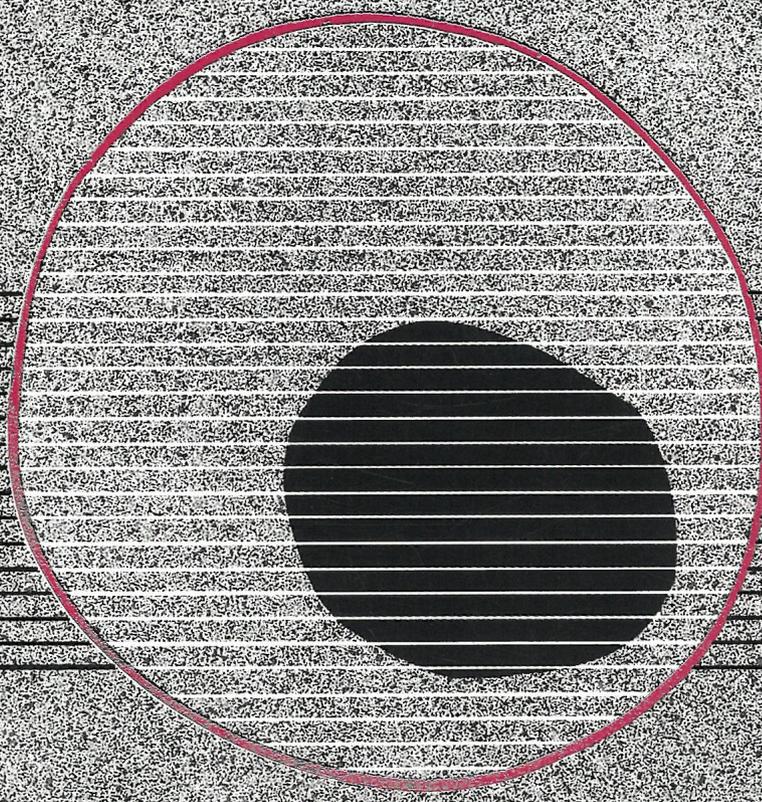


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PULMÓN (III)

VOL. 23, NUM. 6, 2009



ARAN

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2009. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 23

NÚM. 6

Patología y biología molecular en cáncer de pulmón J. J. Gómez-Román	205
Estadificación del cáncer de pulmón J. A. Macías, M. Zafra	215
Terapias biológicas en cáncer de pulmón L. Iglesias Docampo, I. Ghanem Cañete, B. Homet Moreno, J. M. Sánchez Torres	225
Tratamiento médico del carcinoma microcítico de pulmón. Carcinoma microcítico de pulmón M. Dómine, J. A. López-Vilariño, N. Ramírez, R. Fuentes, F. Lobo	237

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 23

No. 6

Molecular pathology in lung cancer J. J. Gómez-Román	205
Lung cancer staging J. A. Macías, M. Zafra	215
Target therapy in non-small cell lung cancer L. Iglesias Docampo, I. Ghanem Cañete, B. Homet Moreno, J. M. Sánchez Torres	225
Medical treatment of small cell lung cancer M. Dómine, J. A. López-Vilariño, N. Ramírez, R. Fuentes, F. Lobo	237

Patología y biología molecular en cáncer de pulmón

J. J. GÓMEZ-ROMÁN

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud. Santander

RESUMEN

El manejo de los pacientes con carcinomas de pulmón está variando de manera drástica gracias a la aparición de nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes a la quimioterapia clásica. Sin embargo, la aplicación de estos fármacos debe ir precedida de un estudio morfológico y molecular exhaustivo, que estratifique a los pacientes de acuerdo a un diagnóstico histológico preciso y a unas características moleculares predictivas de respuesta. Es preciso difundir entre los profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento la idea de un equipo multidisciplinar donde el patólogo conozca el alcance de sus diagnósticos y el oncólogo conozca las limitaciones del análisis morfológico o molecular y ambos compartan inquietudes como la creación y mantenimiento de biobancos. Sólo con un apoyo decidido y mutuo podrán ser realidad los tratamientos a la carta.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de pulmón. Histología. EGFR. Angiogénesis. Biobanco.

ABSTRACT

The management of lung carcinoma patients is now changing from classic chemotherapy alone to a new world of drugs based in molecular targets. However, these new treatments must be preceded of an exhaustive histologic analysis as well as molecular studies that can stratify patients according to that histologic diagnosis and the predictive response molecular characteristics.

It is necessary to create multidisciplinary teams where everyone can make their job, pathologist must know what his diagnosis suppose for the patient in the sense of treatment, and the oncologist must also know the limits of histology and molecular tests. Both of them must go in the same way sharing creation and sustaining of Biobanks. Taylor made treatments will only be possible with a mutual and coordinated work of these multidisciplinary teams.

KEY WORDS: Lung carcinoma. Histology. EGFR. Angiogenesis. Biobanks.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad heterogénea en muchos aspectos, entre los cuales está el tipo celular implicado, las diferentes alteraciones genéticas que lo provocan o su diferente comportamiento clínico, incluso entre casos similares desde el punto de vista morfológico y que son diagnosticados en la misma etapa clínico patológica. Uno de los retos principales en el estudio y en el trata-

miento del cáncer es la resolución de la heterogeneidad que existe tanto entre diferentes tumores como dentro de un solo tumor e intentar ofrecer mejores clasificaciones que estratifiquen a los pacientes de acuerdo con parámetros pronósticos, predictivos y terapéuticos, es decir lo que ha sido llamado el tratamiento "a la carta". La eclosión de la tecnología molecular y de la microinformática ha hecho albergar grandes esperanzas en este sentido; sin embargo, a pesar de todo ello no debería-

mos dejar de lado el sentido común y una aproximación racional y coste-efectiva al problema del diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico en la asistencia diaria.

A partir de un simple examen de microscopía óptica convencional, que es el aplicado de forma rutinaria en todos los hospitales del mundo, se puede llegar a un grado de fiabilidad diagnóstica muy elevado a un precio muy asequible, con la dedicación de los especialistas en Anatomía Patológica. Así, obtenemos con la simple técnica del examen macroscópico, la inclusión en parafina y una tinción de rutina como la hematoxilina eosina, parámetros como el diagnóstico histológico (tipo tumoral), grado de diferenciación, estadio de extensión local de la enfermedad y a distancia mediante el examen de los ganglios linfáticos incluidos en la pieza quirúrgica. A partir de aquí será cuando debamos aplicar las nuevas tecnologías a nuestro alcance, disponer de biobancos y un espectro de técnicas moleculares que pueden abarcar desde el análisis más sencillo de inmunohistoquímica o hibridación *in situ* fluorescente hasta la técnica más compleja basada en *microarrays* o plataformas de flúida o proteómica, pero siempre de manera individualizada. Si utilizamos indiscriminadamente estas técnicas sin una clara indicación morfológica y clínica estaremos incrementando exponencialmente el coste por paciente sin obtener un beneficio claro para él ni para el sistema sanitario.

Me atrevería a decir que toda técnica dirigida al diagnóstico del cáncer que no utilice una base morfológica de discriminación inicial adolecerá de la fiabilidad que este proporciona. No perdamos de vista por tanto que antes de realizar cualquier tipo de técnica sofisticada molecular en el ámbito asistencial se precisa un enfoque racional que permita primero ofrecer un diagnóstico seguro, rápido y económico para proporcionar posteriormente otros datos pronósticos y predictivos que tendrán grandes implicaciones terapéuticas.

En esta revisión me centraré en el valor del diagnóstico histológico certero como elemento fundamental para el tratamiento, así como en diferentes alteraciones moleculares, sobre todo las que pudieran tener hoy una implicación directa en la terapéutica.

EL VALOR DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte oncológica en países occidentales. A efectos terapéuticos, histológicos y de comportamiento biológico, los tumores epiteliales malignos pulmonares han sido clasificados clásicamente en dos grandes grupos. Carcinomas de células pequeñas o microcíticos (15-25%) y carcinomas no microcíticos (75-85% del total), que incluyen principalmente al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Es en este último grupo, donde a pesar de una franca mejora en los procedimientos diagnósticos y de mejores tratamientos, gran número de ellos son todavía diagnosticados en etapas avanzadas y su supervivencia no ha cambiado de forma significativa en los últimos 20 años.

Hasta hace muy poco tiempo, la subclasificación morfológica del carcinoma no microcítico no había demostrado consecuencias desde el punto de vista pronóstico o terapéutico (1) con lo que era y es práctica habitual de muchos médicos el clasificar las biopsias como carcinomas no microcíticos sin preocuparse excesivamente por buscar estigmas de diferenciación escamosa o glandular.

Este hecho llama la atención porque realmente, parece difícil de explicar que algo que se ha demostrado eficaz en prácticamente toda la economía como es la clasificación histológica de las neoplasias no tuviera su interés en el caso de los carcinomas no microcíticos de pulmón. De hecho, los tipos morfológicos tienen diferentes orígenes embriológicos y nacen en compartimentos anatómicos bien diferenciados. Por tanto, en buena lógica estas características deberían manifestarse en forma de activación o defectos en rutas moleculares, transporte de drogas o metabolismo celular diferentes (2).

Sin embargo, la situación ha cambiado de manera drástica a la luz de datos actuales que revelan un beneficio de determinados regímenes de quimioterapia sólo cuando son aplicados frente a estirpes histológicas específicas (3).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO

Como ya he comentado, los tres tipos histológicos del carcinoma no microcítico pulmonar tal y como los describe la OMS son el carcinoma escamoso o epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes (4).

El *carcinoma epidermoide o de células escamosas*, ha sido considerado clásicamente como el más frecuente, aunque esta situación ha cambiado a favor del adenocarcinoma debido a múltiples causas relacionadas con el hábito tabáquico (menor concentración de alquitrán y la aparición de filtro en los cigarrillos entre otros factores). En los casos donde se encuentra bien diferenciado y aparecen áreas de queratinización, puentes intercelulares y perlas córneas en el análisis histológico (4) el diagnóstico no suele presentar problemas. Sin embargo, existen casos donde resulta difícil, si no imposible demostrar fenómenos de queratinización sobre todo en biopsias pequeñas, muchas veces artefactadas, obtenidas por broncoscopia. Por otro lado, existen variantes morfológicas como el carcinoma epidermoide de células claras o el acantolítico que es preciso conocer y que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, el carcinoma epidermoide es negativo para las citoqueratinas 7 y 20 y positivo frente a las citoqueratinas 5/6, con negatividad para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) y positividad nuclear para la proteína de ciclo celular p63.

El *adenocarcinoma* es un grupo tumoral más heterogéneo que incluye desde las neoplasias periféricas de origen en las áreas más distales del parénquima pulmonar hasta los tumores más centrales de origen en células de revestimiento de la vía aérea. La característica mor-

fológica más relevante es la formación de estructuras tubulares o glandulares y/o la presencia de material de secreción sobre todo en las formas más sólidas peor diferenciadas (4). Los adenocarcinomas pulmonares suelen ser tumores heterogéneos desde el punto de vista arquitectural y así las áreas centrales suelen ser de patrón sólido, las intermedias de patrón papilar y las periféricas muestran un crecimiento bronquioloalveolar. Esta heterogeneidad suele permitir el diagnóstico diferencial con neoplasias metastásicas que muestran un patrón arquitectural homogéneo. El crecimiento bronquioloalveolar no es privativo de los tumores pulmonares primarios ya que existen casos metastásicos que adoptan dicho patrón.

Es preciso recalcar que el carcinoma bronquioloalveolar propiamente dicho es un tipo específico tumoral que se caracteriza por presentar un tipo de crecimiento no destructivo a lo largo de los septos alveolares y que puede ser de tipo mucinoso o no mucinoso (4). Nunca muestra extensión extrapulmonar y por ello es susceptible de tratamiento mediante trasplante pulmonar bilateral sin que exista riesgo de extensión fuera del injerto (5). Esto es radicalmente diferente del adenocarcinoma convencional que puede mostrar un patrón de crecimiento bronquioloalveolar prominente. En el momento que un tumor se diagnostica como adenocarcinoma se pone de manifiesto que existe un crecimiento infiltrativo y una posible afectación metastásica. Si se considera de esta manera restrictiva, el carcinoma bronquioloalveolar es un tumor muy poco frecuente y de un comportamiento claramente diferente al adenocarcinoma convencional.

El patrón inmunohistoquímico básico del adenocarcinoma es el de positividad para citoqueratina 7 y negatividad para la citoqueratina 20 con positividad asimismo nuclear para el Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1).

Por último, el *carcinoma de células grandes*, es el subtipo menos frecuente. Lo consideramos como una neoplasia altamente indiferenciada que no permite su clasificación como un adenocarcinoma o un carcinoma escamoso. En casos donde únicamente se dispone de biopsias parciales (mediastinoscopias o broncoscopias) pueden existir discrepancias cuando se evalúa la totalidad de la masa tumoral ya que es posible que aparezcan estigmas de cualquiera de los otros tipos de manera focal que permitan su clasificación. Sin embargo, no todos los tumores que se encuadran dentro de este epígrafe muestran criterios diagnósticos morfológicos mal definidos. Es el caso de los carcinomas pleomórficos, que incluyen a su vez cuatro categorías, como son el carcinoma sarcomatoide, el carcinoma de células gigantes, el carcinosarcoma y el carcinoma fusocelular, cada uno con sus características morfológicas distintivas. El carcinoma semejante a linfopitelioma y otros tumores asociados a virus de Epstein-Barr (6) El carcinoma basaloide, a pesar de poder mostrar zonas de diferenciación escamosa focal debe ser considerado como una variante del carcinoma de células grandes y por último el carcinoma neuroendocrino de células grandes (4).

A pesar de que los criterios diagnósticos están bien establecidos, existen una serie de retos que se plantean en el análisis anatomopatológico y que el oncólogo debe conocer para no malinterpretar los hallazgos de las biopsias. Estos son: el *tamaño de la muestra de biopsia*, que debido a los problemas inherentes al procedimiento de la broncoscopia es limitado. Ese pequeño tamaño implica además que se deba aprovechar de una manera racional el tejido, indicando únicamente las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares que van a resultar de ayuda al paciente. El equilibrio entre investigación y asistencia en biopsias de pequeño tamaño debe favorecer siempre la asistencia, evitando fragmentar la muestra para diferentes laboratorios en detrimento de lo necesario para establecer un diagnóstico histológico que como hemos visto es imprescindible para pautar el tratamiento oncológico. Como comentaré en otro apartado del texto, el almacenamiento, proceso y utilización del material tisular debe estar en manos del especialista en Anatomía Patológica para evitar situaciones de conflicto y garantizar además la calidad de los proyectos de investigación tanto básica como clínica.

La *heterogeneidad tumoral* es algo propio de la patología neoplásica, con lo que siempre deberemos interpretar los hallazgos de una biopsia al albur de la correlación con los hallazgos clínicos. En el caso de discrepancia si es necesario estará indicada una segunda biopsia o una reinterpretación del caso.

Los *criterios morfológicos para subclasificar el carcinoma no microcítico* no son siempre fáciles de aplicar y requieren una experiencia considerable al contrario de lo que se pensaba antiguamente. Es labor del patólogo conocer el alcance de sus diagnósticos en cuanto a consecuencias terapéuticas y labor del oncólogo proporcionar al patólogo información en el universo cambiante de las indicaciones y de los nuevos fármacos.

Se requiere llegar a un *consenso en lo referente a la estandarización de los test de genética molecular* en el carcinoma no microcítico pulmonar con el establecimiento de controles de calidad tanto externos como internos en cada laboratorio. Las sociedades de especialistas deberían proporcionar un soporte para estos controles y emitir acreditaciones a los laboratorios y unidades clínicas preparadas para la realización de estas técnicas. Los informes anatomopatológicos y moleculares deberían asimismo estar estandarizados, conteniendo una serie de datos fundamentales como el tipo de técnica utilizada, el nombre comercial del kit, el lote, el tipo de alteración molecular detectada, la sensibilidad de la técnica, el material de partida (congelado o parafina, tumor primario o metastásico), el resultado y todos los datos necesarios para cumplir con la trazabilidad de la técnica. Por supuesto, la integración de los servicios en unidades con acreditación de calidad (ISO, EFQM) debería ser la norma.

Diferentes autores han expuesto ya cómo debería ser el *algoritmo de actuación* en el carcinoma de pulmón. Todos ellos comienzan con la biopsia y el diagnóstico histológico, dejando la puerta abierta a la utilización de pruebas menos invasivas como es la punción aspiración con aguja fina. Una vez alcanzado el diagnóstico morfo-

lógico, deberíamos establecer el perfil molecular en todo lo referente a resistencia a fármacos y predicción de respuesta al arsenal disponible. Con todos estos datos, integrados con el estado clínico del paciente y el estudio de extensión se llegaría a la selección del tratamiento adecuado e individualizado (7).

QUIMIOTERAPIA FRENTE A HISTOLOGÍAS ESPECÍFICAS

Durante muchos años, los ensayos clínicos y la evaluación de las nuevas drogas dirigidas al tratamiento del carcinoma de pulmón, han desestimado el diagnóstico histológico como punto de corte a tener en cuenta. La mayor parte comparaba diferentes combinaciones basadas en platino hasta mediados de los años 90.

Sin embargo, la revisión de todos los datos de diferentes ensayos clínicos donde se utilizaban dichas combinaciones han apuntado posteriormente a que los pacientes con el diagnóstico de adenocarcinoma mostraban una mayor tasa de respuesta con las pautas que no usaban platino, en contraposición a los pacientes con tumores con morfología diferente al adenocarcinoma que respondían mejor al platino (8). Más recientemente, han aparecido regímenes basados en pemetrexed en primera y segunda línea pero sólo para aquellos pacientes con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma o carcinoma de células grandes (es decir, no escamosos) (9,10).

Otros ensayos han demostrado asociación de la estirpe histológica con respuesta a otros fármacos como la histología diferente de escamoso con respuesta a paclitaxel (11) y existen metaanálisis donde estos ensayos han sido recogidos cuidadosamente concluyendo que la evidencia sugiere que la histología puede ser pronóstica o predictiva (2).

Estos datos indican que el diagnóstico anatomopatológico certero vuelve a recuperar un papel relevante como factor determinante a la hora de considerar el régimen de quimioterapia convencional óptimo para cada paciente, es decir, se trata de un factor predictivo. Falta por determinar la posible importancia como factor pronóstico ya que hasta ahora la mayor parte de ensayos clínicos habían ignorado este parámetro y no disponemos de datos aunque parece existir una cierta tendencia a que los pacientes con carcinomas escamosos muestran una peor supervivencia que el resto (3).

NUEVAS DIANAS Y CARCINOMA DE PULMÓN

INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD TIROSIN-KINASA

Todas las células en general y las neoplásicas en particular son dependientes de factores de crecimiento extracelulares y de receptores citoplasmáticos con los que interactúan. La diferencia entre las células normales y las neoplásicas es que las tumorales se hacen "dependientes" de tipos específicos de receptores y no son capaces de contrarrestar la actividad desencadenada por su activación. Existen tres grandes clases de receptores

de superficie celular según su estructura molecular, los canales iónicos unidos a ligando; los receptores unidos a proteínas G heterotriméricas y los receptores unidos a moléculas con actividad protein-quinasas (12).

