

# Masa pulmonar irresecable tratada con quimio-radioterapia neoadyuvante

María Cebollero ; Emilio Álvarez  
HGU Gregorio Marañón

XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y División Española de la International Academy of Pathology

XX Congreso de la Sociedad Española de Citología

I Congreso de la Sociedad Española de Patología Forense

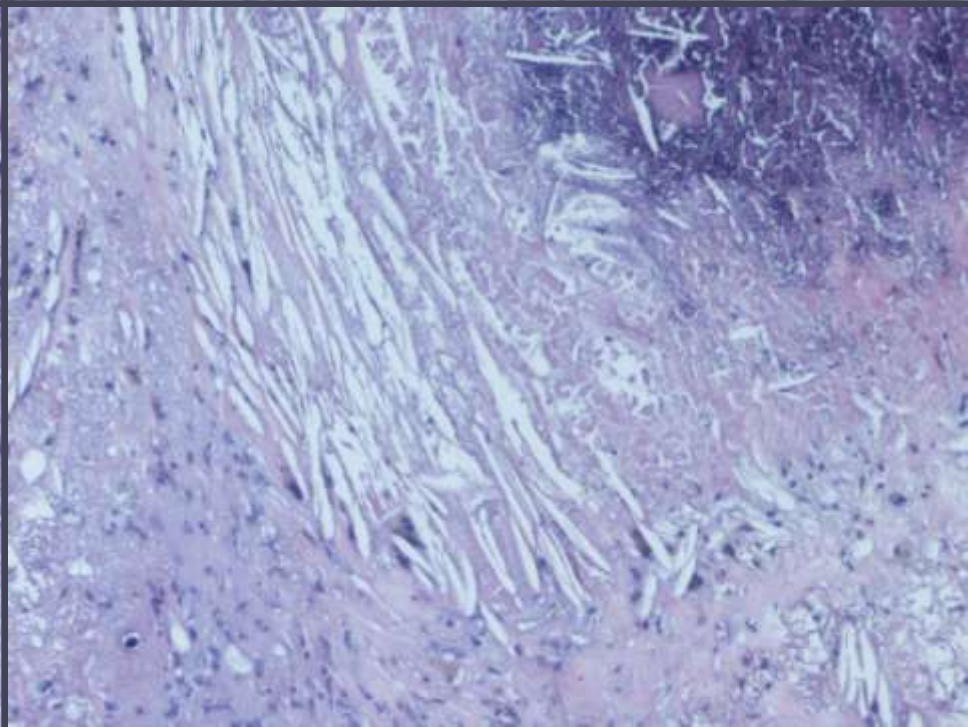
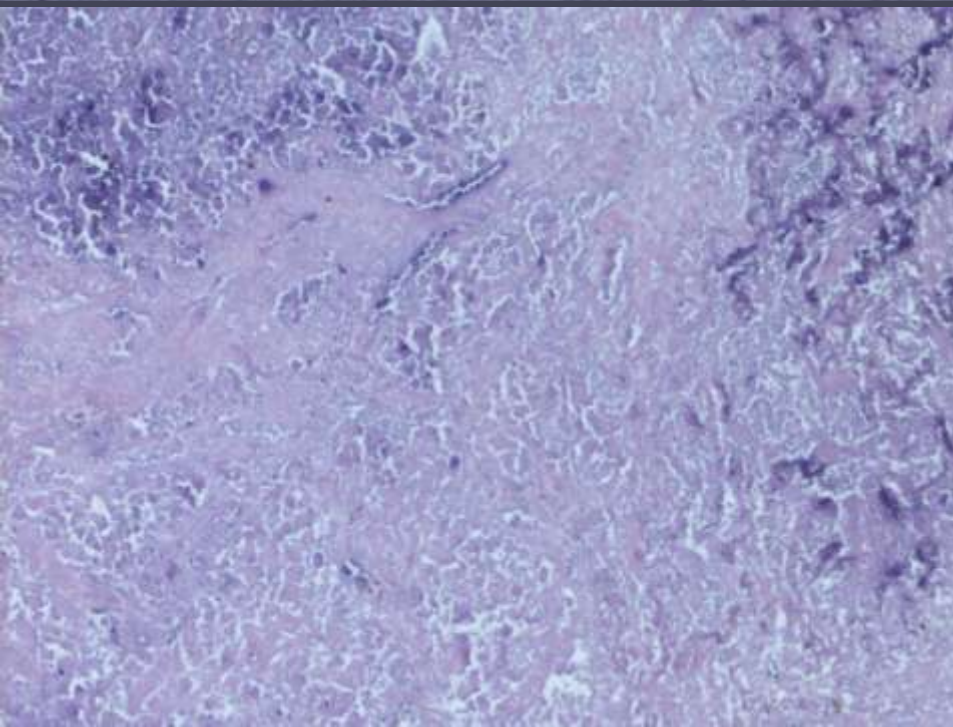
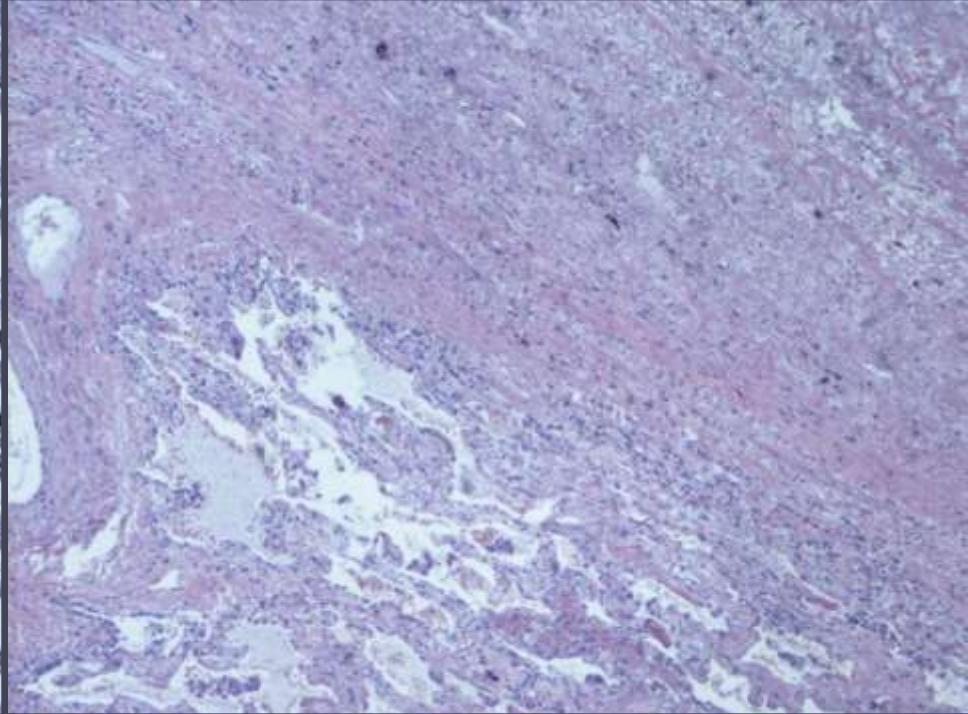
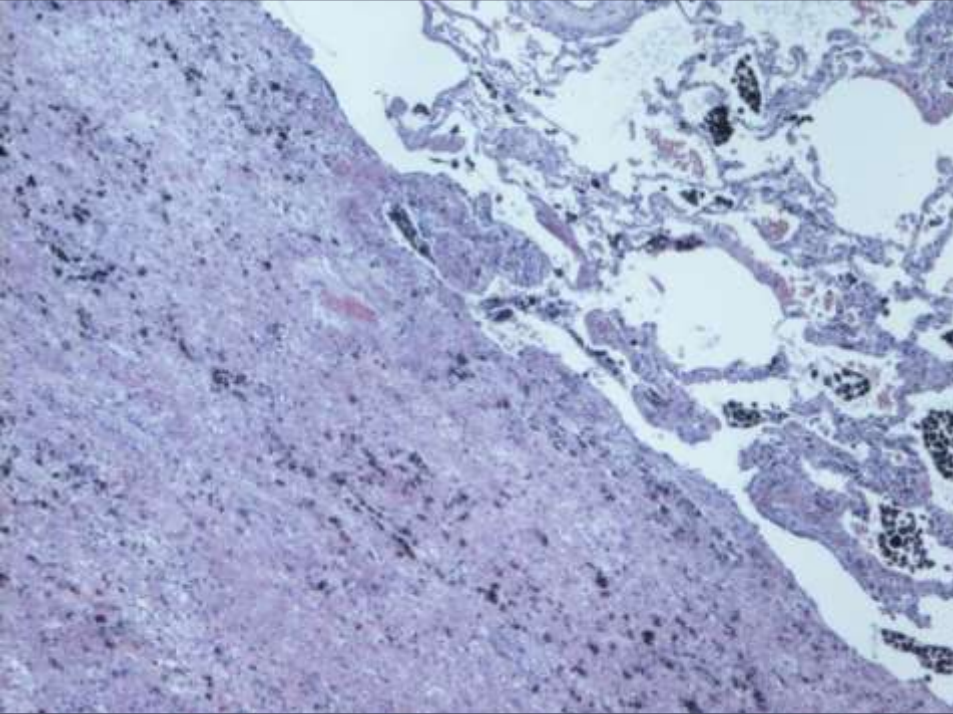
Reunión del Club de Patología Pulmonar

