

Cáncer broncopulmonar a células no pequeñas estadio III irresecable: ¿cuál es la sobrevida en la práctica asistencial?

Dres. Lucía Delgado¹, Liliana Suárez², Yasmin Afonzo³, Roberto Rigby⁴, Enrique Barrios⁵, Ignacio M. Musé⁶, Alberto Viola⁷

Resumen

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en Uruguay. Aproximadamente 80% de los casos corresponden a cánceres de pulmón a células no pequeñas (CPCNP), de los cuales alrededor de 40% se presentan con enfermedad localmente avanzada (estadio III) irresecable. El objetivo de este estudio fue evaluar la sobrevida de pacientes portadores de CPCNP estadio III irresecable y manejados según la práctica clínica estándar, de acuerdo a la extensión lesional y al tratamiento instituido. Se realizó la evaluación retrospectiva de todos los pacientes portadores de CPCNP estadio III irresecable referidos en el período 1° de enero de 1994 al 31 de julio de 1997. Se estudiaron 125 pacientes (edad mediana, rango: 66 años, 34-88; sexo masculino: n=89 pacientes), 40 con CPCNP estadio IIIA irresecable (radioterapia: n=21, tratamiento combinado asociando quimioterapia y radioterapia: n=15, tratamiento sintomático: n=4) y 85 con estadio IIIB (radioterapia exclusiva: n=36, quimioterapia y radioterapia: n=37, tratamiento sintomático: n=12). La quimioterapia estuvo basada en platino en 92% de los casos. Se analizó la sobrevida de acuerdo a la extensión lesional y al tratamiento, teniendo en cuenta otras variables con posible influencia en la sobrevida. La mediana de los tiempos de sobrevida de todos los pacientes fue cinco meses (IC 95%: 4,5-6,0 meses). El riesgo de morir fue significativamente superior para los pacientes con estadio IIIB en relación a los estadificados como IIIA (modelo de Cox, $p<0,001$). Tanto en el grupo de pacientes con estadio IIIA como en el grupo con estadio IIIB el riesgo de morir fue significativamente superior (casi tres veces superior y casi dos veces superior, respectivamente) en el subgrupo tratado con radioterapia exclusiva en relación al tratado con quimioterapia y radioterapia (modelo de Cox, $p<0,05$). Estas diferencias son concordantes con las reportadas en estudios clínicos prospectivos. Sin embargo, las medianas de los tiempos de sobrevida observadas son inferiores a las reportadas en dichos estudios.

Palabras clave: *Neoplasmas pulmonares - terapia
Neoplasmas pulmonares - mortalidad
Carcinoma del pulmón de célula no pequeña - mortalidad
Carcinoma del pulmón de célula no pequeña - quimioterapia
Carcinoma del pulmón de célula no pequeña - radioterapia
Tasa de supervivencia
Uruguay*

1. Prof. Adj. del Servicio de Oncología Clínica y Prof. Adj. del Dpto. Básico de Medicina.
2. Residente del Servicio de Oncología Clínica.
3. Ex Residente del Servicio de Oncología Clínica.
4. Especialista en Oncología Médica.
5. Prof. Agdo. del Dpto. de Biofísica. Facultad de Medicina.
6. Prof. Director del Servicio de Oncología Clínica.
7. Prof. Agdo. del Servicio de Oncología Clínica.

Departamento e institución responsables:
Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas.
Correspondencia: Dra. Lucía Delgado,
Gabriel Pereira 2984 bis/701, Montevideo, Uruguay.
E-mail: ldelgado@hc.edu.uy.

Recibido: 20/7/00.
Aceptado: 11/12/00.

Introducción

En Uruguay el cáncer broncopulmonar (CBP) es la primera causa de muerte por cáncer, siendo responsable de 25% de los fallecimientos por esta causa en el hombre y de 16% considerando ambos sexos. Ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer en el sexo masculino y el quinto lugar en el sexo femenino⁽¹⁾. Mientras que en el hombre en los últimos años la tasa de mortalidad se estabilizó y teniendo tendencia a disminuir, en la mujer la curva de mortalidad es ascendente⁽²⁾. Este hecho seguramente se explique por el marcado incremento del tabaquismo en este grupo durante la segunda mitad de este siglo. En el quinquenio 94-98, último período comunicado por la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) fallecieron por esta causa 5.272 hombres y 777 mujeres⁽¹⁾. Constituye, por lo tanto, un problema de salud pública muy importante.

El carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma a células grandes del pulmón se consideran en conjunto bajo la denominación de cánceres de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) ya que a pesar de algunas diferencias en su historia natural, su manejo terapéutico es similar. Considerados como un grupo, el carcinoma epidermoide (30%), el adenocarcinoma (40%) y el carcinoma a células grandes del pulmón (5%) constituyen aproximadamente 80% de todos los casos de cáncer broncopulmonar^(3,4).