La mayor parte de los factores de crecimiento ejercen sus efectos a través de unión a receptores con actividad tirosin-quinasa intrínseca. Estos receptores constan de un dominio extracelular de unión a ligando que proporciona la especificidad de unión, un segmento transmembrana que tiene una función de anclaje a la membrana citoplasmática, un dominio tirosin quinasa intracelular encargado de transmitir la señal de activación y otro dominio carboxiterminal con muchos lugares susceptibles de ser fosforilados y por tanto parece ser que podría modular la actividad kinasa catalítica.

La unión del factor de crecimiento a su receptor implica una internalización de la estructura activada en los endosomas en menos de una hora. En los endosomas el bajo pH hace que se libere el ligando y se transporte el receptor a los lisosomas donde es catabolizado, aunque existe un proceso de reciclaje de los receptores hacia la membrana citoplasmática. El tiempo necesario para la degradación de un receptor es menor de 4 horas, así que para mantener una estimulación continuada de los receptores durante más que unas pocas horas es preciso la síntesis de nuevas moléculas de receptores, algo que permite una de las alteraciones más frecuentes en la patología molecular como es la sobreexpresión génica en el caso de Her2neu o EGFR.

Excepto el receptor del *Insulin Growth Factor* (IGF) que es un homodímero, el resto de receptores precisa para activarse la unión con el ligando que induce la heterodimerización (unión con otras moléculas) y la activación de los dominios intracitoplasmáticos con actividad tirosin-quinasa que a su vez desencadenarán una fosforilación de intermediarios de la ruta molecular implicada en la señal. Las moléculas citoplasmáticas que median estas respuestas son los conocidos como segundos mensajeros. Otra diferencia fundamental entre las células neoplásicas y las normales es que los genes que codifican estos receptores están generalmente mutados en una forma tal que los hace constitucionalmente activos sin necesidad de unión a un ligando para ser activados.

El *Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico* (EGFR) regula varios procesos celulares fundamentales como son la proliferación, angiogénesis o invasividad y se encuentra sobreexpresado en un porcentaje variable de carcinomas pulmonares que oscila según la zona geográfica de origen entre un 5% en Europa y un 32% en el este asiático (13). Su importancia radica en el hecho de que actualmente existen varias pautas que usan fármacos inhibidores de la actividad tirosin-quinasa específica de EGFR como Gefitinib, Erlotinib o anticuerpos frente a la porción externa de EGFR como Cetuximab para tratar a los pacientes con cáncer de pulmón en los casos en los que existe una alteración molecular detectable en EGFR.

Existe una discrepancia entre los diferentes métodos para la detección del EGFR. Inicialmente se encontró que una proporción variable de carcinomas pulmonares

sobreexpresaban la proteína EGFR por métodos inmunohistoquímicos. Poco tiempo después se comprobó que era posible detectar una sobreexpresión del gen de EGFR por medio de FISH de manera similar a lo que se practicaba en el cáncer de mama con el oncogén Her2neu (14) (Fig. 1). Sin embargo, la correlación con la respuesta a los nuevos fármacos inhibidores de la actividad tirosin-kinasa era cuando menos discutible. Posteriormente varios grupos de investigadores hallaron que existían diferentes mutaciones en el gen EGFR que podían ser detectadas y que parecían tener una mejor correlación con la respuesta (15).

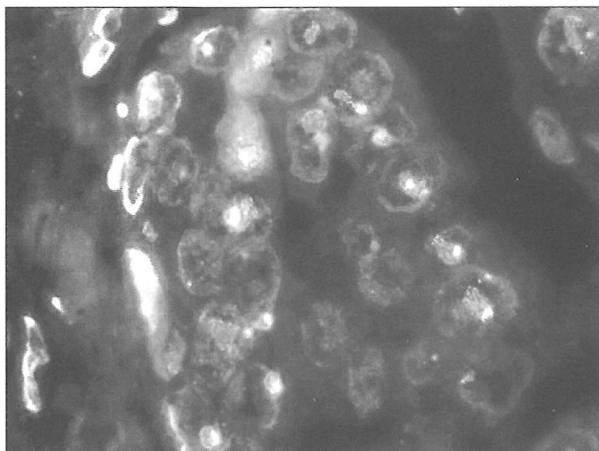


Fig. 1. Técnica de hibridación *in situ* fluorescente frente a EGFR mostrando sobreexpresión.

Debido a todos estos datos, se ha discutido mucho tiempo acerca de la técnica ideal que resulta predictiva para estos pacientes, la expresión de la proteína por métodos inmunohistoquímicos, la sobreexpresión génica por medio de FISH o el análisis de mutaciones. La conclusión parece ser que el análisis de la secuencia del EGFR es un marcador más racional, para la respuesta clínica a los inhibidores de la actividad tirosin-kinasa, que el número de copias génicas, ya que por un lado, existen mutaciones que no aumentan las copias del gen con lo que no serían detectables por métodos de FISH; las mutaciones sin amplificación se asocian intensamente a la respuesta clínica a los fármacos inhibidores; y en definitiva, son las mutaciones y no las amplificaciones, las que se relacionan con un favorable devenir clínico.

En lo que sí coinciden los estudios es en que las mutaciones ocurren más frecuentemente en adenocarcinomas de mujeres no fumadoras con patrón de crecimiento bronquioloalveolar prominente y se asocian con una elevada sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la actividad tirosin-kinasa (16-18). Por otro lado, estas mutaciones también parecen comportarse como factor pronóstico ya que se asocian con mejor supervivencia (19).

En cuanto al mecanismo molecular, más del 80% de las mutaciones del EGFR que confieren eficacia tera-

péutica a los inhibidores de la actividad tirosin-kinasa se ven restringidas fundamentalmente a dos exones, al exón 19 que sufre en un 50% de los casos mutaciones en forma de delección; y al exón 21, que muestra en un 40% mutaciones puntuales. Resulta interesante destacar que las mutaciones descritas del gen EGFR son mutuamente excluyentes con las de KRAS, BRAF y Her2.

Sin embargo, no todo son buenas noticias, ya que la gran mayoría de los pacientes con una respuesta inicial a erlotinib y gefitinib suelen recaer. Estudios recientes han identificado mutaciones en el exón 20 (T790M) en los tumores de pacientes que presentaron una recidiva, fueron tratados con inhibidores reversibles estándar y desarrollaron resistencia (20).

Existen sin embargo, otros métodos que usa la célula neoplásica para adquirir resistencia al tratamiento con fármacos específicos de la diana molecular EGFR como la amplificación del oncogén met (21-23), activación de otros receptores con actividad TK como el Receptor del Factor de crecimiento semejante a insulina (ILGFR1) (24) o las mutaciones del oncogén KRAS (25) al igual que ocurre en el adenocarcinoma de colon.

El dato fundamental a tener en cuenta de nuevo es que es necesaria una adecuada clasificación histológica de los tumores ya que parece que sólo los adenocarcinomas son subsidiarios de obtener beneficio con este tipo de tratamientos y, en concreto, resulta importante la distinción entre adenocarcinoma convencional y carcinoma bronquioloalveolar.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

¿Qué es lo que hace diferente a un vaso sanguíneo normal, de uno neoformado? ¿Y a un vaso sanguíneo neoformado en el seno de una proliferación neoplásica maligna de otro proliferado en un tejido reactivo? Y esas diferencias ¿son patentes desde el punto de vista morfológico, biológico o funcional?

Quizá estas dos últimas cuestiones, las que afectan a las diferencias entre una estructura vascular proliferada dentro de un tejido reactivo y otra asociada a un tumor maligno, sean la más interesante de analizar.

Desde el punto de vista morfológico son similares, constan de vasos de diferentes calibres, ramificados con células endoteliales prominentes (Fig. 2) y mayor o menor riqueza en células periciticas. Esta similitud morfológica podría plantear asimismo una igualdad funcional, siendo la permeabilidad una de las razones fundamentales de su existencia, bien para proporcionar nutrientes y oxígeno en el caso de la proliferación neoplásica o bien para permitir el aporte de sustancias destinadas a la cicatrización en el caso de un tejido de granulación.

Sin embargo, esta similitud morfológica puede hacernos interpretar erróneamente que las rutas moleculares implicadas son las mismas, y que se limitan a factores de proliferación celular que en este caso afectan a un tipo especial de célula como es la endotelial. Es conveniente por tanto analizar desde el punto de vista molecular los fenómenos que conducen a una célula endote-

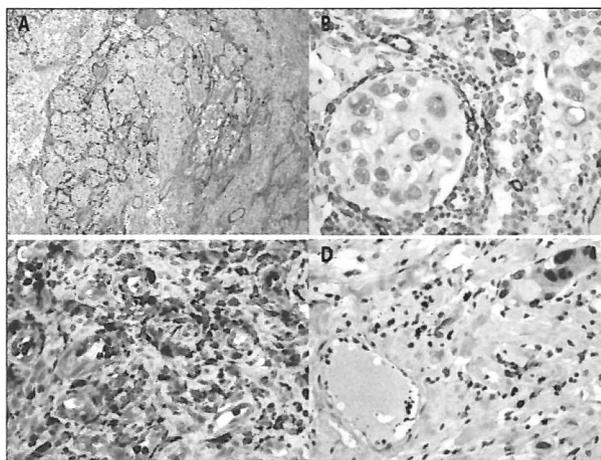


Fig. 2. Vasos sanguíneos en carcinoma de pulmón. Imagen panorámica mostrando gran riqueza en vasos neoformados (CD31. Aumentos originales 10x). A. Mayor detalle mostrando cómo la trama vascular neoformada rodea los nidos neoplásicos (CD31. Aumentos originales 100x). B. Técnica para demostrar los pericitos (Factor XIIIa) en tejido no neoplásico en vasos. C. Y en vasos neoformados en tejido neoplásico. D. La positividad son las zonas más oscuras. Nótese cómo las células periciticas son mucho menos prominentes en vasos asociados a tejidos neoplásicos.

lial a sufrir un proceso de remodelado que conocemos como angiogénesis.

Este proceso de proliferación vascular o angiogénesis, es bien conocido e históricamente se ha considerado el así llamado Factor de angiogénesis tumoral (TAF) descrito por Folkman en 1974 como principal responsable. Dicho factor angiogénico sería el responsable de alterar selectivamente las características que poseen en condiciones normales las células endoteliales y estructuras asociadas.

Sin embargo, este proceso de angiogénesis no es tan sencillo como puede parecer y requiere múltiples pasos moleculares para ser exitoso. Estos pasos son fundamentalmente: invasión del estroma, proliferación, migración, supervivencia y diferenciación.

Así, del factor único de angiogénesis tumoral inicial se ha pasado a una lista ampliada de factores tanto proangiogénicos como antiangiogénicos con diferentes funciones cada uno de ellos que complica este proceso (Tabla I).

Es muy importante considerar que es necesario un balance entre ambos tipos de factores y el tener en cuenta que las funciones de las diferentes moléculas no son estancas. En realidad, el factor de crecimiento fibroblástico b (FGFb) es el mitógeno más potente para las células endoteliales y el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se comporta como un factor de permeabilidad vascular. De hecho, induce un aumento de permeabilidad 50.000 veces mayor que el inducido por histamina. Probablemente, la actividad de los fármacos antiangiogénicos esté relacionada entre otras con esta función de aumento de la permeabilidad que si es inhibida puede producir una falta de nutrientes y de oxígeno similar a la producida por la ausencia de vasos. Por otro

TABLA I

FACTORES PRO Y ANTIANGIOGÉNICOS	
Factores proangiogénicos	Factores antiangiogénicos
aFGF (FGF1)	Angiopietina 2 (en ausencia de VEGF)
Angiogenina	Angiostatina
bFGF (FGF2), FGF3, FGF4	Antitrombina 3
Factor de crecimiento de los hepatocitos	Endostatina
IL8	Fragmento de factor plaquetario 4
Factor de crecimiento placentario	Interferón α/β
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Proteína inducible por interferón 10
Pleiotropina	Maspina
Proliferina	Meth1/Meth2
Timidina fosforilasa	Fragmento de prolactina
TGF α TGF β	Trombospondina 1 y 2
TNF α	Inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	Vasostatina
Eritropoyetina	

lado, VEGF actúa asimismo como un factor de supervivencia endotelial interaccionando con las rutas de Bcl2, A1, Akt, IAP con lo que se puede deducir que la inhibición de VEGF da lugar a apoptosis de células endoteliales.

Otro aspecto en el que encontramos una utilidad a la relación morfología/función es en la presencia de células asociadas a las endoteliales como son los pericitos. En condiciones normales, los pericitos se comportan como factores estabilizantes de los endotelios. Examinando preparaciones de tejidos normales, podemos observar como los pericitos son abundantes en el tejido no neoplásico donde ejercen un valor protector sobre la apoptosis de las células endoteliales. Sin embargo, cuando la célula endotelial se separa del pericito, esta desarrolla apoptosis. En el tejido neoplásico los pericitos son menos comunes y no ejercen ese efecto protector (Fig. 2), y esta es la razón por la que los agentes antiangiogénicos tienen un efecto selectivo sobre los vasos sanguíneos tumorales.

Los factores angiogénicos han sido explorados en pacientes con cáncer de pulmón, donde se han encontrado datos reveladores como que los niveles de VEGF en las células epiteliales bronquiales de pacientes fumadores aumentan conforme el grado de displasia alcanza el alto grado (26) o que existen factores asociados con la angiogénesis tumoral que correlacionan con el pronóstico de estos pacientes (27-29), incluso los niveles de VEGF en sangre periférica funcionan como factor predictivo de respuesta a los inhibidores específicos de VEGF. El VEGF ha sido validado por la FDA como diana terapéutica para el anticuerpo monoclonal Bevacizumab en combinación con quimioterapia estándar (30)

y posteriormente han sido sintetizadas pequeñas moléculas como el sunitinib o el sorafenib con acción asimétrica frente a VEGF.

Sin embargo, el contexto apropiado para el uso de agentes anti-angiogénicos debe ser claramente definido, sobre todo basado en algunos datos de seguridad que requieren individualización de los tratamientos (31). De hecho, Bevacizumab está contraindicado en pacientes con morfología de carcinoma epidermoide debido a la elevada incidencia de hemoptisis severa que aparece hasta en un 31% de los pacientes con dicha histología (32), y aunque no está claro aún el mecanismo patogénico, esos mismos problemas de seguridad han aparecido a la hora de tratar los carcinomas epidermoides con pequeñas moléculas inhibitoras de la angiogénesis como el Sunitinib (33).

Por otro lado, parecen existir interrelaciones entre EGFR y VEGF y existen comunicaciones donde los casos de resistencia al bloqueo de EGFR cursan con sobreexpresión de VEGF (34). Así pues parece sensato intentar la inhibición de ambas rutas moleculares y de hecho así se está intentando en algún ensayo clínico (35).

PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Las técnicas de establecimiento de perfiles de expresión génica han surgido como consecuencia de la posibilidad de realización de análisis masivos de datos. De todos modos, los avances obtenidos en la identificación de marcadores, mutaciones y firmas genéticas no se han seguido de avances en la misma proporción en la terapéutica. Existen grandes obstáculos para ello como son la heterogeneidad tumoral, la elevada complejidad en las relaciones entre el ambiente y el paciente, y la multiplicidad y la redundancia en las rutas moleculares. Todo ello se complica porque las células no son seres individuales si no que se agrupan en tejidos, estos en órganos y al final todo se agrupa en un ente único como es la persona humana.

La heterogeneidad es una de las mayores razones para que dos pacientes con el mismo tipo morfológico de carcinoma pulmonar, en la misma etapa clínico-patológica tengan diferente respuesta al tratamiento y diferente pronóstico al final. Los microarrays o microchips de ADN han identificado perfiles de expresión génica asociados con los subtipos histológicos (36,37) y asociados con una menor supervivencia (38-41). Por tanto, hasta el momento no han hecho nada más que reproducir lo que puede ser obtenido con un análisis sencillo como es el de hematoxilina y eosina. Es preciso por tanto, avanzar más en su conocimiento y realizar estudios bien diseñados para validar los resultados obtenidos con los microarrays. En concreto, existe un ensayo en fase III en el que se evalúan grupos de genes comprendidos entre 25 y 200 en pacientes con neoplasias en estadio IA que han recibido quimioterapia adyuvante coordinado por el Cancer y Leucemia Group B (31) del que esperamos proporcione resultados interesantes.

Nuestro grupo desarrolló un microarray compuesto de clones de cDNA humanos procedentes de una librería

comercial que contenía 9.128 elementos (Human UniGene 1, Incyte Genomics), todos ellos con correspondencia comprobada con los clústeres UniGene. De estos clones, más de 6.000 tenían una función bien definida, siendo el resto *expressed sequences tags (ESTs)*.

En cada microarray comparamos el perfil de expresión de la muestra problema, independientemente de que fuera normal o tumoral, frente a la referencia de líneas celulares controles que permitieron normalizar los resultados cuantitativos que se obtienen de la hibridación. Para ello, se seleccionaron y validaron controles internos: genes cuyo número de expresión sea relativamente estable en los diferentes tejidos y condiciones de ensayo (genes constitutivos). En otros ensayos validamos diferentes genes de referencia y hallamos que la Importina 8 es el gen cuya expresión se mantiene de manera más constante en tejido y puede ser considerado como referencia (42).

A partir de los datos del estudio de expresión génica identificamos un grupo de 20 genes capaces de discriminar con un índice de seguridad cercano al 90% entre muestras pulmonares no neoplásicas y muestras neoplásicas (Fig. 3). Por otro lado, identificamos un grupo de genes cuya expresión diferencial es indicativa de la estirpe histológica tumoral, con lo que queda abierto el camino a la profundización de las rutas moleculares implicadas en el desarrollo de tumores tempranos, y en la diferenciación histológica.

Todo estudio molecular de expresión génica debe llevar consigo una etapa de validación de los resultados. Esta validación se puede realizar de varias formas, comprendiendo métodos puramente moleculares como la RT-PCR cuantitativa a tiempo real para comprobación de niveles de expresión de mRNA, o puede pasar al terreno de las proteínas con la realización de estudios de inmunohistoquímica. En este sentido, ocurre lo mismo que con las técnicas moleculares, que podemos evaluar la expresión proteica en cada caso de forma individual o podemos disponer de medios de evaluación masiva como son los *arrays* de tejido (*tissue microarrays* o TMA).

En nuestro caso, hemos realizado TMAs de los diferentes estadios de carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. Los datos de los TMA confirman los obtenidos en los microarrays de cDNA (43) y amplían la información demostrando entre otros datos que las proteínas p21waf1/cip1 y p27kip1 se sobreexpresaban en un porcentaje apreciable de carcinomas no microcíticos en estadios tempranos (Fig. 4) y que su sobreexpresión se asociaba a un peor pronóstico (media de supervivencia de 23 meses en los casos de positividad en la inmunohistoquímica para cualquiera de las dos, frente a 44 meses en los casos negativos para los dos marcadores).

