

Carcinoma microcítico de pulmón

J.L. Pérez-Gracia, J.M. López-Picazo, S. Martín-Algarra, S. Viteri, J. García-Foncillas, A. Gúrpide.

Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

José Luis Pérez-Gracia
Departamento de Oncología
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. de Pío XII 36
31008, Pamplona
(jlgracia@unav.es)
Tlf: +34 948 296 696
Fax: +34 948 255 500

Resumen

El cáncer microcítico de pulmón es uno de los tumores sólidos más agresivos, por su rápido crecimiento y por su tendencia a metastatizar desde fases tempranas. Sin embargo, también es uno de los tumores más sensibles a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, con los cuales algunos pacientes con enfermedad limitada pueden sobrevivir a largo plazo. Estas características han hecho de este tumor un modelo clínico sobre el cual se han probado múltiples estrategias de tratamiento, incluyendo tratamientos concomitantes con quimioterapia y radioterapia, esquemas de quimioterapia alternante o de altas dosis con soporte hematológico o la utilización de radioterapia holocraneal profiláctica. Además en los últimos años el cáncer microcítico de pulmón también se ha empleado como plataforma de desarrollo de tratamientos dirigidos contra dianas específicas o de inmunoterapia.

Palabras clave: cancer microcítico de pulmón, quimioterapia, radioterapia, cirugía.

Introducción

El cáncer microcítico de pulmón (CMP) supone aproximadamente del 20 a 25% del número total de casos de cáncer de pulmón, con alrededor de 42.000 diagnósticos al año en los Estados Unidos de América, ¹ y las estadísticas sugieren que dicha proporción está aumentando. El CMP es uno de los tumores sólidos de crecimiento más rápido y con mayor tendencia a provocar metástasis a distancia y sin tratamiento su curso es fatal en el plazo de pocas semanas. No obstante, también es uno de los tumores sólidos más sensibles a quimioterapia y radioterapia. Desde la década de los 70 sabemos que el tratamiento tiene un impacto muy alto sobre la historia natural de esta enfermedad y que incluso algunos pacientes pueden sobrevivir a largo plazo. Este hecho y la necesidad de llevar a cabo un abordaje multidisciplinario hacen que este tumor sea uno de los retos más interesantes para el oncólogo.

Summary

Small cell lung cancer is one of the most aggressive solid tumors because of its rapid growth and early tendency to spread to distant organs. Nonetheless, it is also one of the most sensitive tumors to chemotherapy and radiotherapy, which can give patients with limited disease a chance to become long-term survivors. These characteristics have made this tumor a clinical model to explore various treatment strategies, including concomitant chemotherapy and radiotherapy, alternant chemotherapy, high-dose chemotherapy with hematologic support, or use of whole-brain prophylactic radiotherapy. In addition, in recent years, small cell lung cancer has been used as a platform to develop some new targeted therapy agents or immunotherapeutic approaches.

Key words: small cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, surgery.

Histología

El CMP es un tumor neuroendocrino de pulmón que se considera un subtipo histológico diferente de otros tumores neuroendocrinos, dadas su particularidades en cuanto a incidencia, epidemiología, características clínicas y tratamiento. No obstante, comparten con estos tumores la expresión de marcadores de diferenciación neuroendocrina como Enolasa Neuro-específica, L-DOPA decarboxilasa o péptido liberador de gastrina (GRP).

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1981 para el CMP incluye los siguientes tipos: carcinoma en célula de avena (oat cell), de células intermedias y combinado. En 1988, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (International Association for the Study of Lung Cancer, IASCL) propuso una nueva clasificación en la que se recomendaba la eliminación de los términos carcinoma en células de avena e intermedio, dado que generan bastante confusión y la utilización de los siguientes subgrupos: carcinoma

de células pequeñas, carcinoma mixto de células pequeñas y grandes y carcinoma de células pequeñas combinado.² El carcinoma de células pequeñas combinado incluye cualquier tumor en el que se observe carcinoma de células pequeñas y cualquier otro tipo de carcinoma de células no pequeñas. Por lo tanto, el carcinoma combinado incluye al carcinoma mixto de células pequeñas y grandes, un subgrupo que no ha demostrado tener significación clínica especial y cuya interpretación histológica está sujeta a gran variabilidad. La variante clásica de carcinoma de células pequeñas es la más frecuente e histológicamente es un tumor formado por células pequeñas, redondeadas u ovoides, con citoplasma escaso, bordes mal definidos, cromatina finamente granulada y alto índice mitótico.