Desafortunadamente más de las dos terceras partes de los pacientes con CPCNP se presentan al diagnóstico con enfermedad avanzada y de pronóstico pobre, ya sea localmente avanzada (estadio III irresecable) o diseminada a distancia (estadio IV). Los pacientes con enfermedad estadio III irresecable constituyen más de 50% de los que se diagnostican con enfermedad avanzada⁽⁵⁾.

El principal factor pronóstico en términos de sobrevida en el CPCNP es la extensión lesional. Así, si bien globalmente la sobrevida de los pacientes con estadio III es pobre, del orden de 5%-10% a cinco años, este porcentaje varía entre aproximadamente 5% para los pacientes con estadio IIIB y 15% para los estadios IIIA, pudiendo alcanzar 35%-45% para los pacientes con compromiso N2 patológico⁽⁶⁻¹⁰⁾. Otro factor pronóstico relevante es el "performance status" (PS)^(9,10). Desafortunadamente este es un factor de difícil evaluación en estudios retrospectivos dada la heterogeneidad con la que se consigna este dato en la práctica asistencial. Algunos estudios sugieren que el sexo y la edad pueden tener algún efecto, aunque menor, sobre el pronóstico⁽¹¹⁾.

Por otra parte, resultados de estudios "randomizados" y de un meta-análisis sugieren que en los pacientes con enfermedad avanzada irresecable la quimioterapia basada en cisplatino constituye un factor pronóstico con impac-

to en la sobrevida⁽¹²⁻²⁰⁾.

En la práctica clínica estándar la radioterapia exclusiva ha sido el tratamiento realizado en la mayor parte de los pacientes con enfermedad localmente avanzada. Aproximadamente 50% de los pacientes que reciben radioterapia con criterio radical responden en forma objetiva. Sin embargo, la sobrevida a cinco años de los pacientes irradiados con intención curativa es pobre, en general menor de 10%^(21,22). Dado que la causa más frecuente de muerte son las metástasis a distancia y no la falla local, en los últimos años gran parte de los estudios han evaluado los resultados de la combinación de la quimioterapia con la radioterapia. Las ventajas potenciales del tratamiento combinado incluyen la oportunidad de tratar tanto la enfermedad locorregional como la micrometastásica, seguramente presente en el momento del diagnóstico y la posibilidad de incrementar la eficacia de la radioterapia, ya sea por reducción del volumen tumoral en caso de administración previa de la quimioterapia o por efecto aditivo y radiosensibilizador cuando se realizan ambos tratamientos en forma concurrente.

La mayoría de los estudios aleatorios realizados y un meta-análisis han mostrado que la adición de quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) a la radioterapia, permite obtener un beneficio significativo en la sobrevida de los pacientes con CPCNP localmente avanzado⁽¹²⁻²⁰⁾. El beneficio observado, aunque estadísticamente significativo, es clínicamente modesto. En efecto, en el meta-análisis dicho beneficio consistió en un incremento de 4% en la sobrevida a dos años y 2% a cinco años⁽¹⁴⁾.

En general estos estudios han incluido tanto pacientes con enfermedad estadio IIIA irresecable como estadio IIIB y son heterogéneos en cuanto a los esquemas de tratamiento combinado evaluados. La sobrevida mediana documentada en los mismos varía entre 9 y 12 meses para los pacientes tratados con radioterapia y entre 10 y 16 meses para los tratados con radioterapia y quimioterapia basada en platino⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Estos resultados pueden ser superiores a los obtenidos en la práctica asistencial ya que entre otras posibles diferencias, los criterios de selección de pacientes para estos estudios implican una estadificación más precisa y la inclusión de los pacientes con factores pronósticos favorables.

El objetivo de este estudio fue evaluar la sobrevida de pacientes portadores de CPCNP estadio III irresecable y manejados según la práctica clínica estándar, de acuerdo a la extensión lesional y al tratamiento instituido.

Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual fueron incluidos todos los pacientes portadores de CPCNP estadio III irresecable y sin tratamiento previo, referidos a alguno

de los autores en sus actividades en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas, el Centro Oncológico de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos o el Servicio de Oncología del CASMU y durante el período 1° de enero de 1994 al 31 de julio de 1997.

Los criterios de selección incluyeron la confirmación anatomopatológica de CPCNP y la evaluación de extensión lesional con radiografía de tórax, tomografía computada de tórax y abdomen superior y fibrobroncoscopia. Las pautas diagnósticas utilizadas por nuestro equipo oncológico no incluyeron la realización sistemática de otros estudios de extensión lesional, tales como el centellograma óseo, en los pacientes con enfermedad clínicamente localizada al tórax.