BIOBANCOS

La necesidad de disponer de tejido en condiciones estrictas de almacenamiento que permita la realización de todo tipo de pruebas moleculares es perentoria en cualquier hospital que pretenda disponer de tratamien-

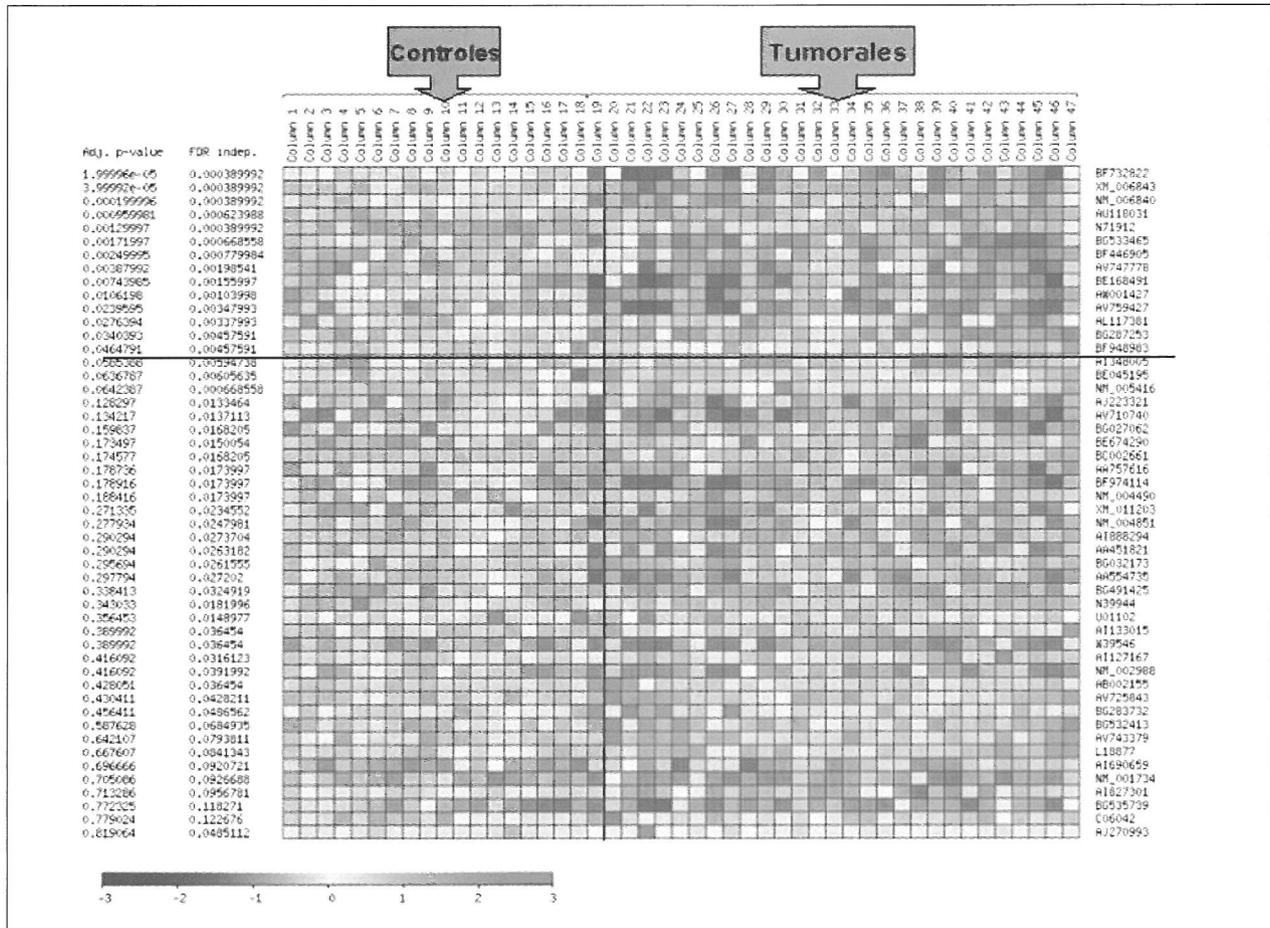


Fig. 3. Experimento de microarrays en carcinomas pulmonares. Grupo de genes expresados diferencialmente en muestras controles no neoplásicas y en muestras tumorales (prueba estadística t-test $p < 0,05$).

tos actualizados para sus pacientes oncológicos. Esa necesidad va íntimamente unida al concepto de biobanco. Un biobanco no es únicamente un almacén de tejidos más o menos organizado, si no que debe cumplir una serie de condiciones que hace que deba ser gestionado por profesionales que conozcan tanto la naturaleza de la enfermedad como los protocolos y exigencias de un establecimiento de las características de un biobanco. Por tanto, debe ser gestionado por los Servicios de Anatomía Patológica que son los que están habituados al contacto y al trabajo con el tejido.

Existen varias guías de buenas prácticas (44-47), así como la reciente Ley de Investigación Biomédica que recoge las condiciones que debe requerir un biobanco (48).

Son criterios de calidad y seguridad que deben ser exigidos los siguientes:

La obligatoriedad de protocolos de consentimiento informado, la existencia de bases específicas de datos, con políticas de seguridad según legislación vigente, incluyendo el alta en la Agencia de Protección de datos, una política de calidad certificada según normativas internacionales ISO9001/2000, la participación en rondas de control de calidad externo, protocolos de seguridad de las muestras congeladas y protocolos de evaluación de la calidad de las muestras

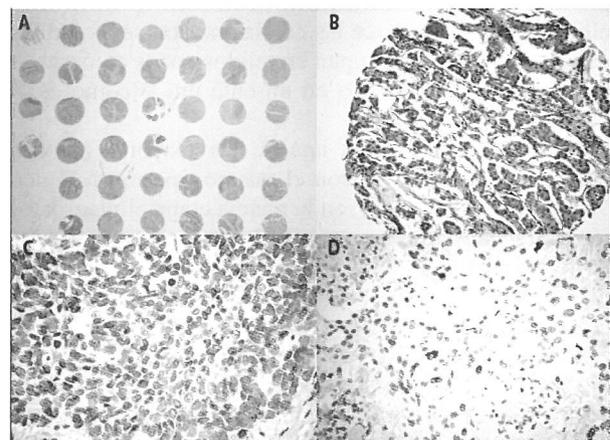


Fig. 4. Micromatriz tisular (TMA) en carcinomas de pulmón. Imagen panorámica (aumentos originales 10x). A. Con detalle celular en un caso de adenocarcinoma (aumentos originales 25x). B. Tinción inmunohistoquímica frente a las proteínas de ciclo celular p27. C. Y p21. D. En dos casos positivos.

En la selección de muestras deben regir los siguientes principios básicos de los que el fundamental es dar prioridad absoluta al correcto diagnóstico histopatológico, por lo que sólo se considerarán aplicables al bioban-

co aquellas muestras con excedente de tejido y en cualquier momento, si es necesario, las muestras podrán ser usadas para actividad diagnóstica. Por tanto, el biobanco de muestras sólidas, aunque especialmente dirigido a investigación, debe ser considerado una extensión del archivo diagnóstico.

La utilización de protocolos estandarizados para la elección de muestras, fijación y distribución del tejido mejoran la reproducibilidad y el diagnóstico y análisis, sabiendo que no todos los procedimientos proporcionan material apto para todas las técnicas moleculares. De hecho, las muestras fijadas en formol e incluidas en parafina son útiles para el diagnóstico rutinario y técnicas de inmunohistoquímica, hibridación in situ fluorescente (FISH) y análisis de ADN, mientras que para el análisis de expresión génica reproducible es necesario disponer de material en congelación, aunque ya se está obteniendo resultados buenos a partir de muestras incluidas en parafina. Los análisis de proteómica precisan de manera invariable disponer de material congelado.

En resumen, la asistencia necesita de un diagnóstico histológico certero incluso en biopsias obtenidas por broncoscopia donde el material es exiguo. Es necesario

sensibilizar a los patólogos acerca de este hecho y de los posibles efectos secundarios de ciertos tratamientos ante histologías específicas como en el caso de los inhibidores de la angiogénesis y los carcinomas epidermoides. Es necesario asimismo rentabilizar todo el material tisular disponible para realizar las técnicas moleculares que permitan tratar a los pacientes con los nuevos fármacos existentes, algo que está íntimamente relacionado con la creación de biobancos.

CORRESPONDENCIA:

J. J. Gómez Román
Departamento de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda. de Valdecilla, s/n
39008 Santander, Cantabria
e-mail: apagrj@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

- Pfister DG, Jonson DH, Azzoli CG, et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guide-line: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2008; 3: 1-14.
- West H, Harpole D, Travis W. Histologic considerations for individualized systemic therapy approaches for the management of non-small cell lung cancer. *Chest* 2009; 136: 1112-18.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Lyon; 2004.
- Gómez-Román J, Esparza del Valle C, Zarrabeitia MT, et al. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in donor lung after lung transplantation. Microsatellite analysis demonstrates a recipient origin. *Pathol Intern* 2005; 55(9): 580-4.
- Gómez-Román JJ, Lazuén Fernández S, Val-Bernal JF. EBV-associated lymphocyte rich adenocarcinomas and squamous cell lung carcinomas. A distinctive tumor unrelated to lymphoepithelioma-like carcinomas. *Modern Pathology* 2009; 22: 530-7.
- Petty RD, Nicolson MC, Kerr KM, et al. Gene expression profiling in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3237-48.
- Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 357: 1478-84.
- Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 453-60.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
- Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(2): 231-9.
- Mendelsohn NJ, Howley PM, Israel MA, et al. The molecular basis of cancer. 2nd ed. New York: WB Saunders Company; 2002.
- Haber DA, Bell DW, Sordella R, et al. Molecular targeted therapy of lung cancer: EGFR mutations and response to EGFR inhibitors. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 419-26.
- Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridisation predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3351-7.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587-95.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-11.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-74.
- Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung

- adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2(3): e73.
21. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 20932-7.
 22. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039-43.
 23. Cappuzzo F, Skokan M, Gajapathy S, et al. Effect of increased MET gene copy number on survival of surgically resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl): 589s.
 24. Morgillo F, Kim WY, Kim ES, et al. Implication of the insulin-like growth factor-IR pathway in the resistance of non-small cell lung cancer cells to treatment with gefitinib. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2795-803.
 25. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2(1): e17.
 26. Merrick DT, Haney J, Petrunich S, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor and its receptors in bronchial dysplasia demonstrated by quantitative RT-PCR analysis. *Lung Cancer* 2005; 48: 31-45.
 27. Strieter RM. Out of the shadows: CXC chemokines in promoting aberrant lung cancer angiogenesis. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2008; 1(5): 305-7.
 28. Dowlati A, Gray R, Sandler AB, et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab — an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1407-12.
 29. Heymach JV, Hanrahan EO, Mann H, et al. Baseline VEGF as a potential predictive biomarker of vandetanib clinical benefit in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl): 426s.
 30. Sandler AB, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50. [Erratum, *N Engl J Med* 2007; 356: 318].
 31. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Molecular Origins of Cancer Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1367-80.
 32. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2184-91.
 33. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 650-6.
 34. Viloria-Petit A, Crombet T, Jothy S, et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 5090-101.
 35. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4743-50.
 36. Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13790-5.
 37. Meyerson M, Carbone D. Genomic and proteomic profiling of lung cancers: lung cancer classification in the age of targeted therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3219-26.
 38. Beer DG, Kardia SL, Huang CC, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2002; 8: 816-24.
 39. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 11-20.
 40. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 570-80. [Erratum, *N Engl J Med* 2007; 356: 201-2].
 41. Potti A, Dressman HK, Bild A, et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med* 2006; 12: 1294-300. [Erratum, *Nat Med* 2007; 13: 1388].
 42. Nguewa PA, Agorreta J, Blanco D, et al. Identification of Importin 8 (IPO8) as the most accurate reference gene for the clinicopathological analysis of lung specimens. *BMC Molecular Biology* 2008; 9: 103.
 43. Gómez Román JJ. Estudio de microarrays de cDNA en carcinoma no microcítico pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 78 (abstract).
 44. ISBER 2008 Best Practices Guidelines for Repositories: Collection, Storage, Retrieval and Distribution of Biological Materials for Research. *Cell Preservation Technology* 2008; 6: 3-58. Available at: <http://www.isber.org/Pubs/BestPractices2008.pdf>
 45. International Agency for Research on cancer - IARC/OMS. Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research. Caboux E, Plymoth A, Hainout P, editors. Lyon; 2007- Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk2/index.php>
 46. OEI/TuBaFrost European Tumour bank Network. Available at: <http://www.tubafrost.org>
 47. Morente MM, Mager R, Alonso S, et al: TuBaFrost 2: standardising tissue collection and quality control procedures for a European virtual frozen tissue bank network. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2684-91.
 48. BOE, de 21 de junio de 2007, Ley de Investigación Biomédica 121/000104. p. 247-76.

Estadificación del cáncer de pulmón

J. A. MACÍAS, M. ZAFRA

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. Murcia

RESUMEN

La Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (cuyo acrónimo en inglés es IASLC) ha propuesto, tras un exhaustivo análisis estadístico de más de 100.000 casos de cáncer de pulmón, unas modificaciones para el TNM que se harán efectivas en la 7ª edición del sistema TNM de la UICC/AJCC. Los cambios principales tienen lugar en una nueva subdivisión por tamaño (con cinco puntos de corte) en T1 y T2, la descripción de los nódulos pulmonares satélites y la subdivisión de la afectación metastásica en M1a y M1b. Para lograr una correcta estadificación del cáncer de pulmón tanto del mediastino como de la enfermedad a distancia, contamos en la práctica clínica con la incorporación de nuevas herramientas no invasivas (como PET y PET/TAC) e invasivas (punción de adenopatías mediastínicas guiadas por ultrasonidos a través de esofagoscopia y/o broncoscopia) que mejoran la capacidad diagnóstica de las técnicas clásicas (como la TAC, RMN, etc.) o consiguen disminuir la morbilidad comparado con las técnicas abiertas como la mediastinoscopia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Estadificación. PET/TAC. Mediastino. Ecoendoscopia. TNM.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances realizados en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón en sus tres modalidades: cirugía, quimioterapia y radioterapia el hecho es que sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. Los últimos datos epidemiológicos indican una incidencia en España entre 71,7 y 107,3 x 10⁻⁵ (1). Se estima que cer-

ABSTRACT

The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) has proposed, after an exhaustive statistical analysis of over 100,000 cases, changes to the TNM staging that they become effective in the 7th Edition of the UICC/AJCC TNM system. Major changes take place in a new subdivision by size (with five break-points) in T1 and T2, description of lung nodules satellites and the subdivision of metastatic disease in M1a and M1b. To achieve an exact mediastinal lymph nodes and distance metastases staging, new noninvasive tools (as PET and PET/CT) and invasive ones (endoscopic ultrasound guided needle aspiration via the esophagus (EUS-FNA) or airways (EBUS-TBNA) have become effective, so we are able to improve the ability of classical tools (as CT, RNM, etc.) to diagnostic accuracy.

KEY WORDS: Lung cancer. Staging. PET/CT. Mediastinum. US-endoscopy. TNM.

ca de 22.000 hombres y más de 2.000 mujeres en el año 2010 serán diagnosticados de cáncer de pulmón en nuestro país, con una mortalidad cercana al 90%. El 80-85% de estos casos corresponden a subtipos histológicos no microcítico.

Una adecuada estadificación va a ser crucial para establecer un pronóstico y elegir el tratamiento mejor y más adecuado a cada uno de estos pacientes. En el cáncer de pulmón no microcítico va a ser imprescindible el

correcto diagnóstico de la afectación o no de los ganglios mediastínicos, así como el descartar la presencia de metástasis a distancia

Los procedimientos empleados hasta ahora para una estadificación clásica incluían:

—Historia clínica: anamnesis y exploración física.

—Estudios analíticos de laboratorio: hemograma, creatinina, pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina y GGT.

—Rx de tórax en dos proyecciones PA y lateral.

—Tomografía axial computerizada (TAC) de tórax o CT con contraste, que debe extenderse caudalmente hasta la completa visualización del hígado y ambas suprarrenales.

—La RMN de tórax aporta pocas ventajas frente a los nuevos aparatos de CT quedando reservada para casos dudosos de afectación de estructuras vecinas (p. ej. grandes vasos) de mediastino o pared torácica (2). A su vez, es más útil que la CT en la evaluación de los tumores del sulcus superior, de tal manera que se puede precisar mejor la afectación o no del plexo braquial (indicativo de irreseccabilidad si es por encima de T1), cuerpos vertebrales o vasos subclavios.

La imagen anatómica conseguida con la tomografía computerizada (CT) que durante años ha sido considerada (y sigue siéndolo) una herramienta imprescindible no invasiva para el estadiaje del cáncer de pulmón no microcítico, así como para determinar la respuesta a los tratamientos de quimioterapia o radioterapia, tiene sus limitaciones al ofrece solamente una imagen estructural o anatómica de las medidas y localización del tumor, pero no una imagen funcional. Para solventar esto y con el fin de mejorar esta información se emplean las técnicas PET y PET/TAC integrado (con 18F-fluoro-2'-desoxi-d-glucosa (FDG) u otros trazadores), que en los últimos han experimentado un increíble desarrollo en el campo de la oncología en general y de forma particularmente interesante en el cáncer de pulmón no microcítico.

Así mismo es de vital importancia para una correcta estadificación del cáncer de pulmón la determinación o no de la afectación tumoral de los ganglios del mediastino, previo a la planificación del tratamiento de cada paciente. Además de las técnicas quirúrgicas abiertas clásicas como la mediastinoscopia, en los últimos años estamos recibiendo una ingente cantidad de información acerca del empleo y desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas (con broncoscopio o esofagoscopia) guiadas por ultrasonidos, y por ello menos agresivas, para determinar la afectación del mediastino.

En cuanto a la clasificación por estadios, en la 7ª edición del TNM se verán reflejados los cambios propuestos por el Comité Internacional de expertos en la Estadificación del Cáncer de Pulmón, en las categorías T y M.

En esta revisión nos vamos a centrar por tanto en tres aspectos que ha experimentado un importante avance o cambio en los últimos años en el estadiaje del cáncer de pulmón no microcítico como son: las nuevas técnicas de imagen no invasivas (principalmente el desarrollo de la tecnología PET/TAC), las técnicas invasivas no quirúrgicas para el estadiaje del mediastino (como la Eco-

broncoscopia o Eco-endoscopia esofágica), y los cambios que ha propuesto el citado Comité de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) para incorporar a la 7ª edición de la clasificación del TNM del AJCC/IUAC.

EMPLEO DEL PET Y PET/TAC EN EL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN

EL PET con 18F-fluoro-2-desoxi-glucosa (FDG-PET) y el FDG-PET/TAC integrado se han convertido en dos herramientas imprescindibles en el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón, principalmente en los subtipos no microcítico. En muchas guías y protocolos clínicos (como las guías de la NCCN americana) ya se han incorporado en el diagnóstico y estadiaje. Los principales usos de estas técnicas de imagen en el cáncer de pulmón son:

—Evaluación de los nódulos pulmonares solitarios (NPS).

—Evaluación de la afectación ganglionar del mediastino antes de la planificación del tratamiento definitivo.

—Descartar/ confirmar la presencia de metástasis a distancia.

—Valoración de campos de radioterapia (p. ej. en el diagnóstico diferencial de atelectasia/masa tumoral). Con la PET/TAC se pueden precisar mejor los campos a irradiar definiendo mejor los volúmenes diana, con lo que se minimizan los daños al tejido sano circundante.