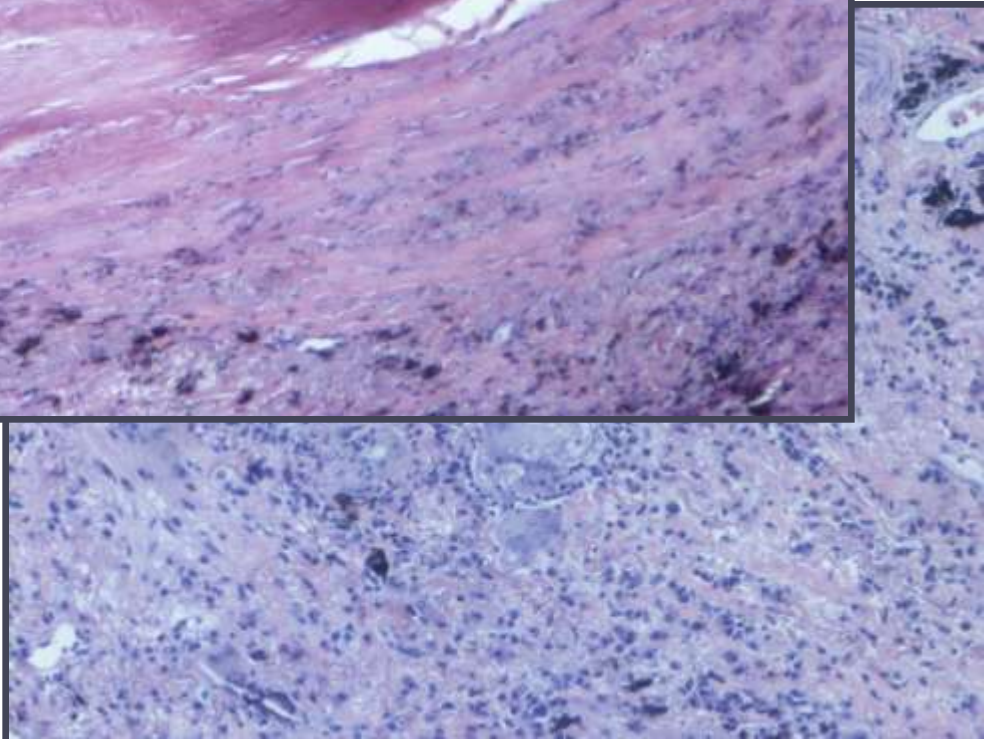
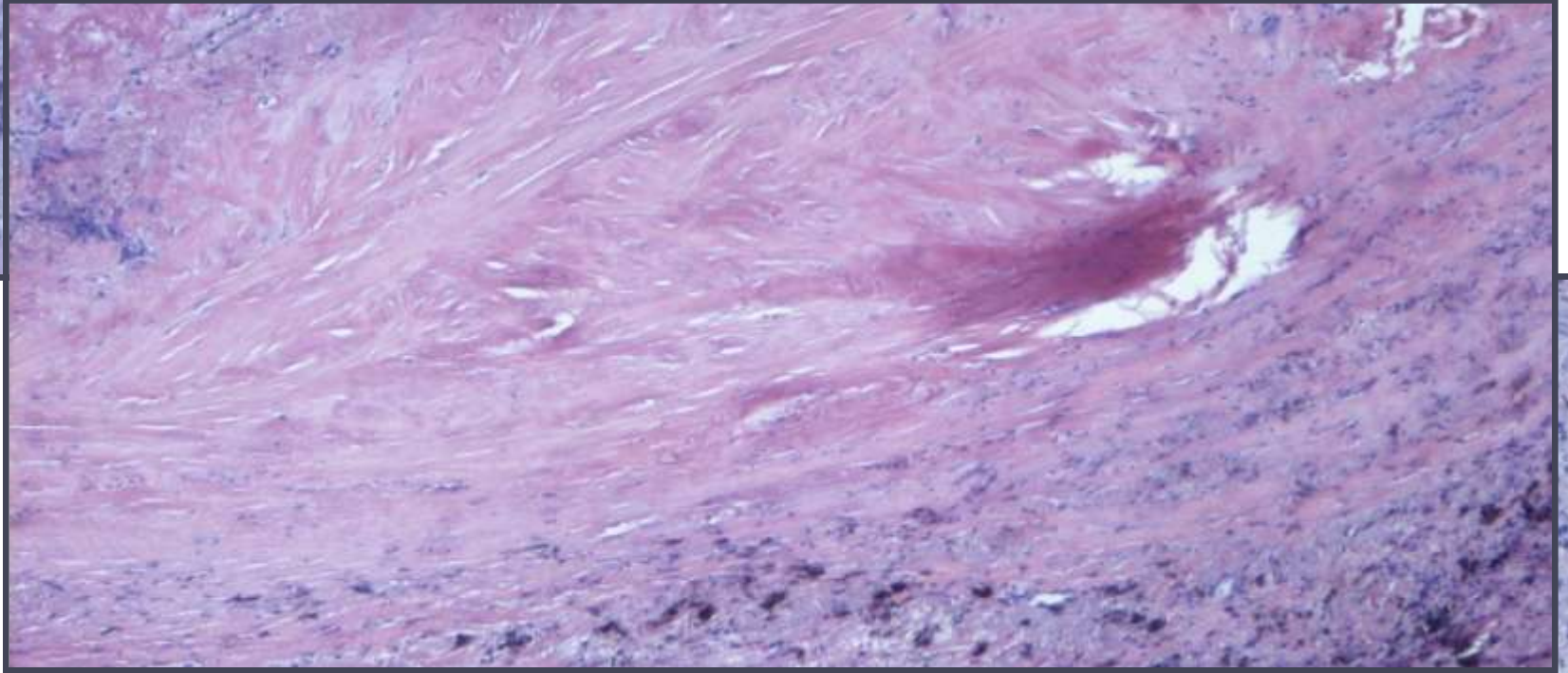
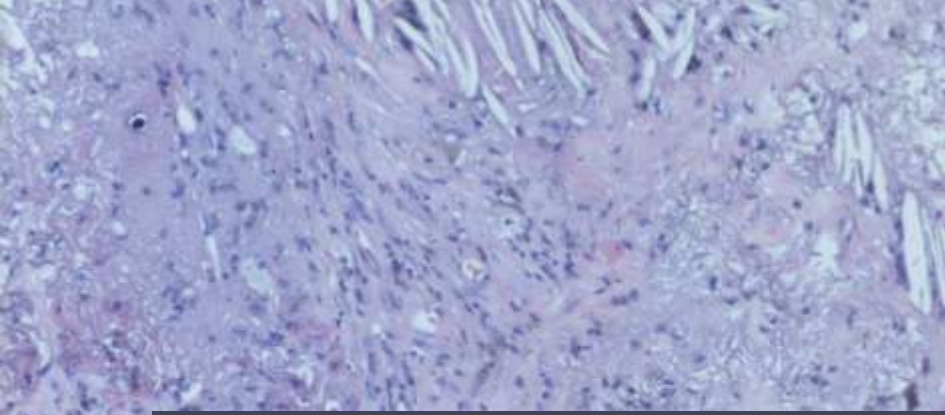


