

Mesa Redonda: **"El cáncer no microcítico: La importancia del tratamiento multidisciplinario"**

Congreso de Cancerología de Chile, Pucón, Chile, 2001

Moderador (M): Dr. Claudio Suárez (Chile); Participantes: Dr. Rodrigo Arriagada (Francia), Dr. Peter Goldstraw (Inglaterra), Dr. Richard Gralla (Estados Unidos) y Dr. Wladimir Klivadenko (Chile).

Moderador: Esta es una pregunta típica de cirujano: ¿es necesario algo más que cirugía en la etapa 1? Aparte de las teorías, ¿qué se debe hacer después de operar un adenocarcinoma de 3 cm, típico T1, en el postoperatorio, con una linfadenectomía que demuestra que es N0?

Dr. Goldstraw: Si usted está considerando legítimo dar QT a pacientes en etapa 1, creo que la pregunta más interesante es si se debe dar en forma inductiva. Es un problema llevar a pacientes a toracotomía sin un diagnóstico histológico, y creo que sería incómodo hacerle a una paciente una biopsia por aguja para confirmar que tuvo un adenocarcinoma, cuando es muy evidente en las radiografías de tórax que tuvo un carcinoma. En nuestro estudio piloto íbamos a prepararnos para aceptar pacientes T1N0 para QT inductiva, pero ninguno de los pacientes cayó en ese grupo, ya que no tenían diagnóstico preoperatorio histológico. Si usted cree que la biopsia por aguja se justifica por otras razones, entonces es cómodo, pero dentro del marco de un estudio prospectivo aleatorio, separándolos en terapia inductiva o toracotomía inmediata.

Moderador: Y si usted ya lo operó, ¿mandaría a su paciente T1 a QT postoperatoria?

Dr. Goldstraw: No es lo que hago de ordinario, pero si usted dijese que sí lo hace, yo lo apoyaría mientras sea dentro de un estudio prospectivo aleatorio, porque de otra manera no aprenderemos nada y no va a convencer a nadie de que tiene beneficios.

Moderador: ¿Está de acuerdo, Dr. Gralla?

Dr. Gralla: Sí, estoy de acuerdo. Si veo a un paciente que ha tenido una etapa 1 totalmente resecada, le aconsejo no recibir QT, a no ser que tengamos en marcha un estudio. Ahora bien, creo que deberíamos tener estudios acerca de los agentes más nuevos, que probablemente serán orales, pero mientras sea la práctica estándar, que corresponde a 98% de los pacientes que se ven, no creo que se deba usar QT.

Dr. Arriagada: Estoy totalmente de acuerdo. Por una vez tenemos una hipótesis que está basada en los posibles beneficios de la QT adyuvante, y la única conclusión que se ha sacado, en los cuatro años durante los cuales Chile ha participado del estudio IALT, es que en realidad debe de haber muy pocos pacientes operados en este país, ya que solamente han entrado 18 pacientes en cuatro años.

Dr. Gralla: Entiendo lo que Rodrigo dice, todos quisiéramos tener más pacientes asignados aleatoriamente en este estudio tan difícil, ya que es tan desbalanceado, QT por un lado y casi nada

por el otro; sin embargo, es muy incómodo estar en el año 2000 y no saber la respuesta a esa pregunta, y sólo a través de estos estudios podremos saberla.

Dr. Gutiérrez: Yo creo que este punto es vital, por lo que voy a cambiar la dirección de la pregunta, voy a preguntar por qué los cirujanos del Hospital del Tórax no están ingresando pacientes a este estudio que es simple en su diseño, y qué perspectivas tienen para que esto cambie. A lo mejor la reunión de Isla de Pascua podría cambiar un poco las cosas, si se hace una reunión especial.

Moderador: La respuesta que puedo dar es que ha habido dos problemas de distinta índole. Uno es que el grupo de los pacientes beneficiarios no está cubierto por el Sistema de Salud para ingresar al protocolo; se trata de una cuestión práctica. Cuando yo estaba en el Hospital del Tórax logramos que algunos pacientes entraran, pero ocurre que el mínimo de enfermos que se opera en el sistema público pertenece a la zona oriente de Santiago y, simplemente, los demás no tienen el financiamiento de sus centros hospitalarios porque no consideran el IALT como parte de las posibilidades de ingreso. Por otra parte, los enfermos de más medios le preguntan al doctor y luego van al quimioterapeuta y le preguntan a él, quien los mira y les dice "mire, en realidad, si bien el beneficio demostrado no es muy grande, hay un cierto grado de beneficio", y entonces hay un grupo de enfermos operados y resecaos que están ingresando a QT no protocolizada. La cultura local tiene poca tendencia a entrar a protocolos prospectivos y aleatorios, y nos ha costado mucho lograr esto.