—Re-estadificación del tumor (y/o mediastino) tras tratamiento de inducción preoperatorio.

También se está utilizando como factor pronóstico en función de la captación del trazador al diagnóstico o tras el tratamiento inicial, en la determinación de la respuesta a quimioterapia o a los nuevos agentes diana, en el estadiaje del cáncer de pulmón microcítico, etc.

En esta revisión nos centraremos en su utilidad para el estadiaje del mediastino y en la detección de metástasis a distancia en CPNCP (3).

En lo que se refiere a la estadificación del tumor está demostrado que en cáncer de pulmón no microcítico, un PET/TAC combinado posee mayor exactitud diagnóstica que las dos pruebas PET y TAC por separado. Un estudio suizo publicado por Lardionise en *New England Journal of Medicine* en el año 2003 para corroborar este asunto concluye que el estudio de imagen integrado PET/TAC aportaba información adicional en un 41% de los casos. Esta mayor exactitud diagnóstica se conseguía tanto en el estadiaje de la categoría T (tumor), como en la afectación ganglionar (N) y en el estadiaje de las metástasis a distancia (M) (4).

ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL

Descripción del tumor primario (T)

Con las mejoras experimentadas en los últimos años en la TAC espiral, esta se convierte en la herramienta de elección inicial en determinar la extensión de tumor pri-

mario y su relación con las cisuras pulmonares o estructuras del mediastino, pleura o pared torácica.

Otro importante avance surge con la llegada del PET y especialmente el PET/TAC donde la integración de ambas imágenes permite obtener información combinada anatómica/morfológica y metabólica, con la consiguiente mejora de la capacidad diagnóstica de la prueba.

Además del estudio antes citado de Lardinoise donde el PET/TAC integrado fue superior a la visualización del PET y TAC por separado (aunque la exactitud diagnóstica en este estudio en particular fue sorprendentemente baja, de solo un 59%), otros dos estudios han sido publicados otorgando mejores resultados al PET/TAC en comparación con el PET solo (5). Por el contrario en un estudio publicado por De Wever existieron pocas diferencias entre la imagen integrada y el análisis visual de PET y TAC en conjunto (6).

En resumen, parece claro que la integración de ambas imágenes permite una mayor precisión en la evaluación de la pared torácica y de la infiltración del mediastino así como una mejor diferenciación entre tumor y tejido inflamatorio o la atelectasia adyacente.

Descripción de los ganglios del mediastino (N)

La detección y la localización de las metástasis ganglionares en un factor crucial a la hora de planificar el tratamiento del CPNCP, ya sea para decidir si un paciente es candidato a cirugía o si va a precisar tratamiento quimioterápico o radioterápico.

La principal limitación de la TAC en el diagnóstico de afectación tumoral de los ganglios del mediastino es que solo emplea el criterio de tamaño para determinar su afectación, lo cual se sabe que no es muy exacto para diferenciar benignidad de malignidad. En un metaanálisis de 20 estudios evaluando la exactitud diagnóstica del TAC en la estadificación de los ganglios del mediastino, los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 57 y 82% respectivamente.

Gracias al PET y al PET/TAC, a la información anatómica del scanner podemos añadirle la información metabólica, lo cual ha demostrado superioridad en el diagnóstico del mediastino frente a la TAC convencional sola, hallazgo este confirmado en distintos estudios prospectivos y al menos 6 metaanálisis (7). En estos estudios queda claro que el PET es superior a otras técnicas de imagen (como la TAC o RMN) como herramienta de estadificación del mediastino en cáncer de pulmón no microcítico operable.

En el año 2003 se publica un metaanálisis del estadiaje del mediastino con PET y TAC. En este estudio la sensibilidad y especificidad del PET fue claramente superior a la de la TAC convencional, siendo la sensibilidad de la TAC de 61% frente a 85% del PET y la especificidad 79% de TAC frente a 90% del PET, con lo cual vemos que existe una nada desdeñable cifra de 10% de casos falsos positivos con el PET que nos obligaría a confirmar con biopsia estos ganglios positivos antes de considerar al paciente como irreseccable.

El estudio PLUS publicado por van Tinteren en el año 2002 en Lancet, así como otro de diseño similar del Colegio Americano de Cirujanos, donde se evaluaba el papel del PET en la estadificación inicial del cáncer de pulmón no microcítico comparándolo con un enfoque de estadificación más clásico, llega a una conclusión similar. Se trataba de determinar el número de toracotomías fútiles, demostrándose que en aquellos pacientes en los que además de las pruebas convencionales se les realizaba un PET, el número de toracotomías inútiles descendía casi a la mitad (de 40 a 20%). Los autores concluían que se necesitaban 5 PET para evitar una toracotomía innecesaria y, por tanto, la consideraban una prueba coste-efectiva (8).

La mejor correlación anatómica se consigue con el PET/TAC integrado, cuyas imágenes permiten distinguir la afectación ganglionar de las distintas estaciones. Además, el PET/TAC es muy útil en la identificación de los ganglios supraclaviculares N3 y en su diagnóstico diferencial con la grasa vecina.

ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA

Descripción de la enfermedad metastásica (M)

La mayor utilidad del PET y el PET/TAC en el estadiaje del CPNCP es la de evitar cirugías innecesarias en un 10-15% de pacientes con metástasis a distancia ocultas con las pruebas de imagen convencionales.

En una serie de necropsias llevadas a cabo en la Clínica Mayo en la era pre-PET en pacientes fallecidos en el primer mes de una supuesta cirugía curativa de un cáncer de pulmón, se encontraron metástasis en 5 de las 32 autopsias realizadas.

En un análisis de datos publicados hasta 1999 por Hellwig en el año 2001 en la revista *Pneumologie* con el PET se detectaron metástasis extratorácicas ocultas en el 12% de los pacientes con cáncer de pulmón y hasta en un 18% de los pacientes este estudio de imagen modificó el plan terapéutico. También consideran al FDG-PET como el método no invasivo más exacto para evaluar las lesiones adrenales sospechosas (S 96%, E 99%) (9). Otros estudios prospectivos han demostrado una mejora en la precisión diagnóstica en las metástasis a distancia, detectándose enfermedad oculta entre un 5 y 25% de pacientes según las series (10).

Por todo ello, podemos considerar al PET una herramienta de trabajo imprescindible en el estadiaje del cáncer de pulmón previo a un intento de tratamiento quirúrgico curativo. Puesto que también sabemos que existen entre 10-15% de falsos positivos (p. ej. depósitos en colon debido a enfermedad diverticular o inflamatoria) se hace imprescindible una confirmación anatomopatológica mediante PAAF o biopsia de las lesiones metastásicas halladas en PET, sobre todo si se trata de lesión única que pudieran excluir al paciente de un potencial tratamiento curativo.

El PET y el PET/TAC ayudan en muchas ocasiones al diagnóstico diferencial de lesiones previamente dudosas, como pueden ser los nódulos suprarrenales en

TC, los nódulos pulmonares contralaterales o las alteraciones en la gammagrafía de hueso.

Su empleo en distintos ensayos clínicos ha dado como resultado una variación en el estadiaje inicial descrito con pruebas de imagen convencional entre un 27 y un 62% de los casos (según los distintos estudios publicados), y un cambio en el plan terapéutico entre un 25 y un 52% de los pacientes.

Desde que se ha incluido el PET o el PET/TAC como herramienta necesaria en el algoritmo de estadiaje inicial de los pacientes con cáncer de pulmón estadios iniciales o localmente avanzados, se comprueba una aparente mejoría en las tasas de supervivencia. Esto es debido a una mejor selección de los pacientes candidatos a cirugía o radioterapia radical al excluir a los pacientes con metástasis "ocultas" con las pruebas de imagen más convencionales.

Estadiaje/despistaje de metástasis óseas

En los últimos años se han publicado varios estudios focalizados en la utilidad del PET y PET/TAC en el diagnóstico/despistaje de metástasis óseas. En la mayoría de ellos se compara el PET con la gammagrafía ósea con isótopos. La conclusión de casi todos ellos es que el PET es al menos igual de sensible pero más específico que la gammagrafía con ^{99m}Tc , pues esta última tiene mayor tasa de falsos positivos.

Como ejemplo nos vale un estudio presentado por Krueger en el último Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón celebrado en San Francisco en el año 2009, en el que se comparaba la exactitud diagnóstica de la FDG-PET/TAC con la de la gammagrafía ósea y el ^{18}F -PET para la detección de metástasis óseas en pacientes con CPNCP: en primer lugar se realizó un PET/TAC a 126 pacientes y, posteriormente, a la mitad de ellos se les realizó gammagrafía ósea y a la otra mitad PET. Se diagnosticaron metástasis óseas en 34 pacientes (27%). El PET/TAC detectó más metástasis óseas comparado con el ^{18}F -PET (53 vs. 40%). Un paciente con metástasis osteolíticas en la gammagrafía resultó ser un falso negativo con el ^{18}F -PET. Once de dieciséis pacientes tuvieron hallazgos concordantes de metástasis óseas entre el PET/TAC y la gammagrafía. La gammagrafía dio 3 falsos negativos y en dos pacientes el resultado fue de lesión dudosa. Los autores concluyen que el PET/TAC integrado es superior a la gammagrafía ósea en la detección de metástasis osteolíticas en CPNM. Además, con el PET/TAC se puede evitar el hacer la gammagrafía o el PET convencional en el estadiaje del CPNM, con lo cual se podrían reducir costes. Sin embargo, existe una minoría de lesiones osteoblásticas que pueden dar resultados falsos negativos con el PET/TAC (11).

Estadiaje/despistaje de metástasis cerebrales

El PET no es una buena herramienta para estadificación del SNC siendo la prueba de elección en esta loca-

lización el TAC con contraste o mejor aún la RMN de cráneo.

Un estudio publicado en la revista *Chest* en 1999 randomizaba a 330 pacientes candidatos a cirugía de CPNCP sin síntomas neurológicos a la realización previo a la cirugía de un TAC o una RMN cerebral con el fin de detectar metástasis ocultas, resultando esta última ligeramente superior al TAC (tendencia no significativa ($p = 0,069$), a la hora de detectar metástasis ocultas. La tasa de detección de metástasis cerebrales fue de 4% en estadios I y II, ascendiendo a 11,4% en estadios III. Lo que queda tan claro es si esa detección precoz de las metástasis cerebrales que se consigue con la RMN implica un aumento en la supervivencia, aunque si es probable que ahorre cirugías fútiles (12).

OTROS USOS DEL PET Y PET/TAC EN CÁNCER DE PULMÓN

Empleo del PET o PET/TAC en el seguimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico intervenido

El PET también puede tener valor en el seguimiento de los pacientes tratados con cirugía curativa de un cáncer de pulmón. En un reciente estudio japonés de seguimiento con PET/TAC a 291 pacientes intervenidos (183 pacientes con estadio IA-IB, 68 con estadios IIA-IIB, 35 pacientes con estadio IIIA y 15 IIIB), tras una mediana de seguimiento de 43 meses, se detectan recurrencias en 53 pacientes (18%), de los cuales 49 fueron detectados correctamente con PET/TAC. La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la prueba fue de 92, 93 y 93% respectivamente.

De los cuatro pacientes que experimentaron recaída y resultaron falsos negativos en el PET/TAC, dos de ellos tuvieron recidiva pleural, uno cerebral y otro local. En relación con las otras localizaciones de recidiva, el PET/TAC diagnosticó correctamente a 34 de los 38 pacientes con recaída mediastínica ganglionar (diagnóstico correcto 89%), y a 31 de los 34 pacientes con metástasis pulmonares (diagnóstico correcto 91%). Además, sirvió para detectar segundas neoplasias en el 3% de los pacientes (en seis de ellos estos fueron segundos cánceres de pulmón) (13).

Nuevo contraste de PET

A pesar de su excelente sensibilidad y especificidad el ^{18}F -FDG no es un trazador altamente selectivo para las células neoplásicas, pues también es captado por los macrófagos activados y otras células inflamatorias existentes en el tumor.

Para conseguir mejorar esta técnica se han desarrollado nuevos trazadores nucleares o radiofármacos como el ^{18}F -3'-deoxi-3'-fluoro-1-timidina (^{18}F -FLT), que aportan una mejor imagen del grado de proliferación del tumor. Esta molécula es fosforilada por la timidina-quinasa 1 (TK1) después de ser interiorizada en la célula. Dado que la concentración de esta enzima TK1

se halla muy incrementada durante la fase S del ciclo celular en el momento de la síntesis del DNA, el grado de captación de 18F-FLT viene a reflejar el grado de proliferación celular.

En CPNCP se ha demostrado una buena correlación entre la captación de 18F-FLT y la medición por técnicas de inmuno-histoquímica de la proliferación celular. Los estudios preliminares sugieren que esta técnica puede detectar cambios dosis-dependientes en tumores y órganos vecinos en los pacientes que han recibido quimioterapia o radioterapia, aportando una valiosa información de la biología del tumor. Aún queda por determinar su aplicación y utilidad en la clínica diaria.

ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL MEDIASTINO

Entre un 25 y 38% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en el momento del diagnóstico presentan afectación tumoral de los ganglios linfáticos del mediastino, siendo este el principal factor a la hora de decidir o no un tratamiento quirúrgico. Por ello, uno de los aspectos cruciales en el manejo de estos pacientes es el correcto estadiaje del mediastino, con fuerte implicación pronóstica y de planificación de tratamiento.

Las siguientes técnicas quirúrgicas (A-D) y no quirúrgicas (E-F) son utilizadas para el estudio de la posible afectación de los ganglios del mediastino, mediante la toma de muestra suficiente para el posterior análisis anatomopatológico.

- A. Mediastinoscopia.
- B. Mediastinotomía paraesternal.
- C. Mediastinoscopia con extensión cervical.
- D. Video-Toracoscopia.

E. Broncoscopia con aspiración-transbronquial con aguja fina a ciegas o guiada por ECO (EBUS-PAAF).

F. Toma muestra ganglionar guiada por ECO-esofagoscopia (EUS-PAAF).

Si bien no se emplea de forma sistemática, una apropiada estadificación quirúrgica de los ganglios mediastínicos sigue siendo recomendable en el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón. Una de las principales razones por las que no se realiza en todos los casos la mediastinoscopia u otras técnicas quirúrgicas invasiva es el alto valor predictivo negativo que se ha alcanzado con el PET y el PET/TAC, por lo que en muchas ocasiones los profesionales implicados en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de pulmón lo acepten como prueba suficiente.

Además, por la misma razón muchos pacientes optan por no someterse a una técnica quirúrgica invasiva con mayor riesgo y morbilidad.

De todas formas, no podemos olvidar que el estadiaje del mediastino con PET/TAC no es perfecto, existiendo casos de sobre e infra-estadificación (o falsos positivos y falsos negativos, respectivamente) como ya hemos visto anteriormente.

Con la mediastinoscopia se puede realizar una biopsia o una extracción completa de los ganglios del mediastino. En los últimos años, han surgido nuevas técnicas menos invasivas tanto para el muestreo gan-

glionar como para la realización de la linfadenectomía.

El estudio de los ganglios del mediastino mediante PAAF guiada por ultrasonidos tanto transbronquial como transesofágica aporta múltiples ventajas frente a la toma de muestra a ciegas, y en los casos en que resultado positivo se pueden evitar otras maniobras invasivas más costosas y con mayores riesgos.

Se ha demostrado también que con la combinación de todos estos métodos se puede incrementar el valor predictivo negativo de las pruebas.

En esta revisión nos centraremos, por lo novedoso, en las nuevas técnicas invasivas no quirúrgicas para la estadificación de los ganglios del mediastino.

ESTADIAJE ENDOSCÓPICO DEL MEDIASTINO

Generalidades

Para la estadificación de los ganglios del mediastino la tomografía axial computerizada (TAC) ha sido hasta hace relativamente poco tiempo la herramienta más utilizada, con el criterio de tamaño del ganglio para asumir o no su afectación tumoral. Sin embargo, se sabe, que la información obtenida con la TAC en este campo es solo real en un 50% de los casos, existiendo un 25% de casos de infra-estadía y un 25% de sobre-estadía, por lo que se consideraba necesario confirmar los datos con procedimientos quirúrgicos tipo mediastinoscopia o mediastinotomía para un exacto diagnóstico anatomopatológico.

Esto ha variado sustancialmente en los últimos años con el empleo del PET y el PET/TAC que como ya hemos visto anteriormente, no solo nos describen la anatomía y morfología de los ganglios sino también su actividad metabólica (o ambas a la vez).

A pesar de los avances en los últimos años con estas técnicas de imagen su exactitud diagnóstica no llega a ser del 100%, existiendo falsos positivos y falsos negativos.

Es por ello por lo que sigue siendo necesario la confirmación anatomopatológica mediante la toma de muestra de estos ganglios y el estudio citohistoquímico posterior, siendo aun la estadificación quirúrgica mediante mediastinoscopia el *gold standard* para el correcto estadiaje del mediastino.

Puesto que con la mediastinoscopia no se pueden alcanzar todas las estaciones del mediastino, en ocasiones es necesario el empleo de otras técnicas como la mediastinotomía o la toracoscopia video-asistida (VATS). El principal inconveniente de estas técnicas es que siguen siendo invasivas, requieren anestesia y aunque poco frecuentemente, a veces presentan complicaciones (infección, hemorragia, etc.).

Con la idea de solucionar al menos en parte este inconveniente ya hace más de 50 años que se vienen desarrollando distintas técnicas diagnósticas no abiertas como por ejemplo la biopsia de los ganglios del mediastino a través del broncoscopio rígido, si bien, no fue hasta la introducción en la práctica clínica diaria del broncoscopio flexible cuando comienzan, aunque no de

forma general, a emplearse este método diagnóstico guiándose la toma de biopsia con las imágenes de los ganglios visualizados previamente en la TAC, con lo que se conseguía un correcto estadiaje de los ganglios en un 70% de los casos. Es con la incorporación del ecógrafo a esta técnica cuando se populariza en los últimos años, incrementándose la exactitud diagnóstica hasta el 85-95% de los casos, al poder visualizarse en tiempo real mediante los ultrasonidos el tamaño y la localización del ganglio sospechoso para biopsia. Estas son tasas iguales o incluso superiores a las publicadas con métodos quirúrgicos.

Para aquellas localizaciones no accesibles con el broncoscopio se desarrolla de forma paralela la técnica de biopsia o punción aspiración guiada por ecografía a través del esófago.

Por todo ello a día de hoy disponemos de dos técnicas endoscópicas para la estadificación del mediastino: la aspiración con aguja fina transesofágica guiada por ecografía (EUS) y la aspiración con aguja fina transbronquial guiada por ecografía endobronquial (EBUS). Ambos procedimientos pueden realizarse de forma ambulatoria con anestesia local y mínima morbilidad (14).

Con estas dos técnicas se consigue un diagnóstico exacto y un correcto estadiaje en torno a un 95% de los casos, llegando en algunos centros a haber casi sustituido a la mediastinoscopia.

