

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN. QUIMIOTERAPIA DE 2ª LÍNEA.

INTRODUCCIÓN.

El carcinoma microcítico de pulmón (CMP) es considerado un tumor altamente sensible al tratamiento con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). A pesar de lo cual, la supervivencia global (SG) a 5 años después del tratamiento inicial, con QT de 1ª línea y RT de consolidación torácica y/o irradiación profiláctica craneal, es del 10-13 % para pacientes con enfermedad limitada a tórax (EL) y del 1-2 % para enfermedad extendida (EE). Es decir, que el 85-90 % de los pacientes con EL y el 98-99% de los casos de EE van a ser candidatos a tratamiento de rescate con quimioterapia de 2ª línea.

La expectativa de supervivencia global de los pacientes con progresión o recaída al tratamiento inicial es de tan sólo 4-6 meses.

Los factores pronósticos más importantes son el estado general (PS), la extensión de la enfermedad (EL/vs/EE) y si la recidiva es quimioterapia sensible o refractaria. Similarmente los factores predictivos de respuesta a quimioterapia de 2ª línea son el tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y la recaída, la 1ª línea de quimioterapia utilizada, la respuesta a la quimioterapia inicial y el estado general. Se considera enfermedad QT refractaria cuando la enfermedad progresa durante la 1ª línea de QT o 3 meses antes de la finalización de la misma, y enfermedad QT sensible cuando la recaída acontece más allá de 3 meses de la conclusión del tratamiento inicial.

En general la QT de 2ª línea ofrece una baja tasa de respuestas de aproximadamente un 10 % en enfermedad QT refractaria y un 25-40 % en enfermedad QT sensible. A pesar de lo cual los estudios que han comparado tratamiento de soporte con QT de 2ª línea han demostrado resultados positivos para el tratamiento activo, probablemente en relación con una tasa de estabilización adicional del 40%, con parámetros favorables en los test de calidad de vida y con aumento de la mediana de supervivencia global.

AGENTES CITOSTÁTICOS ACTIVOS EN 2ª LÍNEA.

En la gran mayoría de los casos los pacientes habrán recibido en 1ª línea una combinación de quimioterapia tipo PE (Cisplatino o Carboplatino con Etopósido), y con menos frecuencia esquemas tipo CAV (Ciclofosfamida, Adriamicina y Vicristina) o de combinación de Platino con Irinotecan.

En el tratamiento de 2ª línea, ante los modestos resultados conseguidos con las pautas actuales, se recomienda la inclusión del paciente en un ensayo o protocolo clínico que explore nuevos agentes o nuevas combinaciones. De forma asistencial el fármaco más utilizado y con aprobación por la FDA en este contexto clínico es el Topotecan, aunque otros agentes y combinaciones también han sido ensayadas y se describen brevemente a continuación.

A- MONOTERAPIA.

En un estudio comparativo de Topotecan y la combinación CAV, ambos tratamientos consiguieron similares tasas de respuesta, tiempo a progresión y SG, pero con un mejor control de síntomas y una menor incidencia de toxicidad para el grupo de Topotecan. Dentro del grupo de las camptotecinas, inhibidores de la topoisomerasa I, además del Topotecan, también ha demostrado actividad el Irinotecan, aunque ha sido mucho menos ensayado.

Entre los taxanos se han utilizado, con distinto perfil de toxicidad y sin resistencia cruzada, el Paclitaxel y Docetaxel.

También han demostrado ser activos en monoterapia citostáticos como Etopósido oral, Gemcitabina y Vinorelbina, y fármacos de nueva generación como la Amrubicina, Picoplatino y Temozolamida.

En fase que debe considerarse experimental, se encuentran múltiples agentes, entre los cuales cabe destacar: Inhibidores de Tirocin Kinasa como Imatinib, inhibidores de IGF, agentes moduladores de la apoptosis, inhibidores de proteosoma como Bortezomib, inhibidores de m-TOR como temsirolimus, agentes antiangiogénicos intravenosos (Talidomida y Bevacizumab) y orales (Sorafenib y Vandetanib), y inhibidores de metaloproteinasas de matriz como el Marismastat.

B- POLIQUIMIOTERAPIA.

Los esquemas de QT en combinación ofrecen en principio una mayor tasa de respuestas y de supervivencia, pero en general con una incidencia de toxicidad superior que la monoterapia.

En los pacientes con enfermedad QT sensible, la primera opción de tratamiento es la reintroducción del esquema utilizado en 1ª línea, que habitualmente será PE. En los que hayan sido tratados en 1ª línea con CAV, habitualmente por mal estado general, esta combinación también podrá ser reutilizada.

En caso de enfermedad QT resistente, las pautas de combinación más empleadas son CAV, VIP (Etopósido, Ifosfamida y Cisplatino), esquemas de QT intensiva como CODE (Cisplatino, Vincristina, Adriamicina y Etopósido), combinaciones de Irinotecan (se han ensayado distintos esquemas de Irinotecan con Etopósido, Ifosfamida y Cisplatino, en esquemas de 2 o 3 agentes) o combinaciones con Taxanos (se han utilizado varias pautas de combinación de 2 o 3 fármacos, de Paclitaxel con Cis o Carboplatino, Adriamicina, Ifosfamida y Gemcitabina).

RECOMENDACIONES.

En los pacientes con CMP en progresión o recaída al tratamiento inicial, la QT de 2ª línea puede mejorar la calidad de vida y la supervivencia global. En el contexto de enfermedad QT sensible, la primera opción de tratamiento es la reutilización del mismo esquema empleado en 1ª línea.

En el caso de enfermedad QT resistente, debería ofrecerse tratamiento en el seno de un ensayo o protocolo clínico. En caso contrario, la opción asistencial estándar es la administración de Topotecan como agente único. Pero si se desea un tratamiento más agresivo, con la intención de una mayor actividad, puede administrarse un esquema de combinación teniendo en consideración que debe esperarse una mayor incidencia de toxicidad que en la utilización de monoterapia.