

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

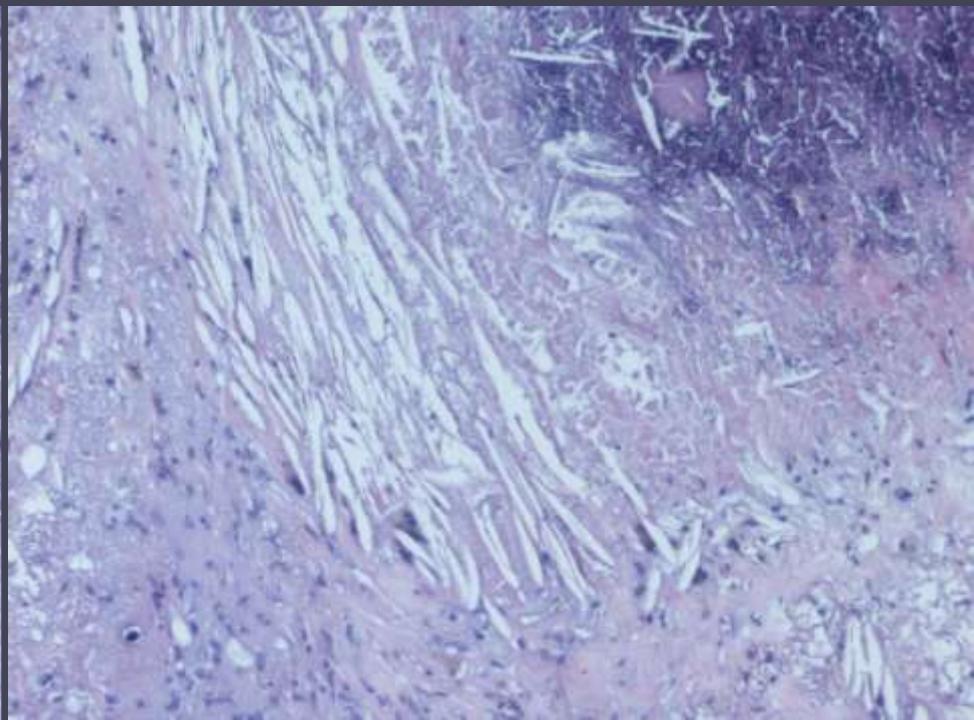
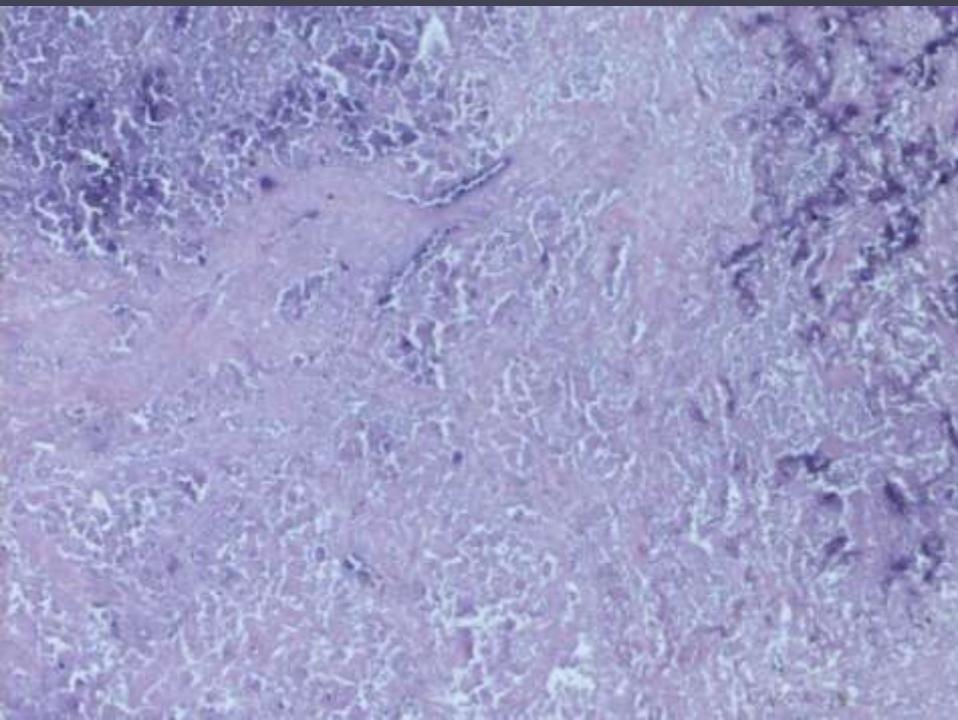