Eco-esofagoscopia

La EUS-PAAF es un método seguro y sensible para evaluar los ganglios del mediastino inferior (estaciones 7 o subcarinal, 8 o paraesofágicos por debajo de la carina y 9 o del ligamento pulmonar) y algunas zonas del mediastino anterior (principalmente los ganglios de la estación 4L o paratraqueales bajos izquierdos) en el caso de que estén aumentados de tamaño.

Por el contrario, su utilidad para evaluar las lesiones pretraqueales es muy baja.

El procedimiento dura menos de 30 minutos y permite la visualización y toma de biopsia si es preciso, además de los ganglios mediastínicos ya descritos, de la glándula adrenal izquierda y el lóbulo hepático izquierdo (15). La tasa de complicaciones es muy baja y muchas series lo hacen con morbilidad nula (16).

Numerosos estudios de empleo de EUS en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y adenopatías aumentadas de tamaño en la TAC previa, han demostrado un valor predictivo positivo (VPP) de 99% y un valor predictivo negativo (VPN) de 81%.

Los casos falsos negativos son debidos principalmente a la existencia metástasis ganglionares en regiones del mediastino difícilmente accesibles con la ecografía a través del esófago, principalmente en los ganglios del mediastino anterior (estaciones 3 y 6) y en aquellos de localizaciones más distales como los lobares o interlobares.

Sin embargo, cuando se utilizan para la toma de muestra ganglionar los hallazgos de la TAC o PET en

mediastino posterior o bajo (estaciones 5, 7, 8 y 9) es cuando se describen esos valores tan altos de VPP (99-100%) y VPN (81-93%) en función de los distintos estudios publicados (17).

Hay estudios que demuestran que la EUS empleada como técnica única no puede excluir en todos los casos la afectación del mediastino, sin embargo cuando se combina con otra técnica como la mediastinoscopia, se mejora claramente la estadificación del mediastino comparado con el uso de cada una de las dos técnicas por separado, con lo que se puede conseguir ahorrar toracotomías fútiles (18).

Se estima que su empleo sistemático podría reducir la tasa de procedimientos abiertos (mediastinoscopia, etc.) en torno a un 70% con lo que ello implica en términos de ahorros de tiempo y coste.

Eco-broncoscopia

Por otro lado la EBUS-PAAF es un método broncoscópico con el que se puede alcanzar y estadificar bien los ganglios del mediastino anterior, en concreto las estaciones 1 (zona supraclavicular), 2 (paratraqueales altos), 3 (prevascular y retrotraqueal) y 4 (paratraqueales bajos), así como los subcarinales (estación 7), de la misma forma que los N1 bilateral (o de región hiliar, interlobar y lobar).

Por el contrario los ganglios aórticos (estaciones 5 y 6) no son accesibles con estas técnicas y deben por tanto evaluarse con métodos quirúrgicos (VATS o toracotomía).

Por ejemplo en un estudio de la Universidad de Toronto (Canadá), comparativo entre eco-broncoscopia, TAC y PET mostró resultados más favorable para la técnica invasiva endoscópico en el estadiaje de los ganglios mediastínicos del CPNM (19). A 102 pacientes potencialmente operable de CPNCP se les realizó TAC, PET y PAAF guiada por EBUS previo a la cirugía para evaluar el mediastino. Se tomó como *gold standar* la confirmación histológica quirúrgica para confirmar la afectación mediastínica a menos que en la EBUS se determinase que el paciente era inoperable por N3 o N2 "bulky". La PAAF guiada por EBUS se pudo realizar satisfactoriamente en todos los pacientes con ganglios sospechosos. La sensibilidad del TAC, PET y EBUS-PAAF para el correcto diagnóstico de la enfermedad hiliar o mediastínica en este estudio fue de 76, 80 y 92% respectivamente. La especificidad de 55, 70 y 100% y la exactitud diagnóstica de 60, 72 y 98% respectivamente. Los autores concluyen que comparado con la TAC y PET, la eco-broncoscopia presenta las mejores tasas de sensibilidad y especificidad en el estadiaje de los ganglios hilares y mediastínicos de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Este mismo grupo japonés ha presentado datos avallando que el tamaño de las muestras histológicas obtenidas con estos métodos no solo es suficiente para el diagnóstico citológico o histológico sino que incluso permite también obtener muestra suficiente para la realización de estudios inmunohistoquímicos o genéticos,

como por ejemplo, la determinación de mutaciones del EGFR previos a planificar un tratamiento con inhibidores de la tirosin-kinasa (erlotinib o gefitinib).

Con todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que la punción con aguja fina guiada por eco-broncoscopia (EBUS-PAAF) es una técnica segura, precisa y coste-efectiva si se compara con las técnicas quirúrgicas invasivas para el estadiaje del cáncer de pulmón. La selección de pacientes a aquellos que tiene un estudio TAC o PET sospechoso de presentar metástasis ganglionares en mediastino mejora la sensibilidad de la técnica.

No conviene olvidar por tanto, que estas dos técnicas, la EUS-PAAF y la EBUS-PAAF son complementarias para el estadiaje de los ganglios mediastínicos, resultando accesibles la mayoría de las estaciones del hilio y del mediastino en CP. De todas formas aun estamos pendientes de resultados de buenos estudios prospectivos en este campo.

Combinación de ambas técnicas endoscópicas

Una comparación directa entre ecoesofagoscopia frente a eco-broncoscopia para establecer el diagnóstico en ganglios mediastínicos aumentados de tamaño accesibles a ambas técnicas (estaciones 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 10R y 10L) demostró que son igual de eficaces excepto para el diagnóstico de los ganglios de estaciones 2R, 4R y 10R, donde la técnica guiada por broncoscopio mostró mejores resultados (20). La combinación de ambos métodos hacía que la tasa de éxitos diagnósticos llegara hasta un 94% de los casos.

Un estudio más reciente combinando ambas técnicas (EUS y EBUS) en el mismo procedimiento resultó también beneficioso para las dos técnicas en combinación (mejor sensibilidad y valor predictivo negativo) frente a cada una de ellas por separado.

Todos estos datos nos llevan a pensar que quizá las técnicas endoscópicas podrían llegar a reemplazar completamente a las quirúrgicas en un futuro no muy lejano.

Estadiaje quirúrgico del mediastino

Dado que en muchas ocasiones las técnicas endoscópicas anteriores no se encuentran disponibles en todos los centros en nuestro medio o bien, si lo están y se practican, no siempre se obtiene la toma de muestra suficiente de tejido ganglionar para el diagnóstico, siguen siendo necesarias otras técnicas más invasivas como por ejemplo la mediastinoscopia para conseguir biopsias mayores.

Es cierto que a veces con la punción aspiración con aguja fina a través de la pared torácica guiada por TAC se consigue muestra de ganglio de mediastino o cervical suficiente para completar el estadiaje, si bien para ello es necesario que estas adenopatías presenten un tamaño incrementado.

Existen unas definiciones internacionalmente aceptadas para el estadiaje de los ganglios del mediastino en

cáncer de pulmón. Sin embargo quedan aún preguntas por resolver en lo que respecta a algunos nombres o procedimientos quirúrgicos intraoperatorios para la evaluación ganglionar.

Aunque la historia del mapeo ganglionar comienza con las primeras definiciones de Naruke a finales de los años 70, no es hasta el año 1983 cuando la Sociedad Americana de Cirugía Torácica publica un sistema de clasificación de las estaciones ganglionares basadas en su localización intramediastínica, que fueran fácilmente reconocibles en el quirófano. Estas Guías fueron posteriormente revisadas y publicadas por Mountain y Dresler en Chest en 1997.

En el año 2006 se publican las Guías de la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos que marcan ya las diferentes formas de determinar intraoperatoriamente el estado del mediastino:

—*Biopsia del ganglio seleccionado*: donde se procede a biopsiar una o varias de las estaciones mediastínicas sospechosas. Este método se utiliza solamente para comprobar la afectación de los ganglios N1 y N2.

—*Muestreo ganglionar*: en donde se resecan uno o varios ganglios ya predeterminados en función de los hallazgos pre o intraoperatorios.

—*Dissección ganglionar sistemática*: en este procedimiento se debe resecar de forma sistemática todo el tejido mediastínico que englobe a los ganglios linfáticos dentro de unos puntos de referencia anatómicos determinados.

Hoy en día todos los expertos, así como las principales Guías de las grandes sociedades quirúrgicas recomiendan, en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón no microcítico, realizar una dissección ganglionar sistemática en todos los casos que sea posible, mediante una resección en bloque. Aunque no hay un consenso (como puede ocurrir en el vaciamiento ganglionar de la axila en cáncer de mama o en la linfadenectomía del cáncer de colon), sobre cuál es el número mínimo de ganglios que se deben resecar, si parece que existe acuerdo en que a mayor número de ganglios resecaos y posteriormente analizados por el patólogo, mayor precisión en el estadiaje, pudiendo darse un falso infraestadiaje si no existen al menos 10-12 ganglios resecaos y analizados (21,22).

De forma paralela a las técnicas endoscópicas anteriormente descritas, en los últimos años se están incorporando al arsenal diagnóstico y terapéutico mejoras técnicas en los instrumentos de mediastinoscopia al añadirles cámaras de video que mejoran el visionado y exposición a las estructuras del mediastino, con lo que se consigue extraer mayor cantidad de tejido ganglionar.

De esta forma se desarrolla dos variantes, la VAM-LA o linfadenectomía mediastínica videoasistida, en la que se introduce el instrumento a través de la incisión típica de la mediastinoscopia tradicional y la TEMPLA o linfadenectomía mediastínica transcervical extendida que se realiza a través de una incisión "en collar" como la practicada en una tiroidectomía (23,24).

Estos métodos, y algunos otros que por la extensión de esta revisión no procede desarrollarlos en detalle, se

deben de considerar complementarios entre sí para su uso en la estadificación del mediastino y conseguir así la mejor accesibilidad a todas las regiones o estaciones del mismo, clave en la estadificación del cáncer de pulmón previo a la planificación del tratamiento (Tabla I).

TABLA I

DISTINTAS OPCIONES DE ABORDAR EL ESTADIAJE PATOLÓGICO DEL MEDIASTINO

Técnica	Estaciones accesibles	Sensibilidad/ VPN	Ventajas	Inconvenientes
Mediastinoscopia	1,2,3,4,7,10	86/94%	Rápida	Efectos 2º vascular y nerv. laríngeo
Mediastinotomía	5,6	55/96%	Acceso AP	Dolor pared torácica
VATS	2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	100/100%	Aceso como toracotomía	Dolor pared torácica
EUS	4L,5,7,8,9	69/88%	No abierta	Muestra pequeña
EBUS	2,4,7,10	69/88%	No abierta	Muestra pequeña
EUS + EBUS	2,4,5,7,8,9,10	93/97%	Suma de resultados	Precisa neumólogo y digestólogo
VAMLA	2,4,7,8	100/98%	Mejor accesibilidad a todos ganglios	Efect 2º nerv. laríngeo y vascular

VATS: cirugía torácica video-asistida. EUS esofagoscopia guiada por ecografía. EBUS: broncoscopia guiada por ecografía. VAMLA: linfadenectomía mediastínica video-asistida. VPN: valor predictivo negativo.

Modificado de: DEMMY, Todd L, en: Emerging endoscopic staging techniques. 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco.

NUEVA ESTADIFICACIÓN TNM. CAMBIOS PROPUESTOS POR IASLC PARA LA 7ª EDICIÓN

Con la idea de realizar un proyecto para la nueva estadificación de los carcinomas broncopulmonares dentro de la 7ª edición del TNM de UICC/AJCC, en el año 2001 se constituye un Comité de Estadificación dentro de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC). Este grupo trabajó con una base de datos (CRAB en Seattle) que recopilaba más de 100.800 casos de cáncer de pulmón de todo el mundo (participan 19 países) recogidos entre los años 1900 y 2000. Posteriormente se realizó un análisis estadístico de los factores TNM con el fin de redefinir mejor los grupos pronósticos. Los datos obtenidos sirvieron para que el Comité elaborara las siguientes recomendaciones para redefinir los distintos descriptores T, N y M de la próxima revisión (la séptima edición) del TNM (Tabla II).

TABLA II

PROPUESTAS MODIFICACIONES DE LA IASLC PARA LA 7ª ED TNM

Descriptor T: tumor primario

Tx	No se puede determinar el tumor primario, puede ser positivo el esputo o lavado bronquial
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor primario menor de 3 cm, rodeado de parénquima o pleura visceral, sin evidencia de afectación de bronquio más proximal al b. lobar
T1a	Tumor menor de 2 cm
T1b	Tumor entre 2 y 3 cm
T2	Tumor > 3 cm y ≤ 7 cm o con alguna de las características siguientes (en este caso T2a si < 5 cm): afectación bronquio principal ≥ 2 cm de carina, afectación pleura visceral, neumonitis o atelectasia no completa
T2a	Tumor > 3cm y ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7 cm o que invade alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluido sulcus superior), diafragma, n. frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, afectación de bronquio principal a < 2 cm de carina pero sin invadirla, atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón completo, nódulos en el mismo lóbulo que el primario
T4	Tumor de cualquier tamaño si invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulos en distintos lóbulo del mismo pulmón

Descriptor N: ganglios linfáticos regionales

N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios intrapulmonares, peribronquiales o hiliares ipsilaterales
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales, supraclaviculares o escalenos ipsi o contralaterales

Descriptor M: metástasis a distancia

M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulos en un lóbulo contralateral, derrame pleural (o engrosamiento pleural nodular) o pericárdico
M1b	Metástasis a distancia

En *cursiva* los cambios de estadio propuestos para la 7ª edición TNM.

Traducido de: Goldstraw The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours J Thorac Oncol 2007; 2: 706-14.

—En esta nueva clasificación y en lo que respecta al descriptor T, se proponen nuevas subdivisiones en función del tamaño tumoral. Se identificaron 5 puntos de corte, resultando cinco grupos de tamaño con claras diferencias en supervivencia (25).

- Los tumores T1 se subclasificarían en T1a (menos de 2 cm) y T1b (de 2 a 3 cm) con diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años (77 y 71% respectivamente).

- Los tumores T2 se subclasificarían en dos subgrupos con distinto pronóstico: T2a (mayor de 3 pero menor de 5 cm); T2b (con tamaño entre 5 y 7 cm).

- Aquellos tumores de más de 7 cm que se reclasificarían como T3. Las tasas de supervivencia de estos tres últimos subgrupos resecaados T2a/T2b/T3-N0 fueron respectivamente de 58, 49 y 35% a los 5 años ($p < 0,0001$).

—Aquellos tumores T4 por presentar nódulos en el mismo lóbulo que el primario pasarían a ser T3 pues tiene un pronóstico mejor que el resto de los T4 (diferencias entre 5 y 7% en la mediana de supervivencia en distintas series).

—Los nódulos que se localizan en otro lóbulo del mismo pulmón que el tumor primario pasarían a reclasificarse como T4 en lugar del actual M1.

—La idea es reclasificar la afectación pleural (en forma de derrame pleural, engrosamiento nodular de la pleura o derrame pericárdico) como M1a en lugar del actual T4, pues estos pacientes con T4 “húmedos” se tratan como metastásicos a todos los efectos y tienen un pronóstico similar.

—En cuanto al descriptor N (ganglios locoregionales) el Comité de Estadificación de la IASLC propone no modificar la nomenclatura actual al no existir claras diferencias pronósticas entre las distintas estaciones ganglionares clásicamente descritas (26).

—Por último, con respecto al descriptor M (metástasis a distancia) se propone subclasificar M1 en M1a (nódulos pulmonares en el pulmón contralateral, derrame pleural, engrosamiento pleural nodular o derrame pericárdico) y M1b (metástasis a distancia distintas al pulmón y pleura) pues aquellos pacientes que presentaban metástasis a distancia tenían un supervivencia claramente inferior (4 a 7 meses) que aquellos con diseminación pleural (7 a 10 meses) (27).

—Por último se elaboran una serie de propuestas para la reagrupación de los distintos estadios que se describen en la tabla III y diferencian mejor entre los distintos subgrupos pronósticos (28).

- Los T2bN0 pasarían de ser IB a IIA.
- Los T2aN1 pasarían de ser IIB a IIA.
- Los T4N0 y T4N1 pasarían de ser IIIB a IIIA.

TABLA III

PROPUESTA PARA MODIFICAR DESCRIPTORES T Y N Y AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

<i>6ª ed TNM</i> TNM	<i>Modif propuestas</i>				
	<i>T/M</i>	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>
T1 (< 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤ 5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasión		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 n. mismo lóbulo		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 extensión	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 n. mismo pulmón		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 derrame pleural	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 pulmón contralateral		IV	IV	IV	IV
M1 mts a distancia	M1b	IV	IV	IV	IV

En *cursiva* los cambios de estadio propuestos para la 7ª edición TNM

Traducido de: Goldstraw The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours J Thorac Oncol 2007; 2: 706-14.

CORRESPONDENCIA:

J. A. Macías
 Servicio de Hematología y Oncología Médica
 Hospital Morales Meseguer
 C/ Marqués de los Vélez, s/n
 30008 Murcia
 e-mail: joseantoniomacias@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(7): 341-38.
2. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178(3): 705-13.
3. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J. The role of PET-scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9: 633-43.
4. Lardonise D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of no small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500-7.
5. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128: 2289-97.
6. de Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 23-32.
7. Gould MK, Kuschner WG, Ryzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-92.
8. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-93.
9. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, et al. Onko-PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000. *Pneumologie* 2001; 55(8): 367-77.
10. Stroobants S, Dhoore I, Doooms C, et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2003; 4: 242-7.
11. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-Fluoride PET or 18F-FDG PET-T. Glatting KG, et al. WCLC 2009, San Francisco Oral C7.4
12. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115(3): 714-9.
13. The value of 18F-FDG PET/CT in the management of patients with non-small cell cancer after potentially curative surgery: experience with 291 patients. Kanzaki R, Higashiyama M, Maeda J, et al. Osaka/JP. WCLC 2009 San Francisco; Oral P c07.02
14. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. *Endoscopy* 2006; 38: S118-S22.
15. Eloubeidi MA, Seewald S, Tamhane A, et al. EUS-guided FNA of the left adrenal gland in patients with thoracic or GI malignancies. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(6): 627-33.
16. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1861-7.
17. Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUSFNA. *Lung Cancer* 2004; 44(1): 53-60.
18. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomized clinical trial. *Lung Cancer* 2005; 49(3): 377-85.
19. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and computed tomography. Kazuhiro Division of Thoracic Surgery, University of Toronto, ON, Canada Oral presentation M13.3 WCLC 2009 San Francisco.
20. Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R, et al. Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1164-7.
21. De Leyn P, Lardinois D, van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(1): 1-8.
22. Lardinois D, de Leyn P, van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(5): 787-92.
23. Watanabe A, Koyanagi T, Ohsawa H, et al. Systematic Node Dissection by VATS Is Not Inferior to That Through an Open Thoracotomy: a Comparative Clinicopathologic Retrospective Study. *Surgery* 2005; 138: 510-7.
24. Witte B, Wolf M, Huertgen M, et al. Video-Assisted Mediastinoscopic Surgery: Clinical Feasibility and Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1821-7.
25. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(7): 593-602.
26. Rusch V, Crowley JJ, Goldstraw P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
27. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 686-93.
28. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.

