivos y en la planificación de la radioterapia, hace que veamos con algo más de esperanza el futuro de este tipo de pacientes.

Actualmente, existen una serie de interrogantes a los que intentaremos dar respuesta, siquiera aproximada. En primer lugar, no se conoce si la quimioterapia (QT) o la radioterapia (RT) aportan algo tras la cirugía en cuanto a supervivencia o intervalo libre de recaída. En segundo, cuál puede ser la mejor estrategia de empleo de la QT o RT, y como sacar el máximo provecho de su empleo, si éste debe ser simultáneo o de modo secuencial, antes o después de la cirugía, o qué hacer en los casos inoperables. Empezaremos realizando un breve repaso a la experiencia de los diversos grupos cooperativos de impacto mundial, tras lo que intentaremos resumir cual puede ser la conclusión e implicaciones para la práctica. Recomendamos consultar la excelente revisión de Greco y Hainsworth que se publica en este mismo número.

### **Estudios del Grupo Oncológico Europeo ECOG**

Los primeros análisis mostraron el impacto de cisplatino en NSCLC. Se enunció así la llamada “regla de los 25” (25% de respuestas y 25 semanas de mediana de supervivencia)<sup>2</sup>. Posteriormente los estudios con taxol como agente único comenzaron a mostrar una significativa actividad, por lo que se iniciaron estudios en fase II, combinando este agente con cisplatino. En el ensayo E5592, que incluía 574 pacientes y comparaba taxol cisplatino con cisplatino-etopósido, los resultados mostraron superior mediana de supervivencia para el primer grupo de tratamiento<sup>3</sup>. El grupo ECOG realizó posteriormente el estudio E1594, con 1200 pacientes, para comparar paclitaxel/cisplatino frente a cisplatino/docetaxel y

cisplatino/gemcitabina. No se encontró superioridad de ningún régimen en términos de supervivencia, aunque se obtuvo mayor tiempo hasta la progresión para el brazo gemcitabina/cisplatino

Desde que se publicaron los resultados de estudio E1594 en el Congreso de la American Society of Clinical Oncology en el año 2000<sup>4</sup>, parece claro que el uso de las drogas "clásicas" tendrá muy poco impacto en aumentar la supervivencia por encima de lo alcanzado hasta ahora. El empleo de combinaciones con más drogas solo tendría como resultado aumentar la toxicidad. Las investigaciones deberían dirigirse hacia la biología del cáncer de pulmón, donde podría encontrarse la clave para el desarrollo de nuevos agentes. Recientemente se ha incorporado el anticuerpo monoclonal trastuzumab al tratamiento del NSCLC, tras encontrar sobreexpresión del oncogen HER-2/neu, se ha iniciado el estudio E2598, que añade trastuzumab al esquema carboplatino/paclitaxel. Los datos son aun muy prematuros y debe esperarse a los análisis de supervivencia.

También se han comenzado estudios incorporando un anticuerpo monoclonal antagonista del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) a quimioterapia con carboplatino/paclitaxel, y se ha encontrado alguna mejora en la mediana de supervivencia (13 meses; 11.6-17.7) en un grupo de pacientes no seleccionados<sup>5</sup>. Se apreció toxicidad en forma de hemorragias, más frecuentes en pacientes con tipo histológico epidermoide, y que no se observaron en los que recibieron previamente quimioterapia. Esto podría conducir a emplear el anticuerpo rhuMAb-VEGF solo en adenocarcinomas o tras varios ciclos de quimioterapia, para evitar riesgo de hemorragia. El estudio E6597 explora una "terapia génica" en fase I, mediante Ad-p53, un adenovirus vector que introduce el gene supresor p53 "natural", en pacientes con carcinoma bronquioloalveolar.

### **La experiencia del Grupo SWOG**

El SWOG realizó un metaanálisis muy numeroso (2300 pacientes) tratados con quimioterapia basada en cisplatino, llegando a la conclusión de que el tratamiento con cisplatino era un factor relacionado con la supervivencia<sup>7</sup>. El estudio SWOG 9308 fue también el primero que mostró que la adición de otra droga como vinorelbina a cisplatino mejoraba tanto la respuesta como la supervivencia<sup>8</sup>. El ensayo SWOG 9509, aleatorizaba pacientes a recibir paclitaxel/carboplatino o vinorelbina/cisplatino. Los resultados fueron equivalentes en respuesta y supervivencia, con más náusea y vómitos y neutropenia con vinorelbina/cisplatino,

y más neuropatía con paclitaxel/carboplatino. No hubo diferencia en los estudios de calidad de vida.

El grupo SWOG ha centrado sus objetivos en la introducción de nuevas estrategias para aumentar la liberación de las drogas o prevenir la resistencia tumoral. También se investigan drogas con nuevos mecanismos de acción. El estudio SWOG 9806, comparaba tres ciclos de dos esquemas basados en cisplatino, seguido dos ciclos de un taxano. En el estudio S9504 empleaba un esquema similar. Estos estudios se basan en la observación de que los taxanos inducen apoptosis vía activación de p53, diferente del daño del DNA que constituye el mecanismo de acción del cisplatino. En este ensayo se administró docetaxel tras el uso de cisplatino/etoposido junto a radioterapia en estadio IIIB<sup>9</sup>. Los resultados fueron esperanzadores, con una supervivencia mediana de 20 meses, siendo a uno y dos años del 73% y 43%, respectivamente. Actualmente se están desarrollando estudios con trastuzumab, inhibidores de tirosina-quinasa, de factores de crecimiento epiteliales, o de la proteasa, cuyos resultados son aun muy prematuros. En el estudio S0003, se intenta valorar el papel de la tirapazamina en pacientes tratados con paclitaxel/carboplatino por parte de un grupo japonés. Se está valorando asimismo el uso conjunto de trastuzumab y docetaxel así como con paclitaxel/carboplatino. El grupo SWOG también está evaluando el papel de ZD1839, un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico

### **Experiencia de la EORTC**

Como en EE.UU., la EORTC comenzó sus estudios en 1990 encontrando superioridad de las combinaciones basadas en cisplatino<sup>11</sup>, y en el EORTC 08925 se demostró la ventaja de la combinación EORTC 08925 paclitaxel/cisplatino sobre cisplatino/tenipósido (41% vs. 28%) y con menor toxicidad. Estos hallazgos llevaron al EORTC a adoptar paclitaxel/cisplatino como terapia de referencia para futuros estudios. EORTC valoró también la eficacia de tres combinaciones en el estudio E8795: cisplatino/paclitaxel frente a cisplatino/gemcitabina y a gemcitabina/paclitaxel. No se encontraron diferencias sensibles entre los esquemas.

### **Experiencia japonesa**

Los esfuerzos de los grupos japoneses se centran en valorar la acción de los nuevos compuestos antisentido, como el irinotecan, frente a esquemas clásicos<sup>14</sup>. Se resumen en la tabla I, los ensayos al azar en este sentido.

Tabla I. Resultados del estudio japonés de evaluación de Irinotecan

Régimen	Nº de Pacientes	Tasa de Respuesta	Mediana de superviv. (semanas)	Superv. a 1 año	Toxicidad Grados 3 -3
Irinotecan 60 mg/m <sup>2</sup> x 1, 8, 15 + cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> x 1	129	44%	50	46%	70.6% neutropenia
Vindesina 3 mg/m <sup>2</sup> + cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup>	122	32%	45.6	38%	84.2% neutropenia
Irinotecan 100 mg/m <sup>2</sup> x 1, 8, 15	129	21%	46	41%	25.6% neutropenia

Análisis para el estadio 3B

Régimen	Mediana superviv.	Superviv. a 1 año
Irinotecan/cisplatino	49	44.9%
Vindesina/cisplatino	60.6	57.9%
Irinotecan	63.3	53%

Análisis para el estadio IV

Régimen	Mediana superviv.	Superviv. a 1 año
Irinotecan/cisplatin	50	47.5%
Vindesina/cisplatino	36.4	26.3%
Irinotecan	42.1	37%

Estos estudios apoyan la tesis de que irinotecan/cisplatino es al menos tan efectivo como otras combinaciones, aunque con mayor toxicidad gastrointestinal. En los análisis por estadios podría existir una ventaja de estas combinación para el estadio IV.

Otros estudios japoneses están valorando la actividad de docetaxel y vinorelbina en diversas combinaciones. Se han iniciado investigaciones sobre un análogo de antraciclinas, la armorrubicina, que parece ser activa y bien tolerada. También se estudia el producto BOF-A, un inhibidor de la deshidrogenasa que ha mostrado actividad en estudios aun poco numerosos, con muy pocos efectos secundarios. Otro inhibidor de deshidrogenasa, el S1, ha proporcionado 21.3% de respuestas en 61 pacientes con supervivencia mediana de 10.2 meses.