Fueron considerados irresecables los pacientes con enfermedad estadificada como IIIA debido a compromiso ganglionar mediastinal (N2) y los pacientes con enfermedad estadio IIIB. La estadificación se realizó de acuerdo a la clasificación TNM⁽²³⁾.

Se incluyeron 125 pacientes cuyas características se muestran en la tabla 1. Del total de pacientes sólo 14 fueron de sexo femenino. El rango de edades fue de 34 a 88 años y la edad mediana fue 66 años. En todos los casos existió confirmación anatomopatológica de malignidad compatible con CPCNP y en 102 de los 125 pacientes (82%) se determinó la variedad histológica. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma epidermoide (51%) y el adenocarcinoma (45%). En 79 de los 104 pacientes se determinó, además, el grado de diferenciación. En la mayor parte de los casos se trató de tumores moderadamente (35%) o pobremente diferenciados (58%). Cuando se clasificaron los pacientes de acuerdo a la extensión lesional, 40 resultaron ser portadores de estadio IIIA y 85 de estadio IIIB.

En función del tratamiento indicado se dividieron los pacientes en tres grupos: 1) radioterapia exclusiva; 2) tratamiento combinado asociando quimioterapia y radioterapia; 3) tratamiento médico sintomático.

En la tabla 2 se muestra el tratamiento según el estadio de la enfermedad. Entre los 40 pacientes portadores de estadio IIIA sólo 4 (10%) recibieron únicamente tratamiento médico sintomático. En el resto de los pacientes el tratamiento fue radioterapia exclusiva en 21 (52%) y tratamiento combinado en 15 (38%). De los 85 pacientes con estadio IIIB, 12 (14%) recibieron solamente tratamiento médico sintomático, 36 (42%) fueron tratados con radioterapia exclusiva y en 37 (44%) el tratamiento planificado fue quimioterapia (2-3 ciclos) seguida de radioterapia.

La radioterapia fue administrada con un equipo de cobalto 60 y el volumen blanco incluyó el tumor primario con un margen de 2 cm de tejido radiológicamente sano y los ganglios linfáticos regionales. Se administraron 4.000-5.000 cGy sobre todo el volumen blanco y 1.000-2.000 cGy

Tabla 1. Características de los pacientes (n=125)

Característica	n (%)
Sexo	
Masculino	111 (89)
Femenino	14 (11)
Edad (años)	
Mediana	66
Rango	34-88
Histología	
CBP a células no pequeñas clasificado	102 (82%)
Epidermoide	54
Adenocarcinoma	47
Carcinoma a células grandes	1
CBP a células no pequeñas no clasificado	23 (18)
Grado de diferenciación	
Especificado	79 (63)
bien diferenciado	5
moderadamente diferenciado	28
pobremente diferenciado	46
Sin especificar	46 (37)
Estadio (TNM)	
III A	40 (32)
III B	85 (68)

CBP: Cáncer broncopulmonar

Tabla 2. Estadio de la enfermedad y tratamiento

Tratamiento *	Estadio IIIA	Estadio IIIB
	n (%)	n (%)
RT	21 (52)	36 (42)
QT + RT	15 (38)	37 (44)
Sintomático	4 (10)	12 (14)

* RT: radioterapia; QT: quimioterapia

adicionales sobre el tumor primario, en fracciones de 200 cGy cada una (cinco fracciones semanales). Se tomaron todas las medidas necesarias a los efectos de corregir la transmisión pulmonar.

La quimioterapia estuvo basada en sales de platino en 48 de los 52 pacientes (tabla 3). En todos los casos se realizó a dosis e intervalos convencionales (intervalos de tres semanas) y se administraron dos o tres ciclos precediendo a la radioterapia. La asociación más comúnmente utilizada (n=43) fue cisplatino (100 mg/m² día 1) y etopósido (100 mg/m² días 1-3), repitiéndose los ciclos cada 21 días.