El mayor reto desde el punto de vista histológico es distinguir el CMP del cáncer no microcítico de pulmón, dado que existen grandes diferencias en las implicaciones pronósticas y terapéuticas. Esta distinción puede resultar bastante compleja en algunas ocasiones. Existe acuerdo generalizado en que, si un patólogo con experiencia considera que existe un componente de células pequeñas en un tumor de pulmón mixto, el paciente debe ser tratado como si tuviera un CMP.

Historia natural y estadiaje

El CMP es uno de los tumores sólidos de crecimiento más rápido y con mayor tendencia a producir metástasis a distancia de manera precoz. Por lo tanto, sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. A nivel local, la tendencia a de estos tumores a presentarse de forma central y endobronquial suele asociarse con tos, disnea, sibilancias, dolor torácico o manifestaciones de obstrucción bronquial, como atelectasia con o sin sobreinfección asociada. La extensión al mediastino puede producir afectación del nervio recurrente laríngeo, disfagia o síndrome de vena cava superior, que puede observarse en hasta el 10% de los pacientes. Las manifestaciones a distancia dependen de las metástasis del tumor, siendo los lugares más afectados el hígado, hueso y sistema nervioso central. Por último, el CMP es uno de los tumores sólidos que producen con mayor frecuencia síndromes paraneoplásicos, como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), el de Cushing o el síndrome miasténico de Eaton-Lambert.

El sistema de estadificación más empleado para el CMP es la clasificación propuesta por el Grupo de Pulmón de la Administración de Veteranos de Estados Unidos, que divide a estos tumores en dos categorías, basándose principalmente en si la enfermedad puede ser tratada con radioterapia radical o no. Así, los pacientes con enfermedad limitada son aquellos con enfermedad confinada a un hemitórax y los ganglios linfáticos que puedan incluirse dentro del mismo campo de radioterapia y los pacientes con enfermedad extendida son los que presentan enfermedad más allá de estos márgenes. Como cualquier otra clasificación, está también da lugar a algunas controversias, como por ejemplo el estadiaje de los pacientes con afectación supraclavicular, dado que en algunos casos ésta puede incluirse dentro de un mismo campo de tratamiento y en otros no.

Obviamente, los estudios de extensión deben ser más intensivos en los pacientes con enfermedad limitada que en aquellos con enfermedad extendida, dado que en estos últimos el tratamiento variará poco aunque se descubran más lugares

metastásicos. Los procedimientos mínimos para el estudio de extensión son una historia clínica, exploración física y analítica completas, radiografía de tórax, tomografía axial computerizada (TAC) de tórax y abdomen, gammagrafía ósea y TAC o resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral. En caso de sospecha de infiltración de la médula ósea (presencia de citopenias, etc...) es conveniente realizar una biopsia de médula ósea. Según los resultados de un estudio realizado por la Clínica Universitaria de Navarra, la tomografía por emisión de positrones (PET) no parece aportar ninguna ventaja sobre la TAC en el estudio de extensión de esta enfermedad.³

Sin tratamiento, el curso de la enfermedad es fatal en pocas semanas. Sin embargo tal y como se ha comentado previamente, el CMP es uno de los tumores más sensibles al tratamiento con quimioterapia y radioterapia, que tienen un impacto muy importante sobre la historia natural de la enfermedad. En el caso de la enfermedad limitada, el tratamiento consigue respuestas objetivas en hasta el 80-95% de los pacientes, con un 50-60% de respuestas completas. La mediana de supervivencia oscila entre 12 y 20 meses y hasta un 15-40% de pacientes están libres de enfermedad a los 2 años del diagnóstico. En los pacientes con enfermedad extendida, la tasa global de respuestas desciende al 60-80%, con sólo un 15-20% de respuestas completas. La mediana de supervivencia oscila entre 7 y 11 meses y muy pocos pacientes sobreviven a los 2 años.

Tratamiento

Enfermedad limitada

- Cirugía

Históricamente, el tratamiento estándar de todos los pacientes con cáncer de pulmón operable era la cirugía, al margen del subtipo histológico. En la década de los 50 y los 60, se observó que los pacientes con histología de células pequeñas tenían un pronóstico mucho peor que el resto de los tipos histológicos. Estos resultados y la introducción del tratamiento de quimioterapia llevaron al abandono del tratamiento quirúrgico para esta enfermedad. A pesar de que existen datos de una serie con pacientes tratados exclusivamente con cirugía en la que se describe una supervivencia del 44% a 5 años en pacientes con estadios I y II,⁴ en el momento actual el tratamiento del CMP exclusivamente con cirugía no es un opción razonable, dada la gran actividad de la quimiorradioterapia.