Dr. Arriagada: Para contestar la primera objeción, desde hace un año y medio la QT está costeadada para el paciente, de modo que si entra en el grupo con QT, ésta es sin costo.

Moderador: En la práctica ¿alguien hace RT en N1?

Dr. Arriagada: No sé si alguien, pero los radioterapeutas que han leído el Lancet del 98 no lo hacen.

Moderador: ¿Y los N2?

Dr. Arriagada: En los N2 no hay evidencia de que la RT le haga daño al paciente, al contrario, según el meta análisis habría un beneficio, aunque no es significativo. Sabemos que la RT disminuye la incidencia de recidiva mediastinal y lo que aconsejamos es hacer una RT lo más confinada posible, irradiando mediastino superior y medio, y protegiendo al máximo corazón y pulmón sano, con buena dosimetría y con dosis de 1,8-2 Gy por sesión.

Dr. Goldstraw: Yo no mando a mis pacientes N2 a RT postoperatoria, pues el problema con la enfermedad N2 es la diseminación y, en general, 85% de los N2 que descubrimos en toracotomía tuvieron una resección completa y no me parece que haya evidencia alguna de beneficios adicionales por la RT en la mayoría de los pacientes.

Moderador: Con respecto a QT en N2 postoperatoria, seguimos esperando el resultado del IALT, pero seguramente debe haber resultados parciales ¿o no?

Respuesta: Todos queremos saber, pero no ponemos pacientes en el estudio, entonces esperamos que los otros hagan el trabajo por nosotros y al final no juntamos los pacientes necesarios. El estudio IALT está planificado para 3.000 pacientes, pero van reclutados tan sólo 1.850. Afortunadamente, hay otros estudios paralelos que están en curso, más algunos que ya están terminados, lo que nos permitirá, dentro de dos o tres años, tener un meta análisis del efecto de la QT adyuvante en el cáncer de pulmón. Por el momento, es un tratamiento que debe ser considerado materia de investigación.

Moderador: A los pacientes que fueron diagnosticados preoperatoriamente como N2, con confirmación histológica por mediastinoscopia, y que después fueron sometidos a la llamada QT exitosa con buena respuesta, ¿los mandan a QT o a cirugía?

Dr. Gralla: No creo que sepamos la respuesta, pero el plan actual es mandar al paciente a cirugía al final, por lo que se puede averiguar gracias a la cirugía: el examen de histología. No sé cómo seleccionar pacientes, que de otra manera serían candidatos quirúrgicos, para ir a RT o a cirugía. Si estamos interesados en el enfoque neoadyuvante, y creemos que tiene beneficios, debemos estar seguros de que sirve, y entonces debemos hacer estudios aleatorios para establecer a qué grupo de pacientes se le hará esto o esto otro. En todo caso, ahora tenemos cierto grado de evidencia de que cualquiera de estas dos modalidades de tratamiento local puede ser efectiva, y por supuesto hay gente que opina que ambas deberían ser realizadas.

Dr. Goldstraw: En cualquier paciente que tenga enfermedad N2 confirmada histológicamente, antes de la toracotomía les doy un claro mensaje, que es que ellos no deben ser sometidos a una cirugía mayor porque no hay prueba de los beneficios, y ser sometidos a una toracotomía y resecaos no los beneficiará en nada. En aquellos que tienen muy buenos estudios de función, pacientes extremadamente jóvenes, generalmente con enfermedad N2 limitada, en quienes he visto por mediastinoscopia que es resecable, les aconsejo que vayan a ver a un oncólogo para recibir QT y les explico que si les va bien con la QT quizás quieran entrar a un estudio en el cual se pruebe la consolidación con RT o con resección. Intento obtener un TEP antes de que el oncólogo los vea, de manera de tener un estudio de base, ya que sé que varios de estos pacientes van a volver después de la QT. No puedo lograr que el quimioterapeuta los ingrese al estudio EORTC, que creo es el mejor estudio disponible en el mercado, y quedan en la envidiable posición de ser pacientes mediastinoscopizados, con TEP, que han recibido QT. El oncólogo los llena de flores, y tengo que explicarles de nuevo que la situación es la misma de antes.

Moderador: ¿Evalúa alguna vez a esos pacientes con una segunda mediastinoscopia?

Dr. Goldstraw: No puedo, obtengo poquísima información de ella y me aterroriza, por ello obtengo el TEP, ya que los niveles de captación en el TEP son muy buenos indicadores pronósticos en todas

las formas de tratamiento, de modo que tiene sentido usarlo como predictor en esos pacientes que han tenido una buena respuesta y pueden seguir con cirugía de segunda línea.

