

Rolul chirurgiei în tratamentul cancerului bronhopulmonar cu celule mici

Ciprian Bolca, Olga Dănăilă, Cristian Paleru, Ioan Cordoș

Clinica I Chirurgie Toracică,
Institutul Național de Pneumologie
„Marius Nasta”, București

Contact:
Bolca Ciprian, MD,
Institutul de Pneumologie „Marius
Nasta” București, Sos. Viilor 90,
e-mail: bolcaciprian@gmail.com

Abstract

Role of surgery in small cell lung cancer

Small-cell lung cancer (SCLC) is a very aggressive neuroendocrine carcinoma that accounts for approximately 10-15% of all lung cancer cases. This histological subtype is a distinct entity with biological and oncological features differing from non-small cell lung cancer (NSCLC). Standard treatment is performed using systemic chemotherapy, and surgery in association with chemotherapy and radiotherapy may be indicated for a minor proportion of cases with limited disease. Since the results after surgical intervention in patients with very early disease are comparable to those for NSCLC, careful staging is required, especially in terms of nodal involvement – use of PET-CT, EUS, EBUS and/or mediastinoscopy is recommended. However, only two randomized control studies have examined the efficacy of surgery in SCLC, and both yielded negative results and are out of date. We review here several studies concerning surgery for SCLC and discuss the results from a practical standpoint.

Keywords: small cell lung cancer, surgery, staging

Rezumat

Cancerul bronhopulmonar cu celulă mică (SCLC) este un carcinom neuroendocrin reprezentând aproximativ 10-15% din totalul cancerelor pulmonare. Caracteristicile biologice și oncologice sunt clar diferite comparativ cu neoplasmul bronhopulmonar „non-small” (NSCLC). Tratamentul actual constă în principal în chimioterapie, dar chirurgia asociată tratamentului oncologic este indicată pentru o anumită parte a acestor pacienți. Rezultatele după intervențiile chirurgicale la pacienții cu stadii incipiente de SCLC sunt comparabile cu cele ale NSCLC, astfel că stadializarea preoperatorie, în special în ceea ce privește statusul adenopatiilor mediastinale, este foarte importantă. Tratamentul actual se bazează pe doar două studii prospective randomizate, ambele depășite de posibilitățile diagnostice și terapeutice existente în acest moment. Încercăm să privim practic și actual aceste aspecte, prin prisma unor studii recente referitoare la chirurgia SCLC.

Cuvinte-cheie: cancer pulmonar cu celulă mică, chirurgie, stadializare

Introducere

Neoplasmul pulmonar cu celule mici (SCLC) este un carcinom neuroendocrin cu o incidență între 10 și 15% din totalul neoplasmelor bronhopulmonare și este caracterizat printr-o creștere rapidă a tumorii și diseminare precoce, în special limfatică. SCLC reprezintă a cincea cauză de deces prin cancer atunci când este calculat separat de neoplasmul pulmonar fără celule mici (NSCLC)¹.

Stadializare

SCLC este clasificat folosind un sistem de două stadii, propus de Veterans Administration Lung Study Group (VALG) în 2002; practic, avem stadiul LD (limited disease) – boală limitată la nivelul unui hemitorace și stadiul ED (extended disease) – boală extinsă dincolo de hemitoracele ipsilaterale². Acest sistem de clasificare este totuși defectuos și limitat din anumite puncte de vedere, stadiul LD cuprinzând în cadrul lui atât pacienți cu boală în stadiu incipient, cât și cu boală avansată, cu prognostic pe termen lung foarte diferit. Sistemul TNM folosit în stadializarea NSCLC a fost considerat inefficient pentru SCLC, deoarece cazurile rezecabile reprezintă doar o minoritate din total. Recent, a șaptea versiune a TNM pentru cancerul pulmonar a fost propusă pentru cazurile operabile de SCLC³ și este considerată mai folositoare pentru pacienții cu leziuni operabile, deoarece oferă o privire mai clară asupra diferențelor de supraviețuire între stadiile IA, IB, IIA, IIB.

Studii prospective

Tratamentul standard al SCLC este reprezentat de polichimioterapie (cisplatin/etoposide) la care se asociază sau nu

radioterapia, în funcție de stadiul bolii. Acest tratament se aplică la toate cazurile confirmate preoperator, indiferent de extensia bolii⁴. Protocolul actual de tratament se bazează, cu mici modificări, pe **DOAR** două studii prospective randomizate care au analizat eficiența chirurgiei în managementul SCLC. Aceste două studii sunt, din nefericire, complet depășite, după cum se va vedea în continuare, dar ele reprezintă punctul de plecare al protocolelor de tratament în acest moment.