## Experiencia británica

Los esfuerzos de los investigadores británicos se centran en valorar el papel de la quimioterapia en el estadio 3B<sup>15</sup>. Sin embargo en el clásico metaanálisis publicado en el BMJ, se encontró beneficio para los esquemas basados en cisplatino (Tabla II). En Gran Bretaña, el esquema más usado es la combinación Mitomicina, Ifosfamida y Cisplatino, que va siendo comparado en diversos regímenes frente a gemcitabina/carboplatino junto a la adición de Radioterapia acelerada. También se ha comenzado un estudio neoadyuvante para estadios IIIA y IIIB

**Tabla II: Metaanálisis BMJ, 311:899-907, 1995**

<i>Tipo de Ensayo/Nº de casos</i>	<i>“p” / valor de RAR/NNT</i>
Cirugía +/- QT (4537)	NS / 3% a 2 años / 33 Para Pt
RT vs RT+QT (3033) Qt con Pt 1780	0.005/ 13% RR (4 % a 2 años) / 25 Global y para Pt
QT vs soporte IIB y IV	0.01 / 10% a 1 año / 10 (para Pt) 0.02 No diferencia por estadios

RAR: reducción absoluta de Riesgo. NNT: Número necesario a tratar para obtener beneficio terapéutico en un caso

## El ensayo Intergroup E-3590

En este ensayo<sup>16</sup>, se realizó una distribución aleatoria de pacientes con estadios II y III-A reseca, a recibir RT o quimiorradioterapia, con cisplatino y Etopósido. Se incluyeron 488 pacientes. Los resultados de este estudio no mostraron ninguna diferencia excepto una mayor toxicidad en el grupo tratado con el esquema simultáneo. Hasta la fecha no se ha encontrado ninguna ventaja en los estudios postoperatorios. Se ha indicado en un análisis retrospectivo de este estudio que los pacientes con afectación ganglionar que fue totalmente disecada evolucionaron mejor, ventaja que fue más notable en los casos de primario localizado en lado derecho, donde las lesiones son más accesibles. Se está estudiando el efecto de la disección radical sobre la supervivencia postoperatoria.

Actualmente, se ha consolidado el empleo de terapia combinada, especialmente con Radioterapia simultánea, para el tratamiento de estadios irresecables en NSCLC. El estudio de la RTOG en 1998 (Tabla II) parece indicar



que la mejor combinación entre RT y QT es la simultaneidad, aun a costa de algo más de toxicidad. Son numerosos los trabajos que en la actualidad avalan el tratamiento combinado<sup>17-20</sup>

## **Conclusiones**

En resumen, y como conclusiones a las mesas tercera y cuarta, parece que la cirugía del NSCLC ha alcanzado un techo, con resultados muy modestos (únicamente un 15 % de curaciones a 10 años), aunque ha mejorado notablemente su técnica, contando con mejores métodos de detección del volumen real de la enfermedad, gracias a lo cual puede planificarse muy bien el acto operatorio. Técnicas como la Tomografía de emisión de positrones (PET) o la videotoracoscopia prometen proporcionar en breve la posibilidad de conocer la auténtica extensión del tumor, como expusieron el Dr. Moya y el Dr. Salvatierra. Tras la cirugía presuntamente curativa, no hay evidencia por ahora de que ni la RT ni la QT mejoren de modo significativo la supervivencia, aunque se hacen esfuerzos por identificar subgrupos de pacientes en los que la QT adyuvante sí que fuera útil. Se ha avanzado mucho, en cambio, en la estrategia de inducción con fines operatorios para los casos localmente avanzados. Por ahora parece que es mejor efectuar posteriormente la resección si es técnicamente posible, aunque se alcance respuesta completa. En el estadio IV, queda claro que la QT es superior a la paliación sintomática, siempre que el estado general sea al menos de un 70% en la escala de Karnofsky. Existen dudas sobre la utilización de segundas líneas de QT.

Por último, se presentó a la mesa una interesante aportación por parte del Dr. Javier García sobre los Cuidados Paliativos en los pacientes oncológicos, resaltando el importante papel que estas unidades tienen hoy si se pretende dar una asistencia integral.

Deben solucionarse muchas incógnitas, especialmente el empleo del tratamiento adyuvante tras cirugía radical, y el papel de nuevas drogas citostáticas, así como de la bioterapia. Confiemos en que el recién estrenado siglo traerá nuevos e importantes avances en esta enfermedad.

Tabla III. Experiencia del RTOG 1998 (Metaanálisis)

	<b>Grupo 1 (QT-RT)</b>	<b>Grupo 2 (QT+RT)</b>	<b>Grupo 3 (QT + RTH)</b>
<b>% Respuesta</b>	63	77	79
<b>Supervivencia a 3 años</b>	15%	17%	25%
<b>Ídem libre enf</b>	7%	15%	15%
<b>Tasa de Recaída local</b>	58%	71%	55%

RTH: hiperfraccionamiento

## Bibliografía

1. Parkin DM, Sasco AJ. Lung cancer: world-wide variation in occurrence and proportion attributable to tobacco use. *Lung Cancer* 1993;9:1-16. lung cancer. *J Int Assoc Study Lung Cancer* 1997;18(suppl 1):A8.
2. Johnson DH. Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: a historical perspective and the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 1):133S-137S.
3. Johnson DH. Phase III trial (E5592) comparing cisplatin plus etoposide with cisplatin plus paclitaxel at two dose levels for treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1995;19:61-63.
4. Schiller JH, Harrington D, Sandler C, et al. A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana.
5. DeVore RF, Fehrenbacher L, Herbst RS, et al. A randomized phase II trial comparing rhuMAb VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor), plus carboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:485a.
6. Gandara DR. Current status of therapy for advanced NSCLC: a perspective from the Southwest Oncology Group (SWOG). Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Mini-symposium: New trends in chemotherapy in advanced NSCLC.
7. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9:1618-1626.
8. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16:2459-2465.

9. 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 randomised clinical trials. *J Clin Oncol*. 1995;311:899-909.
10. Postmus PE. New trend in chemotherapy in advanced NSCLC. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Mini-symposium: New trends in chemotherapy in advanced NSCLC.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-376.
12. Gatzemeier U. German trials. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Mini-symposium: New trends in chemotherapy in advanced NSCLC.
13. Giaccone G, Manegold C, Rosell R, et al. An update on European randomized studies in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1998;25:11-17.
14. Kawahara M. Japanese trials. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Mini-symposium: New trends in chemotherapy in advanced NSCLC.
15. Rudd R. British trials in advanced NSCLC. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Mini-symposium: New trends in chemotherapy in advanced NSCLC.
16. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: An intergroup trial (E3590). Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Abstract 301.
17. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparisons of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, 2000; Tokyo, Japan. Abstract 303.
18. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, 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;323:940-945.
19. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:198-205.
20. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients (Pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Programs and abstracts of the 36th American Society of Clinical Oncology annual meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstract 1891.

# TRATAMIENTO BASADO EN PACLITAXEL DEL CANCER PULMONAR NO MICROCÍTICO: PERFECCIONAMIENTO DE LA QUIMIOTERAPIA DE TERCERA GENERACIÓN

F. A. Greco y J. D. Hainsworth

Sarah Cannon – Minnie Pearl Cancer Centre, Nashville, TN. EE.EE.

## Resumen

Se ha demostrado recientemente que los nuevos fármacos quimioterápicos de “tercera generación” (paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y topotecán) son muy activos en el cáncer pulmonar no microcítico (CPNM). En la actualidad, muchos de estos medicamentos se han incorporado al tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada-El paclitaxel fue el primer fármaco de “tercera generación” que se estudió. Se ha demostrado que el paclitaxel y el carboplatino constituyen un régimen bien tolerado y bastante activo, pues la supervivencia al cabo de un año en pacientes con enfermedad en estadio IV es del 40%. Mientras que la supervivencia a los dos años se aproxima al 20%. Estas tasas de supervivencia son como mínimo dos veces mejores que con los regímenes previos basados en platino. Hemos simplificado la administración de paclitaxel empleando una infusión de 1 hora y otros muchos investigadores y médicos han seguido el ejemplo. Los resultados son equivalentes a la pauta de infusión de tres horas de duración. Dado el grado de actividad en pacientes con enfermedad en estadio IV, resulta obligado emprender ensayos de tratamiento neoadyuvante y adyuvante con los nuevos medicamentos y combinaciones farmacológicas. Nosotros y otros autores hemos iniciado una estrategia neoadyuvante que ha resultado viable y la mayoría de los enfermos toleran bien la intervención quirúrgica. Aunque los resultados son bastante preliminares, hemos observado algunas respuestas anatomopatológicas completas (cerca del 20%) y nos sentimos alentado por estos datos iniciales. Además, hemos usado sistemáticamente paclitaxel y carboplatino de forma adyuvante en pacientes con enfermedad en estadios IB-III A sometidos previamente a resección. En pacientes con enfermedad en estadios II-III B (enfermos concretos con IIB) se ha incorporado un régimen de radioterapia y una pauta semanal de paclitaxel y carboplatino. Ha finalizado la evaluación de varias combinaciones triples, entre ellas la adición de gemcitabina, vinorelbina y topotecán, respectivamente a la combinación de paclitaxel y carboplatino. Se resumirán brevemente los resultados preliminares de estos ensayos y también se analizarán los planes para otros estudios de los nuevos fármacos. También se necesitan con urgencia estudios para determinar las combinaciones, dosis y las pautas adecuadas de los nuevos medicamentos en combinación con radioterapia o resección. Como los nuevos fármacos de “tercera generación” parecen mejorar realmente la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadio IV, es probable que la incorporación de estos medicamentos más activos al tratamiento de estadios más leves de la enfermedad tenga un repercusión incluso mayor en la supervivencia global de los pacientes con esta neoplasia frecuente.