Tabla 3. Esquemas de quimioterapia

Esquema	E IIIA n (%)	E IIIB n (%)
CDDP + etoposido	13 (87)	30 (81)
Carboplatino + etoposido	0	2 (5)
CDDP + otros fármacos	0	3 (8)
Docetaxel	1 (6,5)	1 (3)
VAC	1 (6,5)	1 (3)

CDDP: cisplatino.
VAC: vincristina + adriamicina + ciclofosfamida

Se analizó la supervivencia de acuerdo a la extensión lesional y al tratamiento antineoplásico teniendo en cuenta, además, otras variables como la edad y el sexo de los pacientes estudiados. Si bien el “performance status” es una variable pronóstica importante, no fue considerado en este análisis debido a la heterogeneidad observada en su evaluación. Las diferencias en la distribución de las edades fue analizada mediante el test de t. La distribución del sexo fue analizada mediante el test exacto de Fisher o el test de chi-cuadrado dependiendo del número de efectivos en cada caso. El tiempo de supervivencia se midió como el intervalo entre el primer día de tratamiento y la fecha de fallecimiento o la fecha del último control. Para la elaboración y análisis de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier⁽²⁴⁾. El análisis de los tiempos de supervivencia y de las variables con posible importancia pronóstica se llevó a cabo utilizando el modelo de Cox⁽²⁵⁾. Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software SAS⁽²⁶⁾.

Resultados

Todos los pacientes con enfermedad estadio IIIA e indicación de radioterapia exclusiva (n=21) completaron el tratamiento radiante. Entre los pacientes con enfermedad estadio IIIB y tratamiento radiante exclusivo (n=36), tres no lo completaron debido a abandono del tratamiento (n=1) o fallecimiento antes de finalizar el mismo (n=2).

Del total de pacientes que iniciaron tratamiento combinado (n=52), 36 (69%) completaron la quimioterapia (recibieron dos o tres series) y la radioterapia. Trece pacientes (estadio IIIA: 4; estadio IIIB: 9) sólo recibieron una serie de quimioterapia debido a alguna de las siguientes causas: 1. progresión lesional (n=6, todos estadio IIIB); 2. abandono del tratamiento (n=5, estadio IIIA: 2, estadio IIIB: 3); 3. toxicidad renal (n=1, estadio IIIA); 4. fallecimiento por una causa intercurrente (n=1, estadio IIIB). Tres pacientes (todos estadio IIIB) cumplieron con la qui-

mioterapia planificada pero no completaron la radioterapia por abandono del tratamiento (n=2) o fallecimiento (n=1).

Se comparó la distribución de acuerdo al sexo y a la edad de los pacientes con estadio IIIA en relación a los pacientes con estadio IIIB, no observándose diferencias significativas. Tanto en los pacientes con enfermedad estadio IIIA como en los pacientes con estadio IIIB se comparó la distribución de acuerdo al sexo y a la edad según el tratamiento antineoplásico (radioterapia exclusiva o tratamiento combinado). No se observaron diferencias significativas en la distribución de acuerdo al sexo. En el grupo de pacientes con estadio IIIA no se observaron diferencias significativas en la distribución etaria según el tratamiento antineoplásico (mediana, rango: 66 años, 44-80 versus 65, 44-72 en el subgrupo de radioterapia y en el subgrupo de tratamiento combinado respectivamente). Por el contrario, en el grupo estadio IIIB la edad del subgrupo que recibió radioterapia fue significativamente superior a la del subgrupo que inició tratamiento combinado (mediana, rango: 67 años, 52-88 versus 59, 34-78) (test de t, p=0,0004).

La mediana del tiempo de seguimiento fue 4,8 meses (rango 1-38 meses). En la figura 1 se muestra la curva de supervivencia global de todos los pacientes. La mediana de supervivencia global fue cinco meses (IC 95% 4,5-6,5) (IC: intervalo de confianza).

En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia de los pacientes con enfermedad estadio IIIA y con enfermedad estadio IIIB. La supervivencia global de los pacientes estadiados como IIIA fue significativamente superior a la de los estadiados como IIIB (modelo de Cox, p<0,001). La supervivencia mediana fue siete meses (IC 95% 5,0-10,5) y 4,5 meses (IC 95% 4,0-6,0), respectivamente.

El análisis de supervivencia en función del tratamiento antineoplásico instituido se llevó a cabo de acuerdo con la intención del tratamiento (“intention to treat”). En las figuras 3 y 4 se muestran las curvas de supervivencia de acuerdo al mismo. Tanto en el grupo con enfermedad estadio IIIA como en el grupo con enfermedad estadio IIIB el riesgo de morir fue significativamente superior en el subgrupo tratado con radioterapia exclusiva en relación al subgrupo que recibió quimioterapia como parte del tratamiento. En efecto, de acuerdo con los resultados del modelo de Cox, en el primer grupo el riesgo de morir fue casi tres veces superior (razón de riesgos: 2,9 ; p=0,03) y en el segundo casi el doble (razón de riesgos: 1,8; p=0,03). En este último (estadio IIIB), la edad del subgrupo que recibió quimioterapia fue significativamente inferior a la edad del tratado con radioterapia exclusiva (test de t, p=0,0004). Sin embargo, esta diferencia no explicó la ventaja en la supervivencia ya que ajustando por edad, el tratamiento se mantuvo como una variable significativa con la misma razón de riesgo