Existen datos de estudios retrospectivos y prospectivos, no aleatorios en los que se comunican buenos resultados del tratamiento quirúrgico en tres situaciones distintas: cirugía primaria seguida de quimiorradioterapia; quimiorradioterapia seguida de cirugía; o cirugía de rescate en pacientes con lesiones residuales tras tratamiento con quimiorradioterapia.⁵ Sin embargo, el único estudio aleatorio que ha explorado el papel de la cirugía en pacientes con CMP que respondieron tras quimiorradioterapia, no demostró ningún beneficio adicional en los pacientes tratados con cirugía.⁶

Por lo tanto, se puede concluir que la cirugía no tiene un papel definido en el tratamiento del CMP, si bien puede ser razonable seguir estudiando su utilidad dentro de tratamientos multidisciplinarios que incluyan quimiorradioterapia y en el

contexto de ensayos clínicos. La resección de tumores muy pequeños, especialmente cuando existan dudas sobre el diagnóstico histológico también puede ser una opción a tener en cuenta en algunos pacientes.

- Quimiorradioterapia

Dos meta-análisis realizados sobre 13 estudios aleatorios que incluyen más de 2000 pacientes han confirmado que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia produce un aumento de la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola.^{7, 8} Aunque el beneficio observado fue del 14%, en realidad probablemente sea superior, dado que muchos de los estudios incluidos no empleaban el tratamiento que hoy se considera más adecuado: etopósido con cisplatino o carboplatino administrados con radioterapia concomitante. El meta-análisis de Pignon estudió cual de las tres formas de administrar el tratamiento con quimiorradioterapia (secuencial, concomitante o alternante) era superior y no encontró diferencias significativas entre ellas.⁷ No obstante, 3 de los 4 estudios en los que se observaban beneficios en la supervivencia empleaban tratamientos concomitantes o alternantes. En contraste, 7 de los 9 estudios que no demostraban beneficio para el tratamiento combinado utilizaban esquemas secuenciales. Aunque este meta-análisis limitaba el beneficio de la quimiorradioterapia a los pacientes menores de 70 años, estudios posteriores indican que el beneficio del tratamiento combinado también se mantiene en pacientes mayores.^{9, 10}

Aun quedan muchas preguntas por resolver en cuanto a la manera óptima de administrar el tratamiento combinado. Seis estudios han comparado la administración precoz de radioterapia versus la administración más tardía.¹¹ Aunque sólo 2 de ellos han encontrado un beneficio para la administración precoz,^{12, 13} los resultados obtenidos por estos estudios son en general bastante mejores que los obtenidos con radioterapia tardía. Otros puntos de controversia son cuales son las dosis y la duración óptima del tratamiento con radioterapia o cual es el fraccionamiento más adecuado. Respecto a este último punto, cabe destacar el estudio del Intergrupo en el que el tratamiento hiperfraccionado demostró un aumento de la supervivencia a 5 años respecto al tratamiento convencional.¹⁴ Sin embargo, en otro estudio fase III que comparó fraccionamiento convencional con tratamiento hiperfraccionado no se observaron diferencias significativas en la supervivencia.¹⁵

Respecto al tipo de quimioterapia a emplear durante el tratamiento concomitante, hasta la década de los 80, la combinación más empleada era ciclofosfamida, adriamicina y vincristina (CAV). No obstante, en un estudio posterior se observó que la administración de etopósido y cisplatino (EP) a pacientes con enfermedad limitada que respondían a un tratamiento previo de inducción con CAV mejoraba de forma significativa la supervivencia.¹⁶ En otro estudio posterior que comparó CAV, EP y CAV alternando con EP en pacientes con enfermedad limitada y extendida se comunicó un aumento significativo en la supervivencia en el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada tratados con el régimen alternante.¹⁷ En base a estos y otros resultados, en la actualidad el tratamiento más empleado es cisplatino o carboplatino y etopósido, dado que son las combinaciones con las que existe mayor experiencia. No obstante, un esquema alternante con EP y CAV también puede ser una opción válida en pacientes con enfermedad limitada.