*Palabras clave:* Cáncer pulmonar no microcítico. Paclitaxel

## Introducción

Varios fármacos quimioterápicos han mejorado recientemente la supervivencia de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado (estadios IIB y IV). Creemos que este efecto será incluso más importante en sujetos con enfermedad en estadios más precoces. Esta mejoría obedece a la acción de diversos fármacos que tiene actividad en el cáncer pulmonar no microcítico. Estos son el paclitaxel, la vinorelbina, el docetaxel, la gemcitabina y el irinotecan.

Consideramos que estos nuevos medicamentos constituyen la quimioterapia de tercera generación para el cáncer pulmonar no microcítico<sup>1</sup>. Esta designación esta justificada en este momento y ayuda a situar en su perspectiva la breve historia del tratamiento sistémico de este tipo de cáncer. El grupo de primera generación de fármacos (alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas y primeros alcaloides de la vinca) tuvo un efecto importante en pacientes con diversos tipos de neoplasia maligna, en particular leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, cáncer de mama y varios cánceres infantiles. Sin embargo, estos mismos compuestos eran relativamente inactivos en el cáncer pulmonar no microcítico, no mejoraban la supervivencia de los enfermos y solo en ocasiones conseguían un paliación transitoria tanto en monoterapia como en combinación. El grupo de medicamentos de segunda generación encabezados por el cisplatino, solos o en combinación con alquilantes, etopósidos, alcaloides de la vinca, mitomicina y otros fármacos, ha tenido una repercusión discreta, pero real, en la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadio IV<sup>2-6</sup>. Un hecho más importante es que cuando estos medicamentos se han combinado con radioterapia, los pacientes con enfermedad en estadio III irresecable han experimentado una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia, en comparación con la administración exclusiva de radioterapia<sup>1, 7-12</sup>. Además, en pacientes concretos con enfermedad en estadio IIIA irresecable, la quimioterapia prequirúrgica de segunda generación basada en cisplatino ha tenido un efecto importante en la supervivencia, en comparación con la cirugía sola.

Los medicamentos de tercera generación son más activos que los de segunda y, lo que es más importante, como monoterapia o en combinación con otros fármacos, mejoran significativamente la supervivencia al cabo de un año y, probablemente, al cabo de dos años en el grupo mas grave de pacientes (es decir, aquellos con enfermedad en estadio IV)<sup>1</sup>. Estos datos continúan evolucionando y en los próximos años conoceremos mejor la toxicidad de los fármacos de tercera generación, su uso apropiado en la quimioterapia de combinación y su

incorporación a programas de modalidades combinadas para pacientes con enfermedad en estadios más precoces (estadios I-III)

### **Contribuciones de la quimioterapia de segunda generación**

El desarrollo del cisplatino y de la quimioterapia de combinación basada en este fármaco ha supuesto 15 años de intensas investigaciones clínicas y se ha acompañado durante mucho tiempo de una gran controversia sobre su utilidad en pacientes con enfermedad en estadio IV. Se llegó a un consenso bastante amplio de que la quimioterapia de primera generación no influía en la supervivencia de estos enfermos. Numerosos estudios aleatorizados sobre quimioterapia basada en cisplatino (tratamiento de segunda generación) en comparación con el mejor tratamiento de sostén, demostraron de una manera definitiva y terminante un discreto efecto en la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadio IV<sup>6</sup> (supervivencia al cabo de un año del 20-25% frente al 5-10% con el mejor tratamiento de sostén. La quimioterapia de segunda generación fue superior a la ausencia de tratamiento y, por tanto, también mejor que el tratamiento de primera generación.

El efecto de la quimioterapia de segunda generación ha sido mucho mayor en pacientes con enfermedad en estadio III. Los datos que avalan los importantes efectos beneficiosos en la supervivencia de pacientes con enfermedad en estadio III no resecable proceden de numerosas comparaciones aleatorizadas de quimioterapia de segunda generación más radioterapia con radioterapia sola, bien de manera simultánea o secuencial. La tasa de supervivencia a los 5 años es unas cuatro veces mayor (20% frente a 5%)<sup>12</sup>. En la actualidad todos los expertos admiten que los pacientes con buen estado funcional y enfermedad en estadio III irresecable se benefician del uso de quimioterapia de segunda generación basada en cisplatino más radiación.

Son muy escasos los estudios definitivos que han evaluado la quimioterapia de segunda generación en pacientes con enfermedad en estadio mucho más precoz. (I, II, III resecable). Dos excepciones importantes corresponden a estudios de España<sup>13</sup> y Estados Unidos<sup>14</sup>. En estos ensayos han participado pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en estadio IIIA resecable. En ambos estudios, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para recibir antes de la intervención quirúrgica quimioterapia de segunda generación basada en cisplatino durante tres ciclos o bien someterse a resección quirúrgica inmediata. Tanto en un ensayo como en el otro, la quimioterapia de segunda generación preoperatorio neoadyuvante, seguida de resección, fue superior a la resección sola. Las tasas de supervivencia a

los tres años fueron del 26% frente al 0% y del 56% frente al 13%<sup>14</sup>, respectivamente. Aunque estos estudios eran relativamente de pequeño tamaño, pues contaban en total con solo unos 60 pacientes cada uno (30 en cada rama) las diferencias de supervivencia fueron tan espectaculares que ambos estudios se interrumpieron prematuramente. Estos resultados alentadores indican con claridad que la quimioterapia de tercera generación, que es superior a la de segunda generación, tendrá un efecto incluso más pronunciado en la supervivencia de estos pacientes con una enfermedad en estadio más precoz. Se aguardan con impaciencia los resultados de dichos estudios.

### **Desarrollo del paclitaxel como quimoterápico de tercera generación**

Hasta ahora, el paclitaxel y la vinorelbina han sido los fármacos más estudiados, por lo cual se dispone de más datos para revisar los logros recientes en la quimioterapia sistémica. La vinorelbina es superior a la vindesina, un alcaloide de las vinca de segunda generación, en el tratamiento de los pacientes con enfermedad en estadio IV<sup>15</sup>. La vinorelbina más el cisplatino son superiores a este último en monoterapia<sup>16</sup>. La toxicidad relativamente leve y la facilidad con que la vinorelbina se combina con otros fármacos hacen de ella un fármaco de tercera generación prometedor. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios que examinan un fármaco también prometedor, la gemcitabina, así como el docetaxel. Los ensayos con un solo medicamento<sup>1, 17</sup> indican que estos compuestos son superiores a la quimioterapia de combinación de segunda generación. Cerca del 30-40% de los pacientes tratados siguen vivos después de un año. Se están realizando otros ensayos. El paclitaxel es un medicamento magnífico y muchos de los logros recientes en el tratamiento deben atribuirse a la introducción de este fármaco. Revisaremos de manera breve la utilidad actual del paclitaxel y analizaremos el futuro prometedor de estos medicamentos en los pacientes con enfermedad en estadio menos avanzado.

En los Estados Unidos, el paclitaxel se estudió primero en un ensayo en fase II con un diseño aleatorizado en comparación con otros fármacos en fase II 18. En este pequeño ensayo 0orifinal, el paclitaxel fue activo (tasa de respuestas del 21%), pero no los otros dos fármacos en fase II. La supervivencia al cabo de un año en los pacientes que recibieron paclitaxel fue del 40%, en comparación con menos del 10% con los dos medicamentos inactivos. La supervivencia a los dos años se aproximó al 20% y el ensayo de confirmación en fase II obtuvo resultados prácticamente idénticos 19, 20. Estos estudios prepararon el terreno para otros ensayos en fase II con diversas dosis y pautas, así como regímenes de

combinación con paclitaxel. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) examinó la combinación de paclitaxel más cisplatino (el pilar individual acostumbrado de la quimioterapia de segunda generación) en un gran ensayo en fase III prospectivo y aleatorizado, que comparaba esta combinación con un régimen convencional de cisplatino y etoposido<sup>21</sup>. Se trataba de un ensayo de tres ramas, dos de ellas con paclitaxel y cisplatino: una con una dosis mayor de paclitaxel (250 mg/m<sup>2</sup>) y G-CSF y la otra con una dosis baja de este fármaco (135 mg/m<sup>2</sup>) sin G-CSF. En ambos casos el paclitaxel se administró en una infusión de 24 horas de duración. Este ensayo definitivo puso de relieve un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuestas y de la supervivencia con la combinación paclitaxel-cisplatino. No se observaron ventajas del paclitaxel en dosis altas en esta infusión de 24 h. Datos recientes indican con claridad que cuando se administra una infusión breve (3 horas), la dosis mayor (225 mg/m<sup>2</sup>) es superior a la dosis menor (175 mg/m<sup>2</sup>) (Dr. PA Kosmidis, comunicación personal, Hellenic Cooperative Group, 20 Marzo 1998).