Primul dintre ele, publicat în 1973⁵, compară chirurgia cu radioterapia, fără să arate vreun avantaj în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung la pacienții operați. Concluziile acestui studiu nu mai pot fi luate în considerare din mai multe motive. În primul rând, stadializarea cancerului la acea dată era foarte diferită de ceea ce se poate face la ora actuală: investigațiile imagistice nu beneficiau de aportul CT-ului, PET-ului, RMN-ului, iar adenopatiile mediastinale nu erau evaluate preoperator decât pe radiografiile clasice, mediastinoscopia nefiind disponibilă atunci, cu atât mai puțin investigațiile moderne eco-endoscopice. În al doilea rând, tumorile cuprinse în studiu erau situate proximal, confirmate prin bronhoscopie rigidă, astfel că la doar aproximativ 50% dintre pacienții operați s-a putut efectua o rezecție completă.

Al doilea studiu prospectiv randomizat care stă la baza protocolelor actuale de tratament a fost publicat în 1994⁶. Studiul încerca să determine beneficiile chirurgiei după chimioterapie neoadjuvantă (ciclofosamidă+doxorubicină+vincristină), la care se adăugau postoperator radioterapie toracică și craniană. Au fost randomizați un număr de 146 de pacienți cu LD SCLC (70 operați și 76 fără intervenție chirurgicală), dar

nu s-a putut demonstra un beneficiu al chirurgiei. Studiul însă nu poate fi luat în considerare în zilele noastre, deoarece doar 41% dintre pacienții chirurgicalizați (29 din 70) erau pN0 – **adică grupul-țintă pentru intervenție chirurgicală** conform normelor actuale – iar urmărirea acestora pe termen lung comparativ cu pacienții pN+ nu s-a efectuat separat pentru a observa diferențele de supraviețuire. În plus, rata de răspuns la chimioterapie a fost de doar 65%, semnificativ mai slabă decât cea obținută acum, între 92% și 97%, după schimbarea regimului de chimioterapie cu standardul actual cisplatin+etoposid și asocierea radioterapiei⁷.

În concluzie, implicațiile acestor două studii prospective randomizate trebuie reconsiderate în vederea modificărilor de protocol în tratamentul SCLC. Evident că este mare nevoie de efectuarea unor studii care să reconsidere implicarea chirurgiei în tratamentul SCLC, dar este dificil ca acestea să fie efectuate, din cauza numărului mic de cazuri descoperite în stadii incipiente. Putem spera să obținem rezultate semnificative științific prin prisma folosirii bazelor de date continentale sau chiar mondiale, care vor permite studiarea unui număr mai mare de cazuri.

Când și ce operăm?

Intervențiile chirurgicale în cazul SCLC se pot practica în contextul mai multor scenarii. Echipa de chirurgie toracică oncologică de la Toronto, implicată în numeroase proiecte referitoare la managementul SCLC și care a publicat mai multe articole pe această temă, a sumarizat foarte bine, în mai multe articole de tip review, indicațiile chirurgicale pentru neoplasmul pulmonar cu celule mici^{8,9}.

Cel mai obișnuit este atunci când diagnosticul de neoplasm pulmonar cu celule mici este pus după intervenția chirurgicală, pe piesa de rezecție (**figura 1**); acest aspect apare în contextul în care rezecția unor noduli pulmonari cu indice mare de suspiciune neoplazică este încă o practică curentă în numeroase servicii de chirurgie toracică, atât din România, cât și din alte țări, în lipsa posibilității efectuării unor examene histopatologice preoperatorii prin puncție transtoracică cu ac fin (TTFNA) sau a examenelor extemporanee neconcludente. Totodată, probele obținute la examenul extemporaneu sau prin TTFNA pot duce la confuzii cu un eventual carcinoid atipic, privând astfel pacientul de o rezecție cu scop curativ. Dacă se confirmă diagnosticul de SCLC, indiferent de stadializarea finală, chimioterapia adjuvată este clar recomandată¹⁰.

Este bine cunoscut că un procent cuprins între 11 și 25% dintre cazurile raportate inițial ca SCLC sunt de fapt neoplazii cu histologie mixtă SC și NSCLC¹¹. Astfel de cazuri au indicație chirurgicală, pentru că tratamentul chimioterapic nu este așa de eficient în cazul histologiilor asociate și componenta NSC își va continua evoluția.