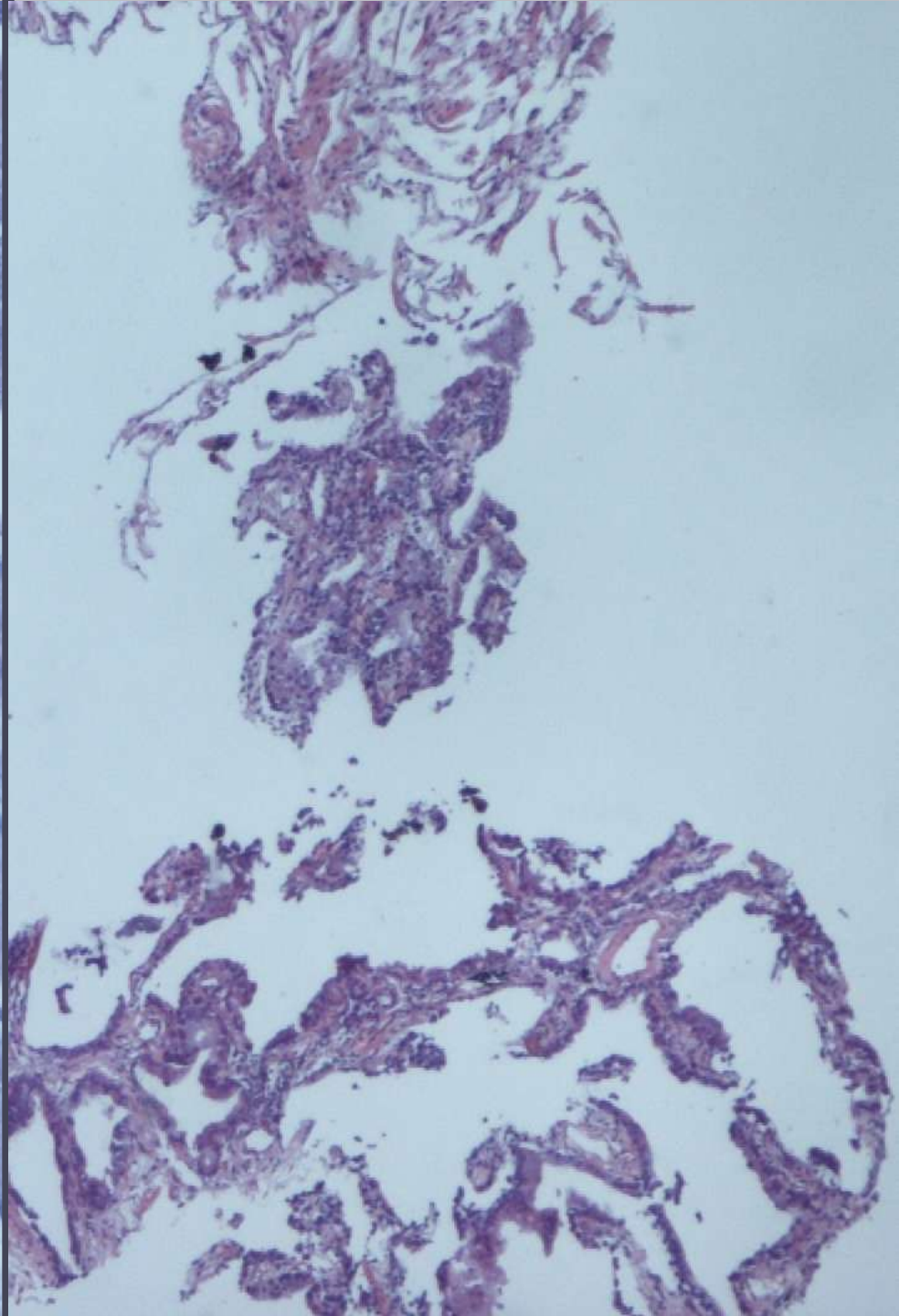
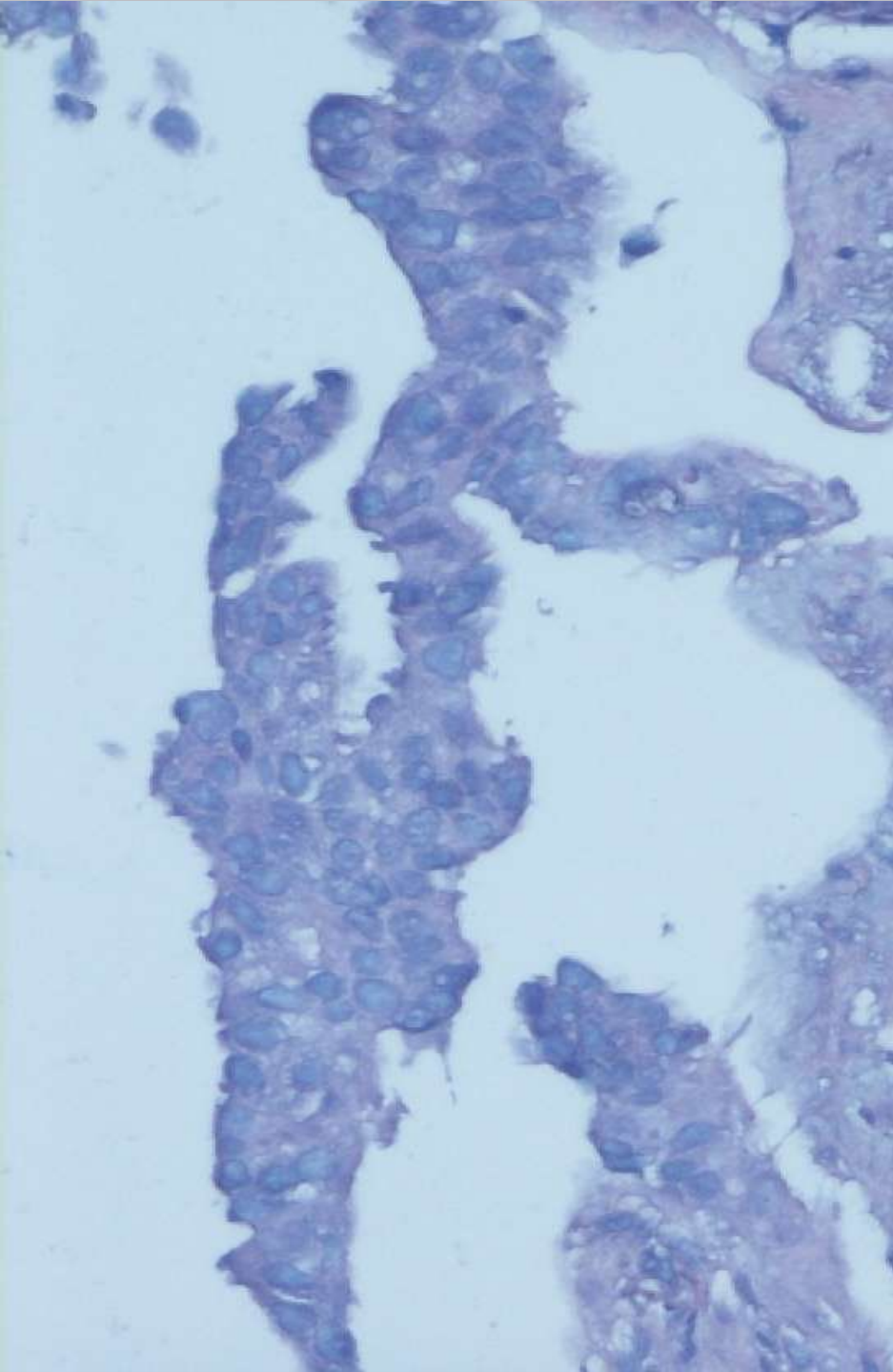
# Historia clínica