Por último, una línea de trabajo bastante desarrollada ha sido la incorporación de un tercer fármaco al tratamiento estándar con EP. La droga más estudiada en este sentido ha sido paclitaxel, dado que varios estudios fase II han demostrado que la combinación de estos 3 fármacos puede ser administrada de forma concomitante con radioterapia y que obtiene altas tasas de respuesta. Un estudio muy reciente comparó la combinación de carboplatino, etopósido y paclitaxel con carboplatino, etopósido y vincristina en pacientes con CMP, tanto con enfermedad limitada como extendida.¹⁸ Los pacientes tratados con la combinación que incluía paclitaxel presentaron una supervivencia mayor. En el análisis por subgrupos se observó que el aumento en la supervivencia se produjo principalmente en los pacientes con enfermedad limitada y que en los pacientes con enfermedad extendida no existían diferencias. Por lo tanto el empleo de esta combinación en pacientes con enfermedad limitada parece una opción razonable, si bien quedan algunos aspectos por aclarar, fundamentalmente respecto a la integración de la radioterapia.

- Radioterapia holocraneal profiláctica

La utilización de radioterapia holocraneal profiláctica (RHP) en pacientes con CMP fue propuesta por Hansen a principios de los 70,¹⁹ basándose en la alta proporción de recidivas clínicas en el sistema nervioso central (SNC), que es superior al 50% y a la escasa capacidad de la mayoría de los agentes quimioterápicos para cruzar la barrera hematoencefálica.

Exten varios estudios aleatorios que han valorado el papel de la RHP en pacientes con CMP y sus resultados han sido revisados en 2 meta-análisis. El Grupo de Colaboración para la Revisión de la RHP elaboró un meta-análisis con los estudios en los que se administraba RHP a pacientes con respuesta completa tras tratamiento con quimiorradioterapia.²⁰ El meta-análisis se realizó sobre datos de pacientes individuales de estudios publicados y no publicados. Se observó que la administración de RHP producía una reducción proporcional en la incidencia de metástasis en el SNC a 3 años del 54% (del 59% al 33%) y que esto se traducía en un aumento absoluto de la supervivencia a 3 años del 5.4%. Un segundo meta-análisis realizado sobre datos de estudios publicados no encontró diferencias significativas en la supervivencia cuando la RHP se administraba tanto en pacientes con respuesta completa como al principio del tratamiento (es decir, sin tratamiento de inducción previo).²¹ No obstante, al analizar exclusivamente los datos de pacientes con respuesta completa sí se observó un beneficio en la supervivencia comparable al del primer meta-análisis.

Por último, aunque algunos estudios retrospectivos o no aleatorios han sugerido que la administración de RHP puede causar atrofia cerebral y alteraciones cognitivas, la mayoría de los estudios prospectivos en los que se realizó una determinación basal de las funciones neurocognitivas no confirman estos resultados.²²

Por todo lo anterior, en la actualidad la administración de RHP se considera actualmente como una parte más del tratamiento estándar de los pacientes con CMP que obtienen una respuesta completa tras el tratamiento de inducción con quimiorradioterapia.

Enfermedad extendida

Tres estudios aleatorios en pacientes con enfermedad extendida han comparado el esquema clásico con CAV versus CAV

alternando con EP.^{17,23,24} Dos de ellos, incluían además un tercer brazo de tratamiento con EP (sin alternar con CAV). En pacientes con enfermedad extendida, solo uno de los estudios demostró un aumento de la supervivencia del esquema alternante versus CAV.²³ A la vista de estos resultados, cualquiera de los tres esquemas (CAV, EP o esquemas alternantes) pueden considerarse una opción válida para el tratamiento de pacientes con enfermedad extendida, si bien en la práctica, lo más habitual es utilizar la combinación de etopósido y cisplatino o carboplatino.

Varios estudios han examinado la utilidad del tratamiento de mantenimiento en el CMP.²⁵ De los 11 estudios realizados, solo se observaron beneficios a favor del tratamiento de mantenimiento en 2. Un estudio encontró diferencias a favor de los pacientes sin tratamiento de mantenimiento y los otros 8 estudios no encontraron diferencias a favor de ninguna de las alternativas. Evidentemente, la toxicidad fue mayor en los pacientes que continuaron recibiendo tratamiento. Por lo tanto, en la actualidad el tratamiento de mantenimiento no se considera una alternativa válida en el manejo de estos pacientes.

Solo un estudio ha evaluado la duración óptima de la quimioterapia en el CMP. Este estudio comparaba la administración de 4 u 8 ciclos de quimioterapia.²⁶ Además, los pacientes que recibían 4 ciclos eran aleatorizados a recibir una segunda línea de quimioterapia o no en el momento de la progresión. Los pacientes que recibieron 4 ciclos y no recibieron quimioterapia en el momento de la progresión, tuvieron una supervivencia menor. Sin embargo, los pacientes que sí recibieron una segunda línea mostraron una supervivencia equivalente a los que recibieron 8 ciclos. En la actualidad la duración óptima del tratamiento de primera línea de estos pacientes se ha establecido en 4 ó 6 ciclos.

