

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Victor Amezcua¹, Javier Valdivia¹.

1.Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Autor de correspondencia: Victor Amezcua
Correo electrónico: euroncame@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma microcítico de pulmón representa el 20-30% de todos los cánceres de pulmón. En unas 2/3 partes se presenta como enfermedad diseminada (E D) y en 1/3 como enfermedad localizada (E L). La supervivencia media con tratamiento estándar es de 1-1'5 años en EL y de 8-12 meses en E D. La supervivencia a 2-3 años es de un 5-15% en E L y menor del 5% en E D. Salvo excepciones, hay que indicar tratamiento activo oncológico, dada la importante ganancia en supervivencia y en calidad de vida. Sin tratamiento, la supervivencia en E L es de 4-6 meses, y de 4-6 semanas en E D. Usamos el sistema de gradación Infectious Diseases Society of America para los niveles de recomendación (1)

ESTADIAJE

De acuerdo con el sistema del Grupo de Estudio del Cáncer de Pulmón de la Veterans Administration, estadificamos de forma práctica en dos grupos bien diferenciados: enfermedad limitada y enfermedad diseminada.

Enfermedad Limitada (E L): toda enfermedad que entra dentro de un campo de radioterapia "tolerable".

Enfermedad diseminada (E D): el resto. No obstante, se prefiere actualmente seguir las recomendaciones de la AJCC 8ª edición,

pu diéndose nombrar ambas.

T N M AJCC 8ª edición (2)

EL que comprende: TX N0 M0

- Oculto Tis N0 M0
 - 0 T1a N0 M0 IA1
 - T1b N0 M0 IA2
 - T1c N0 M0 IA3
 - T2a N0 M0 IB
 - T2b N0 M0 IIA
 - T1a–T2b N1 M0 IIB
 - T3 N0 M0 y T1a–T2b N2 M0 IIIA
 - T3 N1 M0, T4 N0/N1 M0 y T1a–T2b N3 M0 IIIB
 - T3–T4 N2 M0 y T3–T4 N3 M0 IIIC
- y EE que comprende:
- cualquier T cualquier N M1a/M1b IVA
 - cualquier T cualquier N M1c IVB

DIAGNÓSTICO

Se aconseja el diagnóstico histopatológico por biopsia sobre la PAAF.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Debería de realizarse usando la clasificación de la OMS (3). El CPCP es un TNE del pulmón que consiste en células pequeñas con citoplasma disperso, con bordes celulares poco definidos y cromatina nuclear granular fina, y nucléolo ausente y poco marcado. Las células son de forma redonda, oval o ovoideas y el área nuclear es prominente. La histología clásica se aprecia con Hematoxilina eosina (HyE) y puede ser

suficiente para la identificación en muestras de buena calidad, pero la inmunohistoquímica (IH) es a veces necesaria para la confirmación incluyendo sinaptofisina, cromogranina y NCAM, CD 56. El conteo mitótico es alto (al menos 10 mitosis/mm², con una media de 60 mitosis/mm². El índice proliferativo se evalúa con Ki 67 y antígeno is > 50% cercano al 100% en la mayoría de los casos.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN (4)

Hemograma y Bioquímica con LDH y Na.

Rx de Tórax.

TAC de Tórax y Abdomen superior.

PET (preferible)

RNM craneal

Resto de pruebas opcionales u orientadas por síntomas o signos.

TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD LIMITADA

El tratamiento básico es la quimioterapia. El régimen estándar es el Cisplatino-VP16. La combinación de cisplatino-VP16 es la más ampliamente utilizada dada la posibilidad de combinarla con radioterapia con menor morbilidad.

En el estadio I y IIA el tratamiento estándar es la cirugía seguida de tratamiento adyuvante con cisplatino y etopósido. En el estadio IIB-IIIC el tratamiento recomendado es la quimioterapia con cisplatino y etopósido concurrente con radioterapia torácica de forma precoz. La radioterapia torácica en la E L mejora los resultados de la quimioterapia sola, en términos de control local y de supervivencia global.

Varios estudios han demostrado que la utilización de la radioterapia precoz juntamente con la quimioterapia mejora los resultados en tasas de respuestas y de supervivencia a 2-4 años, con una toxicidad aceptable y manejable. La radioterapia craneal profiláctica ha demostrado indicación en pacientes con E L en remisión completa. Disminuye la

incidencia de metástasis cerebrales y probablemente la supervivencia. Esquema terapéutico para nuestro centro: (en negrita)

Cisplatino 100 mgr/m² IV día 1^o
VP16 120 mgr/m² IV días 1^o, 2^o, 3^o. X 1 ciclos
cada 21 días (1er ciclo)

Cisplatino 80 mgr/m² día 1^o
VP 16 100 mgr/m² IV días 1^o, 2^o, 3^o X 2 ciclos
cada 28 días, juntamente con la
1^a y la 5^a semana de RT (45 Gy) (2^o y 3er
ciclos)

no empleo de filgrastim en concurrencia

Cisplatino 100 mgr/m² IV día 1^o
VP 16 120 mgr/m² días IV 1^o, 2^o, 3^o. X 3
ciclos cada 21 días (4^o, 5^o y 6^o ciclos)

Radioterapia Craneal Profiláctica: tras el 6^o
ciclo de quimioterapia. En remisión completa.