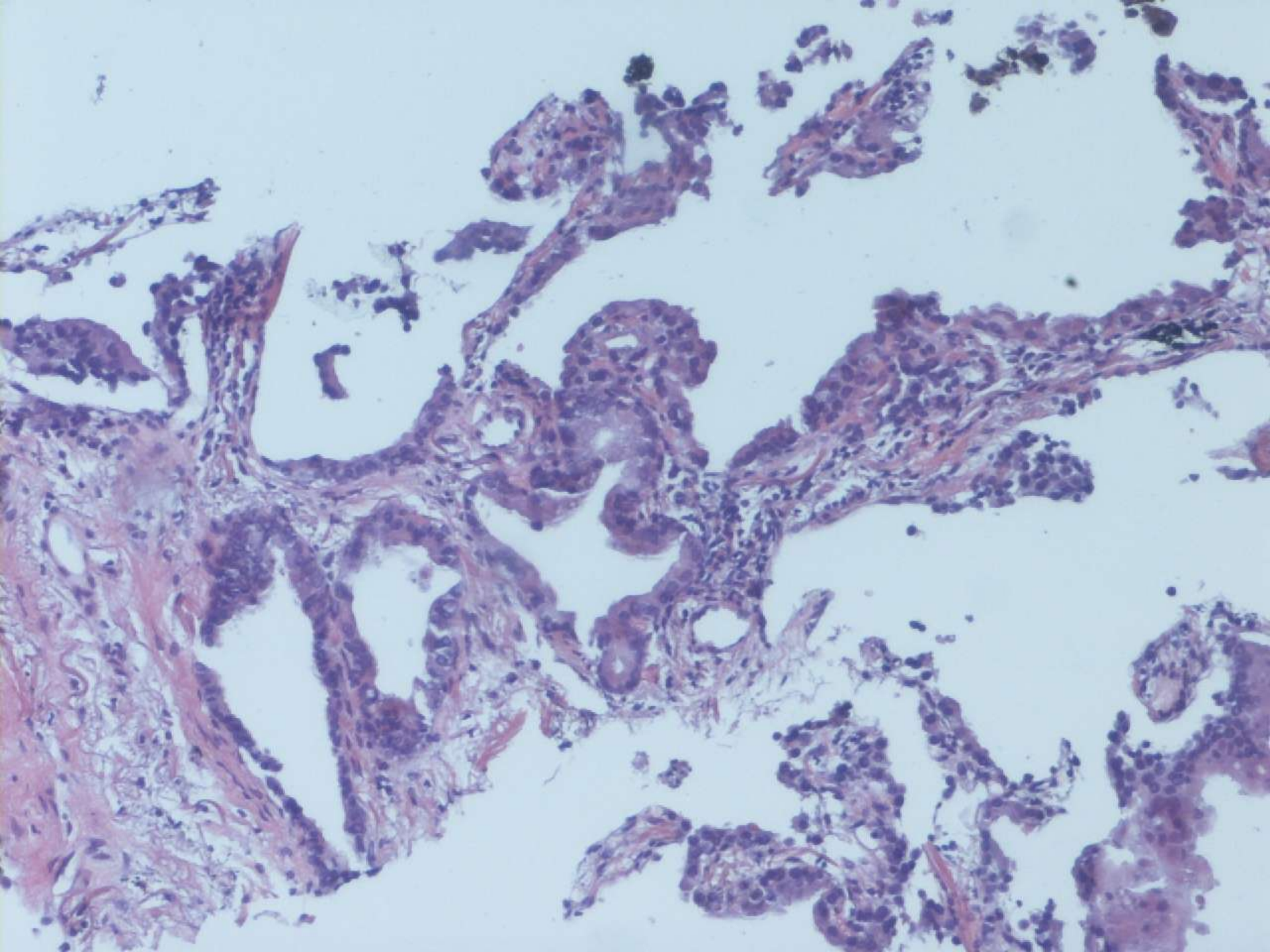
---

- Mujer de 53 años con cuadro de 2 meses de evolución de tos con expectoración, dolor en zona paraesternal izquierda y pérdida de 10 kg de peso
- Lobectomía superior derecha



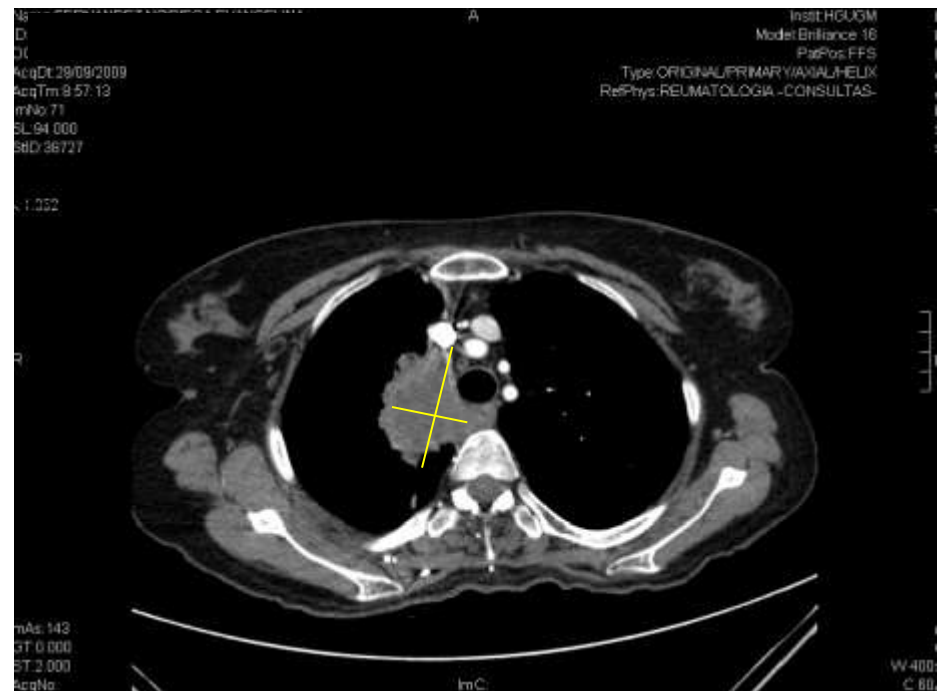






# Informe TAC

- Tumoración pulmonar localizada en el segmento apical del LSD, con un tamaño de 56 mm el eje anteroposterior por 47 mm en el transversal y 57 mm en el craneocaudal.
- Tumoración del LSD compatible con **carcinoma broncogénico con sospecha de infiltración mediastínica y adenopatías mediastínicas ipsilaterales, subcarinales e hiliares ipsilaterales.**