Durante mucho tiempo, la administración oral de etopósido como agente único ha sido considerada una alternativa terapéutica para pacientes con CMP de edad avanzada o con mala situación funcional. Su cómoda administración, su baja toxicidad -consistente fundamentalmente en neutropenia- y su aceptable tasa de respuestas, de hasta el 70% hacían de este fármaco un tratamiento muy razonable para pacientes mayores o en mal estado. Sin embargo, dos estudios aleatorios comparando la administración de etopósido oral versus tratamientos de combinación en pacientes mayores y/ o con mala situación funcional han demostrado que el tratamiento en monoterapia con etopósido oral se asocia a medianas de supervivencia inferiores al tratamiento de combinación,^{27,28} por lo cual hoy en día no se recomienda como tratamiento de primera línea ni siquiera en estos grupos de pacientes.

Respecto a la introducción de nuevos agentes, probablemente, el cambio más significativo en el tratamiento del CMP ha sido la incorporación de irinotecan al tratamiento de primera línea en los pacientes con enfermedad extendida. Los resultados de un estudio japonés comparando irinotecan y cisplatino con EP en este grupo de pacientes concluyeron que el régimen con irinotecan se asociaba con un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia de 12.8 a 9.4 meses ($p=0.002$).²⁹ Estos resultados se observaron en un análisis intermedio de los primeros 154 pacientes incluidos y llevaron a la interrupción prematura del estudio. A pesar de estos resultados tan consistentes, el hecho de que provengan de un solo estudio con un tamaño muestral relativamente pequeño y el que todos los pacientes sean japoneses (lo que teóricamente podría conllevar

que existieran algunas diferencias étnicas o genéticas con alguna influencia sobre la evolución de la enfermedad) han hecho que este estudio se interprete con cierta reserva. Por ello, se han llevado a cabo otros dos estudios en los Estados Unidos intentan confirmar los resultados del estudio japonés. Los resultados de uno de estos estudios ya han sido comunicados e indican que la combinación de irinotecan y cisplatino produce unos resultados similares al brazo control con cisplatino y etopósido.³⁰

Dos estudios aleatorios han comparado EP con EP más paclitaxel como tratamiento de primera línea del CMP con enfermedad extendida, sin encontrar diferencias en supervivencia a favor del triplete, que sin embargo sí se asoció a mayor toxicidad.^{31,32} Aunque como se ha comentado previamente, en un estudio que comparó carboplatino y etopósido frente a la misma quimioterapia en combinación con paclitaxel, el triplete se asoció a mayor supervivencia, estas diferencias se observaron exclusivamente en pacientes con enfermedad limitada.¹⁸ Por tanto, no existen evidencias a favor del empleo de esta combinación en pacientes con enfermedad extendida.

La combinación de carboplatino y gemcitabina también ha sido comparada como tratamiento de primera línea del CMP con enfermedad extendida con cisplatino y etopósido, sin que se observaran diferencias significativas en la supervivencia.³³ La toxicidad no hematológica fue mayor en los pacientes tratados con cisplatino y etopósido, que sin embargo tuvieron menor toxicidad hematológica. Por lo tanto, la combinación de carboplatino y gemcitabina también puede considerarse una alternativa aceptable para el tratamiento de algunos de estos pacientes.

- Dosis altas de quimioterapia

La excepcional quimiosensibilidad del CMP ha hecho que este tumor sea uno de los modelos clínicos más empleados para valorar si el aumento de las dosis totales de quimioterapia o la administración de dosis convencionales pero con intervalos de tiempo más cortos entre la administración de ciclos puede mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

Siete estudios aleatorios han comparado la administración de dosis altas de quimioterapia con dosis convencionales y solo dos de ellos han demostrado un beneficio en la supervivencia para las dosis altas, habitualmente a expensas de una mayor toxicidad en la mayoría de los estudios.²⁵ No obstante, el hecho de que los resultados positivos se observaran en el único estudio que solo incluía pacientes con enfermedad limitada³⁴ y que los beneficios del otro estudio fueran mayores especialmente en los pacientes con enfermedad limitada³⁵ abren la posibilidad de que las dosis altas puedan beneficiar especialmente a este grupo de pacientes.

