

tosse.

Os autores constataram também que em 46% houve re-expansão da atelectasia pulmonar.

E para terminar, achamos que os avanços terapêuticos correntes do CPCP se podem resumir nos seguintes pontos de desenvolvimento corrente:

- Novos agentes quimioterapêuticos
- Moduladores da resistência às drogas
- Integração adequada da RT e QT
- RT acelerada hiperfraccionada
- Factores de crescimento hematopoiético
- Suporte de transplante de medula óssea ou de células estaminais do sangue periférico

## Carcinoma de células pequenas: perspectiva actual de la cirugía

RAMÓN RAMI PORTA

### I — INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células pequeñas (CCP) constituye entre el 20% y el 25% de los carcinomas de pulmón y conlleva un mal pronóstico. En una población no seleccionada de 1.538 casos de CCP, la supervivencia mediana fue de 7 meses y solamente el 7% de todos los pacientes estaba vivo a los 24 meses del diagnóstico (1). El análisis de la supervivencia por estadios arrojó diferencias significativas entre la enfermedad localizada, regional y a distancia, con supervivencias medianas de 15, 10 y 4 meses, respectivamente (1). En el momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes con CCP tienen enfermedad extratorácica. Las metástasis se localizan, por orden de frecuencia, en las glándulas suprarrenales, hueso, médula ósea y cerebro (2).

La diseminación precoz del CCP ha hecho que la cirugía quedara relegada de las pautas de tratamiento rutinario de este tumor. Globalmente, po-

- Quimioprevención pela utilização de retinoides.

Quanto a perspectivas futuras, serão resultantes do papel importante da biologia molecular conforme tem sido demonstrado "in vivo" na regulação do crescimento das células tumorais por meio de determinados europeptidos e ainda os estudos, efectuados no ratinho, das interacções entre a radiação, citocinas e factores de crescimento e sua inibição pela descodificação das mensagens moleculares, intervindo assim na radioprotecção da fibrose intersticial pulmonar e ainda na modulação epigenética da radiosensibilidade tumoral.

cos pacientes llegan a ser intervenidos. Entre el 1 de octubre y el 31 de diciembre de 1993, el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR) llevó a cabo el Estudio Piloto del Proyecto de Factores Pronósticos Múltiples en el Carcinoma Broncogénico. En él, participaron 25 hospitales españoles y se registraron 222 pacientes tratados quirúrgicamente por carcinoma broncogénico. De los 196 casos analizados inicialmente (192 varones y 14 mujeres, de 61,7 ± 0,17 años de edad media), sólo 5 (2,5%) fueron CCP. Hubo, además, otro caso de celularidad mixta. (Tabla 1).

Por otra parte, en una serie de 874 pacientes con CCP, 52 fueron resecaos, pero solamente en 36 (4,1% del total de la serie) la resección fue completa (3).

No obstante, en los últimos diez años se han publicado numerosos artículos sobre el papel de la cirugía en el tratamiento del CCP. La mayoría son estudios retrospectivos o en fase II y su análisis es difícil debido a notables diferencias que existen entre ellos: algunos son prospectivos y otros, retrospectivos; suelen ser series con pocos casos; no existe uniformidad en la utilización de la

Sección de Cirugía Torácica. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa (Barcelona), España

Recebido para publicação em 94.11.25

TABLA I

Proyecto de factores pronosticos multiples  
en el carcinoma broncogenico.  
Estudio piloto  
Grupo Cooperativo de C.B. de SEPAR.

### Histología (n = 196)

* Escamoso	109 (55,6%)
* Adenocarcinoma	55 (28,0%)
* Bronquioloalveolar	3 (1,5%)
* Células pequeñas	5 (2,5%)
* Células grandes	16 (8,1%)
* Adenoescamoso	0 (0,0%)
* C. pequeñas & otro	1 (0,5%)
* No especificado	7 (3,5%)

clasificación TNM; las pautas de quimioterapia son muy variadas; la administración de radioterapia mediastínica y radioterapia profiláctica craneal no es uniforme; hay estudios que comprenden largos períodos de tiempo, lo que hace perder homogeneidad a las series; la histología tumoral no suele confirmarse en el momento de publicar el estudio; las técnicas quirúrgicas varían entre centros; la supervivencia se expresa de diferente modo en distintas publicaciones.

## 2 — CIRUGÍA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

La cirugía se ha venido utilizando de tres formas distintas en el tratamiento del carcinoma de células pequeñas: como única modalidad terapéutica; como tratamiento inicial, seguido de quimioterapia; y como tratamiento de consolidación después de quimioterapia. Estas dos últimas modalidades pueden acompañarse de radioterapia mediastínica y radioterapia craneal profiláctica.