# PET-TAC de revaloración

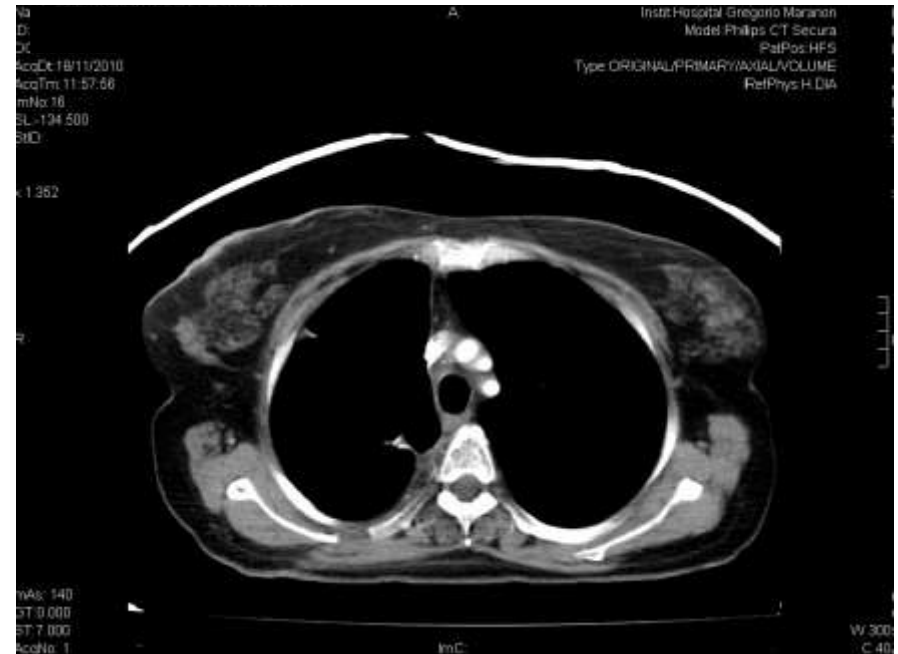
- Persiste la tumoración paramediastínica en el segmento apical del LSD, que **ha disminuido de calibre** con respecto a estudio TC previo, presentando en la actualidad un diámetro máximo de **27 mm**. La tumoración infiltra la grasa mediastínica
- Infiltrado pulmonar paramediastínico superior derecho con pérdida volumen que presenta hipercaptación leve difusa con SUVmax 2,09, en probable relación con secuelas de tratamiento radioterápico





# TAC post-tratamiento (QT+RT+QX)

- Alteraciones secundarias a lobectomía superior derecha demostrándose un tejido con de densidad partes blandas adyacente a las suturas paratraqueales derechas y al muñón bronquial que es inespecífico y que puede corresponder a zonas de hematoma. Moderado derrame pleural derecho. Ligero engrosamiento difuso de la pared del esófago que puede ser secundario a radioterapia
- Conclusión: Alteraciones postquirúrgicas en hemitórax derecho con derrame pleural derecho.



# Diagnóstico

---

- Adenocarcinoma de pulmón estadio III-B, con afectación mediastínica al diagnóstico
- Tratamiento: quimioradioterapia neoadyuvante más lobectomía pulmonar
- **Respuesta patológica completa**

# Tratamientos sistémicos en cáncer de pulmón

- 75-80% de los carcinomas pulmonares corresponden a carcinomas no microcíticos. Su tratamiento depende del estadio al diagnóstico
- Todos los estadios se benefician del tratamiento multidisciplinar (QT+RT+Cirugía)
- No está establecido el tratamiento NA en estadios iniciales. No se ha demostrado aumento de supervivencia
- Hasta 1/3 de los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico debutan con enfermedad localmente avanzada (estadio III de la clasificación TNM)

# Tratamientos sistémicos en cáncer de pulmón

- El abordaje terapéutico óptimo de la enfermedad localmente avanzada no está claramente definido
- El tratamiento quirúrgico exclusivo obtiene malos resultados
- Tradicionalmente se asocia el estadio IIIA con QTNA seguido de cirugía y el estadio IIIB con QT+RT NA y cirugía posterior
- **¿La neoadyuvancia mejora la supervivencia en estadios localmente avanzados?**

# Papel de la RT en el cáncer de pulmón

- Carcinoma pulmonar no microcítico estadio III
- Carcinoma microcítico. Enfermedad limitada a tórax
  
- Estadio I, II y IV → estrategia terapéutica bien definida
- Estadio III → ?
  - 35% del CPNM
  - SV 5 años < 10% ( con cirugía o RT)
  - Nuevas estrategias terapéuticas:
    - Tratamiento combinado radical de QT y RT
    - Tratamiento preoperatorio con QT o QT-RT
    - Intensificación de la RT

# Papel de la QTNA en cáncer de pulmón

## □ **Ventajas de la QTNA:**

- ▣ capacidad para valorar la respuesta a la QT in vivo
- ▣ tratamiento precoz de micrometástasis
- ▣ transformación de lesiones irresecables en abordables quirúrgicamente
- ▣ potencial reducción de diseminación hematógena o local por la ausencia de manipulación quirúrgica inicial

# Papel de la QTNA en cáncer de pulmón

- **Inconvenientes de la QTNA:**
  - ▣ potencial morbi-mortalidad
  - ▣ mortalidad quirúrgica secundaria a posibles trastornos funcionales o anatómicos inducidos por la QT
  - ▣ pérdida de opción quirúrgica en aquellos pacientes que progresan durante el tratamiento citotóxico

# Razones teóricas para QT-RT concurrente neoadyuvante

- Evita aparición de clones resistentes
- La QT puede sensibilizar a la célula para la RT, facilitando su muerte o mejorando oxigenación al reducir fracciones hipóxicas
- La RT puede destruir células quimiorresistentes y mejorar acceso vascular a la QT
  - ▣ mejor control local
  - ▣ tto. simultáneo de enfermedad sistémica
  - ▣ aumento de toxicidad