NOTA: los días 2 y 3 de cada ciclo el
etopósido puede ser dado oral a dosis
bioequivalentes por conveniencia y comodidad
para el paciente (16) (habitualmente el doble
de la parenteral)

Se recomienda el empleo de factores en
estos esquemas salvo en la concurrencia.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

En la EE existen nuevos avances con la
inclusión de la inmunoterapia combinada con
platino etopósido seguida de mantenimiento
con Inmunoterapia durante un año,
constituyendo un nuevo estándar.

La combinación de quimioterapia e
inmunoterapia se considera ya el estándar de
la primera línea en la EE. En el estudio
randomizado fase III IMPOWER 133 trial [13],
403 pacientes con CPCP EE, se aleatorizaron
a recibir cuatro ciclos de carboplatino
etopósido y placebo frente a cuatro ciclos de
carboplatino etopósido y atezolizumab,
seguido de mantenimiento con atezolizumab
o placebo. Este estudio mostró un beneficio
significativo para el atezolizumab en mediana
de supervivencia global 12,3 meses frente a
10,3 meses. HR 0.70 (0.54–0.91, p=0.0069).

Una actualización en ESMO 2019 con una
mediana de seguimiento de 22,9 meses

demostró un incremento en la supervivencia global a 18 meses del 13% en el brazo de atezolizumab (34% vs 21%). La incidencia de toxicidad de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Otro estudio, CASPIAN fase III también evaluó el papel de otra inmunoterapia durvalumab

con cis /carboplatino etopósido en CPCP EE primera línea con mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global mediana: 13.0 vs 10,3 meses HR 0.73 (95% CI 0.59–0.91; p = 0.0047) para el brazo de durvalumab. La combinación de durvalumab con cis o carboplatino etopósido debería de considerarse un nuevo estándar en el CPCP EE. [14].

Entre los dos esquemas de inmunoterapia en combinación, si bien no están comparados se seguirán razones económicas para su elección, habiéndose establecido un acuerdo de financiación estatal de pago con resultados a favor de atezolizumab. La duración de la quimioterapia no excederá en el caso de la combinación con inmunoterapia de 4 ciclos. En el caso de no usar inmunoterapia en combinación, en general

completar de 4 a 6. En la segunda línea con enfermedad sensible, definida como aquella que permanece en remisión \geq 3 meses, el retratamiento con platino etopósido es de elección (15). Por comodidad para los pacientes se emplea el etopósido oral a dosis bioequivalentes (16) El topotecan (17) sigue siendo estándar en segunda línea. Los esquemas de Topotecan semanales son menos mielotóxicos, pero dada la mielo toxicidad de este fármaco en conjunto hay que balancear cuidadosamente su relación toxicidad beneficio siendo preferible otros esquemas como el empleo de CPT 11 (18 y 19), o lurbinectidina o la inmunoterapia.

La radioterapia de consolidación sobre el tórax podría individualizarse en la EE si existe una

RC por PET, en base a dos estudios fase III (20 y 21)

La irradiación profiláctica craneal en EE podría aplicarse igualmente si RC. (22) A continuación, exponemos los tratamientos recomendados para la EE. La quimioterapia debería administrarse en primera línea no más de 4 o 6 ciclos. Debe de incorporarse la inmunoterapia a la primera línea. Esquema terapéutico para nuestro centro (en negrita)

1L:

- Carboplatino AUC 5 día 1º IV, VP 16 120 mgr/m² IV días 1º, 2º, 3º + Atezolizumab 1200 mg IV día 1 X 4 ciclos cada 21 días seguido de Atezolizumab 1200 mg IV cada 3 semanas durante 1 año. (de elección) (IA) o Carboplatino AUC 5-6 IV día 1º, VP 16 80-100 mgr/m² días 1º, 2º, 3º + Durvalumab 1500 mg IV día 1 cada 21 días X 4 ciclos seguido de Durvalumab 1500 mg IV cada 4 semanas durante 1 año.

Carboplatino AUC 5-6 mg/m² IV día 1º VP 16 100 mgr/m² IV días 1º, 2º, 3º X 4- 6 ciclos o en casos seleccionados empleo de cisplatino que no es una prioridad:

Cisplatino 75 mgr/m² IV día 1º Vp16 100 mgr/m² días 1º, 2º, 3º. X 4- 6 ciclos o cisplatino 25 mg/m² IV días 1 a 3 y etopósido 100 mg/m² IV días 1 a 3 cada 21 días.