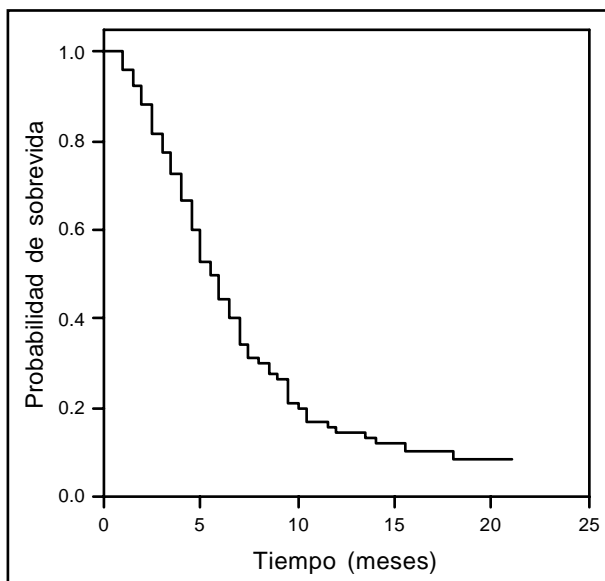


Figura 1. Cáncer de pulmón estadio III irreseccable: supervivida global.

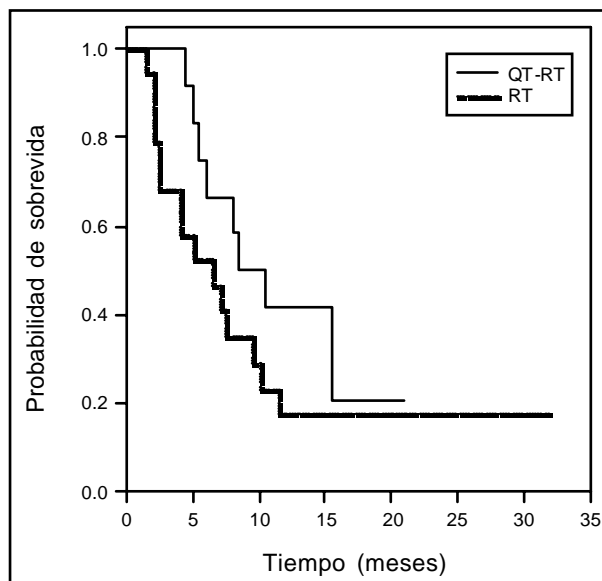


Figura 3. Cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IIIA irreseccable: análisis de supervivida de acuerdo al tratamiento antineoplásico.

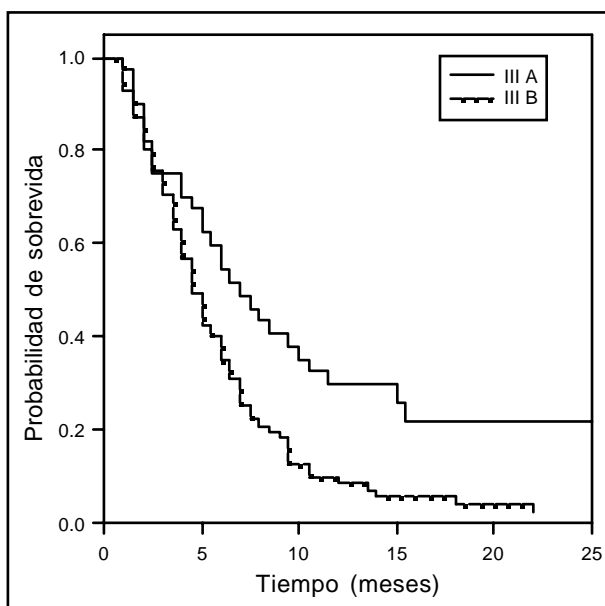


Figura 2. Cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio III: análisis de supervivida de acuerdo con la extensión lesional

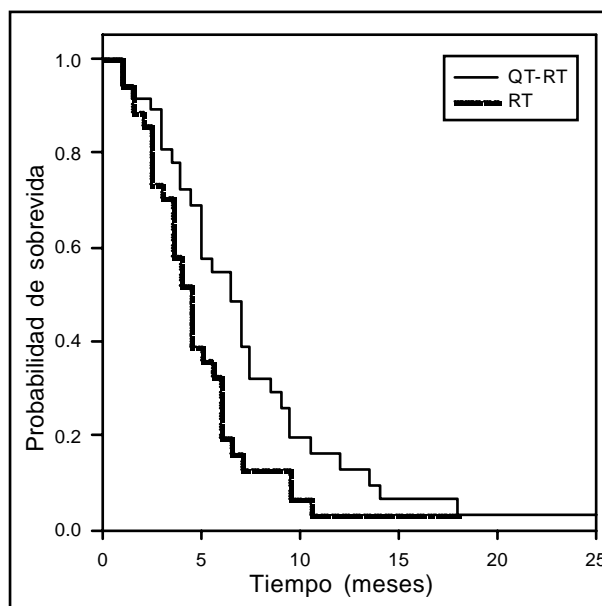


Figura 4. Cáncer de pulmón estadio IIIB: análisis de supervivida de acuerdo con el tratamiento antineoplásico.