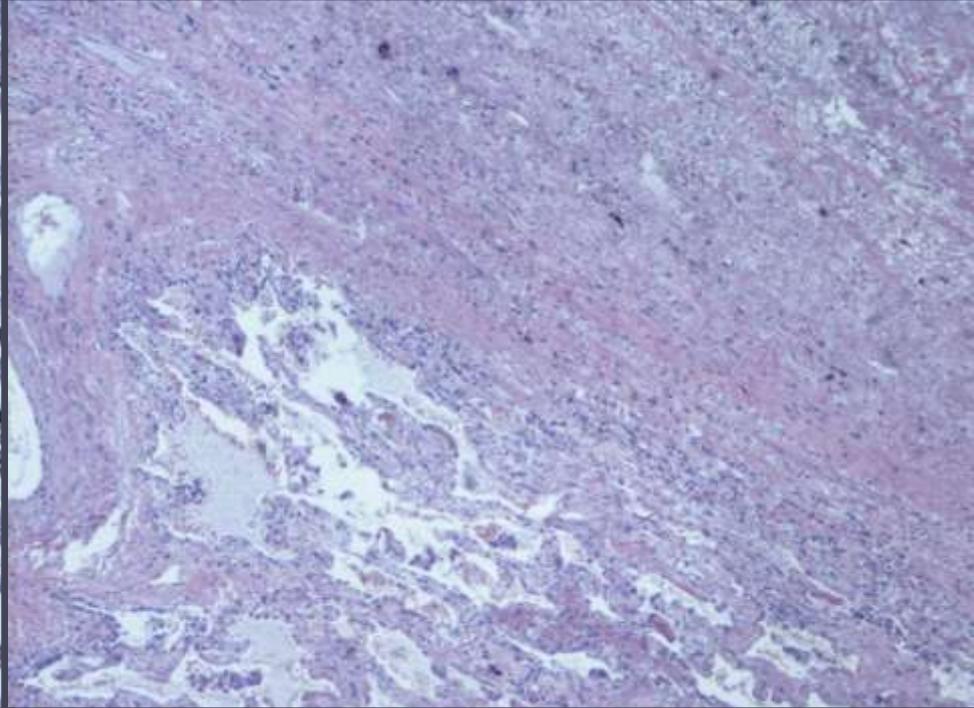
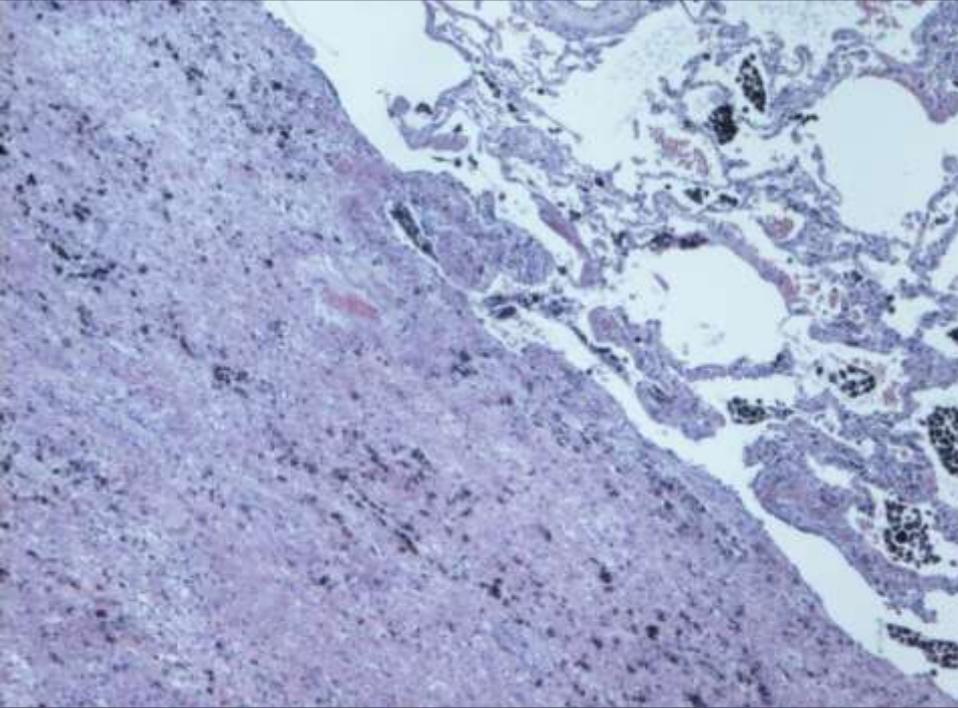
I Congreso de la Sociedad Española de Patología Forense