### 2.1 — Cirugía exclusivamente

Las publicaciones sobre tratamiento quirúrgico exclusivo del CCP son excepcionales, pero indican que, en casos altamente seleccionados, el

pronóstico no difiere del de los otros tipos celulares. En una serie de 1.134 pacientes con nódulos pulmonares solitarios asintomáticos recogida en 5 años, se realizaron 309 resecciones curativas en nódulos que resultaron ser carcinomas broncogénicos, de los cuales 11 eran CCP. La supervivencia a 1,5 y 10 años de los pacientes con CCP fue 63,6%, 36,4% y 18,2%; y no difirió de la supervivencia del grupo: 74,1%, 38,5% y 20,1%, respectivamente (4). En otra serie de 30 pacientes a los que, tras un meticuloso estudio preoperatorio, se sometió a toracotomía, 28 resultaron reseables y la supervivencia de todo el grupo a los cinco años fue del 43,3%. Para los estadios I y III, la supervivencia fue 57,1% y 55,5%, respectivamente; no hubo supervivientes a cinco años en el estadio II (5).

### 2.2 — Cirugía y quimioterapia

En aquellos pacientes con CCP potencialmente reseable o en aquellos casos en los que el diagnóstico se ha obtenido durante la intervención, la cirugía ha sido la forma inicial de tratamiento, seguida de quimioterapia de consolidación con o sin radioterapia mediastínica y radioterapia craneal profiláctica (6-21). La supervivencia a 5 años oscila entre el 23% y el 40% (Tabla 2) (6,7,10,15,16,20) y se ve marcadamente influida por el estadio tumoral (Tabla 3). Para el estadio I, la supervivencia a cinco años oscila entre el 48% y el 57%; para el estadio II, entre el 0% y el 45%; y para el estadio III-A, entre el 0% y el 34% (10,15,16,20).

El estado de las adenopatías pulmonares y mediastínicas también influye en la supervivencia. En la serie de Karrer et al. (17), con 122 pacientes, la supervivencia a tres años para los  $N_0$ ,  $N_1$ , y  $N_2$ , fue de 65%, 52% y 21%, respectivamente. Igualmente, la supervivencia a cuatro años de los 146 pacientes de la serie de Ulsperger et al. (19) fue del 50%, 31% y 23% para los  $N_0$ ,  $N_1$ ,  $N_2$ , respectivamente. En esta última serie, la adición de radioterapia craneal profiláctica no prolongó el tiempo libre de metástasis cerebrales en comparación con los pacientes que no la recibieron.

La radicalidad de la resección también conlleva diferente pronóstico. Existen diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes que han tenido una resección completa y los que la han tenido incompleta (21); ninguno de estos últimos sobrevive más de dos años, mientras que la

TABLA 2

Cirurgia del carcinoma de células pequenas.  
Cirurgia + Quimioterapia

Autor	Referencia	Nº de Pacientes	Supervivencia a 5 años %
Shields	6	132	23,0
Shepherd	7	28	24,0
Ohta	10	25	30,7
Shepherd	16	63	31,0
Hara	20	37	40,0
Müller	15	45	36,0

N.º número

TABLA 3

Cirurgia del carcinoma de células pequenas.  
Cirurgia + Quimioterapia

**Supervivencia a 5 años por estadios (%)**

Autor	Ref.	Global	I	II	IIIA
Ohta	10	30,7	50,8	0	0
Shepherd	16	31,0	48,0	24,5	24
Hara	20	40,0	64,0	45,0	0
Müller	15	36,0	57,0	28,0	34,0

Ref.: Referencia

supervivencia a cinco años del grupo de pacientes con resección completa es del 45,1% (21).

Cuando se han podido comparar series de casos operados con series de casos no operados (21), parece evidente que la resección comporta un mejor pronóstico en los CCP en estadios I y II: supervivencia del 52,6% a los cinco años para los casos operados, frente a un 25,0% en los no intervenidos. Sin embargo, en el estadio III, la supervivencia de los pacientes intervenidos no es superior a la de aquéllos tratados con quimio y radioterapia que alcanzaron remisión completa.

También es importante destacar que, en estudios que comprenden muchos años, a supervi-

viencia varía con el tiempo, siendo mejor en estudios más recientes (6,11). La supervivencia a cinco años de los pacientes intervenidos por CCP entre 1962 y 1979 fue del 8%, mientras que la de los tratados entre 1980 y 1983 fue del 50% (11). Estas notables diferencias también se encuentran cuando se agrupan los pacientes por estadios (11).