(razón de riesgos: 1,8; $p=0,03$). En el grupo con estadio IIIA la supervivida mediana fue 6,5 meses para el subgrupo que recibió radioterapia exclusiva y 9,5 meses para el subgrupo que recibió quimioterapia como parte del tratamiento. Entre los pacientes con enfermedad estadio IIIB, la supervivida mediana fue 4,5 meses en el subgrupo tratado con radioterapia exclusiva y 6,5 meses en el subgrupo que recibió quimioterapia (tabla 4).

De los 16 pacientes tratados en forma sintomática 11 (69%) fallecieron dentro de los dos meses del diagnóstico, cuatro vivieron entre 3 y 5,5 meses y uno, 8 meses.

Discusión

En el presente estudio se comunican los resultados de la evaluación retrospectiva de la supervivida en función de la

extensión lesional y del tratamiento de pacientes portadores de CPCNP estadio III irresecable y asistidos en nuestro medio de acuerdo a la práctica clínica estándar.

Está bien establecido que en los pacientes con CPCNP la extensión lesional es el principal factor pronóstico en términos de sobrevida y que dentro de los portadores de enfermedad estadio III irresecable la sobrevida de los estadificados clínicamente como IIIA es superior a la de los estadificados como IIIB^(9,10,27). Nuestros resultados son concordantes con los reportados en la literatura mundial. En nuestro estudio la sobrevida mediana de los pacientes con enfermedad estadio IIIA fue 2,5 meses superior a la de los pacientes con estadio IIIB. Dadas las imprecisiones de la estadificación clínica, fundamentalmente a nivel mediastinal, es necesario tomar con precaución estos resultados.

Estudios clínicos randomizados recientes han mostrado que la quimioterapia basada en platino también constituye un factor pronóstico de la sobrevida de los pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada⁽¹²⁻²⁰⁾. La mayoría de estos estudios han evaluado la integración secuencial de la quimioterapia y la radioterapia. Nuestros resultados están de acuerdo con los comunicados en dichos estudios. En efecto, el tratamiento resultó ser una variable pronóstica independiente y se observó un efecto beneficioso sobre la sobrevida con la quimioterapia (basada en platino en 92% de los pacientes), tanto en el estadio IIIA como en el estadio IIIB. Los estudios antes referidos muestran que los pacientes jóvenes y con buen PS tienen mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento⁽²⁸⁻³⁰⁾. En el presente estudio el beneficio del tratamiento fue independiente de la edad. Dado que el "performance status" no pudo ser considerado, no podemos descartar que la selección del tratamiento en función del mismo explique, al menos en parte, los resultados obtenidos.

Las sobrevidas medianas observadas en nuestro estudio son inferiores a las reportadas en estudios clínicos prospectivos las que varían entre 9 y 16 meses^(13,15-22). Esta diferencia podría explicarse, en parte, por la posible

subestadificación de los pacientes que integran nuestra serie con respecto a los incluidos en los estudios referidos. En efecto, las evaluaciones pretratamiento realizadas en dichos estudios son más exigentes que las realizadas en la práctica asistencial. Además, en los estudios clínicos prospectivos son seleccionados pacientes con factores de buen pronóstico, lo cual también puede contribuir a explicar las diferencias observadas entre los datos de sobrevida comunicados en los mismos y los documentados en la práctica asistencial, fuera de un estudio clínico.

Aun considerando los resultados del tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia basada en platino documentados en estudios clínicos prospectivos, los mismos son muy pobres. Estudios recientes sugieren que nuevos fármacos tales como los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y la vinorelbina en combinación con cisplatino o carboplatino pueden permitir obtener sobrevidas más prolongadas que las documentadas con cisplatino más etopósido⁽³¹⁻³⁴⁾. Otros agentes que han mostrado una actividad promisoriosa son el CPT11 y la gemcitabina⁽³⁵⁻³⁷⁾. Estudios prospectivos aleatorios permitirán conocer el impacto de la incorporación de estos nuevos agentes en la sobrevida de los pacientes con CPCNP avanzado.