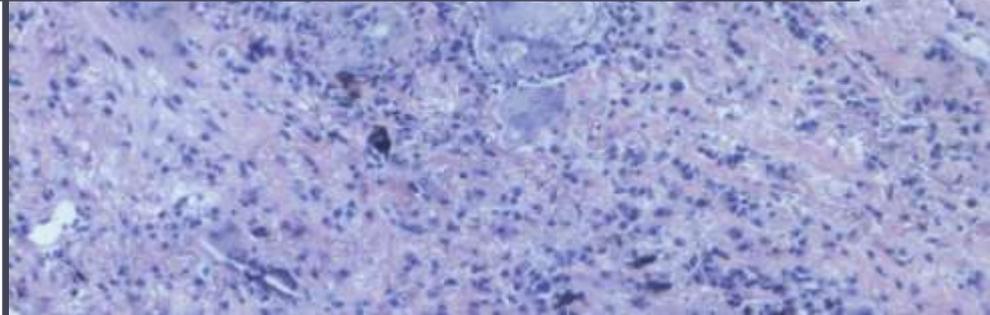
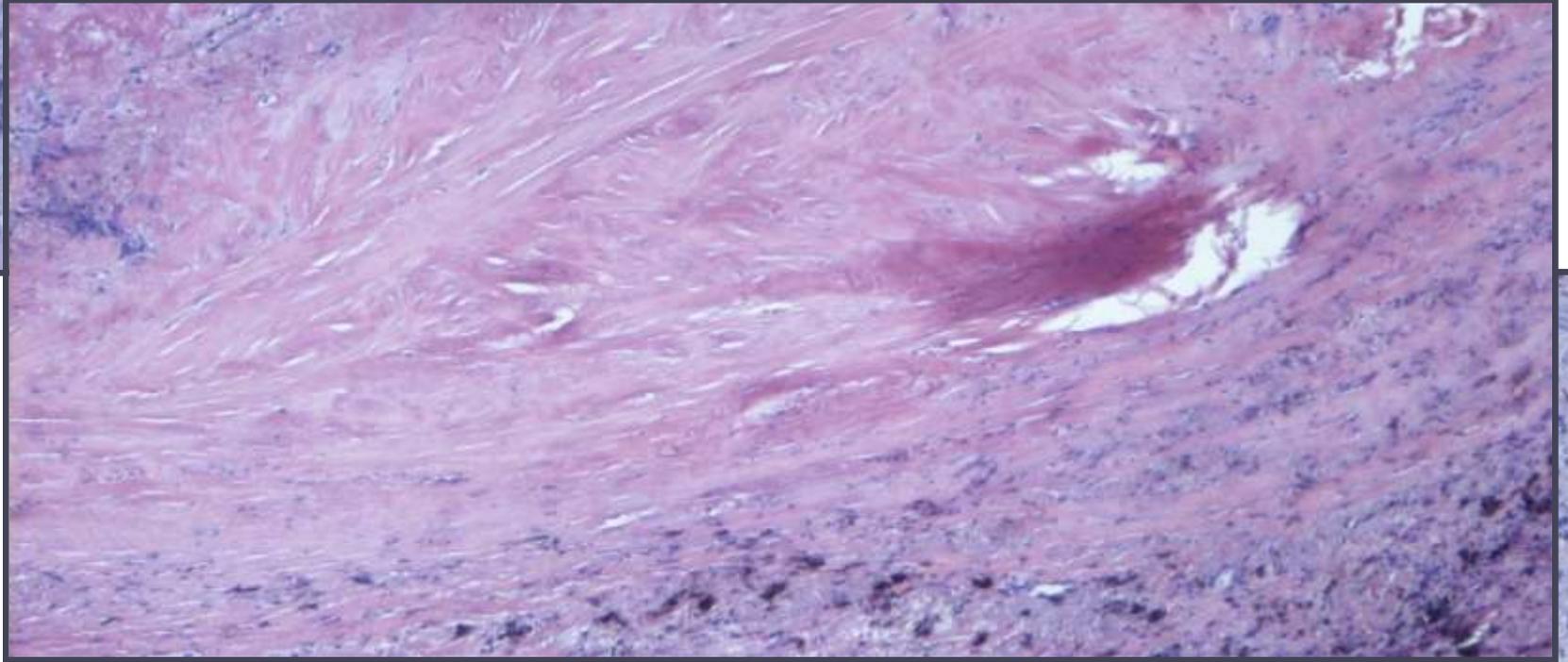
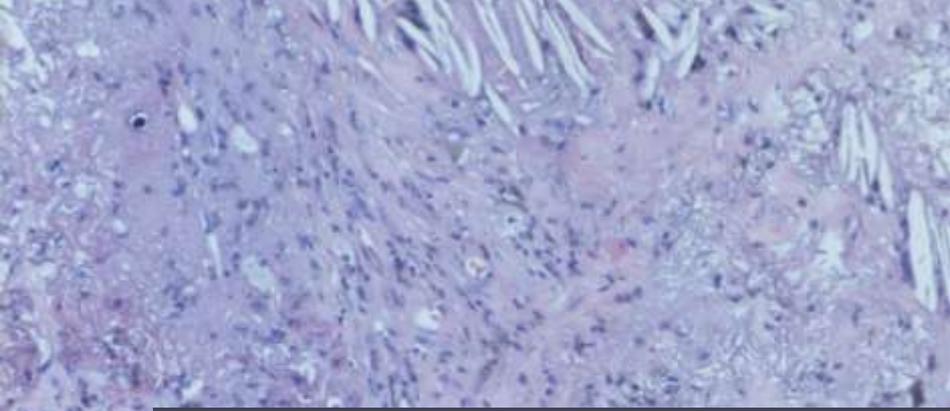
Reunión del Club de Patología Pulmonar