La intensidad del tratamiento también tiene importancia pronóstica. La supervivencia de pacientes con CCP en estadio limitado tratados con cirugía, quimioterapia y radioterapia es superior a la de los tratados con quimio y radioterapia o con cirugía y quimioterapia y las diferencias se mantienen pasados cinco años de seguimiento (12,13).

### 2.3 — Quimioterapia y cirugía

De las series publicadas en las que el tratamiento inicial ha sido la quimioterapia y la cirugía, el tratamiento de consolidación (22-26) (Tabla 4) es evidente que no todos los pacientes que inician el tratamiento acaban siendo operados. Del conjunto de 361 pacientes referidos en cinco publicaciones (22-26), solamente 122 (33,8%) fueron intervenidos y, de éstos, 96 (78,7%) fueron resecaos. Además, en 101 casos resecaos o biopsiados después de quimioterapia, solamente en 13 (12,8%) no se halló tumor. En los restantes casos se encontró tumor, bien CCP, carcinoma de célula no pequeña (CCNP) o mixto.

### 3 — CONCLUSIONES

#### 3.1 — Situación actual

El análisis de los trabajos publicados nos indica lo siguiente:

La cirugía seguida de quimioterapia parece tener significado pronóstico favorable en el CCP en estadio I.

La quimioterapia inicial no suele esterilizar el tumor. El tumor residual puede ser CCP, CCNP o mixto.

Después de quimioterapia, la reseabilidad es alta, pero la supervivencia es inferior a la de los

TABLA 4

Cirugía del carcinoma de células pequeñas.  
Quimioterapia + Cirugía

Autor	Ref.	Nº de Pacientes	Nº de Toracotomías	Nº de Resecciones	Tumor		MST
					+	-	
Prager	22	39	11	8	6	2	68 s
Johnson	23	24	24	15	13	2	76 s
Williams	24	189	25	21	17	4	120 s
Baker	25	37	24	19	17	2	-
Shepherd	26	72	38	33	35	3	91 s

Nº: número. +: presencia de tumor en la pieza de resección o biopsia. -: ausencia de tumor en la pieza de resección o biopsia. Ref.: referencia. MST: mediana del tiempo de supervivencia, s: semanas.

La supervivencia se ve afectada por el tipo de resección pulmonar: es superior en las lobectomías que en las neumonectomías o en los casos no resecaos. También es superior en los casos en los que no se ha encontrado tumor viable en la pieza de resección (24). Cuando se comparan los casos intervenidos con los no intervenidos, a supervivencia es superior en los primeros (26). También es importante destacar que el estadio postoperatorio suele ser superior al preoperatorio, incrementándose, sobre todo, el número de casos en estadio III por N<sub>2</sub> (26).

casos tratados inicialmente con cirugía, probablemente por haberse seleccionado casos más avanzados.

En general, el pronóstico se ve afectado por el tipo de resección (completa o incompleta) y por el estadio tumoral.

#### 3.2 — Perspectiva de futuro

Para definir con exactitud el papel de la cirugía en el tratamiento del CCP se precisan estudios es

fase III, prospectivos y aleatorios, estratificados por T y por N, que comparen las pautas de quimio-radioterapia habituales con otras idénticas a las que se les añada el tratamiento quirúrgico.

Dada que el número de pacientes con CCP que

pueden considerarse quirúrgicos y, por tanto, aptos para entrar en este tipo de estudio, es escaso, se precisan estudios cooperativos, multicéntricos y multinacionales para conseguir los resultados esperados de un estudio en fase III.