NOTA: los días 2 y 3 de cada ciclo el etopósido puede ser dado oral a dosis bioequivalentes por conveniencia y comodidad para el paciente (16) (habitualmente el doble de la parenteral).

Se recomienda el empleo de factores en estos esquemas.

Radioterapia torácica (en caso de RC) individualizar.

Radioterapia cerebral profiláctica (en caso de RC) individualizar.

2L:

Regímenes en la recaída: PLATINO SENSIBLE (\geq 3 meses) Ensayo clínico o retratamiento con platino etopósido

(18), preferiblemente carboplatino (ver 1L) PLATINO RESISTENTE (< 3 meses) Ensayo

clínico o:
 Carboplatino AUC 4-5 IV e irinotecan 50 mg/m² IV días 1, 8, 15 cada 28 días.
 Cisplatino 60 mg/m² IV día 1 e irinotecan 60 mg/m² IV días 1, 8, 15 cada 28 días
 Cisplatino 30 mg/m² IV días 1, 8 e irinotecan 65 mg/m² IV días 1 y 8 cada 21 días
 Topotecan IV 1,5 mg/m² IV días 1-5 cada 21-28 días (empleo de factores) (IB)
 o Topotecan IV 3 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días (empleo de factores)
 Epirubicina 100 mg/m² IV y cisplatino 100 mg/m² IV día 1 cada 21 días
 Ciclofosfamida vincristina y doxorubicina (CAV) (II, B)

3L o posteriores
 Sucesivas líneas, valorando estado general, toxicidades y beneficio obtenido.
 Otras opciones (II, C)
 CPT 11 monoterapia CPT 11 150 mg /m² IV x 1 cada 14 días.
 Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8 y 15 cada 28 días.
 Vinorelbina 25- 30 (en siguientes ciclos si buena tolerancia) mg/m² IV días 1 y 8 cada 21 días, (ver equivalencias orales en protocolo no microcítico y obviar análisis seriados en dosis b si no existe mielotoxicidad inicial)
 Gemcitabina 800-1000 mg/m² IV días 1 y 8 cada 21 días (ver protocolo no microcítico)
 Lurbinectedin
 Docetaxel
 Irinotecan
 Temozolomida
 Nivolumab ± ipilimumab
 Pembrolizumab

REFERENCIAS

1 Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2016. p. 1–1024.
 2 Khan AR, Khan S, Zimmerman V, et al. Quality and strength of evidence of the infectious diseases Society of America Clinical Practice

Guidelines. Clin Infect Dis. 2010;51(10):1147–56
 3 Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
 4. Recomendaciones clínicas mínimas de la ESMO para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer microcítico de pulmón. Grupo de Trabajo de directrices de la ESMO. Annals of Oncology (edición española). 10: 1304-1305. 2001.
 5 .Pignon JP, Arriagada R, Idhe DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med. 327: 1618-24. 1992.
 6. 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. J Clin Oncol. 11(2): 336-344. 1993.
 7. Takada M, Fukuoka M, Furuse K, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage smallcell lung cancer: preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group. Proceedings ASCO. 15: A-1103, 372. 1996.
 8 .Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. J Clin Oncol. 14 (3): 806-813. 1996.
 9 . McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cel lung carcinoma: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 8(5): 892-898.1990.
 10. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patient with small-cell lung cancer in complete

- remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 341: 476-484. 1999.
11. Turrisi AT, Glover DJ. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small-cell lung cancer limited disease. *Inter J Radiat Oncol Bio Phys.* 19(6):1473-79.1990.
12. Turrisi AT, 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.
13. Horn L, Mansfeld AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-9
- 14 Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in frst-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:1929-39
- 15 Gong J, Salgia R. Managing patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Oncol Pract.* 2018;14:359-66. 33.
- 16 Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial: Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet.* 1996;348:563-6.
- 17 Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin-etoposide versus topotecan as secondline treatment for sensitive relapsed small-cell lung cancer: phase 3 trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(Suppl):S246.
- 18 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.* 2002;346:85-91. 24.
- 19 Liu ZL, Wang B, Liu JZ, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2018;14 (Suppl):S1076-83. 25.
- 20 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:36-42.
21. Palma DA, Warner A, Louie AV, et al. Thoracic radiotherapy for extensive stage smallcell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2016;17:239-44
- 22 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:664-72
- 23 Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3740-8. 23.
- 24 Artal-Cortés A, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, et al. Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2004;6:175-83
- 25 Paz-Ares L, Trigo JM, Besse B, et al. Efcacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl) (abstr 8605). 34.
- 26 Reck M, Vicente D, Ciuleanu T, et al. Efcacy and safety of nivolumab monotherapy versus chemotherapy in recurrent small cell lung cancer: results from CheckMate 331. *Ann Oncol* 2018;29(Supp 10) (abs LBA5). 36.
- 27 Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer.* 2019;19:289-97. 37