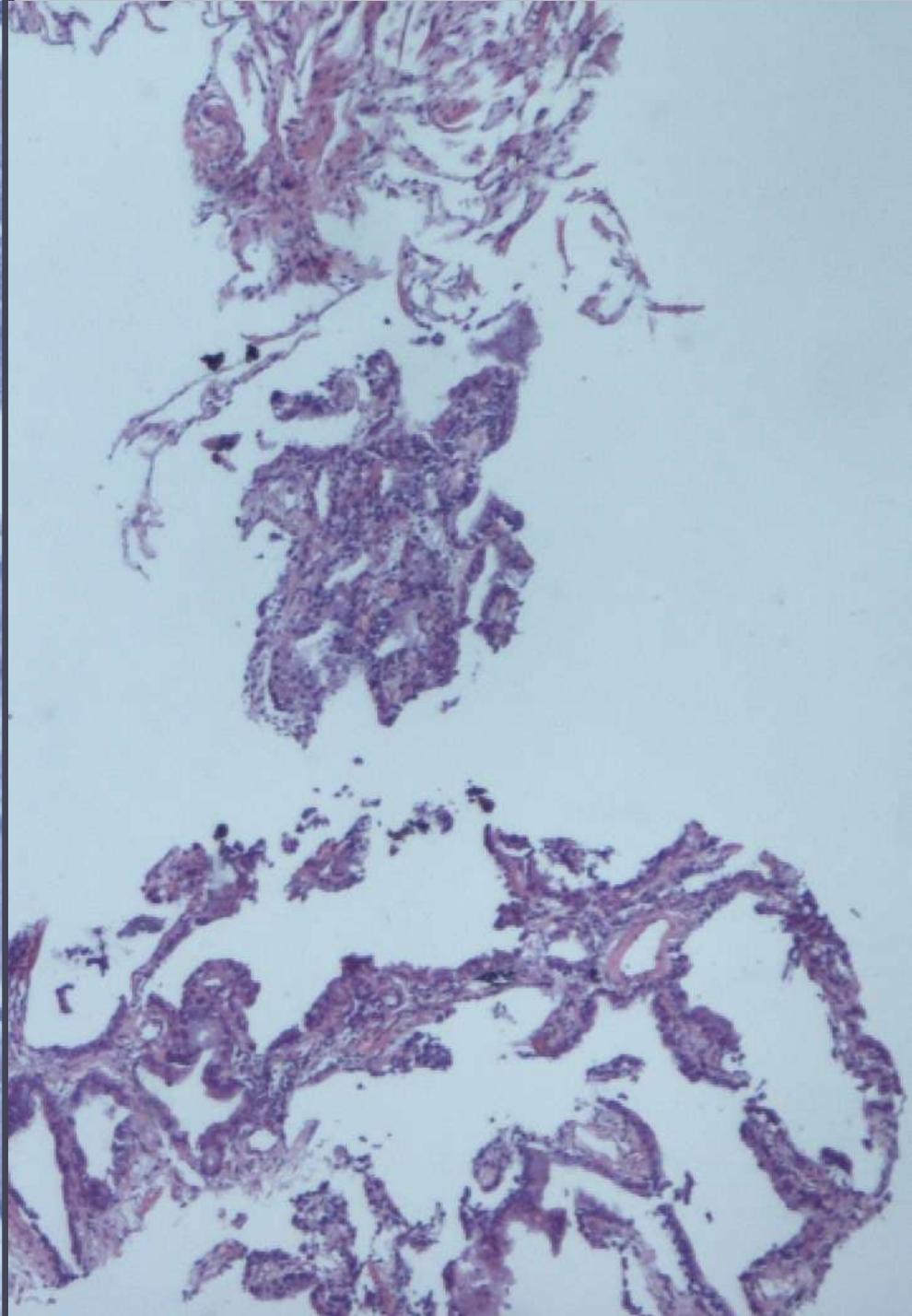