También se ha intentado explorar si la administración de dosis aun mayores de quimioterapia con soporte de células progenitoras autólogas aporta algún beneficio en el tratamiento de pacientes con CMP. Solamente existen datos de un estudio aleatorio en el que 45 pacientes con enfermedad limitada o extendida que respondieron tras un tratamiento de inducción, fueron aleatorizados a recibir dosis altas o a no recibir más tratamiento.³⁶ Aunque la supervivencia fue numéricamente mayor en los pacientes transplantados (68 semanas en comparación con 55 semanas) esta diferencia no fue significativa. Evidentemente, la toxicidad fue mayor en los pacientes que recibieron dosis altas de quimioterapia, incluyendo 4 muertes tóxicas. Un

segundo estudio aleatorio del Grupo B de Cáncer y Leucemia (Cancer and Leukemia Group B, CALGB) tuvo que ser cerrado por reclutamiento insuficiente.

Por último, un tercer enfoque ha sido administrar dosis convencionales de quimioterapia en tiempos más cortos, con el fin de aumentar la intensidad de dosis sin variar la dosis total. Este acortamiento entre ciclos puede conseguirse mediante la administración de factores estimulantes de colonias. Dos de tres estudios que han explorado esta estrategia demostraron una supervivencia mayor en los pacientes que recibieron mayor intensidad de dosis.^{37, 38, 39} No obstante, factores como los problemas metodológicos de uno de los estudios, el mayor coste y toxicidad de los esquemas estudiados o la aparente superioridad de los esquemas de tratamiento más modernos han disminuido el interés por desarrollar esta estrategia.

Enfermedad recurrente

Pese a la alta tasa de respuestas al tratamiento inicial con quimiorradioterapia o quimioterapia, la mayoría de los pacientes con CMP presentan finalmente una recurrencia de la enfermedad. El pronóstico de estos pacientes es malo, dado que la enfermedad suele ser resistente al tratamiento y su evolución suele ser fatal en un plazo corto.

Los factores que definen el pronóstico en el momento de la progresión son la respuesta al tratamiento previo y el intervalo de tiempo entre la última administración de tratamiento y la progresión.⁴⁰ Basándonos en estos criterios podemos definir un grupo de pacientes con enfermedad sensible, que respondieron al tratamiento de inducción y presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor de 2 o 3 meses y un segundo grupo de pacientes con enfermedad resistente, que son aquellos que no cumplen alguno de los criterios anteriores.⁴¹

En pacientes con un intervalo largo entre el final del tratamiento y la progresión, de al menos 6 meses, la repetición del tratamiento inicial es una estrategia recomendada, especialmente en aquellos casos en los que el tratamiento de inducción fue corto, dado que la tasa de respuestas es alta.⁴² En los demás pacientes habitualmente se utiliza un tratamiento de monoterapia con algún fármaco no utilizado previamente que haya demostrado eficacia en esta enfermedad.

Topotecan ha sido el fármaco más estudiado en pacientes con recurrencias sensibles. Un estudio aleatorio comparó la administración de topotecan con CAV en estos pacientes.⁴³ No hubo diferencias en supervivencia, pero los pacientes que recibieron topotecan tuvieron mejor control de sus síntomas. Otros dos estudios han comparado la administración oral de topotecan con la intravenosa. En el primero de ellos, un estudio fase II aleatorio, no se observaron diferencias en eficacia y hubo menos neutropenia con la administración oral.⁴⁴ Los resultados del segundo estudio, un fase III, aun no han sido comunicados.

También existen varios estudios no aleatorios que demuestran alta eficacia para algunas combinaciones de fármacos nuevos, aunque éstas no se han comparado con tratamientos de monoterapia en estudios aleatorios. Además de topotecán, otros fármacos nuevos que han demostrado tasas de respuesta adecuadas en el tratamiento del CMP incluyen irinotecán, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina o gemcitabina.

Finalmente, cabe señalar que teniendo en cuenta el mal pronóstico de estos pacientes, la posibilidad de participar en

ensayos clínicos que exploren nuevos tratamientos, bien basados en quimioterapia o en tratamientos dirigidos contra dianas moleculares es una de las opciones más adecuadas.

Perspectivas de futuro

Al igual que en otros tumores, en el tratamiento del CMP se están valorando tratamientos nuevos dirigidos específicamente contra diversas dianas moleculares. Aunque estos tratamientos pueden estudiarse en distintas situaciones clínicas, resulta particularmente interesante la posibilidad de valorarlos en pacientes que presentan respuesta completa tras el tratamiento de inducción, pero que en muchos casos continúan presentando enfermedad mínima residual. De hecho, el CMP ha sido uno de los tumores en los que se ha basado el desarrollo de los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz extracelular, en pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento de inducción. Desafortunadamente, los resultados de los 2 primeros estudios realizados con Marimastat⁴⁵ y BAY-12-9566⁴⁶ no demostraron ningún beneficio en supervivencia para los pacientes que recibieron estos fármacos en comparación con placebo. Los resultados de un tercer estudio con Marimastat aun no han sido comunicados, aunque teniendo en cuenta los resultados previos de esta familia de fármacos en éste y otros tumores, como el cáncer no microcítico de pulmón, el interés en los inhibidores de las metaloproteinasas ha decaído considerablemente.