Tratamentul chimio-radioterapic chiar și al leziunilor incipiente de SCLC se soldează cu o rată de recidivă locală între 20 și 50%¹². Rezecția pulmonară completă (R0) asociată tratamentului oncologic a avut ca rezultat o rată de recidivă locală de sub 10%. Totodată, rata de supraviețuire la 5 și 10 ani (pacienți LD SCLC) a fost de 39%, respectiv 35% pentru toți pacienții din studiu, operați sau nu; pentru pacienții rezecați (IIB și IIIA TNM) supraviețuirea a fost de 44%, respectiv 41%, date care arată clar că asocierea chirurgiei adjuvante poate aduce beneficii în cazuri selecționate¹³.

Chirurgia de salvare („salvage surgery” sau „chirurgie de ratpage” în literatura internațională) se pare că oferă rezultate mai

bune pe termen lung, comparativ cu chimioterapia de linia a II-a, atunci când întâlnim o recidivă locală după un răspuns inițial favorabil la chimioradioterapie sau avem tumori chimiorezistente¹⁴.

Orice tumoră pulmonară apărută după doi ani liberi de boală după tratamentul curativ oncologic al unui SCLC poate fi un al doilea neoplasm pulmonar primitiv; acesta poate fi cu histologie NSCLC, deci oferirea tratamentului chirurgical cu potențial curativ este alegerea de făcut. Chiar dacă astfel de cazuri sunt extrem de rare, există chiar mici studii efectuate și care arată că lobectomia este intervenția chirurgicală de ales, având rezultate net superioare rezecției atipice⁹.

Argumente în favoarea chirurgiei

Menționăm mai sus că protocolul de tratament standard pentru SCLC se bazează pe doar două studii prospective randomizate care se raportează și la chirurgie, dar că acestea nu mai pot fi considerate de actualitate. Pe de altă parte, din păcate, nu există astfel de studii nici în sensul dorit de noi, care să susțină clar beneficiile rezecției pulmonare în managementul SCLC. Chiar o parte din autorii acestui articol am menționat cu altă ocazie inutilitatea actului chirurgical în cazul neoplasmului pulmonar cu celule mici¹⁵. Totuși, o multitudine de studii retrospective, serii de cazuri sau articole de review pe această temă susțin intervenția chirurgicală în cazuri selecționate de SCLC.

În primul rând, trebuie stabilit căror cazuri se adresează, posibil, actul chirurgical. Seriile mari de cazuri, adunate în principal în cadrul unor baze de date, au pus în evidență posibile beneficii ale chirurgiei în special pentru pacienții stadializați T1-2N0M0 (folosind stadializarea TNM); sunt bine cunoscute caracterul limfofil al SCLC și modul de diseminare pe traiectul căilor limfatice¹⁶, astfel că pare destul de evident că cea mai importantă parte în evaluarea pacienților posibili candidați pentru chirurgie este stadializarea cât mai corectă și cât mai agresivă, pentru a pune în evidență eventuala implicare ganglionară mediastinală, aspect care ar contraindica intervenția chirurgicală, din cauza rezultatelor modeste observate.

Mai multe articole publicate recent^{17,18,19} scrise de echipe diferite, chirurgicale și oncologice, dar folosind aceeași bază de date (SEER – The Surveillance Epidemiology and End Results database aparținând National Cancer Institute din SUA) ajung la concluzii care susțin clar tratamentul chirurgical în stadiile I și II de SCLC. Astfel, dintr-un total de 3566 de pacienți în stadiul I și II SCLC, au fost operați 895, reprezentând puțin peste 25% din grup. Intervențiile chirurgicale practicate au variat de la rezecție atipică la lobectomie și chiar pneumonectomie. Concluziile însă vorbesc de la sine: pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală au avut o supraviețuire net mai bună (și semnificativă statistic) decât cei tratați prin radioterapie (34 luni vs. 16 luni supraviețuire mediană). Chiar și practicarea unei rezecții atipice a dus la o supraviețuire mai bună decât radioterapia, dar mai slabă decât lobectomia sau pneumonectomia, intervențiile reglate cu limfadenectomie mediastinală fiind considerate „standard of care”.

O altă serie importantă de 349 de pacienți operați²⁰ (inclusă în baza de date folosită de IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer – pentru ultima clasificare TMN) a demonstrat, pe lângă utilitatea folosirii stadializării TMN pentru SCLC, și supraviețuiri la 5 ani de 53% și 44% pentru stadiile IA și respectiv IB, net superioare

supraviețuirii obținute în general pentru aceste stadii prin tratament chimio-radioterapic.