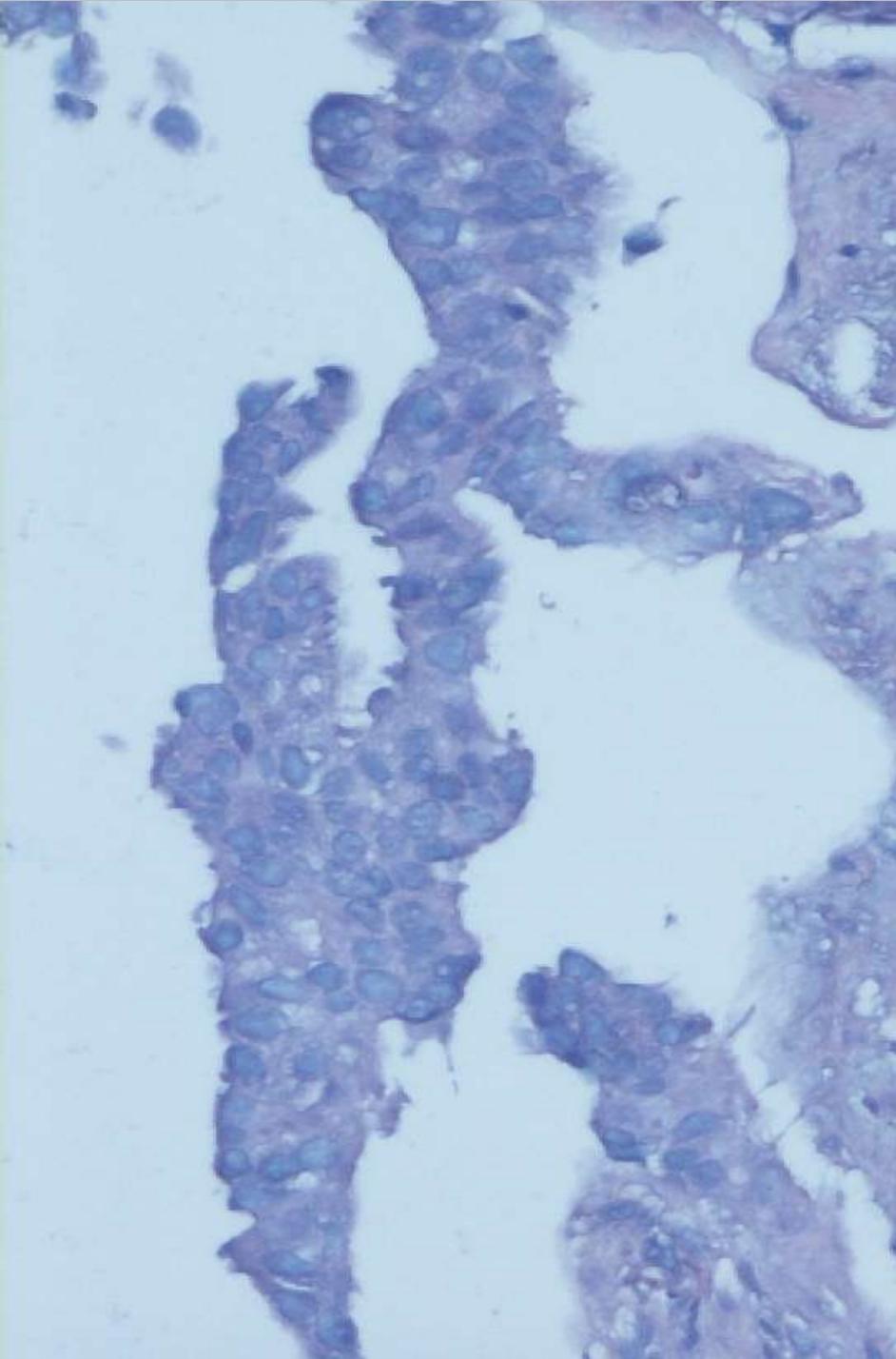