Dr. Klivadenko: Nosotros, a los pacientes N2 que remiten completamente el mediastino con una QT exitosa, los enviamos todos a cirugía, para saber exactamente qué pasa con el mediastino, si todavía hay tejido viable o no. En los casos en que lo hemos hecho así, después se han complementado con RT, sobre todo si el mediastino sigue estando positivo. Y si no, de todas maneras van después a consolidación con RT. Estos pacientes son pocos, en general terminamos tratando casi siempre IIIb o IV, pero en los pacientes que hemos tratado así hemos visto una mejoría en la calidad de vida y una mayor sobrevida, por lo que la seguimos considerando una línea válida.

Dr. Arriagada: Estoy de acuerdo con el Dr. Gralla y el Dr. Goldstraw, solamente quiero hacer un alcance general, y es que ha habido miles de pacientes incluidos en estudios fase 2 de QT neoadyuvantes, y desgraciadamente la comunidad médica sólo ha incluido a 500 pacientes en estudios aleatorios. Por eso, después de 20 años de QT neoadyuvante, todavía nos estamos preguntando si sirve para algo. Tenemos informaciones muy parciales, ya que el estudio más grande que se ha hecho de QT neoadyuvante, desgraciadamente, muestra resultados que no se esperaban: que la QT sería más eficaz en estadios precoces que en IIIa, que era lo que todos podíamos esperar, lo que ha obligado a hacer un análisis por subgrupos, tanto del punto de vista de estadio como del seguimiento, ya que hay una sobremortalidad relacionada al tratamiento, con probable sobremortalidad en el primer año de seguimiento, debido a toxicidad; después las curvas se cruzarían y habría un beneficio. Eso lleva a hacer un estudio por subgrupos del seguimiento, lo que también tiene bastantes problemas metodológicos.

Pregunta: Para todo el panel: Recientemente se publicó en el Journal of Clinical Oncology un trabajo sobre N2, en que el autor mostró que el número de ganglios comprometidos y el número de estaciones ganglionares comprometidas son factores que predicen fuertemente la sobrevida de los pacientes, ¿qué opinan al respecto? ¿Y eso podría ayudar a contestar esta pregunta?

Moderador: Hay un trabajo que muestra que la linfadenectomía es beneficiosa en pacientes que tienen compromiso de un ganglio o de una estación ganglionar; es el único trabajo prospectivo aleatorio de linfadenectomía mediastínica, es muy interesante y muestra lo mismo, en el compromiso ganglionar.

Dr. Gralla: El Dr. Goldstraw mostró el difícil trabajo del año 1987, que necesité leer tres o cuatro veces antes de entenderlo, pero finalmente lo encontré muy útil de la misma manera en que el Dr. Goldstraw lo describió. Básicamente, los pacientes que evolucionaron bien fueron los que tenían un linfonodo involucrado. Ellos fueron los que sobrevivieron a largo plazo, y creo mucho en ese estudio. Definimos estos linfonodos como hiliares o mediastínicos, pero, por supuesto, ellos pueden estar uno al lado del otro, y cada vez que los vemos dispersos implica mayor probabilidad de enfermedad metastática.

Dr. Goldstraw: Hubo un tiempo en el cual creí que podía identificar, en el preoperatorio, pacientes con enfermedad N2 mononodal, debido a publicaciones que demostraban que estos pacientes podían tener 40% de sobrevida a cinco años. Con bastante experiencia en mediastinoscopia, iba tomando a pacientes a quienes presumía con enfermedad de una estación y los llevaba a toracotomía. Entonces me di cuenta que estaba examinando mal el mediastino, y que cuando se hace una disección nodal sistemática se encuentra que estos pacientes no tienen un nódulo, sino que se ha tomado el nódulo más grande, quizás el nódulo con diseminación extracapsular, pero en la realidad ellos tienen varios nódulos involucrados. Entonces, creo que la única manera de identificar enfermedad de una sola estación es con una disección nodal sistemática y, si uno se enfoca a ese grupo, se debe tomar a los pacientes con enfermedad N2 y hacer una exploración cervical, quizás usando la práctica japonesa de hacer esternotomía para extirpar los nódulos contralaterales, con el objeto de estar realmente seguro de la extensión completa de la enfermedad N2 o N3.

Por ello, no creo que la pregunta se pueda contestar antes de la toracotomía. La mediastinoscopia es un instrumento muy limitado, toma generalmente enfermedad N2 amplia y diseminada, y en mi opinión esa es la belleza de la investigación.