Supraviețuiri între 50% și 65% pentru stadiul I SCLC la pacienții operați, semnificativ mai bune decât rezultatele obținute prin tratamentul oncologic standard, au fost raportate în ultimii ani și de alte echipe, pe serii mai mici de pacienți^{21,22,23}.

În loc de concluzii

Este evidentă necesitatea unor studii prospective randomizate multicentrice referitoare la rolul chirurgiei în tratamentul SCLC. Acestea însă vor fi destul de greu de făcut, dat fiind numărul redus de cazuri de neoplasm pulmonar cu celule mici descoperite în stadii incipiente. O dată cu apariția bazelor de date largi, în care se regăsesc totuși un număr semnificativ de cazuri, chiar dacă acestea sunt studiate retrospectiv, pot fi trase anumite concluzii, după cum am văzut și în paragrafele de mai sus.

Pe datele prezentate în literatura de specialitate, mai ales articolele apărute în ultimii ani, îndrăznim să recomandăm intervenția chirurgicală pentru cazurile de SCLC T1,2N0M0, urmată de tratament chimioradioterapic; pentru stadiul II terapia neoadjuvantă (PCT + RT) urmată de rezecție pulmonară pare să ducă la cele mai bune rezultate; atunci când avem N2 pozitiv nu se mai pune problema intervenției chirurgicale decât dacă tratamentul de inducție are răspuns complet, certificat printr-o stadializare clară a neoplasmului folosind PET-CT, EUS, EBUS sau mediastinoscopie.

Atunci când se practică, intervenția chirurgicală de dorit (evident, dacă este posibilă) este lobectomia cu limfadenectomie mediastinală completă; tehnicile minim invazive (lobectomia toracoscopică) și-au dovedit deja utilitatea și rezultatele superioare obținute pentru NSCLC probabil că sunt aplicabile și pentru SCLC^{24,25}. ■



Figura 1. Nodul pulmonar cu aspect sugestiv de malignitate (examen histopatologic final după lobectomie - SCLC)

Bibliografie

- Argiris A, Murren JR. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J*. 2001; 7:437-47.
- Simon GR, Wagner H; American College of Chest Physicians. Small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl):259S-271S.
- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:1067-77.
- Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005; 366:1385-96.
- Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet*. 1973; 2:63-5.
- Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*. 1994; 106(6 Suppl):320S-323S.
- Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H, Saijo N. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3054-60.
- Waddell TK, Shepherd FA. Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer?. *Thorac Surg Clin*. 2004; 14:271-81.
- Anraku M, Waddell TK. Surgery for small-cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 18:211-6.
- Weksler B, Nason KS, Shende M, Landreneau RJ, Pennathur A. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94:889-93.
- Wagner PL, Kitabayashi N, Chen YT, Saqi A. Combined small cell lung carcinomas: genotypic and immunophenotypic analysis of the separate morphologic components. *Am J Clin Pathol*. 2009; 131:376-82.
- Watkins JM, Fortney JA, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Sherman CA, Turrisi AT 3rd, Sharma AK. Once-daily radiotherapy to > or =59.4 Gy versus twice-daily radiotherapy to > or =45.0 Gy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: a comparative analysis of toxicities and outcomes. *Jpn J Radiol*. 2010; 28:340-8.
- Eberhardt W, Korfee S. New approaches for small-cell lung cancer: local treatments. *Cancer Control*. 2003; 10:289-96.
- Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothorac Surg*. 2009; 4:30.
- Cordoş I, Bolca C, Paleru C. Recommendations for surgical treatment of non-small cell lung cancer. *Pneumologia*. 2009; 58:135-40.
- Brotons ML, Bolca C, Fréchette E, Deslauriers J. Anatomy and physiology of the thoracic lymphatic system. *Thorac Surg Clin*. 2012; 22:139-53.
- Weksler B, Nason KS, Shende M, Landreneau RJ, Pennathur A. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94:889-93.
- Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer AM, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142:538-46.
- Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:215-9.
- Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:1049-59.
- Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, Mori T, Iuchi K, Maeda H, Matsuda H. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70:1615-9.
- Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, Kato H. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129:977-83.
- de Antonio DG, Alfageme F, Gámez P, Córdoba M, Varela A; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Results of surgery in small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2006; 52:299-304.
- Boboccea AC, Trandafir B, Bolca C, Cordoş I. Minimally invasive surgery in cancer. Immunological response. *Chirurgia (Bucur)*. 2012; 107:154-7.
- Bolca C, Brontos ML, Conti M, Fréchette E. Video-assisted thoracoscopic lobectomy - the treatment of choice for stage I NSCLC. *Pneumologia*. 2010; 59:201-3.