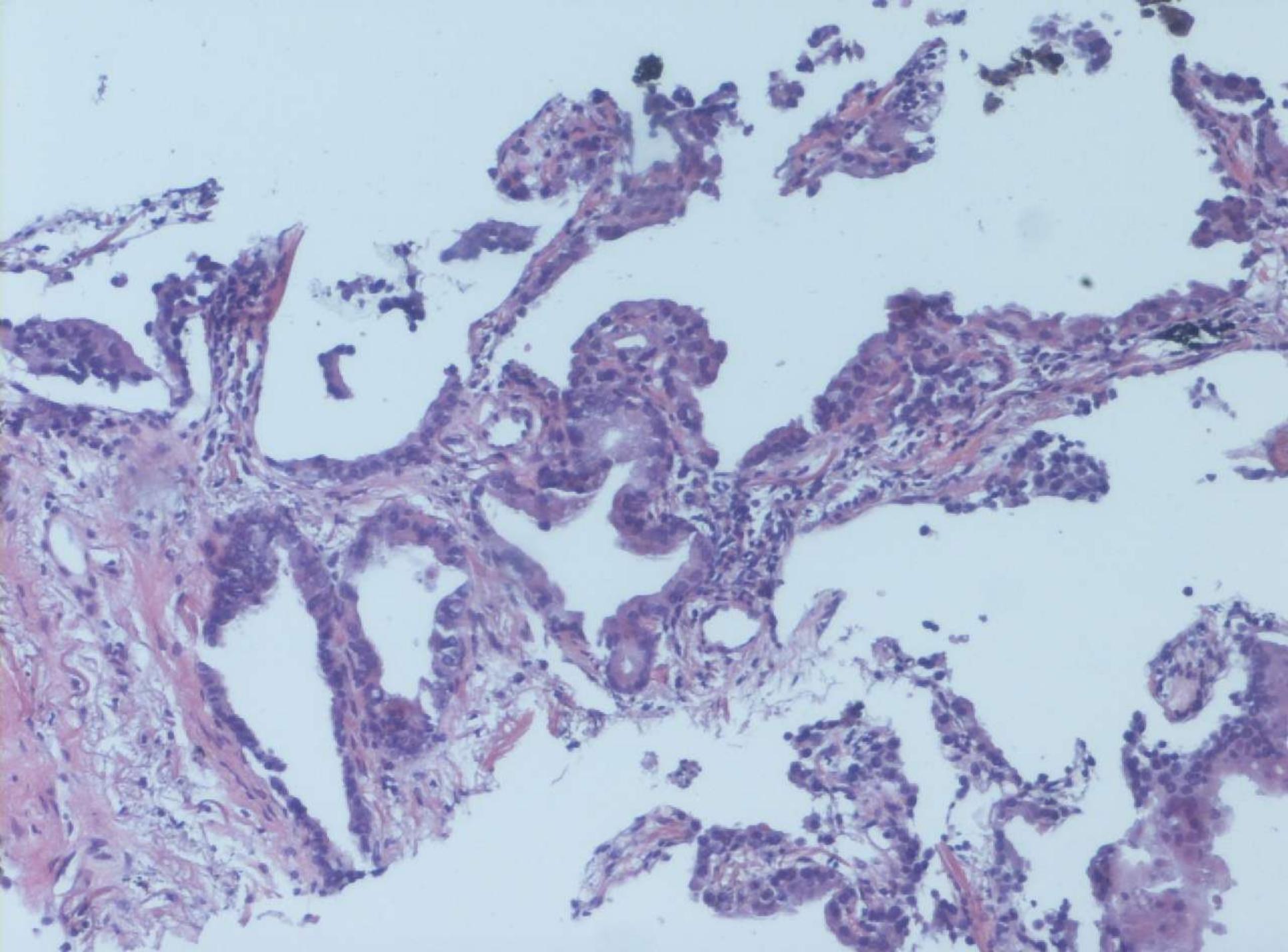
Historia clínica

- 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



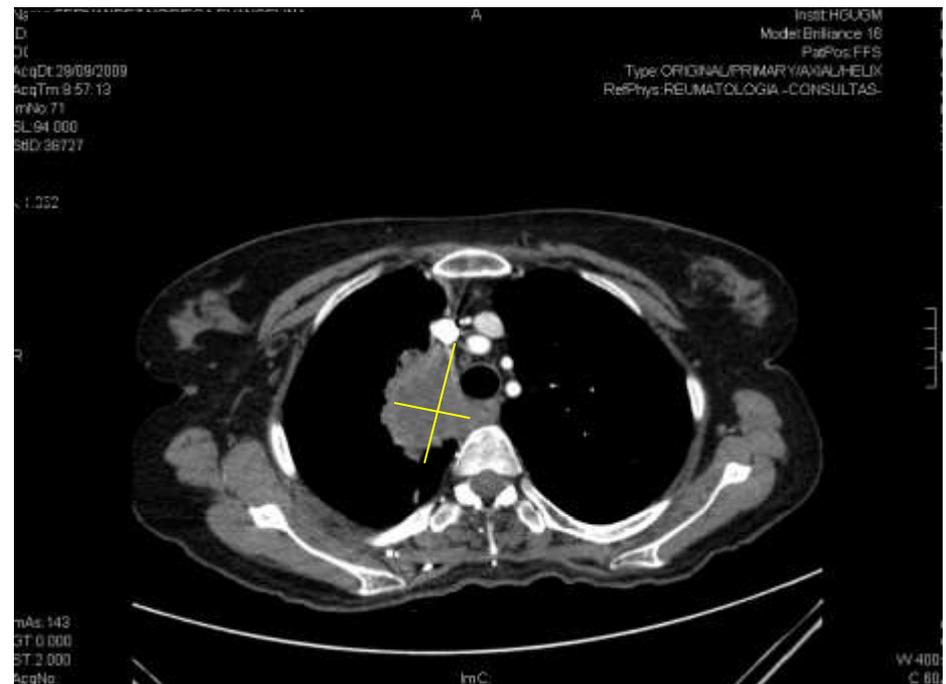






Informe TAC

- 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.**



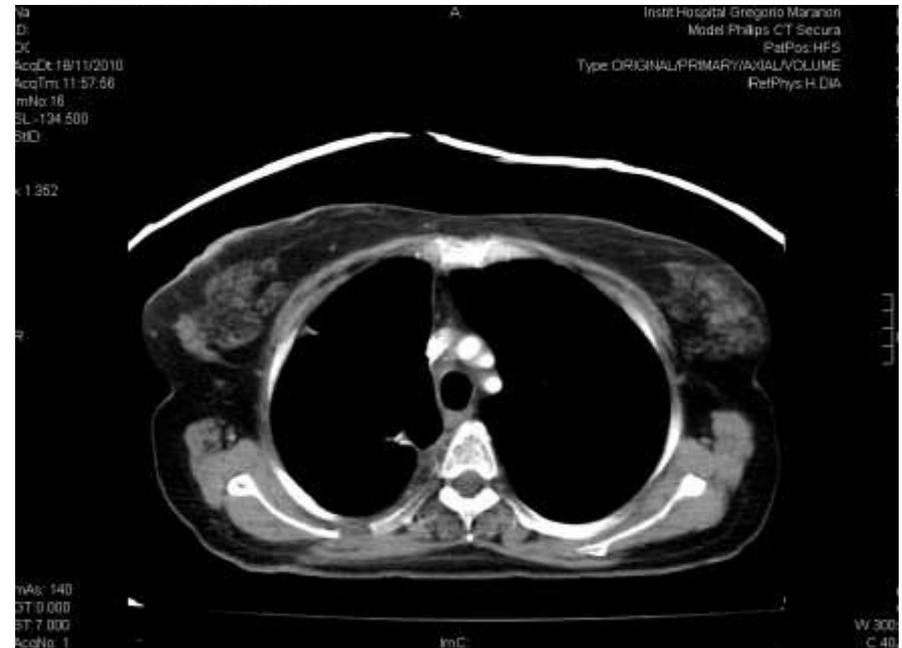
PET-TAC de revaloración

- 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. Ligeró 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

Autor	N° pacientes	Tratamiento	SG SM	SLE	Conclusiones
SCHAAKE-KONING 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
CALGB –ECOG 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
LEE 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		Rt hiperfraccionada mejora la SV a largo plazo La Rt Qt concomitante es mejor que la secuencial Toxicidad elevada
FURUSE 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%	Toxicidad elevada La Rt Qt concomitante es mejor que la secuencial
CURRAN 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		La Rt Qt concurrente ↑ la supervivencia y el control local ↑ de la toxicidad