Terapias biológicas en cáncer de pulmón

L. IGLESIAS DOCAMPO, I. GHANEM CAÑETE, B. HOMET MORENO, J. M. SÁNCHEZ TORRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El concepto de terapia biológica en cáncer se basa en la identificación de dianas y vías clave en el metabolismo de la célula tumoral para bloquearlos e impedir su evolución. Durante los últimos 10 años, un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares que rigen el crecimiento de los tumores, ha permitido el desarrollo de nuevas moléculas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Algunos fármacos ya han demostrado beneficios en supervivencia y calidad de vida, por lo que están actualmente aprobados para su uso en la práctica diaria. Otro gran número se encuentra en evaluación en estudios fase II y III, tanto en monoterapia como asociados a quimioterapia o a otras terapias biológicas. La introducción de estos agentes requiere el estudio de nuevos factores predictivos de respuesta (que permitan la identificación selectiva de los pacientes potencialmente beneficiarios de su uso), mecanismos de resistencia y el manejo de nuevas toxicidades.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón no microcítico. Terapias biológicas. Dianas moleculares. Agentes multidia-

ABSTRACT

The concept of biological therapy for cancer is based on the search of targets in the metabolism of tumor cell to block them. Last ten years the development of novel agents in non-small cell lung cancer has increased in despite to a better knowledge of the molecular mechanisms of the tumor growth. Some of these drugs have established to improve survival and quality of life and they are now approved of treatment. A great number of drugs are in evaluation on clinical trials phase II and III, like monotherapy or in combination with chemotherapy or another biological therapy. The development of novel agents requires studying new predictive factors, resistance mechanisms and management of new toxicities.

KEY WORDS: *Non-small cell lung cancer. Target therapy. Multitarget tyrosine kinase inhibitors.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte relacionada con cáncer en Occidente. La supervivencia a los 5 años se encuentra en torno al 12-15% de los pacientes, englobando todos los subtipos histológicos (microcítico y no microcítico) (1). Para mejorar su historia natural es necesario optimizar los recursos ya existentes (cirugía, radioterapia y quimioterapia convencional) y desarrollar nuevos agentes terapéuticos, acortando sus plazos de incorporación a la clínica.

En esta revisión se describirán los agentes aprobados en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y aquellos que ofrecen mayores perspectivas de futuro.

DEFINICIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA

La terapia biológica se caracteriza por utilizar el sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir la enfermedad o para disminuir los efectos secundarios que pueden causar algunos tratamientos

antitumorales (2). Estas terapias necesitan de la existencia de dianas sobre las que actuar, presentes en la célula neoplásica. Por ello estos fármacos son más específicos que los citostáticos clásicos, que interfieren en alguna de las fases del ciclo celular y lesionan, indiscriminadamente, a todas las células que se reproducen. Las dianas son proteínas que forman parte de una cadena de reacciones (cadenas de transducción), que comienza en la membrana celular donde los receptores captan información, y su eslabón final es el núcleo celular, donde los factores de transcripción seleccionan los genes de respuesta (proliferación, apoptosis, angiogénesis, adhesión y movilidad). Fallos en esta cadena de reacciones conducen a la autonomía de la célula tumoral, rasgo característico de todos los tumores malignos. El desarrollo de terapias dirigidas en el cáncer de pulmón se basa en la identificación de vías moleculares aberrantes en las células tumorales que puedan ser bloqueadas. En la tabla I se recogen los prin-

cipales nuevos fármacos agrupados por sus vías moleculares de acción.

DESARROLLO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS

Los estudios de nuevas terapias biológicas, como los inhibidores que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), comenzaron su desarrollo en la década de los 80. En los últimos años se han multiplicado los trabajos que describen nuevas dianas terapéuticas y que evalúan el beneficio clínico de estas terapias en los pacientes con CPNM. Estos fármacos se han probado como terapia única y en combinación con esquemas habituales de quimioterapia con el objetivo de mejorar las respuestas al asociar otro mecanismo de acción.

En la tabla II se esquematizan los principales ensayos de los nuevos fármacos en la práctica clínica.

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS SEGÚN SU DIANA DE ACTUACIÓN

<i>Diana</i>	<i>Presencia en CPNM</i>	<i>Nombre inicial</i>	<i>Nombre genérico</i>	<i>Nombre comercial</i>
EGFR	Sobrexpresión (40-80%)	-ZD1839 -OSI-774 -IMC-C225	-Gefitinib -Erlotinib -Cetuximab	-Iressa -Tarceva -Erbix
HER2/NEU	Sobrexpresión (30%)	-ABX-EGF -	-Trastuzumab Panitumumab	-Herceptin -Vectibix
C-kit	(15%)	-STI571	-Imatinib	-Glivec
Ras	Mutación (40%)	-R115777 -SCH66336	-Tipifarnib -Lonafarnib	-Zarnestra -Sarsar
Bcl-2	Expresión (35%)	-PS-341	-	-
p53	Mutación (50%)	-PS-341 -	- -Flavopiridol	- -
RB	Delección (20%)	-CCI-779 -	- -Flavopiridol	- -
p16	Inactivación (70%)	-CCI-779	-	-
COX-2	Expresión (70%)	-Inhibidores COX-2	-Celecoxib	-Celebrex
VEGF	Expresión (> 50%)	-	-Bevacizumab	-Avastin
Metaloproteinasas de la matriz	(65%)	-AG3340	-Prinomastat	-
IGF-1R	-	-CP-751871	-Figitumumab	-
Múltiples TK	-	-ZD6474 -BAY43-9006 -SU11248 -AG-013736 -PTK787	-Vandetanib -Sorafenib -Sunitinib -Axitinib -Vatalanib	-Zactima -Nexavar -Sutent
Hsp90	-	-MK-0683	-Vorinostat	-Zolinza
EML4-ALK	Mutación (3-7%)	PF02341066	-	-

TABLE II
ESQUEMA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS MÁS RELEVANTES DE NUEVAS TERAPIAS EN CPNM

Ensayo	Régimen	Nº de pacientes Nº línea	Resultados	Toxicidad relevante	Referencia
ECOG_E4599	Carboplatino AUC 6 día 1 Paclitaxel 200 mg/m ² día 1 ± Bcz 15 mg/kg día 1	878 1ª línea	TRO 35 vs. 15%* SLP 6,2 vs. 4,5 m* SG 12,3 vs. 10,3 m*	-Sangrados 4,4 vs. 0,7%* -Hipertensión 7 vs. 0,7%*	NEJM 2006
AVAIL	CDDP 80 mg/m ² día 1 Gem 1250 mg/m ² día 1 y 8 ± Bcz 15 mg/kg día 1 ± Bcz 7,5 mg/kg día 1 ± Placebo día 1	1043 1ª línea	TRO 34 vs. 30 vs. 20%* SLP 6,7 vs. 6,5 vs. 6,1 m* SG 13,6 vs. 13,4 vs. 13,1 m	-Hemorragia pulmonar ≤ 1,5% para todas las ramas	JCO 2007
FLEX	CDDP 80 mg/m ² día 1 VNR 25 mg/m ² día 1 y 8 ± Ctx 400 mg/m ² día 1 y 250 mg/m ² semanal	1125 1ª línea	TRO 36 vs. 29%* SLP 4,8 vs. 4,8 m SG 11,3 vs. 10,1 m*	-Rash -Neutropenia febril -Diarrea	JCO 2008
BR.21	Erlotinib 150 mg/día oral vs. Placebo 1 comp/día oral	731 2ª ó 3ª línea	TRO 8,9 vs. 1%* SLP 2,2 vs. 1,8 m* SG 6,7 vs. 4,7 m*	-Rash -Diarrea	NEJM 2005
IPASS	Carboplatino AUC 566 día 1 Paclitaxel 200 mg/m ² día 1 vs. Gefitinib 250 mg/día oral	1217 1ª línea	TRO 32,2 vs. 43%* SLP (12 m) 6,7 vs. 24,9%* SG (pendiente)	-Citopenias y neurotoxicidad -Rash, diarrea e hipertransaminasemia	NEJM 2009

Bcz = bevacizumab. CDDP = cisplatino. Gem = gemcitabina. VNR = vinorelbina. Ctx = cetuximab. TRO = tasa de respuestas objetivas. SLP = supervivencia libre de progresión. SG = supervivencia global.

*Resultado estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

TRATAMIENTO DE CPNM AVANZADO EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA

Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado cuyo ligando es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La unión a este factor impide que actúe sobre su receptor y desarrolle su efecto angiogénico. En el CPNM altos niveles de VEGF se asocian a peor pronóstico de la enfermedad, por lo que la antiangiogénesis parece una vía de abordaje terapéutico apropiada. En uno de los primeros estudios realizados se observó que los pacientes con tumores epidermoides presentaban una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas severas (3). En el análisis multivariable la histología epidermoide se destacó como un factor independiente de riesgo de sangrado, por lo que en los estudios posteriores se restringió dicha histología. Existen dos ensayos fase III en combinación con quimioterapia en primera línea. El primero, llevado a cabo por el grupo cooperativo americano Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) incluyó pacientes previamente no tratados con CPNM avanzado, excluyendo epidermoides, afectación cerebral y tratamiento anticoagulante (4). Se combinó con carboplatino y paclitaxel (Tabla II). El objetivo principal del estudio, la supervivencia global, fue mayor en pacientes tratados con la asociación de bevacizumab (12,3 meses *versus* 10,3 meses), con un hazard ratio (HR) de 0,79 ($p = 0,003$). En un análisis por subgrupos histológicos realizado posteriormente, la diferencia era aún mayor en el

grupo de adenocarcinomas, con una supervivencia mediana de 14,2 meses frente a 10,3 meses de la rama control (HR 0,69). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuestas también fueron superiores a favor del anticuerpo. La combinación fue bien tolerada pero las muertes asociadas a tratamiento fueron más comunes en ese régimen (3,4 *versus* 0,5%). En el segundo, el ensayo AVAIL, se valoró la adición de bevacizumab (7,5 ó 15 mg/kg) a cisplatino más gemcitabina (5) (Tabla II). Se excluyeron pacientes con tumor epidermoide, afectación cerebral, antecedente de hemoptisis y tratamiento anticoagulante. El objetivo principal del estudio fue la SLP, que resultó estadísticamente superior con la asociación del anticuerpo a dosis bajas (6,7 meses *versus* 6,1 meses, HR 0,75, $p = 0,003$) tanto como a dosis altas (6,5 meses *versus* 6,1 meses, HR 0,82, $p = 0,03$) comparado con la quimioterapia con placebo. La tasa de respuestas también fue mayor en las ramas de combinación (34, 30 y 20% respectivamente). No se observó incremento en las muertes relacionadas con el tratamiento (4, 4 y 5%). Actualmente este agente se encuentra aprobado para su uso en pacientes con CPNM no escamoso con enfermedad avanzada en primera línea de tratamiento asociado a platinos.

Gefitinib y Erlotinib: son pequeñas moléculas inhibidoras del EGFR, que actúan inhibiendo el dominio intracelular tirosín kinasa (TK) de dicho factor. El EGFR es una glucoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de TK de tipo I, que incluye el EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y

HER4. Su función es potenciar el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales, incluidos la piel y los folículos pilosos, y se expresa en diversas células tumorales. Su inhibición evidenció ser una excelente diana en el tratamiento del CPNM. La eficacia clínica de gefitinib y erlotinib ha sido demostrada en monoterapia, como se expondrá más adelante. Sin embargo, el uso de estas moléculas en combinación con quimioterapia no logró aumentar la eficacia de la quimioterapia sola de manera estadísticamente significativa en varios estudios fase III (ensayos INTACT 1 y 2 con gefitinib y TRIBUTE y TALENT con erlotinib), si bien en todos estos trabajos no hubo una selección previa de pacientes con mayor posibilidad de respuesta a los inhibidores de TK (6-9). Actualmente se plantea si podría existir un subgrupo determinado de enfermos que se pudieran beneficiar de esta estrategia.

Cetuximab: es un anticuerpo monoclonal que se une al EGFR, en su dominio extracelular, bloqueando esta vía de proliferación celular, que suele estar amplificada, sobreexpresada o mutada en las células tumorales. Los resultados de tres ensayos fase II mostraron aumento de la tasa de respuestas y de la supervivencia con la asociación de este anticuerpo a quimioterapia basada en platinos (10-12). Por ello, se desarrolló un ensayo fase III (FLEX), en pacientes con CPNM localmente avanzado o estadio IV (13). Se comprobó la expresión por inmunohistoquímica (IHQ) del EGFR. Los pacientes recibieron tratamiento con cisplatino y vinorelbina asociando o no cetuximab. El objetivo primario del estudio, la supervivencia global, aumentó de manera estadísticamente significativa en los pacientes tratados con el anticuerpo (mediana de 11,3 meses *versus* 10,1 meses, HR 0,87, $p = 0,044$). La tasa de respuestas objetivas también fue mayor en la rama con cetuximab (36 vs. 29%). No hubo incremento en la SLP (4,8 meses para ambas ramas). La terapia fue bien tolerada, presentando como toxicidad: rash (10 *versus* < 1%), neutropenia febril (22 *versus* 15%), y, en menor medida, diarrea y reacciones relacionadas con la infusión intravenosa.

Sorafenib: es un anticuerpo oral con efecto antianangiogénico, inhibidor de VEGFR-2, pero también del receptor del factor de crecimiento de plaquetas (PDGFR) y de RAF/MEK/ERK. El ensayo fase III ESCAPE comparó la adición de sorafenib o placebo a carboplatino y paclitaxel (14). El estudio se interrumpió debido a que los datos preliminares de supervivencia eran semejantes en ambas ramas (10,7 meses *versus* 10,6 meses), y además, en el subgrupo de pacientes con histología epidermoide la supervivencia fue menor al añadir el anticuerpo. En el futuro dispondremos de los datos de otros estudios fase III con diferentes combinaciones de quimioterapia.

Vandetanib (ZD6474): es un inhibidor oral de los receptores de TK de VEGF, EGF y RET. En un ensayo fase II en pacientes con CPNM refractario a platino que se aleatorizaron a recibir vandetanib a dosis de 100 o 300 mg o placebo asociados a docetaxel trisemanal, la mediana de tiempo a la progresión fue de 19 semanas, 17 semanas y 12 semanas respectivamente (15). Recientemente se han presentado dos estudios fase III en com-

binación. El estudio ZODIAC reclutó a 1.391 pacientes que se trataron en segunda línea con docetaxel asociado a vandetanib 100 mg/día o a placebo (16). La SLP, objetivo primario, fue de 4,0 meses *versus* 3,2 meses (HR 0,79, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias en la supervivencia, a pesar de mostrar una tendencia favorable a vandetanib. Diarrea, rash y neutropenia fueron superiores en la rama con inhibidor. El estudio ZEAL comparó el uso de pemetrexed en segunda línea junto con vandetanib 100 mg/día oral o con placebo (17). La SLP fue mayor en la rama experimental pero sin alcanzar la significación estadística: 17,6 semanas frente a 11,9 semanas (HR 0,86, $p = 0,108$).

Figitumumab (CP-751,871): es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del receptor I del factor de crecimiento insulínico (IGF-1R), que se encuentra activado y sobreexpresado en el CPNM, estimulando la proliferación y la supervivencia celular. En un ensayo fase II, se aleatorizó a 150 pacientes con enfermedad avanzada, a recibir carboplatino y paclitaxel con o sin el anticuerpo (dosis de 10 ó 20 mg/kg) (18). La tasa de respuestas objetivas fue de 54 *versus* 42% a favor de la rama con inhibidor y fue mayor en relación a la dosis. Es importante destacar que el número de respuestas fue superior en el subgrupo de carcinomas epidermoides (78%) frente al de adenocarcinomas (57%). La toxicidad más frecuente fue la hiperglucemia que ocurrió en el 21% de los pacientes, bien controlada con antidiabéticos orales. Debido a lo prometedor de estos resultados, en la actualidad están abiertos varios estudios fase III en combinación con distintos esquemas de quimioterapia.

Vorinostat (MK-0683): la histona deacetilasa (HDAC) disminuye la acetilación de las histonas (proteínas del núcleo celular que sirven de soporte a los ácidos nucleicos), bloqueando la transcripción de genes e inhibiendo la diferenciación. Vorinostat es un inhibidor de la HDAC administrado por vía oral, que potencia el efecto antitumoral de platinos y taxanos en líneas celulares de CPNM. Después de determinar la dosis óptima en combinación con paclitaxel, se diseñó un ensayo fase II de carboplatino y paclitaxel asociado al agente o bien a placebo, como tratamiento de primera línea (19). Se incluyeron 94 pacientes observándose una tasa de respuestas favorable a vorinostat (34 *versus* 12,5%, $p = 0,02$) y una SLP con tendencia a favor del inhibidor (5,75 meses *versus* 4,7 meses). La toxicidad aumentada en la rama experimental fue trombopenia, astenia, hiponatremia y diarrea. Actualmente, esta molécula se encuentra en evaluación en varios ensayos clínicos.

Celecoxib: es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enzima sobreexpresada en CPNM, que se relaciona con la proliferación y la angiogénesis, y presenta un impacto negativo en la supervivencia. En un estudio fase III en primera línea de tratamiento con carboplatino y docetaxel más celecoxib o placebo, la tasa de respuestas fue mayor en la rama de celecoxib ($p = 0,05$), sin embargo no hubo diferencias en la SLP ni en la supervivencia (20).

Prinomastat: es un inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPi). En general este grupo de fármacos con esta vía de actuación no han

demostrado beneficio terapéutico en el tratamiento del CPNM, asociados a quimioterapia (21).

TRATAMIENTO DE CPNM AVANZADO EN MONOTERAPIA

Erlotinib: su eficacia en la práctica clínica quedó establecida en el estudio fase III BR.21 (22), que demostró beneficio clínico frente a placebo con la mejor terapia de soporte en pacientes con CPNM en progresión tras una o dos líneas de quimioterapia (Tabla II). Permitió la participación de sujetos con limitación de su estado funcional, de 0 a 3 en la escala ECOG. Erlotinib evidenció un aumento de la supervivencia global estadísticamente significativo (6,7 meses *versus* 4,7 meses, HR 0,70, $p < 0,001$), que era el objetivo primario del ensayo, con una duración de la respuesta de 7,9 meses frente a 3,7 meses. Del grupo de pacientes tratados con el inhibidor casi la mitad presentaban diferenciación histológica de adenocarcinoma, observándose en este subgrupo una tasa de respuestas significativamente mayor que el resto de histologías (13,9 frente a 4,1%, $p < 0,001$). Rash y diarrea fueron los efectos adversos más frecuentes. En posteriores análisis por subgrupos, incluso los pacientes mayores de 70 años mostraron estos mismos beneficios, si bien en ellos fue mayor el porcentaje de toxicidad severa y la necesidad de interrumpir el tratamiento. Actualmente erlotinib se encuentra aprobado en segunda y tercera línea de tratamiento de enfermedad avanzada en monoterapia.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) realizó en nuestro país un estudio en pacientes con CPNM no escamoso, recientemente publicado (23). Se analizaron 2.105 muestras de toda España para detectar mutaciones de EGFR. Estas mutaciones se encontraron en el 16,6% (350) de los pacientes, siendo más frecuentes en mujeres (69,7%), no fumadores (66,6%) e histología de adenocarcinoma (80,9%) ($p < 0,001$). La SLP para aquellos con mutación positiva que recibieron erlotinib fue de 14 meses y la supervivencia global de 27 meses, ambas muy superiores a las logradas con quimioterapia convencional. La tasa de respuesta fue del 70,6% (58,4% respuestas parciales y 12,2% completas), junto con 19,3% de estabilizaciones de la enfermedad. La duración de la respuesta fue muy similar tanto para primera línea de tratamiento como para segunda. El GECP tiene en marcha el ensayo EURTAC, en el cual se aleatorizan los pacientes portadores de mutación a recibir en primera línea erlotinib o bien quimioterapia basada en platino, con posterior cruce entre ramas a la progresión.