REFERENCIAS

1. DAVIS S, WRIGHT PW, SCHULMAN SF, SCHOLES D, THORNING D, HAMMAR S. Long-term survival in small-cell carcinoma of the lung: a population experience. *J Clin Oncol* 3: 80-91, 1985.
2. HINSON Jr JA, PERRY MC. Small cell lung cancer. *Ca Cancer J Clin* 43: 216-225, 1993.
3. ÖSTERLIND K, HANSEN M, HANSEN HH, DOMBERNOWSKY P. Influence of surgical resection prior to chemotherapy on the long-term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 589-593, 1986.
4. HIGGINS GA, SHIELDS TW, KEEHN RJ. The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of Veterans Administration-Armed Forces Cooperative Study. *Arch Surg* 110: 570-575, 1975.
5. SHAH SS, THOMPSON J, GOLDSTRAW P. Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 54: 498-501, 1992.
6. SHIELDS TW, HIGGINS JR GA, MATTHEWS MJ, KEEHN RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84: 481-488, 1982.
7. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, EVANS WK, FELD R, COOPER JD, ILVES R, TODD TRJ, PEARSON FG, WATERS PF, BAKER MA, DeBOER G. Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 498-506, 1983.
8. MEYER JA, GULLO JJ, IKINS PM, COMIS RL, BURKE WA, DiFINO SM, PARKER Jr FB. Adverse prognostic effect of N<sub>2</sub> disease in treated small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 495-501, 1984.
9. FRIESS GG, McCracken JD, TROXELL ML, PAZDUR R, COLTMAN Jr CA, EYRE HJ. Effect of initial resection of small-cell carcinoma of the lung: a review of Southwest Oncology Group Study 7628. *J Clin Oncol* 3: 964-968, 1985.
10. OHTA M, HARA N, ICHINOSE Y, MOTOHIRO A, TAKEO S, MIYAKE J. The role of surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 16: 289-296, 1986.
11. MIYAZAWA N, TSUCHIYA R, NARUKE T, YONEYAMA Y, SUEMASU K, MORINAGA S, SHIMOSATO Y. A clinico-pathological study of surgical treatment for small cell carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 16:297-307, 1986.
12. SALZER GM, MÜLLER LCh, FROMMHOLD H, HUBER H, LECHLEITNER M. The role of surgery in the combined management of small cell bronchial carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 34: 326-329, 1985.
13. SALZER GM, MÜLLER LC, HUBER H. Further evidence of the benefits of surgery in the combined management of small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 36: 161, 1988.
14. MÜLLER LC, SALZER GM, FROMMHOLD H, DENZ H, HUBER H. Surgery for small-cell lung cancer. *Lancet* Nov II:1152, 1989.
15. MÜLLER LC, SALZER GM, HUBER H, PRIOR C, EBNER J, FROMMHOLD H, PRAUER HW. Multimodal therapy of small cell lung cancer in TNM stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg* 54: 493-497, 1992.
16. SHEPHERD FA, FELD ER, PATTERSON GA, GINSBERG R, JOHANSEN E. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 6: 832-838, 1988.
17. KARRER K, SHIELDS TW, DENCK H, HRABAR B, VOGT-MOYKOPF I, SALZER GM. The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97: 168-176, 1989.
18. MACCHIARINI P, MUSSI A, BASOLO F, BRUNO J, ANGELETTI CA. Optimal treatment for T1-3 N0 M0 small cell lung cancer: surgery plus adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 9: 1623-1626, 1989.
19. ULSPERGER E, KARRER K, DENCK H. ISC-Lung Cancer Study Group. Multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. Preliminary results of a prospective, multicenter trial. *Eur J Cardio-thorac Surg* 5: 306-310, 1991.
20. HARA N, ICHINOSE Y, KUDA T, ASOH H, YANO T, KAWASAKI M, OHTA M. Long-term survivors in resected and nonresected small cell lung cancer. *Oncology* 48: 441-447, 1991.

21. HARA N, OHTA M, ICHINOSE Y, MOTOHIRO A, KUDA T, ASOH H, KAWASAKI M. Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 47: 53-61, 1991.
22. PRAGER RL, FOSTER JM, HAINSWORTH JD, HANDE KR, JOHNSON DH, WOLFF SN, GRECO FA, BENDER Jr HW. The feasibility of adjuvant surgery in limited-stage small cell carcinoma: a prospective evaluation. *Ann Thorac Surg* 38:622-626, 1984.
23. JOHNSON DH, EINHORN LH, MANDELBAUM I, WILLIAMS SD, GRECO FA. Postchemotherapy resection of residual tumor in limited stage small cell lung cancer. *Chest* 92: 241-246, 1987.
24. WILLIAMS CJ, McMILLAN I, LEA R, MEAD G, THOMPSON J, SWEETENHAM J, HERBERT A, JEFFERYS M, BUCHANAN R, WHITEHOUSE JM. Surgery after initial chemotherapy for localized small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5: 1579-1588, 1987.
25. BAKER RR, ETINGER DS, RUCKDESCHEL JD, EGGLESTON JC, McKNEALLY MF, ABELOFF MD, WOLL J, ADELSTEIN DJ. The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5: 697-702, 1987.
26. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, PATTERSON GA, EVANS WK, FELD R. The University of Toronto Lung Oncology Group. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97: 177-86, 1989.