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

	Nº pacientes	TRATAMIENTO	RO RCP	SV	SV media
<i>STRAUSS</i> 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
<i>ALBAIN</i> 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
<i>CHOI</i> 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
<i>EBERHARD</i> 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
<i>THOMAS</i> 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
<i>GRUNENWALD</i> 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

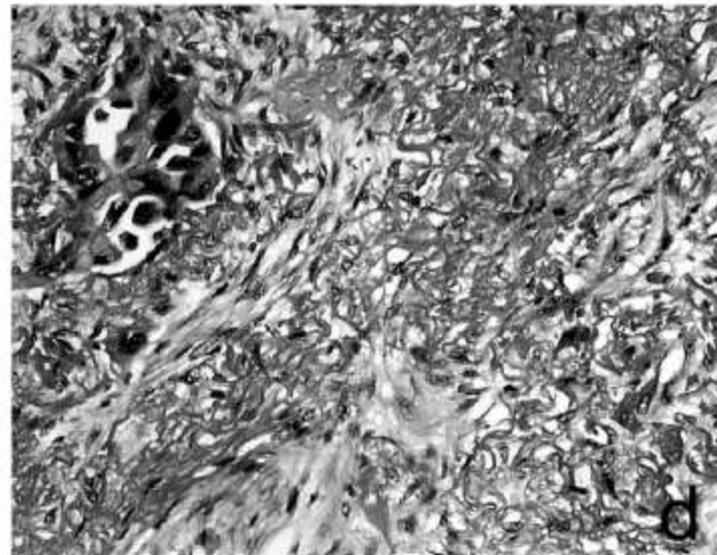
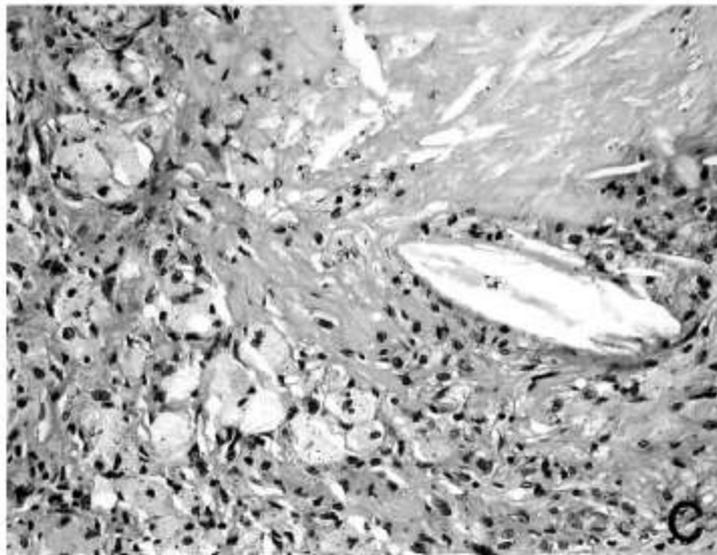
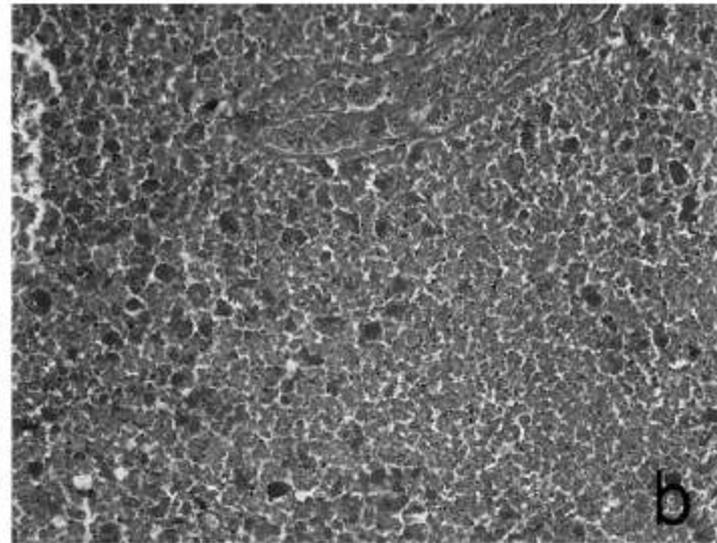
- Testar nuevos esquemas de QT – RT en fase III (carboplatino/paclitaxel, gemcitabine/cisplatino, paclitaxel/cisplatino, cisplatino/vinorelbina)
 - QT inducción + Cirugía + QT + RT radical
 - QT + RT radical concurrente neoadyuvante + Cirugía + QT adyuvante
-
- **QTNA: <10% respuestas patológicas completas**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