Gefitinib: estudios fase I a principios de este siglo demostraron la actividad de este inhibidor en pacientes con CPNM avanzado y resistente a quimioterapia, siendo la dosis máxima tolerada de 750 mg/día vía oral (24). También mostró beneficio clínico en varios ensayos fase II (IDEAL 1 y 2), administrado a dosis de 250 mg/día y 500 mg/día con tasas de respuesta del 10 y 19%, que condujeron a su aprobación en mayo de 2003 para su uso en tercera línea tras progresión a platinos y docetaxel (25). Sin embargo, en dos estudios fase III en segunda línea, en sujetos no candidatos a más quimio-

terapia: INTEREST (comparando gefitinib *versus* docetaxel), e ISEL (gefitinib *versus* placebo), no se pudo objetivar superioridad en supervivencia. Pero la importancia de estos estudios radica en el análisis por subgrupos, en el que sí se observaba un beneficio clínico muy significativo a favor del inhibidor en determinados pacientes, (no fumadores, enfermos asiáticos, histología de adenocarcinoma, presencia de mutación de EGFR) que obtenían supervivencias muy prolongadas (26-28).

En base al beneficio de estos subgrupos se desarrolló en Asia el ensayo fase III IPASS en pacientes no fumadores con histología de adenocarcinoma que se aleatorizaron a recibir gefitinib (250 mg/día) *versus* carboplatino más paclitaxel (29) (Tabla II). La no inferioridad en SLP, objetivo primario del estudio, fue estadísticamente demostrada. En los pacientes portadores de mutación de EGFR, la SLP fue significativamente superior al ser tratados con gefitinib (HR 0,48, $p < 0,0001$); mientras que en los no mutados fue superior en los tratados con quimioterapia (HR 2,85, $p < 0,0001$). Se logró también una mayor tasa de respuestas objetivas (43 *versus* 32%). El seguimiento de estos pacientes, de momento, no ha sido suficiente para obtener los datos de supervivencia global. En el estudio por subgrupos con sobreexpresión de EGFR medida por FISH, tanto en los sujetos FISH positivo como negativo, la SLP fue mayor en aquellos portadores de mutación de EGFR (ver más adelante el apartado de factores predictivos de respuesta). Actualmente este fármaco se encuentra aprobado en varios países para la práctica clínica habitual y pendiente de aprobación en la mayoría para pacientes que presenten mutación de EGFR.

Sunitinib: es un agente oral multidiana que inhibe varios receptores de TK principalmente de VEGF y PDGF, y posee actividad antiangiogénica. En un estudio multicéntrico fase II, se trató a 63 pacientes con CPNM avanzado que habían progresado a platinos, con sunitinib 50 mg/día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, en ciclos de 6 semanas (30). El objetivo principal fue la tasa de respuestas observándose 7 respuestas parciales (11,1%) (95% CI, 4,6 a 21,6%) y 18 estabilizaciones (28,6%). La SLP alcanzó las 12 semanas y una supervivencia de 23,4 semanas. El tratamiento presentó una buena tolerancia, siendo la astenia el efecto adverso más frecuente. Se trata pues de un fármaco activo en esta patología que precisa de más estudios para definir su potencial papel.

Axitinib (AG-013736): es un anticuerpo, también de administración oral, multi-inhibidor de la TK de VEGFR, PDGFR, y del receptor kit, con actividad predominantemente antiangiogénica, que ha demostrado su eficacia como agente único frente a CPNM. En un pequeño ensayo fase II (con 75% de histología adenocarcinoma) se trató a los pacientes con dosis de 5 mg/12 horas en administración continua (31). El objetivo principal fue la tasa de respuestas objetivas, que se alcanzó demostrando un 9% de respuestas parciales y un 32% de estabilizaciones, con una tasa global de control de la enfermedad del 41%. La SLP fue de 4,9 meses y la supervivencia global de 14,8 meses. La tasa de supervivencia al año en pacientes que no habían recibido trata-

miento previo llegó hasta el 78%, mientras que en sujetos previamente tratados fue del 57%. La toxicidad grado 3 presentada fue astenia, hipertensión arterial e hiponatremia. En base a estos resultados actualmente están en marcha estudios fase I/II de axitinib asociado a quimioterapia.

Sorafenib: en un estudio fase II multicéntrico, 52 pacientes con CPNM recidivado o refractario recibieron sorafenib 400 mg/12 horas hasta toxicidad o progresión tumoral (32). El 54% se trataba de adenocarcinomas y el 31% de escamosos. No se observaron respuestas parciales o completas. Sin embargo, cabe destacar que el 59% de los sujetos lograron estabilización de la enfermedad y algunos de ellos cavitación de la lesión tumoral, indicando respuesta al tratamiento. En los pacientes con estabilización la SLP fue de 5,5 meses, frente a 2,7 meses para la población total de estudio. La toxicidad más relevante fue el síndrome mano-pie (10%), hipertensión arterial (4%), astenia y diarrea (2%) y un caso de hemorragia pulmonar.

Vandetanib: el estudio fase III ZEST comparó el tratamiento con vandetanib 300 mg/día frente a erlotinib 150 mg/día en pacientes con progresión a primera o segunda línea de quimioterapia. El objetivo principal era la SLP en la que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (11,3 semanas vs. 8,9 semanas HR 0,98, $p = 0,721$). Tampoco se detectaron diferencias en supervivencia global ni en tasa de respuestas. Cabe destacar que, un análisis de no inferioridad para SLP y supervivencia global, previamente determinado, demostró eficacia equivalente entre los dos fármacos. Los efectos adversos más frecuentes de vandetanib fueron diarrea, hipertensión y prolongación de QT. La toxicidad grado 3 o superior, fue mayor en el grupo de vandetanib (33).

PF-02341066: es una pequeña molécula competitiva selectiva de ATP, que inhibe el receptor TK de c-MET/HGF (*hepatocyte growth factor*) y de ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). Las translocaciones en el complejo EML4-ALK se han objetivado en tejido tumoral de CPNM en proporciones que varían del 3 al 7%. Parece ser más frecuente en población asiática, no fumadores, jóvenes e histología de adenocarcinoma. En un estudio fase I con este fármaco, de ocho pacientes evaluables seis obtuvieron respuesta parcial y uno de ellos estabilidad tumoral. La tasa de control de enfermedad fue de 87,5% a las ocho semanas. La dosis máxima tolerada fue de 250 mg/12 horas continuo, vía oral. La toxicidad encontrada consistió en náuseas, vómitos, astenia y diarrea. Se trata del primer agente que actúa sobre esta diana terapéutica, y es una vía prometedora (34).

MANTENIMIENTO POSTQUIMIOTERAPIA O 2ª LÍNEA PRECOZ EN CPNM AVANZADO

El principal objetivo de esta estrategia es retrasar la progresión de la enfermedad, pero sin deteriorar la calidad de vida del paciente. La menor toxicidad de las nuevas terapias las convierte en fármacos ideales para el

mantenimiento hasta progresión tumoral o intolerancia.

Bevacizumab: el diseño de los ensayos fase III E4599 (4) y AVAIL (5) contemplaba que, tras finalizar la quimioterapia asociada al anticuerpo, en pacientes respondedores y con buena tolerancia, se mantendría la administración de bevacizumab, con los resultados explicados anteriormente. Si bien en el estudio E4599 no existía rama control, en el ensayo AVAIL sí presentaba un control con placebo, alcanzando mayor SLP las ramas con bevacizumab. También se ha estudiado el mantenimiento con bevacizumab asociado a otras combinaciones de quimioterapia como el esquema pemetrexed más carboplatino, en un estudio fase II en enfermos con CPNM avanzado de histología no escamosa, mostrando aceptable toxicidad y supervivencia al continuar tratamiento con pemetrexed y bevacizumab (35). Actualmente se encuentra abierto un estudio fase III para evaluar la terapia de mantenimiento, tras 4 ciclos de tratamiento con el mismo esquema, aleatorizando a los respondedores a continuar con pemetrexed y bevacizumab en comparación con bevacizumab en monoterapia (36). En el estudio ATLAS, 743 pacientes se trataron con 4 ciclos de quimioterapia basada en platino más bevacizumab (15 mg/kg) y, aquellos sin progresión y con buena tolerancia, se aleatorizaron a recibir bevacizumab asociado a erlotinib o a placebo. El objetivo primario fue la SLP, que fue estadísticamente significativa, a favor de la rama de combinación de bevacizumab y erlotinib (4,8 meses) respecto a bevacizumab y placebo (3,7 meses), con un HR 0,722 ($p = 0,0012$) (37).

Cetuximab: en el ensayo FLEX se continuó tratamiento semanal con el anticuerpo hasta progresión o toxicidad, obteniéndose, como ya se apuntó antes, un beneficio en la supervivencia global, si bien no existía una rama control con placebo para poder discernir cuánto aporta al incremento de supervivencia el mantenimiento respecto al tratamiento inicial (9).

Gefitinib: en el estudio japonés WJTOG0203, alrededor de 600 pacientes se aleatorizaron a recibir seis ciclos de quimioterapia con platino o, tras tres ciclos, iniciar tratamiento con gefitinib, con un incremento de la SLP en el grupo tratado con el inhibidor (HR 0,68, $p < 0,001$). Sin embargo no se alcanzó un aumento en la supervivencia global ($p = 0,10$), objetivo primario del estudio, aunque los datos finales están sesgados ya que, hasta un 50% de los sujetos en la rama de quimioterapia se trataron con gefitinib a lo largo de su evolución. En un análisis por subtipo histológico, la supervivencia global fue significativamente mayor en los adenocarcinomas tratados con gefitinib (HR 0,79, $p = 0,03$) (38).

Erlotinib: en el estudio fase III SATURN se incluyeron 889 pacientes con CPNM (con cualquier histología) que, tras recibir cuatro ciclos de quimioterapia basada en platinos, se asignaron a una rama con erlotinib o bien a placebo (39). El objetivo primario fue la SLP, favorable a los sujetos tratados con el inhibidor tanto a las 12 semanas (53 versus 40%) como a las 24 semanas (31 versus 17%) (HR 0,71, $p < 0,0001$). La tasa de control de enfermedad también fue mayor con erlotinib (60,6 versus 50,8%, $p = 0,0035$) y sólo un 2,3% de estos pacientes desarrollaron efectos adversos severos (rash y

diarrea). Se objetivó mayor beneficio en SLP en los portadores de mutación del EGFR: HR 0,10 en mutados ($p < 0,0001$); HR 0,78 en no mutados ($p = 0,0185$). Hasta el momento no se han publicado los datos de supervivencia global del estudio.

Los datos a favor del mantenimiento todavía están inmaduros y necesitan de más estudios y un mayor seguimiento de los mismos para recomendarlo de forma generalizada, pero son suficientes para afirmar que es un abordaje que puede beneficiar a pacientes de forma individualizada.

TRATAMIENTO DE CPNM AVANZADO CON ASOCIACIONES DE NUEVOS FÁRMACOS

La base racional para la utilización de combinaciones de terapias dirigidas es realizar una inhibición dual. Por un lado, se trata de cubrir la heterogenicidad que presentan las células tumorales del CPNM, ya que no todas ellas responderán al mismo mecanismo de acción. Por otra parte, esta estrategia podría, además, evitar la activación de otras vías de crecimiento tumoral que puedan servir de escape a la célula tumoral sometida a monoterapia.

Erlotinib más bevacizumab: es la asociación más estudiada. Datos clínicos tempranos de un ensayo fase I/II mostraron una buena tolerancia y eficacia antitumoral, con una mediana de supervivencia de 13 meses y una tasa de respuestas objetivas del 20 y un 65% de estabilizaciones (40). Un estudio fase II midió la eficacia y seguridad de la combinación frente a quimioterapia asociada a bevacizumab y frente a quimioterapia sola (docetaxel o pemetrexed) en pacientes que habían progresado a platinos. La SLP para la quimioterapia sola fue de 3,0 meses, para la quimioterapia con bevacizumab de 4,8 meses y para erlotinib con bevacizumab de 4,4 meses. La supervivencia global fue de 8,6 meses *versus* 12,6 meses *versus* 13,7 meses, respectivamente. El perfil de toxicidad fue favorable para la rama de la asociación de nuevas terapias, con unas tasas de interrupción de tratamiento por efectos adversos de 13% para erlotinib con bevacizumab frente a 24% para quimioterapia sola y 28% para quimioterapia con bevacizumab (41). En base a todos estos resultados, se desarrollaron varios estudios fase III. Uno de ellos, estudio BeTa, comparó esta combinación frente a erlotinib más placebo en segunda línea de tratamiento, sin obtener un aumento de supervivencia global, que era el objetivo primario, (9,3 meses *versus* 9,2 meses para erlotinib más placebo; HR 0,97, $p = 0,75$), a pesar de que la combinación duplicaba la SLP (3,4 meses *versus* 1,7 meses, HR 0,62, $p < 0,0001$) y aumentaba la tasa de respuestas (12,6 *versus* 6,2%, $p = 0,006$). Estos resultados contradictorios probablemente se deban a la falta de selección de los pacientes (cualquier histología, sin diferenciar estatus de EGFR) (42). Estamos a la espera de los resultados de otros ensayos que exploran esta asociación.

Otras asociaciones: diversas combinaciones se están analizando en ensayos clínicos: erlotinib más vorinostat,

que parece ser eficaz en pacientes con mutación de EGFR que han progresado al tratamiento con erlotinib; erlotinib más figitumumab, cuyos mecanismos de acción parecen sinérgicos y podría aumentar la actividad de erlotinib.

OTRAS INDICACIONES: ADYUVANCIA Y NEOADYUVANCIA

No existe aprobación para el uso de nuevas terapias en adyuvancia de CPNM, pero se están llevando a cabo estudios tanto con erlotinib (ensayo RADIANT) como con bevacizumab (ensayo ECOG 1505 que lo asocia a dobles de platino en estadio IB mayores de 4 cm hasta estadio IIIA). En el estudio RADIANT pacientes con estadio IB-III A patológico de todas las histologías y con EGFR positivo por IHQ y/o FISH, se aleatorizan a recibir erlotinib 150 mg/día o a placebo durante dos años. El estudio permanece abierto a la inclusión. Se han presentado los análisis de biomarcadores en 655 muestras: el 96% presentaban expresión positiva de EGFR por IHQ y el 74% por FISH. De ellas, se estudiaron 476 para mutaciones de EGFR siendo positivas en el 12%, y en el 19% para mutación de KRAS. A la luz de los conocimientos actuales, estos datos habrá que tenerlos en cuenta a la hora de interpretar los resultados de supervivencia obtenidos al final del estudio (44).

En cuanto a neoadyuvancia, existen pocos estudios finalizados. El estudio piloto BEACON, todavía abierto, se presentó en el último congreso americano de oncología. Valora la actividad preoperatoria del esquema cisplatino y docetaxel más bevacizumab, y posteriormente bevacizumab adyuvante en pacientes con CPNM estadios IB-III A resecables. El objetivo primario es la tasa de respuestas patológicas, y los secundarios la supervivencia global y el perfil de seguridad (45).

BÚSQUEDA DE PREDICTORES DE RESPUESTA PARA LAS NUEVAS TERAPIAS

El hallazgo de importantes diferencias en la tasa de respuestas y en la supervivencia al realizar análisis de subgrupos en los ensayos con nuevas terapias, justifica la necesidad de definir factores predictivos de respuesta (distinguiéndolos de factores pronósticos que pueden enmascarar resultados) para optimizar el uso de estos fármacos. Estos factores se han estudiado principalmente para los inhibidores de TK de EGFR (gefitinib y erlotinib). Existen varios trabajos que han revisado profundamente estos parámetros (25,29,46).

PARÁMETROS CLÍNICOS

En la mayoría de estudios con inhibidores de TK de EGFR se han objetivado las mejores respuestas en pacientes de género femenino, no fumadores, asiáticos y con histología de adenocarcinoma. Sin embargo, estos

factores no son absolutos; en sujetos varones fumadores no asiáticos existe un beneficio en supervivencia estadísticamente significativo en el tratamiento con erlotinib (en base a los resultados del estudio BR21 con HR 0,66, $p = 0,015$). Revisando los distintos análisis de subgrupos de estos estudios se puede concluir que tanto el género como la histología son de por sí factores pronósticos en el CPNM y no pueden utilizarse como factores predictivos. De la misma forma se comporta el estado general, ya que el ECOG 0-1 se asocia con mejor evolución de la enfermedad. Por otro lado, el hábito tabáquico se asocia a alteraciones moleculares distintas que en los no fumadores, lo que conlleva que se trate de distintos tumores.

ALTERACIONES DEL EGFR

La sobreexpresión de EGFR medida por IHQ en la muestra tumoral fue uno de los primeros factores en estudiarse como asociado a respuesta a inhibidores de TK de EGFR, pero la mayoría de los estudios fracasaron al relacionar esta expresión con la actividad clínica.

El segundo factor más estudiado es el aumento del número de copias del gen EGFR medido por FISH. Una proporción del 25 al 40% de pacientes con CPNM presenta un alto número de copias en su muestra tumoral (FISH positivo). Pero los resultados son contradictorios. En el estudio BR21 un 40% de pacientes presentaban FISH positivo y tenían cifras de supervivencia más prolongadas en aquellos que recibían erlotinib frente a los que recibían placebo. En los pacientes con FISH negativo no se demostró diferencia en supervivencia en las dos ramas. En el ensayo ISEL los sujetos con FISH positivo presentaban mayor tasa de respuestas y de supervivencia en los tratados con gefitinib frente a placebo, sin observarse estas diferencias para aquellos con FISH negativo. Pero en el estudio INTEREST el análisis de FISH no fue capaz de demostrar diferencias entre pacientes. Recientemente los estudios SATURN e IPASS han demostrado que este análisis no es predictivo de respuesta, lo que ocurre es que la población FISH positivo incluye una alta proporción de pacientes con mutación en el EGFR.