Aproximadamente en la misma época en que se inicio el gran estudio de la ECOG, se emprendieron varios ensayos en fase II con paclitaxel más carboplatino en pacientes con enfermedad en estadios IIB-IV<sup>22-24</sup>. El carboplatino, menos tóxico que el cisplatino y sin pérdida evidente de eficacia, se combinó extremadamente bien con el paclitaxel. Estos ensayos en fase II pusieron de manifiesto una tolerabilidad sorprendente, un efecto ahorrador de plaquetas y tasas de respuesta entre el 25% y el 55%. Incluso tiene mayor importancia que estos ensayos se hayan caracterizado en todo momento por una tasa de supervivencia al cabo de un año del 40%. En la mayoría de los estudios falta por conocerse la supervivencia a los dos años, pero al menos en un gran ensayo se ha acercado al 20%<sup>23</sup>. La combinación de paclitaxel y carboplatino es muy popular y representa uno de los tratamientos en tres grandes ensayos en fase III aleatorizados y prospectivos que se están llevando a cabo por los principales grupos en colaboración de los Estados Unidos (tabla I). Por otro lado, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer está comparando paclitaxel más carboplatino en paclitaxel más cisplatino. Es probable que el perfil de toxicidad favorable de la combinación de paclitaxel y carboplatino la convierta en la acción preferible.

La ausencia de mielo supresión grave en la mayoría de los pacientes tratados con paclitaxel y carboplatino nos ha impulsado a comparar esta combinación de dos fármacos con los otros nuevos medicamentos en pacientes con enfermedad en estadio IIB-IV. Ha concluido un ensayo en fase I-II con gemcitabina añadida como tercer medicamento. Las dosis máximas fueron: 200 mg/m<sup>2</sup> de



paclitaxel el día 1; AUC = 5 de carboplatino el día 1; y 1.000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina los días 1 y 8. Este régimen se administró cada 3 semanas. Aunque se registraron más casos de neutropenia y trombopenia en comparación con el paclitaxel y el carboplatino, no hubo mayor frecuencia de fiebre neutropénica, hemorragias o muertes relacionadas con el tratamiento. La tasa de respuestas fue del 48% y la supervivencia al cabo un año del 45%. Se trata de una combinación prometedora de tres fármacos, que se comparara en un gran estudio con paclitaxel y carboplatino.

También estamos estudiando la adición de vinorelbina y topotecán a la combinación de paclitaxel y carboplatino. Actualmente, se están realizando estos estudios en fase I-II. Si estas combinaciones triples resultan superiores, podrían utilizarse en pacientes con enfermedad en estadio más precoz<sup>1, 26</sup>. Estos ensayos iniciales han combinado a menudo el paclitaxel con cisplatino con o sin etopósido y, mas recientemente, carboplatino. Se están efectuando otros estudios en fase II con radioterapia simultanea o secuencial. Se han utilizado paclitaxel como “radiosensibilizante” en pautas semanales en dosis bajas con radioterapia concomitante. También se ha añadido carboplatino a este régimen<sup>28, 29</sup>. Aunque se produjo una esofagitis importante, los resultados de estos ensayos en fase II son muy alentadores, porque las medianas de supervivencia y las supervivencias al cabo de un año son más favorables que las obtenidas con quimioterapia de segunda generación con radioterapia. Hoy día, se consideran prioritarias las comparaciones en fase III prospectivas y aleatorizadas.

Todavía no se ha demostrado que las combinaciones de paclitaxel, o de otros fármacos de tercera generación, sean superiores a la quimioterapia de segunda generación en pacientes con enfermedad en estadio III, pero resultaría sorprendente que ello no fuera así. Las tasas de respuesta guardan una relación inversa con el estadio de enfermedad en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. La supervivencia al cabo de un año de los pacientes con el pronóstico más desfavorable, es decir, aquellos con enfermedad en estadios IIIB y IV, se ha duplicado, del 20% al 40%, con paclitaxel y quimioterapia de combinación basad en este fármaco. Por tanto, cabría esperar que estos resultados se tradujesen en una supervivencia incluso mayor en pacientes con estadios más iniciales de la enfermedad. Se están efectuando estudios de viabilidad o piloto en fase II con paclitaxel y carboplatino en el contexto neoadyuvante o adyuvante en pacientes con enfermedad en estadio IB-II y enfermedad en estadio IIIA (tablas II y III). Es probable que se inicien muy pronto ensayos en fase III aleatorizados y prospectivos que comparen estas modalidades con cirugía sola.

## **Resumen de los logros de la quimioterapia del cáncer pulmonar no microcítico**

En los últimos años, se está aplicando de manera activa una nueva clase de quimioterapia, la quimioterapia de tercera generación, a pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. Se están realizando muchos estudios. Incluso en esta fase inicial de desarrollo, los datos revelan que la quimioterapia de tercera generación es superior a la de segunda generación en pacientes con enfermedad en estadio IV. Contamos con abundantes datos que demuestran que la quimioterapia de segunda generación es superior a la de primera generación, pues esta no ha tenido efecto en la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadio IV o, ya que hablamos de ello, en ningún estadio de la enfermedad. La quimioterapia de segunda generación dejará de utilizarse habitualmente en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. No obstante, estos regímenes basados en cisplatino han mejorado discretamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadio IV y han tenido un efecto importante en los sujetos con enfermedad en estadio III cuando se utilizan simultánea y secuencialmente con radioterapia. Nos asiste toda la razón para pensar ahora que los tratamientos de tercera generación, representados por el paclitaxel y la quimioterapia basada en este fármaco, tendrán una repercusión incluso más importante en la supervivencia de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en todos los estadios, pero sobre todo en aquellos con enfermedad en estadios IB-III A. En los próximos cinco años, contaremos con datos suficientes procedentes de los estudios para confirmar o rechazar esta hipótesis.

### **Nota de agradecimiento**

Financiado en parte por una beca de la Minnie Pearl Cancer Research Foundation.

Tabla I. Ensayos en fase III prospectivos y aleatorizados de grupos en colaboración de EE.UU.

SWOG	ECOG	CALGB
Paclitaxel-carboplatino frente a Vinorelbina-cisplatino	Paclitaxel-carboplatino frente a paclitaxel-cisplatino frente a gemcitabina-cisplatino frente a docetaxel-cisplatino	Paclitaxel-carboplatino Frente a paclitaxel

Tabla II. Ensayo fase II de carácter neoadyuvante realizado en centros médicos universitarios en colaboración en el cáncer pulmonar no microcítico incipiente

- 
- Estadio IB-II      Ganglios mediastínicos negativos
    - T2N0      (biopsia necesaria)
    - T1N1      Excluido N2
  - Tres ciclos prequirúrgicos de paclitaxel-carboplatino
  - Resección quirúrgica
  - Tres ciclos posquirúrgicos de paclitaxel-carboplatino
-

Tabla III. Ensayo en fase II de carácter neoadyuvante y adyuvante realizado en el Sarah Cannon-Minnie Pearl Cancer Centre en el cáncer pulmonar no microcítico incipiente

- 
- Estadio IB, IIA, IIIB, IIIA: no es necesaria la biopsia de los ganglios regionales
    - T2N0                      T3N0
    - T1N1                      T1N2
    - T2N1                      T2N2
    - T3N2
  - Preoperatorio: tres ciclos de paclitaxel-carboplatino más radioterapia y pauta semanal de paclitaxel-cisplatino en postoperatorio (estadios II-IIIa)
  - Si se reseca primero: tres ciclos adyuvantes de paclitaxel-carboplatino (estadio IB) más radioterapia y pauta semanal de paclitaxel-carboplatino (estadios II-IIIa)
- 

## Bibliografía

1. - Greco FA. *Oncology* 1997; 1:27-36
2. - Rapp E. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-41
3. - Woods RL. *Br J Cancer* 1990; 61: 608-11
- 4.- Ganz PA. *Cancer* 1989; 63: 1271-8
5. - Ceklerino R. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1453-61
6. - Souhami RL. *J Intern Assoc Lung Cancer* 1994; 11 (Suppl 2): 24-5
7. - Dillman RO. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-5
8. - Soresi E. *Semin Oncol* 1988; 15 (Suppl 7): 20-5
9. - Le Chevalier. *J Clin Cancer Inst* 1991; 83: 417-23
10. - Sause W. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205
11. - Wol M. *Semin Oncol* 1994; 21: 42-7
12. - Dillman RO. *J Natl Cancer Inst* 1997; 88: 210-5
13. - Rosell R. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8
14. - Roth JA. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80
15. - LeChevalier T. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7
16. - Wozniack AJ. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 374
17. - Kunitah H. *J Clin Oncol* 1995; 14: 1649-55
18. - Chang AY. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 388-94
19. - Murphy WK. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 384-8
20. - Hainsworth JD. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1609-14
21. - Bonomi. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 382 (Abstr)
22. - Langer CJ. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70
23. - Vafai D. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 352 (Abstr)
24. - Haisworth JD. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 79 (Abstr)
25. - Greco FA. *Semin Oncol* 1998; 12 (1, Suppl 2): 71-4
26. - Greco FA. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1642-8
27. - Choy H. *Semin Oncol* 1995; 22: 55-7

28. - Belani CP. Proc ASCO 1997; 16: 448<sup>a</sup>

29. - Choy H. Oncology 1998; 12 (1,Suppl 2): 80-6

## **LINFOMAS MEDIASTÍNICOS: ACTUALIZACIÓN**

Sánchez-Escribano Morcuenda R, Albero Tamarit A, Duque Amusco D, Murillo Capitán E.  
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario "Virgen Macarena".