<b>Autor</b>	<b>N° pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>SG SM</b>	<b>SLE</b>	<b>Conclusiones</b>
<b>SCHAAKE-KONING</b> EORTC 1992 Aleat Fase III N. Engl. J Med 1992	350	P d +Rt P s +Rt Rt	SG 3a 16/14/ 2%	59 % 42 % 41 %	↑ SG X ↑ Control local >beneficio en P diario +Rt
<b>CALGB –ECOG</b> Aleat Fase III J. Clin. Oncol 1999	283	P+V→Rt CBDCA+Rt	SM13.5/13.4 m	34% 41%	Supervivencia mediana igual ↑ de la S.L.E
<b>LEE</b> Fase II J. Clin. Oncol 1996	79	2x P+E+Rt (69Gy) 1,2Gy 2sesiones/día 3 x P+E→Rt	SM 18.9 m 15.4 m		<b>Rt hiperfraccionada mejora la SV a largo plazo</b> <b>La Rt Qt concomitante es mejor que la secuencial</b> <b>Toxicidad elevada</b>
<b>FURUSE</b> Aleat Fase III J. Clin. Oncol 1999	320	(P+V+M)+Rt (66Gy)  P+V+M→Rt (56Gy)	SG 5a 15.8%/8.9% SM 16.5 m 13.3 m	15.8% 8.9%	<b>Toxicidad elevada</b> <b>La Rt Qt concomitante es mejor que la secuencial</b>
<b>CURRAN</b> RTOG 9410 Aleat Fase III Proc. Am Spc. Clin Oncol 2000	611	Qt (P/V)→Rt (60Gy) Qt (P/V)+ Rt (60Gy) Qt (P/E) Rt (69.6) hiperfraccionada	SM:14.6 m 17.0m 14.2 m		<b>La Rt Qt concurrente ↑ la supervivencia y el control local</b> <b>↑ de la toxicidad</b>

# Radioquimioterapia concurrente para el CPNP

Revisión Cochrane Plus (ISSN 1745-9990) 2005

14 estudios aleatorizados (2393 pacientes)

Qt+Rt concurrente Vs secuencial

## **Resultados:**

**Qt+Rt concurrente:** Reducción del 14% en riesgo de muerte a los dos años ( $p=0.01$ ) mejoría en la S sin progresión locorregional ( $p=0.03$ ) y en la SLE distancia ( $p=0.005$ ). Aumenta el índice de resecabilidad

Toxicidad aumentada

# RT-QT preoperatoria en estadio III de CPNM.

## Impacto en la supervivencia

	<b>Nº pacientes</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>RO RCP</b>	<b>SV</b>	<b>SV media</b>
<b>STRAUSS</b> J. Clin Oncol. 1992 CALGB (Fase II)	41 ST III-A	2 x (P+F+V)+ Rt(30Gy) Cirugía 1 X (P+F+V)+ Rt(30Gy)	53% 23%	4 años 26%	15.5 m
<b>ALBAIN</b> J. Clin Oncol. 1995 SWOG 8805	126 ST III-A -B	3 x (P+E)+ Rt (45Gy) Cirugía Qt+Rt (14.4 Gy)	71% 21%	3 años 26% 6 años 20%	13 m
<b>CHOI</b> J. Clin Oncol. 1997	42 ST III-A N2	(CVF)+ Rt (42Gy) (1.5 x 20día) cirugía Qt+Rt (18Gy)	81% 10%	4 años 37%	25 m
<b>EBERHARD</b> J. Clin Oncol. 1998 Fase II	94 ST III-A N2 III-B	Qt (P/E)->Qt (P/E)+ Rt(45Gy) Cirugía	53% 26%	4 años 46%	20m
<b>THOMAS</b> J. Clin Oncol. 1999	54 III-A III-B	Qt (P/I/E)->Qt (P+V)+ Rt(45 1.5 x2) Cirugía Rt (16Gy)	63% 13%	3 años 30%	20 m
<b>GRUNENWALD</b> J. Thoracic. Cardio 2001 Fase II	40 III B	Qt( P+F+V)+Rt (42Gy) Cirugía	60% 10%	5años PNO 42% PN2 12%	24 m

# RT-QT preoperatoria en estadio III de CPNM. Impacto en la supervivencia

## ALBAIN (Abstract N° 7014) ASCO 2005

Phase III study of concurrent chemotherapy and Radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for ST III A (pN2) non- small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309)

### **Conclusiones:**

- ▣ Qt+Rt+Qx aumenta SLE pero no SG
- ▣ Tendencia a la mejora de la SG
- ▣ PNO predice larga supervivencia

# RT-QT NA radical en estadio III. Nuevos objetivos

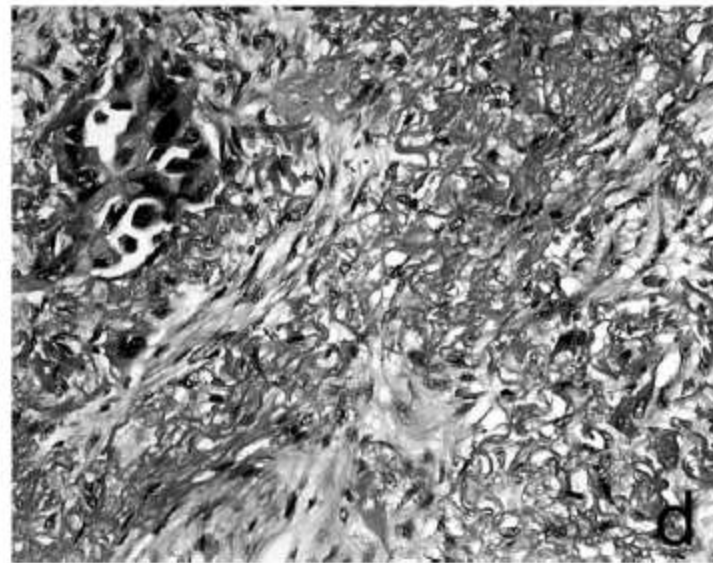
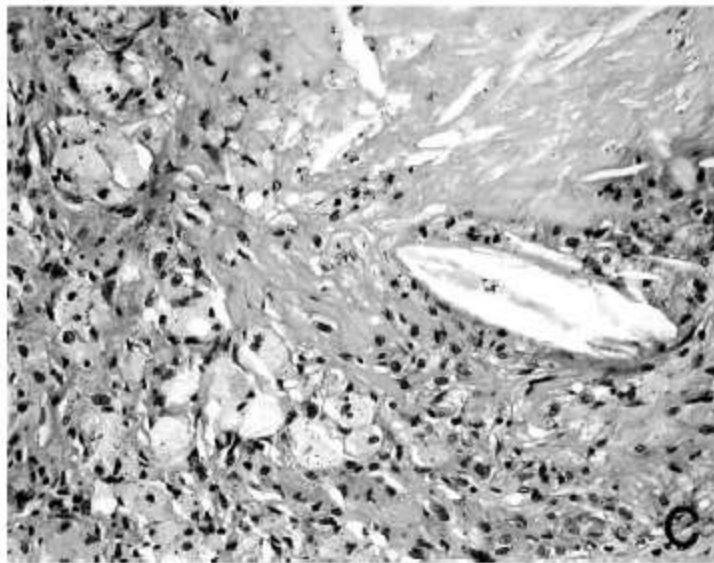
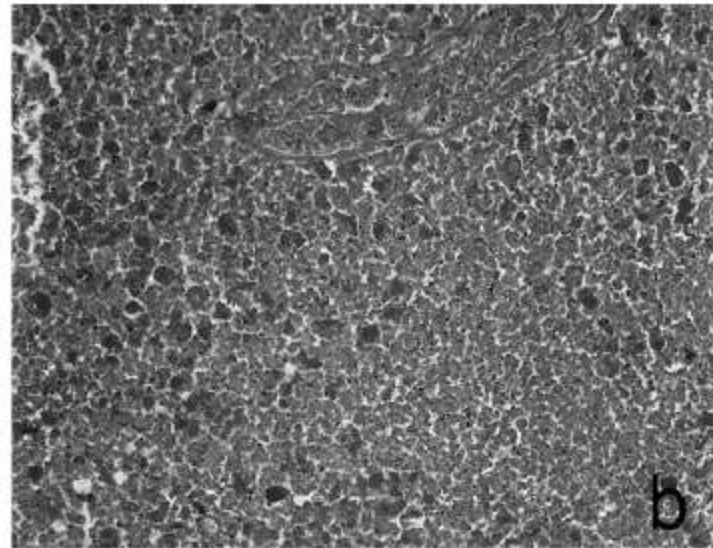
- Testar nuevos esquemas de QT – RT en fase III ( carboplatino/paclitaxel, gemcitabine/cisplatino, paclitaxel/cisplatino, cisplatino/vinorelbina)
  - QT inducción + Cirugía + QT + RT radical
  - QT + RT radical concurrente neoadyuvante + Cirugía + QT adyuvante
- 
- **QTNA: <10% respuestas patológicas completas**
  - **QT+RTNA: 20-30% de respuestas patológicas completas**