Basándose en datos preclínicos que sugieren que la activación de c-kit puede tener un papel importante en la patogénesis del CMP, Imatinib (STI1571) también ha sido probado como tratamiento en pacientes con progresión y enfermedad sensible.⁴⁷ Sin embargo no se observó ninguna respuesta en 19 pacientes tratados con este fármaco, aunque hay que tener en cuenta que solo 4 de ellos sobreexpresaban c-kit en las muestras histológicas de tumor.

EL CMP sobreexpresa con frecuencia bcl-2, un inhibidor de la apoptosis. Por ello se ha estudiado la actividad de G3139 (Oblimersen), un desoxioligonucleótido antisentido que inhibe con gran especificidad al ARN mensajero que codifica bcl-2. En un estudio piloto realizado con la combinación de G3139 y Paclitaxel en pacientes con progresión y enfermedad resistente no se observaron respuestas, pero sí estabilizaciones de la enfermedad en algunos pacientes.⁴⁸ Sin embargo, resulta imposible diferenciar si éstas se debieron en parte al tratamiento con G3139 o exclusivamente a Paclitaxel.

Por último, el CMP es un tumor muy adecuado para el desarrollo de estrategias de modulación del sistema inmunológico, ya que expresa de forma bastante específica diversos antígenos que pueden convertirse en dianas para desarrollar tratamientos. El péptido liberador de gastrina, tiene un papel importante en la regulación autocrina del crecimiento del CMP y puede ser inhibido mediante el anticuerpo monoclonal 2A11, que ha demostrado actividad clínica en el primer ensayo piloto realizado.⁴⁹ N901 es otro anticuerpo monoclonal con alta afinidad por el antígeno de superficie NCAM (Molécula de Adhesión de Células Neurales) que es expresado por la mayoría de las células de CMP. Un inmunoconjugado compuesto por N901 y ricina ha demostrado actividad clínica en pacientes con CMP en progresión⁵⁰ y, aunque su desarrollo ha sido suspendido por toxicidad cardíaca, se están desarrollando moléculas similares

con las que se espera reducir o eliminar esta toxicidad. Finalmente, los buenos resultados de supervivencia obtenidos en un estudio no comparativo con BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) y BEC2,⁵¹ un anticuerpo monoclonal que induce la síntesis de anticuerpos frente al gangliósido GD3, han llevado a que la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) promueva un estudio fase III comparando este tratamiento con observación en pacientes con enfermedad limitada que presentan una respuesta completa o parcial tras tratamiento convencional de inducción.

Conclusiones

El CMP es uno de los tumores sólidos más sensibles al tratamiento con quimioterapia y radioterapia y el tratamiento tiene un impacto muy alto sobre la evolución natural de la enfermedad. No obstante, aunque un porcentaje de pacientes con enfermedad limitada sobreviven a largo plazo, la mayoría progresan y fallecen a causa de su enfermedad. Por lo tanto es necesario continuar realizando estudios para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento del CMP. Quedan muchas preguntas por resolver respecto a cual es el mejor esquema de inducción con quimiorradioterapia, el papel de los nuevos agentes dirigidos contra dianas moleculares o el manejo de los pacientes con respuesta completa o enfermedad mínima residual. El papel de las altas dosis de quimioterapia también parece un campo insuficientemente estudiado, especialmente en los pacientes con enfermedad limitada. Es necesario continuar investigando y desarrollando nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía

- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 52:23-47, 2002
- Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer: changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62, 973.
- Quero C, López-Picazo JM, Boan J, et al. Initial staging of small-cell lung cancer (SCLC) patients with 18F FDG-PET and conventional imaging techniques. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 651, 2003 (abstr 2618)
- Shah S, 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
- Szczesny TJ, Szczesna A, Shepherd FA, Ginsberg RJ. Surgical treatment of small cell lung cancer *Semin Oncol* 30: 47-56, 2003
- Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al: 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* 106:320-323, 1994 (suppl)
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327:1618-1624, 1992
- Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10:890-895, 1992
- Quon H, Shepherd FA, Payne DG, et al: The influence of age on the delivery, tolerance, and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:39-45, 1999
- Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, et al: Similar outcome of elderly patients in Intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer* 89:1953-1960, 2000
- Erridge S, Murray N. Thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: Issues of timing, volumes, dose, and fractionation. *Semin Oncol* 30: 26-37, 2003
- Murray N, Coy P, Pater JL, et al: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 11:336-344, 1993
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al: Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 15:893-900, 1997
- Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340:265-271, 1999
- Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al: Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2681-2691, 1999
- Einhorn LH, Crawford J, Birch R, et al: Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 6:451-456, 1988
- Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:855-861, 1991
- Reck M, von Pawel J, Macha HN, Kaukel E, Deppermann KM, Bonnet R, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1118-27
- Hansen H: Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiation? *Cancer Chemother Rep* 4:239-241, 1973
- Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87:183-190, 1995
- Meert A-P, Paesmans M, Berghmans T, et al: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 1:5-13, 2001
- Vines EF, Le Pechoux C, Arriagada R. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 30:38-46, 2003
- Evans WK, Feld R, Murray N, et al: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 107:451-458, 1987
- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:282-291, 1992
- Sandler A. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 30: 9-25, 2003
- Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al: Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 59:578-583, 1989
- Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: A stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 348:563-566, 1996
- Harper P, Underhill C, Ruiz de Elvira MC, et al: A randomized study of oral etoposide versus combination chemotherapy in poor prognosis small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:27, 1996 (abstr)

29. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:85-91, 2002
30. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al: Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC). *Proc AM Soc Clin Oncol* 23; 2005 (abstr 7004)
31. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al: A multicenter randomized phase II study comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide (TEP) versus cisplatin-etoposide (EP) as front-line treatment in patients with small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:484a, 2000 (abstr)
32. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al: Randomized phase III intergroup trial (CALGB 9732) of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and G-CSF in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:293a, 2002 (abstr)
33. James LE, Rudd R, Gower NH. A phase III randomised comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21, 2002 (abstract 1170)
34. Arriagada R, Le Chevalier T, Pierre Pignon J, et al: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 25:1848-1852, 1993
35. Mehta C, Vogl SE, Farber S, et al: High-dose cyclophosphamide (c) in the induction (ind) chemotherapy (ct) of small cell lung cancer (sclc)—Minor improvements in rate of remission and survival. *Proc Am Assoc Cancer Res* 23:165, 1982 (abstr)
36. Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al: Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: A randomized study. *J Clin Oncol* 5:1864-1873, 1987
37. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, et al: Effects of granulocyte colony-stimulating factor and dose-intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: A prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 16:642-650, 1998
38. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al: Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 18:395-404, 2000
39. Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J, et al: A three arm phase III randomized trial assessing, in patients with extensive-disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics. *Br J Cancer* 85:1444-1451, 2001
40. Giaccone G, Donadio M, Bonardi G, et al: Teniposide in the treatment of small-cell lung cancer: The influence of prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 6:1264-1270, 1988
41. Glisson BS. Recurrent small cell lung cancer: Update. *Semin Oncol* 30:72-78, 2003
42. Postmus PE, Berendsen HN, Van Zandwijk N, et al: Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:1409-1411, 1987
43. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al: Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:658-674, 1999
44. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al: Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 19:1743-1749, 2001
45. Shepherd F, Giaccone G, Debruyne C: Randomized double-blind placebo-controlled trial of marimastat in patients with small cell lung cancer (SCLC) following response to first-line chemotherapy: An NCIC and EORTC study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, San Francisco, CA, May 12-15, 2001* (abstr 1)
46. Rigas JR, Denham CA, Rinaldi DA. Randomized placebo-controlled trials of the matrix metalloproteinase inhibitor (MMPI), BAY12-9566 as adjuvant therapy for patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 628, 2003 (abstr 2525).
47. Johnson B, Fisher B, Fisher T, et al: A phase II study of STI571 (Gleevec) for patients with small cell lung cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 17-21, 2002* (abstr 1171)
48. Rudin C, Otterson GA, George CM, et al: A phase I/II trial of gefitinib and paclitaxel in chemorefractory small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:322a, 2001 (abstr 1283)
49. Kelley MJ, Linnoila I, Avis IL, et al: Antitumor activity of a monoclonal antibody directed against gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung cancer. *Chest* 112:256-261, 1997
50. Lynch TJ Jr, Lambert JM, Coral F, et al: Immunotoxin therapy of small-cell lung cancer: A phase I study of N901-blocked ricin. *J Clin Oncol* 15:723-734, 1997
51. Grant SC, Kris MG, Houghton AN, et al. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC-2 plus Bacillus Calmette Guérin. *Clin Cancer Res* 2: 679-686, 1996.