Correspondencia: Ana Albero. S. de Oncología Médica, Hospital Virgen Macarena, Avda Dr. Fedriani, s/n Sevilla

### **Resumen**

Los linfomas mediastínicos primarios suponen una cuarta parte de los tumores mediastínicos. Aunque durante la evolución de los linfomas el mediastino se afecta con frecuencia, como forma primaria y única de presentación supone el 5-6% de los linfomas no hogkinianos y hasta el 60% de la enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular. De todas las entidades descritas, el linfoma difuso de células grandes B primario del mediastino (linfoma "tímico"), el linfoma linfoblástico B/T, el linfoma anaplásico de células grandes Ki-1 + (Hodgkin like) y la enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular presentan especial tendencia a su localización primaria en mediastino.

Analizaremos las peculiaridades clínicas, diagnósticas y terapéuticas de estas entidades.

### **Definiciones**

Los linfomas son neoplasias derivadas de la transformación maligna de las células del sistema linfoide y de sus precursores, los cuales pueden surgir o no (linfomas extraganglionares) en los ganglios linfáticos. Constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades (hasta 27 entidades en la última clasificación REAL<sup>1</sup>). Son tumores tratables y en muchos casos curables, tanto en estadios localizados como en los avanzados.

El mediastino es el espacio limitado, -por arriba- por el opérculo torácico (a nivel de D1 y primera costilla); por debajo, por el diafragma y la columna dorsal; a ambos lados por las pleuras parietales de cada pulmón y por delante por el esternón. Contiene importantes y numerosos grupos ganglionares y el timo, órganos de asiento y origen de la mayoría de linfomas, pero también hay que tener en cuenta el resto de estructuras (corazón, grandes vasos, órganos neurales, vértebras), que bien por localización linfomatosa extraganglionar o por contigüidad pueden afectarse (se han descrito linfomas extraganglionares cardiacos e intravasculares, primarios extradurales, etc) <sup>2</sup>. El mediastino se ha dividido en cuatro espacios en el estudio de los tumores que lo ocupan: el superior, delimitado por el ángulo de Louis y el 4º espacio intercostal; el anterior, entre el esternón, el pericardio y los grandes vasos; el posterior, entre la parte posterior de los arcos costales y la columna dorsal y el medio, situado entre el compartimento posterior y

el anterior. Sin embargo, numerosos autores consideran artificiosa la distinción entre compartimento superior y anterior englobándolos en un único espacio<sup>3</sup>.

### **Linfomas en el mediastino: aspectos generales**

El mediastino puede ser el lugar primario de presentación de los linfomas no hodgkinianos (LNH) en un 5-6%. Durante su evolución es un lugar frecuente de diseminación, sobre todo en el caso de los linfomas indolentes (15-25% de estos), tendiendo a ocupar los compartimentos posterior y medio en grupos ganglionares no contiguos<sup>4</sup>. En el caso de los linfomas de Hodgkin (EH), la afectación mediastínica llega al 60-70% (sobre todo los grupos paratraqueales y, con menor frecuencia, los hiliares), siendo las formas más frecuentes la esclerosis nodular, deplección linfocitaria y celularidad mixta<sup>4,5</sup>.

Como tumor mediastínico primario, es decir aquél que se presenta como localización única en el mediastino, constituyen el 25% del total de los tumores mediastínicos, afectando principalmente los compartimentos ánterosuperior y medio, siendo la EH tipo esclerosis nodular la forma más frecuente<sup>5</sup>.

### **Clínica**

Pueden presentarse con síntomas generales (fiebre, sudoración nocturna, prurito, pérdida de peso, astenia) o con síntomas más específicos como dolor pleurítico, tos irritativa, disfagia, disnea o síndromes complejos como la compresión medular, síndrome de vena cava superior, síndrome de Hosten (dolor de hombro con el consumo de alcohol que se relaciona con la esclerosis nodular). En los linfomas de lenta proliferación, la enfermedad mediastínica suele cursar asintomática; sin embargo, los linfomas agresivos, en especial los primarios mediastínicos, suelen producir síntomas precoces debido a su acelerado crecimiento y la tendencia a la infiltración de órganos vecinos.<sup>6</sup>

### **Diagnóstico**

Habitualmente es la radiografía simple de tórax, por su disponibilidad, la primera prueba que nos lleva a la sospecha de estas entidades. La forma de presentación habitual es un ensanchamiento mediastínico que aparece en alrededor de un 50% de todos los casos de LNH y en más del 90% de la EH tipo esclerosis nodular<sup>4</sup>. Otras formas de aparición pueden ser derrames pleurales (23% en EH y hasta 48% de LNH), infiltrados pulmonares (25% en ambos tipos), y en el

caso de la EH, las demás alteraciones radiológicas se presentarán siempre acompañadas de ensanchamiento mediastínico<sup>7</sup>. La radiología simple también puede resultar útil en el seguimiento de la respuesta cuando nos encontramos con ensanchamientos voluminosos, definidos por el cociente entre el diámetro mayor de la masa mediastínica y el diámetro transversal torácico a nivel de D5-6 que ha de ser mayor de 0.33 o cuando el tumor tiene un diámetro mayor de 7.5cm<sup>8</sup>. La prueba radiológica de elección para la evaluación del mediastino, sin lugar a dudas, es la Tomografía axial computadorizada (TAC), la cual nos da una buena correlación anatómica de los grupos ganglionares afectados, así como de las estructuras vecinas infiltradas. Es capaz de determinar presencia de pequeños derrames pleurales o pericáricos y es de gran utilidad en la evaluación de la respuesta<sup>5,7</sup>. Se considera de obligada realización ante la sospecha de linfoma o en el estudio de las masas mediastínicas<sup>3</sup>. El problema fundamental de la TAC se plantea en la valoración de la respuesta cuando, tras un adecuado tratamiento, permanecen alteraciones radiológicas de difícil interpretación (masas residuales). Algunas de estas imágenes corresponden a restos linfomatosos capaces de reactivar la enfermedad, mientras que otras (la mayoría) corresponden a restos fibróticos inactivos. El distinguir estas situaciones resulta de vital importancia. Desde luego el contexto clínico puede ayudarnos, así como ciertos parámetros bioquímicos (beta-2-microglobulina y LDH) pero sólo en el caso de positividad. Además, los segundos son de escasa ayuda en algunos linfomas en los cuales no se elevan<sup>9</sup>. La gammagrafía-SPECT con Ga<sup>67</sup> es un método muy sensible para determinar la actividad de estas masas, sobre todo si previamente (en el estudio de extensión) se ha comprobado la avidéz del linfoma por el isótopo. En estos casos puede identificar hasta un 80% de linfomas activos tras tratamiento<sup>10</sup>. Otra técnica diagnóstica que está despertando gran interés en los últimos tiempos es la Tomografía de emisión de positrones (PET) con FDG, que en linfomas de alto grado y EH presenta una elevada especificidad y sensibilidad (cercana al 100%), siendo además muy útil en la estadificación al tener la capacidad de detectar enfermedad en la médula ósea<sup>11,12</sup>. El complemento de estas técnicas funcionales con métodos de mayor definición anatómica como la TAC o RMN serán probablemente de gran utilidad en el diagnóstico, estadificación, pronóstico y seguimiento de estos pacientes.

Debido a la gran variedad de entidades con distintas implicaciones clínica, pronóstica y de tratamiento, es fundamental un buen diagnóstico histopatológico. Éste sólo se podrá conseguir con una adecuada cantidad de muestra (ganglios completos). En el mediastino, ante un diagnóstico de sospecha, la mediastinoscopia



transcervical con toma de biopsia es una técnica quirúrgica que aporta ventajas muy importantes cómo son:

- 1- Su escasa agresividad (muy baja morbi-mortalidad), siendo una técnica segura incluso en casos de síndrome de vena cava superior que son frecuentes en estos pacientes.
- 2- Su elevada sensibilidad y especificidad (cerca al 100%) por su capacidad de obtener muestra suficiente.
- 3- Corto post-operatorio (entre 6-8 horas), fundamental en estos pacientes que, en muchos casos, precisan un tratamiento casi inmediato.
- 4- Bajo coste.

Todas estas características la hacen técnica de elección si está disponible<sup>13,14</sup>.

**Tabla I: Linfomas primarios del mediastino**

- Linfoma difuso de células grandes B primario del mediastino (linfoma “tímico”).
- Linfoma linfoblástico B/T.
- Linfoma anaplásico de células grandes Ki-1+ (Hodgkin like).
- Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular.

#### *Linfomas primarios del mediastino*

Existen cuatro entidades de aparición y localización fundamental mediastínica (tabla I), que a continuación se describen más detalladamente.

#### *Linfoma difuso de células grandes B primario del mediastino o “tímico”*

Se describió a principios de los años 80, distinguiéndose un grupo de linfomas del adulto, de localización mediastínica única, de rápido crecimiento y tendencia a la agresividad local, que presentaba características histológicas comunes a la de los linfomas difusos pobremente diferenciados (Rappaport), con presencia de marcadores B y esclerosis<sup>15,16,17</sup>. Desde entonces, numerosos estudios han avalado características clinico-patológicas distintivas respecto de otros linfomas difusos, aceptándose, aunque de modo aún provisional, como entidad individual en la clasificación R.E.A.L y en la de la OMS<sup>18</sup> (en ésta de forma definitiva).

Su histología corresponde a un linfoma difuso de células grandes (R.E.A.L.), de inmunofenotipo B, reflejando una población linfoide relativamente diferenciada con algunos marcadores de activación (slg-, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+)<sup>17,19</sup>. El origen parece encontrarse con alta probabilidad en poblaciones de linfocitos B localizadas en el timo<sup>19,20</sup>.