# Papel del patólogo en los tratamientos neoadyuvantes en carcinoma pulmonar

- Definir los cambios morfológicos de la neoplasia después de la terapia y correlacionarlos con la terapia
- ***Establecer factores predictivos de respuesta a terapias neoadyuvantes***
- Correlación radiológico-patológica de la respuesta tumoral
- ***Valorar el grado de regresión tumoral: ¿implicación pronóstica?***

# Cambios morfológicos después de QT-RTNA

- Patrones histológicos de respuesta tumoral inducidos por el tratamiento:
  - necrosis
  - fibrosis
  - infiltrado inflamatorio mixto
  - macrófagos de citoplasma espumoso
  - células gigantes





# Factores predictivos de respuesta a tratamientos neoadyuvantes

- Serie de 30 casos de adenocarcinomas y carcinomas epidermoides en los que evalúan respuesta a tratamiento quimio-radioterápico neoadyuvante
  - ▣ No existe correlación entre el grado de respuesta y el estadio al diagnóstico (T,N)
  - ▣ Los carcinomas epidermoides se asocian con mayores tasas de respuesta al tratamiento
  - ▣ La histología del tumor no muestra cambios significativos tras el tratamiento (ni en patrón de crecimiento ni en grado de diferenciación), aunque puede observarse aumento del grado nuclear

# Papel de la biología molecular

- Identificación de marcadores genéticos predictivos de quimioresistencia (análisis de expresión de genes que intervienen en la reparación de ADN)
- Desarrollo de dianas terapéuticas selectivas que modulan los efectos que provoca la radiación a nivel celular (inhibidores de EGFR, angiogénesis...)
- Posibilidad de combinar terapia génica con QTNA en estadios avanzados (TRAIL: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand)

# Correlación radiológico-patológica de la respuesta a tratamiento

- La reducción del tamaño tumoral radiológica no tiene relación estadísticamente significativa con la regresión histológica
- **PET-TAC:** mayor utilidad porque valora el grado de actividad metabólica de la lesión residual y se correlaciona mejor con el grado de respuesta patológica

TABLE 2. Regression Class, Histologic Features of Tumor Response, and Radiologic Response

Regression Class	Necrosis*	Fibrosis	Foam Cell/ Giant Cells	Inflammation	Radiologic Response (%)
Ia	.33	.83	.17	.33	33
Ib	1.7	1.9	.9	.8	29
IIa	1.25	2.5	.375	.875	21
IIb	1.2	2.4	1.8	.8	37

# Gradación de la regresión tumoral inducida por la terapia

- 54 casos de adenocarcinomas y carcinomas epidermoides con estadios IIIA y IIIB en tratamiento con QT+RT neoadyuvante
- Grados de regresión tumoral:
  - Grado I: no regresión
  - Grado II: evidencia morfológica de regresión tumoral
    - IIa: >10% tumor residual viable
    - IIb: <10% tumor residual viable
  - Grado III: regresión tumoral total sin evidencia de tumor residual viable

# Gradación de la regresión tumoral inducida por la terapia

- El grado de regresión tumoral en la pieza quirúrgica y en los ganglios linfáticos es un factor predictivo de mejor supervivencia a largo plazo
- La presencia de regresión tumoral extensa (<10% tumor residual viable) es factor predictivo de supervivencia

# Conclusiones

---

- En estadios localmente avanzados, el tratamiento QT+RT neoadyuvante mejora la supervivencia
- En pacientes N2 al diagnóstico, la QT+RT neoadyuvante es el estándar de tratamiento
- Los pacientes con mejores resultados postquirúrgicos son aquellos sin evidencia de enfermedad mediastínica al diagnóstico

# Conclusiones

---

- El tipo histológico epidermoide obtiene mayor tasa de respuestas patológicas completas
- Los pacientes con respuesta patológica completa tienen mejor pronóstico en cuanto a recidivas y supervivencia libre de enfermedad. La reducción del estadio ganglionar también es un factor predictivo de supervivencia
- Establecer un sistema de gradación de la respuesta patológica a la terapia es útil para establecer factores predictivos de supervivencia