Conclusiones

Independientemente del tratamiento, la sobrevida de los pacientes con CPCNP estadio III irresecable es pobre. En efecto, si bien significativa, la prolongación de la sobrevida documentada con el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia basada en platino es modesta. Esto enfatiza la necesidad de evaluar nuevos esquemas terapéuticos en el manejo de estos pacientes.

Agradecimientos

A la bibliotecóloga Mercedes Achard por su colaboración técnica.

Summary

Lung cancer is the first cause of cancer death in Uruguay. Nearly 80% are non-small cell lung cancer (CPCNP), of which 40% were in stage III. This study aimed to assess survival in patients with stage III CPCNP who underwent standard management according to injury size and treatment indicated.

All patients with stage III CPCNP referred from 01.01.94 to 31.07.97 were retrospectively assessed. We examined 125 patients (mean age: 66, range: 34-88; male: n=89), 40 whit stage IIIA CPCNP (radiotherapy: n=21; radiotherapy plus chemotherapy: n=15; symptomatic treatment: n=4) and 85 with stage IIIB (only radiotherapy: n=36; radiotherapy plus chemotherapy: n=37, symptomatic treatment:

Tabla 4. Cáncer broncopulmonar a células no pequeñas. Sobrevida mediana según el estadio y el tratamiento.

Tratamiento	Sobrevida mediana (IC 95%) en meses	
	Estadio IIIA	Estadio IIIB
Radioterapia	6,5 (2,5-10)	4,5 (3,5-5,5)
Quimioterapia +/- radioterapia	9,5 (6,0 - NA)	6,6 (5,0-7,5)

NA: no alcanzado

n=12). Chemotherapy was based on platinum in 92% of patients. Survival was analyzed according to injury size and treatment and considering other variables.

Survival period median was in all patients five months (CI 95%, 4,5-6,0 months). Death risk was significantly higher in patients with stage IIIB as compared to IIIA stage patients (Cox model, $p < 0,05$). Death risk was significantly higher in subset of patients only treated with radiotherapy for both groups as compared to subset of patients treated with combined therapy (Cox model, $p < 0,05$). Although differences are consistent to preceding prospective clinical trial reports, survival period median is lower.

Résumé

Le cancer de poumon constitue la première cause de mort par cancer en Uruguay.

80% environ des cas correspondent à des cancers de poumon à cellules pas petites (CPCNP), dont 40% à peu près se présentent avec une maladie locale avancée (stade III) pas résecable. Le but de cette étude a été d'évaluer la survie des patients (pts) porteurs de CPCNP stade III pas résecable et traités selon la pratique clinique standard selon l'extension et le traitement fixé.

On a fait l'évaluation rétrospective de tous les pts porteurs de CPCNP stade III irrésécable pendant la période 01.01.94-31.07.97. On a étudié 125 pts (âge moyenne, rang: 66, 34-88; sexe masculin: n=89 pts), 40 à CNCNP stade IIIA irrésécable (radiothérapie: n= 21, traitement combiné qui associe chimiothérapie et radiothérapie: n=15, traitement symptomatique: n=4) et 85 à stade IIIB (radiothérapie exclusive: n=36, chimiothérapie et radiothérapie: n=37, traitement symptomatique: n=12). La chimiothérapie a été basée sur le platine à 92% des cas. On a analysé la survie selon l'extension lésionnelle et le traitement, tenant compte d'autres variables avec possible influence sur la survie.

La moyenne des temps de survie de tous les pts a été de 5 mois (IC 95%: 4,5-6,0 mois). Le risque de mort a été bien supérieur pour les pts à stade IIIB par rapport à ceux du stade IIIA (Modèle de Cox, $p < 0,001$). Dans les deux groupes, le risque de mort a été très supérieur (presque 3 fois supérieur et 2 fois supérieur, chaque) pour le sous-groupe traité avec radiothérapie exclusive par rapport à celui traité avec chimiothérapie et radiothérapie (Modèle de Cox, $p < 0,05$). Ces différences se correspondent à celles rapportées dans des études cliniques prospectives. Cependant, les moyennes des temps de survie observées sont inférieures à celles rapportées dans ces études.