Dr. Gralla: Le voy a preguntar al Dr. Goldstraw si piensa que el TEP puede ayudar con el número de estaciones involucradas, o si también sería un instrumento limitado.

Dr. Goldstraw: No se puede usar el TEP para dirigir el mediastinoscopio. La captación TEP en el mediastino es un indicador de enfermedad mediastinal probable, pero el problema con el TEP es el hecho de no tener precisión anatómica para separar enfermedad hiliar de la mediastínica, particularmente en el lado izquierdo, en donde el hilio sale a la fosa subaórtica, mientras que los nodos están por fuera del arco aórtico. Por ello, en lo personal, no le dejaría una decisión tan crítica al TEP. Prefiero tener el mediastinoscopio adentro y mi dedo, porque quiero tener precisión anatómica.

Moderador: En pacientes con compromiso linfático N2 masivo o N3, ¿qué ensayos terapéuticos prefieren?

Dr. Gralla: Un paciente con un mediastino muy involucrado, que puede presentarse con parálisis del nervio frénico o con enfermedad mediastínica contralateral, es típicamente un paciente que trataríamos inicialmente con QT y luego seguiríamos con RT. Hay literatura que aconseja aplicarlas juntas, y no creo que sea inferior, pero me preocupa la toxicidad que involucra, especialmente la esofágica.

Moderador: ¿Alguno de esos enfermos es candidato a cirugía, algún día?

Dr. Gralla: Los criterios que hemos usado para posible tratamiento con cirugía son que necesitamos función pulmonar y cardíaca adecuadas, el paciente debe ser capaz de ir a cirugía el primer día

antes de iniciar la QT. No la iniciamos en pacientes con función pulmonar comprometida, porque no son candidatos quirúrgicos. Si el paciente tiene múltiples nódulos mediastínicos involucrados, responde bien y tiene todos los criterios médicos para cirugía, entonces puede ser candidato quirúrgico.

Dr. Goldstraw: No tengo ningún apetito por un estudio así, tengo que reconocerlo (risas). Creo que debemos darnos cuenta de que la enfermedad nodal es un factor predictivo de prognosis, no un determinante, y no hay ningún beneficio en enviar al cirujano a extirpar nódulos mediastínicos en enfermedad N2 o N3. Los radioterapeutas pueden hacer eso sin mortalidad y con mínima morbilidad, y, si ustedes consideran de importancia el control local en esos pacientes, llamen al radioterapeuta, no al cirujano.

Dr. Gralla: Déjenme aclarar que nosotros no tenemos experiencia en llevar a pacientes N3 al quirófano, el único IIIb que nos interesa desde el punto de vista quirúrgico es el T4N0.

Pregunta: Nosotros tratamos a estos pacientes con una asociación de RT y QT, y hace más de tres años tenemos este protocolo, que también ha ido muy lento. Hemos necesitado pedir ayuda a algunos amigos argentinos para ingresar pacientes, a pesar de que la QT es gratis. Es un protocolo original y hasta ahora ha sido tolerable. Una de las inquietudes que teníamos era la esofagitis y se fijó en 20% la tasa de esofagitis de grados 3 y 4 para detener el estudio, pero nos hemos mantenido por debajo de ese nivel. Hemos incluido 40 pacientes y queremos terminar el estudio ingresando 25 pacientes más. Como se comentó, todos estos pacientes que quedaron con tumor residual y que estaban en excelente estado general, incluyendo uno que comenzó la enfermedad con una masa supraclavicular, fueron a cirugía. Uno de ellos falleció más tarde de un tromboembolismo, en remisión completa, y el que tenía la masa supraclavicular sigue en remisión completa después de 1,5 años. Ya sé que es anecdótico, pero es interesante contarlo.

Dr. Klivadenko: Nosotros partimos con QT en N2 masivo y N3. Notablemente, algunos pacientes con N2 masivo que eran inoperables por motivos generales, como baja de peso o hemoptisis, en un número no despreciable, se hacen operables con la QT. Si hay buena respuesta, esos pacientes N2 van a cirugía. En los pacientes N3 nos quedamos con RT+QT.

Moderador: ¿Nunca va un N3 a cirugía?

Dr. Klivadenko: La población que tenemos es de bajos recursos biológicos, con generaciones de desnutrición, de modo que en N3 las condiciones generales de los pacientes son muy malas, y las veces que hemos intentado, por ejemplo, QT+RT en N3, nos ha ido muy mal con la esofagitis y las complicaciones, porque el estado general del paciente se deteriora más aún.