Constituye hasta un 6% de los linfomas del adulto y entre un 4 a 7% de los linfomas del mediastino<sup>17</sup>. Afecta, fundamentalmente, a adultos entre la 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> décadas, con un ligero predominio en mujeres<sup>21,22</sup>.

Su presentación, en la mayoría de los casos, se acompaña de compresión de estructuras mediastínicas (tos irritativa, disnea, disfagia, disfonía), de rápida progresión, siendo el síndrome de vena cava superior muy frecuente<sup>22</sup> (hasta en un 60% de casos). En los estudios radiológicos (Fig 1), es característica su elevada tendencia a infiltrar órganos vecinos<sup>21,22</sup>, llegando incluso a fistulizarse al exterior. Este hecho hace que muchos casos se estadifiquen al diagnóstico como estadios IV al afectar a varias localizaciones extraganglionares por contigüidad. Es relativamente frecuente asimismo, la presencia de derrames pleurales y pericárdicos (hasta un 30%) que además tienen significación pronóstica<sup>22,23</sup>.

Es poco habitual la presencia de enfermedad extratorácica al diagnóstico (14%), siendo muy rara la afectación de médula ósea y de SNC. Sin embargo, curiosamente, las localizaciones extratorácicas suelen presentarse en órganos como riñones, estómago, mama y páncreas.<sup>22</sup>

En cuanto al tratamiento, los mejores resultados se obtienen con poliquimioterapia, empleando protocolos de tercera generación (VAPEC-B, VACPE, AMOPLACE...), que consiguen un 60-70% de respuestas y hasta un 80% de supervivientes a los 3 años<sup>22,24</sup>. Comparativamente con otros linfomas de alto grado, la respuesta a protocolos clásicos tipo CHOP es pobre<sup>22-25</sup>.

Uno de los problemas que se plantea en estos enfermos es la presencia de imágenes residuales tras tratamiento (hasta un 60% de los respondedores), sobre todo en los linfomas previamente voluminosos, que pueden enmascarar actividad linfomatosa en más de un 10-20%. En este sentido, la persistencia de la captación de Ga<sup>67</sup> tiene importante valor pronóstico<sup>22-24</sup> y posiblemente la PET tenga en estos casos gran utilidad.

Los pacientes que no responden (refractarios inicialmente o con respuestas de corta duración) tienen un pronóstico sombrío (supervivencia mediana de 10 meses), con escasa respuesta a segundas líneas de tratamiento<sup>22-24</sup>. Los protocolos de intensificación, sin embargo, parecen rescatar hasta un 50% de estos pacientes<sup>25</sup>, sobre todo a los refractarios.

Se han estudiado múltiples factores pronósticos buscando seleccionar aquellos pacientes que tendrán una peor evolución y que podrían beneficiarse de protocolos intensivos desde el inicio. Los factores más significativos han resultado el estado funcional y el estadio (sobre todo la infiltración múltiple y la presencia de derrames). Es de destacar que sólo el grupo definido como de alto riesgo por el Índice Pronóstico Internacional<sup>26</sup>, presenta peor pronóstico. Asimismo, en estos linfomas tampoco puede considerarse la cifra de beta-2-microglobulina, ya que no parecen elevar este marcador.

El valor de la radioterapia de consolidación está aún por establecer pero la mayoría de los autores la consideran aconsejable<sup>22,25</sup>.

### **Linfoma linfoblástico**

En la clasificación R.E.A.L., forma parte de las neoplasias linfoides de precursores hematopoyéticos, junto con la leucemia linfoblástica. Los criterios para diferenciarlo de ésta es el presentar menos de un 25% de blastos en el caso (muy frecuente) de presentar afectación de médula ósea.

Suele afectar a niños (un 30% de los linfomas de la infancia) y con menor frecuencia a adultos entre la 2ª y 3ª década (5% de los linfomas del adulto). Puede presentar inmunofenotipo variado, siendo lo más frecuente (85-90%) el de los precursores T. Los linfomas de precursores B, más raros, suelen afectar a adultos mayores y niños de menor edad que los T, siendo de un curso clínico más benigno.

Se trata de linfomas muy agresivos con alta tasa de crecimiento. Suelen presentarse como estadios avanzados (III-IV) y la afectación mediastínica aparece hasta en un 67% de casos clínicamente evidente (disnea, síndrome de vena cava superior, etc), más compresivo-expansivo que infiltrativo (ver Fig 2), siendo voluminoso en la mayoría de casos.

En cuanto al tratamiento, responden mejor a los protocolos diseñados para leucemias agudas que al de los propios de linfomas. En adultos (pronóstico algo más desfavorable que en niños), con estos protocolos se alcanza un 95% de respuestas completas con una tasa de supervivencia a los 5 años del 60-75%.<sup>27</sup>

Los factores pronósticos más destacables son la edad (peor a mayor edad), la presencia de masa voluminosa y la LDH elevada por encima de 1.5 veces los valores normales.<sup>28</sup>

El valor de la quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea está aún por establecer, aunque parece claro que estaría indicada en las recaídas y en los casos refractarios y que probablemente mejore los resultados en los casos con factores de mal pronóstico<sup>29</sup>.

En cuanto a la radioterapia, no está justificado su empleo rutinario, si bien podría ser de utilidad el tratamiento sobre el campo afecto en casos de respuestas lentas.<sup>27</sup>

### **Linfoma anaplásico de células grandes Ki-1+ o CD 30 +, "Hodgkin´s like"**

Se trata de una variedad poco común de los linfomas anaplásicos de células grandes que por sus características morfológicas e inmunofenotípicas correspondería a una entidad límite entre los linfomas de alto grado y los linfomas de Hodgkin tipo esclerosis nodular de grado II (variante sincitial) y deplección linfocitaria (Figura 3). En la clasificación R.E.A.L. se acepta como provisional. La distinción entre ambos tipos es difícil y la ayuda de nuevos marcadores como la detección de la t(2:5) o la presencia del gen de fusión NPM/ALK y su producto, propios de los linfomas anaplásicos, puede ser una importante contribución.<sup>30</sup>

Se presenta en adultos jóvenes, con un pico de edad mayor al de la EH, con afectación predominantemente mediastínica (63%), voluminosa al menos en la mitad de casos. Tiende a presentarse con criterios de mal pronóstico<sup>31</sup> (LDH y beta-2-microglobulina elevadas, síntomas generales).

En cuanto al tratamiento, responde bien a los esquemas de QUIMIOTERAPIA de tercera generación para LNH, incluso algo mejor que los anaplásicos de células grandes de inmunofenotipo T. La respuesta a protocolos tipo ABVD de la EH también parece resultar favorable (90% de RC con un 95% de supervivientes a 32 meses) según muestra un reciente estudio al azar<sup>32</sup>. La RT podría tener también cierta utilidad en los casos de enfermedad persistente.

### **Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular**

Se trata del linfoma primario mediastínico más frecuente (a gran distancia del resto de entidades). Tiene una incidencia en EEUU de 2.4 a 2.8 casos nuevos por 100.000 habitantes-año y se trata de una de las neoplasias más frecuentes del adulto joven. Presenta dos picos de incidencia, uno entre la 2ª y 4ª década, y otro en los 50-55 años. El diagnóstico, como para el resto de linfomas, ha de realizarse siempre con una biopsia, siendo el criterio fundamental la presencia de la célula característica de Reed-Sternberg, la cual según los últimos estudios<sup>33</sup>, deriva con alta probabilidad de la degeneración neoplásica monoclonal de linfocitos B activados.

La clasificación clásica de Rye de 1966 identificaba cuatro tipos fundamentales de EH sobre la base del predominio de células neoplásicas (Reed-Sternberg) o del componente inflamatorio (linfocitos), la cual tiene una importante

implicación pronóstica (peor evolución cuanto mayor es el componente linfomatoso): predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y deplección linfocitaria. La clasificación revisada R.E.A.L de 1996<sup>1</sup> distingue una enfermedad de Hodgkin clásica (con los subtipos de Rye pero eliminando la entidad de predominio linfocítico por la forma “rica en linfocitos”) que corresponde a todos aquellos casos con presencia de células de Reed-Sternberg y el subtipo de predominio linfocitario nodular con/sin áreas difusas (en este subgrupo se encontrarían algunos casos que se comportarían más como linfomas foliculares).

La forma que con más frecuencia afecta al mediastino es la esclerosis nodular que supone más de la mitad de los casos; dentro de ésta se distinguen dos grados a su vez, el grado I o clásico y el grado II o sincitial, siendo el primer subtipo el más frecuente (entre el 85-90% de los casos), y presentando el segundo un peor pronóstico. La afectación del mediastino es voluminosa en alrededor del 20% de los casos, consignándose con el sufijo "X" en la estadificación del Costwold-meeting (fig 4). Aunque puede darse, no es frecuente la infiltración de estructuras extraganglionares o la presencia de derrames<sup>4,7</sup>.

En cuanto al tratamiento de la EH en localización mediastínica, hasta hace unos años se aceptaba la radioterapia “en manto” como tratamiento único en los estadios I-II, (exclusivamente torácicos), correctamente estadificados. Con la aparición de nuevos esquemas de quimioterapia<sup>34</sup> del tipo ABVD, con menor riesgo de complicaciones al eliminar los alquilantes, se ha pasado a un tratamiento combinado, eliminando de la práctica habitual la laparotomía de estadificación. Esto también ha permitido reducir las dosis totales de irradiación “manto”, con la consiguiente disminución de complicaciones.