Bibliografía

1. **Vassallo JA y Barrios E.** II Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Comparación de dos quinquenios. Montevideo:

2. **Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer,** 1999: 284 p.
2. **De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A.** Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991. *Int J Cancer* 1994; 56(5): 634-9.
3. **Martínez JL, De Stefani E, Piñeiro JA, Touya E, Peixoto JJ, Musé IM.** Cáncer de pulmón (Estado actual 20 años después). *Cir Uruguay* 1982; 52(2): 101-35.
4. **Ries LAG, Hankey BF, Miller BA.** National Cancer Institute, Cancer Statistics Review. Bethesda: National Institutes of Health, 1991: 1973-88.
5. **Ihde DC, Minna JD.** Non-small cell lung cancer: Biology, diagnosis and staging. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 61-104.
6. **Martini N, Flehinger BJ.** The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-49.
7. **Shields TW.** The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 48.
8. **Jansen-Heijne MLG, Gatta G, Forman D, Capocaccia R, Coebergh JW.** Variation in survival in patients with lung cancer in Europe, 1985-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34(14): 2191-6.
9. **Larsson S.** Pretreatment classification and staging of bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 10:1-147.
10. **Ihde DC, Minna JD.** Non small cell lung cancer. Part one: biology, diagnosis and staging. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 63-9.
11. **Bononi P, Gale M, Rowland K, Taylor SG, Pure S, Reddy S, et al.** Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 20(2): 247-52.
12. **Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al.** Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83(6): 417-23.
13. **Sauce WT, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livinston R, Komaki R, et al.** Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117(2): 358-64.
14. **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 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311(7010): 899-909.
15. **Mattson K, Holsti LR, Holsti P, Jakobsson M, Kajanti M, Liippo K, et al.** Inoperable non-small cell lung cancer. Radiation with or without chemotherapy. *Eur J Clin Oncol* 1988; 24(3): 477-82.
16. **Morton RE, Jett JR, McGinnis WL, Earle JD, Taherneau JM, Krook JE, et al.** Thoracic radiation therapy alone compared with combination chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1991; 115(9): 681-6.
17. **Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, 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(14): 940-5.
18. **Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, et al.** A randomized clinical trial comparing radiation therapy versus radiation therapy plus-cisdiclorodiaminoplatinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15 (6 Suppl 7): 20-5.

19. **Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Gree MR.** Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow up of Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB)8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17): 1210-5.
20. **Plnting A, Helle P, Drings P, Dalesio O, Kirkpatrick A, McVie G, et al.** A randomized study of high dose split course radiotherapy preceded by high-dose chemotherapy versus high-dose radiotherapy only in locally advanced non-small cell lung cancer. An EORTC Lung Cancer Cooperative Group trial. *Ann Oncol* 1996; 7(2): 139-44.
21. **Pérez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, et al.** Impact of mediastinum technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. Report by the Radiation Therapy Group. *Cancer* 1982; 50(6): 1091-9.
22. **Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruttie P, De Cremoux H, Douillard JY, et al.** Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: A randomized study of 353 patients. ASTRO plenary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(6):1183-90.
23. **American Joint Committe on Cancer. Lung.** In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 127-37.
24. **Kaplan EL, Meier P.** Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Statis Ass* 1958; 53: 457-81.
25. **Cox DR.** Regression Models and Life Tables. *J Royal Statis Soc, (Series B)*, 1972; 30: 248-75.
26. **SAS Institute Inc.** SAS/STAT User's guide, ver.6. Fourth ed. 1990: 1.686 p.
27. **Bonomi PD, Gale M, Feber LP, Reddy S.** Prognostic importance of subdividing clinically staged stage IIIa and IIIb patients with non- small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9(2): 357-9.
28. **Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, Byhardt RW, Perez-Tamayo C, Clowry L, et al.** Characteristics of long term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1985; 8(5): 362-70.
29. **O' Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Croshen S, Trust A, Fiore JJ, et al.** Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986; 4(11): 1604-14.
30. **Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J et al.** Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: Univariate and multivariate ananalysis including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1221-30.
31. **Bonomi P, Kim K, Chang A, Johnson D.** Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin versus Taxol (T) with cisplatin-G-CSF (G) versus Taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 382 (abstr).
32. **Le Chevalier T, Belli L, Monnier A, Sun XE, Douillard JY, Ibrahim N, et al.** Phase II study of docetaxel (Taxotere) and cisplatin in advanced non-small lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 350 (abstr).
33. **Belani CP, Natale RB, Lee JS, Socinski M, Robert F, Waterhouse D, et al.** Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 455^a (abstr).
34. **Le Chevalier T, Brigsard D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al.** Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multi-center trial including 612 patient. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 360-7.
35. **Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, Motomiya M, Hasegawa K, Nishiwaki Y, et al.** A phase II study of CPT-11, a new derivate of camptothecin, for previosly untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(1): 16-20.
36. **Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA, et al.** Efficay and safety profil of gemcitabine in non small cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12(8): 1535-40.
37. **Crino, L, Conte P, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, Ceribelli A, et al.** A randomized trial of gemcitabine cisplatin (GP) versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin (MIC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 455 (abstr).