Dr. Arroyo (Arg): Una pregunta muy puntual para el Dr. Gralla: él describió que están usando un esquema secuencial en los pacientes de la pregunta anterior. En la parte de QT, ¿qué esquema usa?

Dr. Gralla: Creo que usted puede elegir qué agentes quiere investigar. Nosotros estamos usando docitaxel + cisplatino cada tres semanas, administramos tres ciclos preoperatorios y terminamos con el resto postoperatorio, ambos en dosis de 75 mg/m². En etapas tempranas se iba a estudiar combinaciones de gemcitabina, pero hay muchísimas posibilidades abiertas; hemos probado novalbina + platino y novalbina + mitomicina + cisplatino, con buenos resultados. Depende de la familiaridad del hospital con ciertos medicamentos.

Moderador: Cambiando de tópico, en pacientes T3 hicimos una toracotomía, y vimos que era T3N0. ¿Qué hacemos en el postoperatorio, Dr. Goldstraw, si descubrimos que el paciente resultó ser un N0, un N1 o un N2?

Dr. Goldstraw: No hay beneficios con ninguna terapia adyuvante en esas circunstancias, de manera que, fuera de un estudio, no hago terapias adyuvantes a ninguno de estos pacientes. Les mostré los datos de nuestro estudio retrospectivo, en el que observamos una sobrevida a 5 años de 55% en pacientes T3N0 con pared torácica reseca, 35% en los pacientes T3N1 y 0% -como ha visto todo el mundo- en los T3N2, por lo que creo que descubrir N2 durante la toracotomía es una razón poderosa para no proseguir con la resección. No siempre ello es posible, ya que si he debido reseca la pared torácica para abrirme paso a los ganglios mediastínicos, como ya he cortado tanto no evito hacer una lobectomía, pero no una neumonectomía.

Dr. Arriagada: Si la resección quirúrgica es completa y el cirujano está seguro de ello, no hay indicación de RT, pero sí el paciente puede ser incluido en el IALT.

Dr. Baquerizo: Si tengo dudas de la reseabilidad completa, naturalmente, lo envío a RT. En T3N2, estoy de acuerdo con el Dr. Goldstraw, 0% de sobrevida, es lo peor del cáncer.

Dr. Goldstraw: Considero que muchos de los cirujanos jóvenes con los que hablo confían mucho en la criosección de los márgenes, para asegurarse de que han logrado una resección completa de un T3. Creo que eso es probablemente abusar de los patólogos, transferirles a ellos la responsabilidad de la resección incompleta. Cuando le mando pared torácica al patólogo, tomando en cuenta la enorme frontera tridimensional que ofrece un tumor en la pared torácica, él no sabe por dónde partir. El cirujano debe estar seguro, macroscópicamente, de haber hecho una resección completa, y el patólogo sólo le pone el sello al resultado. Donde no me siento seguro es cuando el tumor se introduce adonde no lo puedo seguir, como por ejemplo el espacio espinal, los espacios intervertebrales, quizás causando hemorragias en esas zonas tan peligrosas. Debo reconocer que entonces huyo y no diseco más. Pero marco el área con clips metálicos y se lo mando al radioterapeuta, que también va a estar asustado, pero por lo menos me saca la responsabilidad (risas).

Moderador: ¿Y qué hacen en el tumor de Pancoast?

Dr. Klivadenko: Si es resecable, el cirujano hace lo mejor que puede y luego el paciente recibe tratamiento complementario de QT+RT. Si no es resecable, la opción es darle RT y posteriormente QT.

Dr. Gralla: Usamos el enfoque estándar. Hace algunos años tratamos de hacer un estudio de terapia neoadyuvante para el tumor del surco superior, y aun en un hospital como el nuestro, donde hay mucho cáncer, no se presentaron muchos casos, por lo que era muy difícil hacer un estudio. Luego sostuvimos muchas discusiones acerca de cómo definir el tumor del surco superior, aunque uno de nuestros cirujanos tenía un doctorado en anatomía; seis meses después decidimos no hacer el estudio, por no habernos puesto de acuerdo. De hecho, queríamos hacer una definición anatómica del tumor del surco superior, y no hablar de la definición funcional del Pancoast. Me gusta, sin embargo, la idea de la neoadyuvancia en esta patología; creo que si la QT tuviera un beneficio local y sobre la resecabilidad, aunque no tuviera influencia sobre la sobrevida, sería de gran ayuda en esta difícil condición clínica. Pero creo que aún no sabemos la respuesta.

(La edición y publicación de esta conferencia ha sido posible gracias a un auspicio sin restricciones de Pharmacia).

(Medwave, Edición mayo 2001, Derechos reservados)