Los ensayos clínicos en el tratamiento de la EH en estadios precoces se encaminan a obtener menores efectos secundarios, sobre todo los generados a largo plazo por la radioterapia (miocárdicos, pulmonares, tiroideos y segundas neoplasias), manteniendo los excelentes resultados obtenidos por los tratamientos considerados de elección (fundamentalmente la radioterapia de campo extenso como la irradiación ganglionar subtotal). Así pues, el objetivo es reducir tanto las dosis como el volumen de irradiación sin perder efectividad. Esto se está intentando por diversas vías: terapias combinadas, disminución de dosis, disminución de volúmenes de irradiación, entre otras.

La terapéutica combinada, consistente en la radiación a dosis más bajas o limitada a campos afectos precedida de quimioterapia con esquemas convencionales, consigue unos resultados similares e incluso mejores (menor tasa de recaídas) minimizando los efectos nocivos de la radioterapia a largo plazo. Este

tipo de estrategias ha relegado casi por completo la necesidad de la estadificación quirúrgica abdominal que hoy día sólo se contempla para aquellos casos de enfermedad limitada que quieran tratarse sólo con radioterapia tipo manto<sup>35</sup>.

Los ensayos más importantes (GHSG HD9, EORTC H7,H8) intentan identificar subgrupos pronósticos dentro de los estadios limitados basándose en edad, sexo, volumen tumoral mediastínico, VSG, síntomas generales y número de localizaciones. La ventaja de las estrategias combinadas es muy significativa sobre todo en los subgrupos de pronóstico más desfavorable donde, en los últimos ensayos clínicos, ya se han sustituido las estrategias de tratamiento basadas sólo en radioterapia<sup>35,36</sup>

Los ensayos clínicos actuales intentan diseñar regímenes más eficaces que los clásicos MOPP, ABVD y regímenes híbridos, que ofrezcan soluciones en los casos de mal pronóstico. En esta línea los grupos más activos (GHSG, Stanford, EORTC) tienen en marcha ensayos con regímenes “semintensificados” con soporte de factores estimulantes de colonias (BEACOPP, Stanford V, ABVD escalado) que además incluyen fármacos nuevos en la enfermedad de Hodgkin como el VP-16.

Es de destacar el ensayo HD9 del GSHG que incluye 1300 pacientes en estadio avanzado (IIB a IV), el cual ha mostrado una superior eficacia del régimen BEACOPP sobre el “gold standard” MOPP/ABVD en los resultados preliminares (menor tasa de recurrencias y menor morbilidad, aunque mayor en fase aguda, al precisar menos tratamientos de rescate), de tal manera que en el momento actual se han dejado de incluir pacientes en el brazo de tratamiento estándar, incluyendo sólo en los dos brazos de BEACOPP (dosis base y escalada, este último con resultados mucho mejores).<sup>36</sup>

En cuanto a la intensificación con soporte de trasplante alogénico de médula ósea o de precursores hematopoyéticos de sangre periférica, pese a que los resultados resultan prometedores, es difícil saber si es debido más a la selección de pacientes (los de mejor estado general que pueden tolerar la toxicidad sobreañadida). Por otra parte está aún por definir cuál es el método más adecuado (parece ser que la infusión de progenitores autólogos no es “segura” así como el autotrasplante), el momento (aditivo: incluir dosis intensivas dentro de un protocolo con ciclos a dosis estándar o integrador: conseguir la remisión completa en la recaída con regímenes habituales y consolidar con dosis intensivas) y los sujetos que podrían resultar potenciales beneficiarios. Todos estos factores muestran que la intensificación en la enfermedad de Hodgkin se encuentra aún en fase II y que no debe ser considerada como práctica habitual fuera de ensayo clínico<sup>37</sup>.

## Bibliografía

1. Harris NL, Jaffe LH, Stein HS et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
2. Zucca E., Roggero E., Bertoni F., A et al . Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999 Sept ,9: 1023-1033.
3. Pérez Carrión R, Donnay O, Jiménez U, et al. Tumores de mediastino. En Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, et al (eds) *Oncología Médica* Volúmen 1, Grupo Aula Médica S.A. Madrid 1999:466-483.
4. Strollo D.C., Rosado de Christenson M.L. and Jett J.R. Primary mediastinal tumors: part II tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest* 1997;112:1344-1357.
5. De Vita V.T., Mauch P.M. and Harris N.L. Hodgkin's disease. En De Vita V.T., Hellman S, Rossemberg S.A. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5<sup>th</sup> ed Lippincott-Raven Philadelphia 1997: 2242-2284.
6. Mauch P.M. Treatment of early stage diffuse large B cell lymphoma, including mediastinal large cell lymphoma. En Masson D.Y. and Harris N.L. (eds) *Human lymphoma: Clinical implications of the R.E.A.L. classification*. Springer-Verlag Ltd. London 1999.
7. Essadki O; el Wady N; el Abassi Skalli A et al. Radiological features of thoracic localizations of lymphomas *Bull Cancer*, 1996 Nov, 83:11, 929-36.
8. García de Paredes M.L., López Mondejar J.A., Gonzalez Barón M. Enfermedad de Hodgkin. En Gonzalez Barón M, Ordoñez A, Feliu J et al (eds) *Oncología Clínica* tomo 2 Patología especial. 2<sup>a</sup> ed McGraw-Hill Interamericana S.A.U. Madrid 1999.
9. Lazzarino M, Orlandi E, Astori C, et al. A low serum beta-2-microglobulin level despite bulky tumor is a characteristic feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: implications for serological staging. *Eur.J. Haematol* 1996;57:331-333 (letter).
10. Gasparini M, Bombardieri E, Castelliani M, et al. Gallium-67 scintigraphy evaluation of therapy in non-Hodgkin's Lymphoma. *J.Nucl.Med* 1998;39:1586-1600.
11. Romer W, Hanauske A.R., Ziegler S, et al. Positron Emission Tomography in non Hodgkin's lymphoma assesment of chemotherapy with fluorodesoxyglucose. *Blood* 1998;91:4464-4471.
12. Bangerter M, Griesshammer M and Bergman L. Progress in medical imaging of lymphoma and Hodgkin's disease. *Curr Op Oncol* 1999;11(5):343-349.
13. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L et al. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*1998 Feb,13 (2):196-199.
14. Callejas Pérez M.A. Canalis Arrayas E, Ramirez Ruiz J et al. Aportación de la mediastinoscopia transcervical y mediastinotomía anterior al diagnóstico de los linfomas mediastínicos. *An Med Intern (Madrid)* 1993;10(5):228-231.
15. Lichtenstein A.K., Levine A, Taylor CR et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med*, 1980;68:509-514.
16. Levitt L.J.,Aisemberg A.C., Harris N.L. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* 1982;50:2486-2492.
17. Sánchez Fayos J, Román A y Nevado M.I. Linfoma mediastínico B-¿tímico?-de célula grande. Una entidad anatomoclínica en gestación. *An Med Intern (Madrid)* 1996;13(1):37-39.
18. Mathe G, Rappaport H, O'Conor GT, Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues.

- International Histological Classification of Tumours. Vol 14. Geneva: World Health Organization 1976;45.
19. Lamarre L, Jacobson J.O., Aisemberg A.C. et al. Primary large cell lymphoma of the mediastinum. A histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *Am. Surg. Pathol.* 1989;13:730-739.
  20. Hoffman W.J., Momburg F., Moller P. Thymic medullary cells expressing B lymphocyte antigens. *Human Pathol.* 1988;19:1280-1287.
  21. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (Groupe d'Étude des lymphomes de l'Adulte) study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-888.
  22. Lazzarino M, Orlandi E, Pauli M et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J. Clin Oncol* 1997;15(4):1646-1653.
  23. Kim D, Mauch P, Shaffer K et al. Large cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognosis features and treatment outcome in 57 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1336-1343.
  24. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V, et al. Mediastinal Large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990;8:804.
  25. Sehn LH; Antin JH; Shulman LN et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: Outcome following high dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 1998;91(2):717-723.
  26. The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 1993;329(14):987-994.
  27. Coleman C.N. Treatment and prognostic factors in adult precursor T and B cell neoplasms. En Masson D.Y. and Harris N.L. (eds) *Human lymphoma: Clinical implications of the R.E.A.L. classification.* Springer-Verlag Ltd. London 1999.
  28. Morel P, Lepage E, Brice P et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J. Clin. Oncol* 1992;10:1078-1085.
  29. Sweetenham J.W., Liberti G, Pearce R et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma: Results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *J.Clin Oncol.* 1994;12:1358-1365.
  30. Sarris A and Ford R. Recent advances in the molecular pathogenesis of lymphomas. *Curr Op Oncol*, 1999;11(5):351-363.
  31. Pileri S, Bocchia M, Baroni C.D. et al. Anaplastic large cell lymphoma (CD30+/Ki-1+). Results of a prospective clinico-pathological study of 69 cases. *Br.J.Haematol*, 1994;86:513.
  32. Zinzani P.L., Martelli M, Magagnoli M et al. Anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's-like: A randomized trial of ABVD versus MACOP-B with and without radiation therapy. *Blood*, 1998;92:790-794.
  33. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I. Origin of lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of Highly mutated germinal centre B-cells. *N.Engl.J.Med* 1997.14;337(7):453-465.
  34. Santoro A, Bonadonna G. Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;2:101.
  35. Engert A, Parsa Parsi R, Diehl V. Selected papers from the Fourth International Symposium on Hodgkin disease. *Ann Oncol* 1998.9 (supl5).
  36. Wolf J, Engert A, Diehl V Issues in the treatment of Hodgkin's disease *Curr Opin Oncol* Sept 1998.10,5:396-402.



37. Diehl V, Sieber M, Ruffer U New directions in the treatment of Hodgkin's disease in 23<sup>rd</sup> ESMO congress Athens (Greece) educational Book 1998: 193-198.

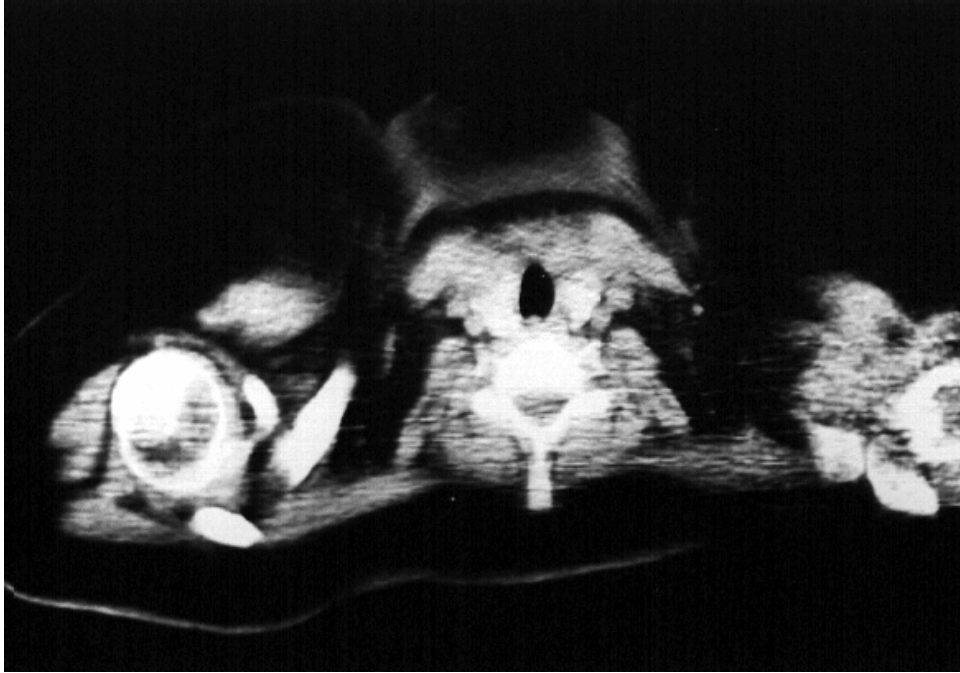


Figura 1. Corte de TAC a nivel de C7, correspondiente a una paciente con linfoma de células grandes B primario del mediastino, se aprecia una masa en mediastino anterior (lugar teórico del timo) que infiltra ampliamente la pared torácica y tejidos blandos, abriéndose a superficie cutánea.



Figura 2. Imagen de TAC torácico a nivel de D4 correspondiente a un paciente de 28 años diagnosticado de linfoma linfoblástico, en la imagen se aprecia una masa polilobulada de densidad homogénea que desplaza las estructuras mediastínicas, ocupando el mediastino anterior y medio, así como signos de derrame pleural.

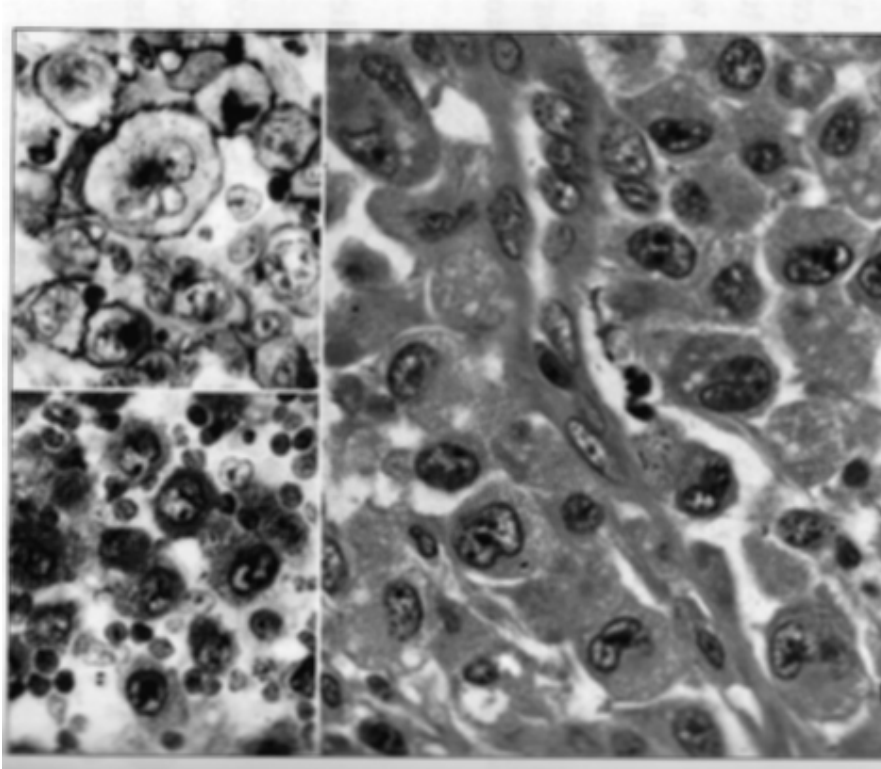


Figura 3: Linfoma anaplásico de células grandes, en la imagen mayor de la derecha tinción H-E básica. En la imagen superior izquierda nos muestra la variedad CD30+ mientras que la imagen inferior nos muestra la variedad ALK más común. (Fuente: Masson D and Gatter K "A guide to lymphoma classification" Devonshire Press Ltd, Devon UK 1998. con licencia).

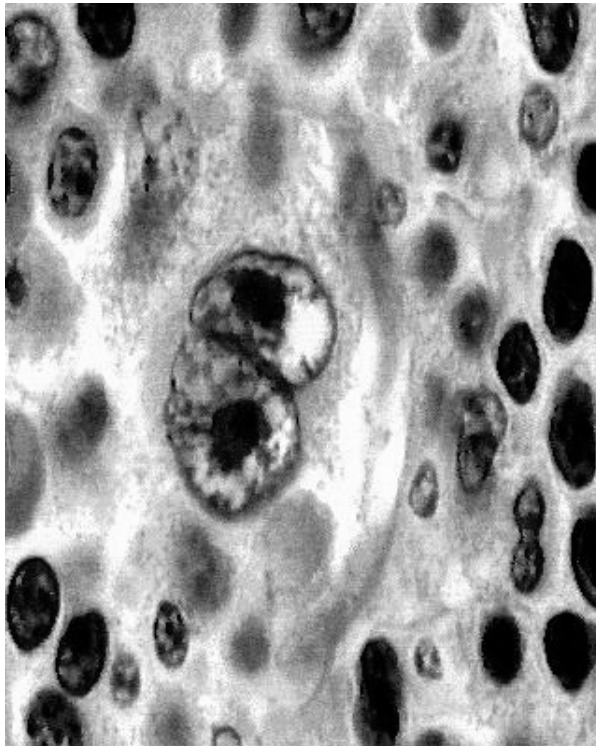


Figura 4. Célula de Reed-Stembreg (en el centro)  
Por cortesía de Tumor Board

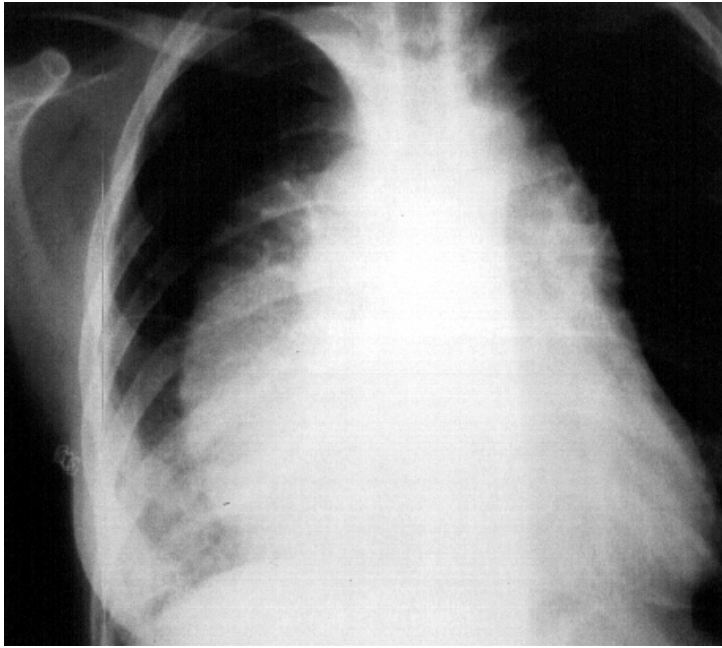


Figura 5. Radiografía simple de tórax PA correspondiente a una paciente de 19 años con linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular donde se aprecia un ensanchamiento mediastínico voluminoso.