Después de todos estos intentos, finalmente las mutaciones somáticas de EGFR constituyen el factor más importante predictivo de respuesta a estos inhibidores. Existen dos mutaciones claramente asociadas a una mayor tasa de respuestas que son la delección del exón 19 (más frecuente, supone el 45-50%) y la sustitución en el exón 21 de leucina 858 por arginina (L858R, que supone el 35-40%). Se encuentran entre el 25 a 35% de pacientes asiáticos y el 5-15% de no asiáticos con CPNM. Estas mutaciones ocurren con más frecuencia en pacientes de género femenino, no fumadores, con histología de adenocarcinoma y K-ras nativo, no mutado. Se han publicado datos de hasta un 70% de respuestas a inhibidores de TK de EGFR en pacientes con presencia de estas mutaciones, frente a un 10% de respuestas en población no seleccionada. Esta relación entre mutaciones de EGFR y respuesta a erlotinib y gefitinib ha sido confirmada retrospectivamente en

numerosos ensayos (BR21, IPASS). En España, dentro del proyecto SLADB, ya comentado anteriormente, se recogieron datos de 2.105 pacientes de los cuales presentaban mutaciones de EGFR 350 (16,6%). La mutación más frecuente fue la delección en el exón 19 (62,2%), seguida de L858R (37,8%). Su presencia también fue mayor en mujeres (69,7%), no fumadores (66,6%) y en adenocarcinomas (80,9%) de manera estadísticamente significativa (25).

MARCADORES MOLECULARES DE RESISTENCIA

Adquirida: mutaciones de resistencia en EGFR como la sustitución de metionina por treonina en la posición 790 del exón 20 (T790M), se objetivaron en aproximadamente el 50% de los casos de pacientes rebiopsiados tras progresión a estos inhibidores en dos estudios (47,48). Ninguna de las muestras presentaba mutación de K-ras y la sustitución T790M no se detectó en las muestras pretratamiento con inhibidores. Esta mutación produce un cambio en la estructura tridimensional del dominio TK y dificulta la unión de los inhibidores. Recientes estudios sugieren que esta mutación está presente al diagnóstico, y que el tratamiento con inhibidores seleccionaría las células tumorales resistentes con esta mutación, haciendo más factible su detección. También la amplificación del oncogén MET se ha asociado a un 20% de enfermos con progresión durante el tratamiento. Esta amplificación permite la activación de EGFR mediante la vía PI3K-AKT a través de señales dependientes de HER-3.

Primaria: mutaciones en HER-2 (básicamente inserciones o duplicaciones del exón 20) se han asociado a resistencia a estas terapias en pacientes con adenocarcinoma y no fumadores. Mutaciones somáticas en K-ras (que aparece en el 15-30% de los adenocarcinomas) se relacionan también con resistencia. Estas últimas se asocian también con peor pronóstico de la enfermedad. Las mutaciones en K-ras y EGFR son excluyentes.

Otros trabajos han intentado identificar factores relacionados con la respuesta a bevacizumab. En el estudio E4599, se realizó determinación de los niveles de ICAM (molécula de adhesión intercelular), VEGF, bFGF (factor de crecimiento y fibroblasto) y E-selectina basales y a la semana séptima (tras recibir la tercera dosis de tratamiento). Los niveles basales de ICAM fueron pronósticos para supervivencia y predictivos de respuesta a quimioterapia con o sin bevacizumab. Los niveles de VEGF en plasma pretratamiento resultaron predictivos de respuesta a bevacizumab pero no de supervivencia (49).

En el ensayo FLEX se realizó también un estudio de predictores clínicos y moleculares de respuesta a cetuximab. Los datos obtenidos no demuestran que las mutaciones de K-ras o el estado de EGFR por FISH o mutacional sea predictivo de la eficacia de cetuximab combinado con quimioterapia. Sin embargo, la aparición de reacción acneiforme de cualquier grado en los primeros 21 días de tratamiento, se asocia a una mejor evolución de la enfermedad en aquellos tratados con el

anticuerpo. El 56% de pacientes que desarrollaron rash presentaron una mayor supervivencia mediana, 15 meses frente a 8,8 meses (HR 0,63, p < 0,001) (50).

TOXICIDAD DE LAS NUEVAS TERAPIAS

Debido a su distinto mecanismo de acción respecto a la quimioterapia, los nuevos agentes generan otro tipo de efectos adversos, en función de su diana terapéutica. Las toxicidades más frecuentes y las medidas generales de tratamiento se resumen en la figura 1.

Dermatológica: frecuente con los inhibidores de EGFR, puesto que este receptor se expresa en piel y anejos cutáneos. Su manifestación más frecuente es la erupción acneiforme, de localización en cara y tórax. Se puede disminuir su intensidad con el uso de geles de avena y crema hidratante, y evitando la exposición al sol. La presencia de acné debe tratarse con pomadas de corticoide débil y de antibiótico. En caso de sobreinfección tratar con antibióticos orales (doxiciclina es el más comúnmente usado). Otras manifestaciones son la xerosis y el prurito, que mejora con antihistamínicos orales. El síndrome mano-pie es la toxicidad cutánea más frecuente con sunitinib y sorafenib; suele aparecer en las seis primeras semanas de tratamiento y se trata con cremas de urea y/o salicilato y con vitamina B6 oral, aunque se resuelve rápidamente al interrumpir el fármaco. Los efectos adversos ungueales (paroniquia y perionixis) requieren la aplicación de corticoides tópicos, y

añadir solución de nitrato de plata si asocian fisuras. También pueden causar cierto grado de alopecia y crecimiento de las pestañas.

Gastrointestinales: la diarrea, de tipo secretor, es muy frecuente, pero casi siempre de intensidad leve o moderada. Ocurre en el 50% de los pacientes tratados con erlotinib y en un 20-40% con sunitinib y sorafenib. Suele controlarse con antidiarreicos como loperamida, y asegurando una buena hidratación. La hepatotoxicidad se objetiva en un 10% de sujetos tratados con inhibidores de TK de EGFR, generalmente en forma de alteraciones analíticas asintomáticas. Las náuseas y los vómitos ocurren raramente y ceden con antieméticos tipo metoclopramida (51).

Cardiovasculares: la hipertensión es un efecto adverso frecuente asociado a fármacos antiangiogénicos. Esta indicado monitorizar la tensión arterial antes del inicio de tratamiento y periódicamente. En la mayoría de los casos se maneja con antihipertensivos habituales, pero si no se consigue un control adecuado, debe interrumpirse la terapia. Algunos fármacos como el sunitinib pueden disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, por lo que se recomienda realizar una medición previa al inicio del tratamiento y reevaluaciones posteriores. Otras moléculas como el vandetanib pueden producir alteraciones asintomáticas del electrocardiograma como el alargamiento del QT, por lo que se realizará de forma basal y periódica. La posibilidad de fenómenos tromboembólicos, aunque baja, aumenta

Cetuximab, erlotinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib	Reacción acneiforme	<ul style="list-style-type: none"> - Grado 1-2: crema hidratante + corticoide tópico +/- antibiótico tópico - Grado 3-4: antibiótico oral + corticoide tópico + suspender tratamiento
Cetuximab, erlotinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib	Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> - Grado 1-2: hidratación abundante oral + loperamida - Grado 3-4: hidratación intravenosa + dieta absoluta + suspender tratamiento
Erlotinib, gefitinib	Neumonitis	<ul style="list-style-type: none"> - Severa: oxigenoterapia + antibioterapia + corticoterapia + suspender tratamiento
Bevacizumab, sorafenib, sunitinib, axitinib	Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Leve: antihipertensivos habituales - Crisis hipertensivas: suspender el fármaco
Figitumumab	Hiperglucemia	<ul style="list-style-type: none"> - Leve: antidiabéticos habituales - Grave: suspender el fármaco
Bevacizumab, sorafenib, sunitinib	Hemoptisis	<ul style="list-style-type: none"> - Si > 2,5 ml de sangre roja suspender fármaco + antitusígenos + antibioterapia y vigilancia estrecha
Todos los fármacos	Astenia	<ul style="list-style-type: none"> - Individualizar (reducir dosis, interrumpir tratamiento...)

Fig. 1. Recomendaciones de tratamiento para las toxicidades más frecuentes de las nuevas terapias biológicas.

con el tratamiento antiangiogénico, por lo que se debe valorar el riesgo individualizado de cada paciente antes de comenzar. También aumenta el riesgo de hemorragia pulmonar, lo que obliga a suspender la terapia antiangiogénica en caso de aparición de hemoptisis franca.

Pulmonar: se han asociado casos de neumonitis intersticial al tratamiento con erlotinib y gefitinib aunque con una incidencia menor del 1%. Debe sospecharse este cuadro si se observa empeoramiento rápido de la tos, disnea y fiebre.

Endocrinológicos: la aparición de hiperglucemias es característica de figitumumab, debida a su mecanismo de acción, precisando monitorización y tratamiento con antidiabéticos orales si se mantiene en el tiempo. Sunitinib y sorafenib pueden causar hipotiroidismo, que cede con terapia hormonal, y precisa controles periódicos de los niveles de TSH. Con axitinib se ha observado hiponatremia.

Otros: un efecto adverso común a todas las terapias biológicas en mayor o menor grado es la astenia, que suele aparecer conforme el tratamiento se prolonga en el tiempo, y en ocasiones obliga a una suspensión temporal del fármaco o a una reducción de dosis. Existe hasta un 3% de reacciones alérgicas severas asociadas a la infusión intravenosa de cetuximab, si bien la mayoría de reacciones suelen ser leves, desapareciendo con antihistamínicos y el aumento del tiempo de infusión.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de terapias biológicas ha permitido obtener medianas de supervivencia global en pacientes

con cáncer de pulmón avanzado superiores a los 12 meses, e incluso de más de dos años en pacientes con mutación de EGFR tratados con inhibidores de TK de EGFR, lo que abre las puertas de un futuro esperanzador. Sin embargo, estos beneficios no se dan en todos los pacientes por igual. Estas largas respuestas aparecen en determinados subgrupos de enfermos, persistiendo todavía casos de CPNM de rápida y fatal evolución en la clínica diaria. Las recomendaciones de tratamiento del cáncer de pulmón se basan en la individualización de los pacientes, para distinguir aquellos que pueden beneficiarse de los nuevos agentes, asociados o no a quimioterapia. En la selección de las terapias, además de considerar los factores clínicos (estado general, comorbilidades, toxicidades previstas y situación social) se deben tener en cuenta los factores biológicos del tumor (subtipo histológico y características moleculares). La selección de los tratamientos en base a biomarcadores predictivos permitirá conseguir supervivencias más prolongadas con menores efectos secundarios y mayor calidad de vida.

CORRESPONDENCIA:

J. M. Sánchez Torres
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: jmiguelst@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Navada S, Lai P, Schwartz A, et al. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the National Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 suppl): abstract 7082.
2. National Cancer Institute. Biological Therapies for Cancer: Questions and Answers. Available at: www.cancer.gov
3. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
4. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
5. Reck M, von Pawel J, Zatloudek P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
6. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777.
7. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785.
8. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
9. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
10. Kelly K, Herbst RS, Crowley JJ, et al. Concurrent chemotherapy plus cetuximab chemotherapy followed by cetuximab in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II selection trial SWOG 0342. *J Clin Oncol* 2006; 24: 367s.
11. Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5777.
12. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-

- expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 362.
13. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: a randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1006s.
 14. Scagliotti G, von Pawel J, Reck M, et al. Sorafenib plus carboplatin/paclitaxel in chemo-naïve patients with stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer: Interim Analysis (IA). Results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, ESCAPE (Evaluation of Sorafenib, Carboplatin and Paclitaxel Efficacy in NSCLC) Trial. *Proc IASLC-ESMO* 2008.
 15. Heymach J, Johnson B, Rowbottom J, et al. A randomized, placebo-controlled Phase II trial of ZD6474 plus docetaxel in patients with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 3023.
 16. Herbst RS, Sun Y, Korfee S, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). *J Clin Oncol* 2009; 27(suppl): 807s.
 17. de Boer R, Arrieta O, Gottfried M, et al. Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). *J Clin Oncol* 2009; 27(suppl): 409s.
 18. Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, et al. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2516-22.
 19. Ramalingam SS, Maitland ML, Frankel P, et al. Carboplatin and paclitaxel in combination with either vorinostat or placebo for first-line therapy of advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009.
 20. Groen H, Hochstenbag MM, van Putten JW, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of docetaxel/carboplatin with celecoxib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): the NVALT-4 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl); abstr 8005).
 21. Bissett D, O'Byrne KJ, von Pawel J, et al. Phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 842-9.
 22. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
 23. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
 24. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292-302.
 25. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL1 Trial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
 26. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
 27. Hirsch FR, Varella-García M, Bunn PA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 5034-42.
 28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9652): 1809-18.
 29. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
 30. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 650-6.
 31. Schiller JH, Larson T, Ou SH, et al. Efficacy and safety of axitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3836-41.
 32. Blumenschein GR Jr, Gatzemeier U, Fossella F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4274-80.
 33. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, et al. Vandetanib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior cytotoxic chemotherapy: a randomized, double-blind phase III trial (ZEST). *J Clin Oncol* 2009; 27(abstr 8009).
 34. Shaw AT, Costa DB, Iafrate AJ, et al. Clinical activity of the oral ALK and MET inhibitor PF-02341066 in non-small lung cancer (NSCLC) with EML4-ALK translocations. *WCLC - 13th World Conference on Lung Cancer*. Available at: www.2009worldlungcancer.org/
 35. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3284-9.
 36. Patel JD, Bonomi P, Socinski MA, et al. Treatment rationale and study design for the PointBreak Study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2009; 10(4): 252-6.
 37. Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with B for first line treatment of locally advanced, recurrent or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(LBA8002).
 38. Hida T, Okamoto I, Kashii T et al. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 427s.
 39. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: a double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27(abstr 8001).
 40. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2544-55.
 41. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4743-50.
 42. Hainsworth J, Herbst R. A phase III, multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of bevacizumab in combination with erlotinib compared with erlotinib alone for treatment of advanced non-small cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa). *J Thorac Oncol* 2008; 3: s302.
 43. Reguart N, Cardona AF, Isla D, et al. Phase I trial of vorinostat in combination with erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations after erlotinib progression. *J Clin Oncol* 2009; 27(abstr e19057).
 44. Richardson F, Richardson K, Sennello G, et al. Biomarker analysis from completely resected NSCLC patients enrolled in an adjuvant erlotinib clinical trial (RADIANT). *J Clin Oncol* 2009; 27(abstr 7520).

45. Price K, Kris MG, Rusch V, et al. Phase II study of induction and adjuvant bevacizumab in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer receiving induction docetaxel and cisplatin. *J Clin Oncol* 2009; 27(abstr 7531).
46. Provencio M, García-Campelo R, Isla D, et al. Clinical-molecular factors predicting response and survival for tyrosine-kinase inhibitors. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 428-36.
47. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12(19): 5764-98.
48. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6494-501.
49. Dowlati A, Gray R, Sandler AB, et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1407-12.
50. O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer: Data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 2009; 27:(abstract 8007).
51. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, et al. Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers. *J Oncol* 2009; doi:10.1155/2009/567486.

Tratamiento médico del carcinoma microcítico de pulmón. Carcinoma microcítico de pulmón

M. DÓMINE, J. A. LÓPEZ-VILARIÑO, N. RAMÍREZ, R. FUENTES, F. LOBO

Servicio de Oncología. Fundación Jiménez Díaz. Clínica de la Concepción. Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

La incidencia del carcinoma microcítico de pulmón (CMP), que constituye el 15-20% de los cánceres de pulmón, se ha reducido en los últimos años. Esta disminución podría estar en relación con la lucha contra el consumo de tabaco. Desgraciadamente la mayoría de pacientes se diagnostican con enfermedad extendida (EE). En las últimas tres décadas las mejoras en la supervivencia han sido mínimas, así el 98% de los pacientes con EE siguen muriendo en la actualidad. Esta necesidad de tratamientos eficaces ha impulsado la exploración de nuevas quimioterapias y nuevos agentes biológicos dirigidos contra dianas moleculares que sean más efectivos que el tratamiento quimioterápico estándar. El esquema quimioterápico estándar tanto en la enfermedad limitada como en la extendida es platino-etopósido. Los nuevos dobletes de camptotecinas se han comparado en estudios fase III con combinaciones de platino + etopósido, mostrando una eficacia similar con un perfil de toxicidad distinto. El esquema carboplatino-pemetrexed ha mostrado una supervivencia inferior a carboplatino-etopósido. Nuevos fármacos quimioterápicos como la amrubicina se han estudiado en ensayos clínicos tanto en primera como en segunda línea revelando resultados prometedores. Son necesarios ensayos fase III para conocer el potencial de este fármaco en monoterapia y en combinación.

El CMP presenta gran cantidad de alteraciones moleculares que proporciona dianas potenciales para diferentes estrategias terapéuticas dirigidas contra esas dianas moleculares. Los ensayos clínicos realizados con estos nuevos agentes se han incrementado en los últimos años. Los resultados de los estudios realizados con estos agentes como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han respondido al tratamiento de inducción, en combinación con quimioterapia o en monoterapia en segunda y sucesivas líneas han sido negativos. Nuevas moléculas se están evaluando en el momento actual como son los inhibidores de la angiogénesis, inhibidores tirosiquinasa de Src, moléculas recombinantes como (BB 10901), inhibidores de bcl-2, nuevas vacunas e inhibidores de la vía hedgehog.

ABSTRACT

Incidence of small cell lung cancer (SCLC), which accounts for 15-20% of lung cancers, has decreased in the last years. This reduction might be related to efforts in the fight against tobacco consumption. Unfortunately, most patients (more than 2/3) are diagnosed with extensive disease (ED). The outcome of patients with SCLC has improved minimally during the past 3 decades: 98% of patients with ED-SCLC still die from the disease. The necessity of effective therapeutic agents has prompted exploration of new cytotoxic and targeted agents that may be more effective than the standard chemotherapy used for patients with SCLC. The standard chemotherapy regimen in both limited disease (LD) and ED is platinum-etoposide. New camptothecins doublets have been compared with PE showing similar outcome with different profile of toxicity. Carboplatin-pemetrexed has shown an inferior survival compared with carboplatinum-etoposide. New promising cytotoxic agents as amrubicin has been tested in first and second line trials showing promising results, it is necessary phase III trials to know the potential role of this drugs as single agent or combined.

SCLC has numerous molecular alterations, which are potential targets for different therapeutic strategies. The testing of potentially effective targeted agents for patients with SCLC has increased substantially in the past years. Results from most of the clinical studies using targeted drugs as maintenance in responders patients, in combination with chemotherapy or as second line therapy have been disappointing. New targeted molecules are undergoing evaluation including antiangiogenic agents, tyrosine and Src kinase inhibitors, recombinant molecules (BB 10901), bcl-2 inhibitors, new vaccines and inhibitors of the sonic hedgehog signaling pathway.

Este artículo revisa los estudios que se han realizado con nuevos agentes quimioterápicos y biológicos así como los estudios en marcha y las dianas potenciales para nuevos fármacos dirigidos. El gran número de fármacos disponibles para la investigación nos proporciona un nuevo optimismo en el futuro de este tumor.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Carcinoma microcítico de pulmón. Nueva quimioterapia. Terapia dirigida.

This article reviews the reported, ongoing and potential trials with new cytotoxic and targeted trials in SCLC. The number of agents available for evaluation provides a new optimism in the future of this tumor.

KEY WORDS: Lung cancer. Small cell lung cancer. New chemotherapy. Targeted therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en Occidente tanto en hombres como mujeres siendo responsable del 29% de las muertes por cáncer, lo que supone 1.300.000 muertes al año en todo el planeta. La supervivencia a 5 años en Estados Unidos es del 15%, del 12% en Europa y en España es del 13% en hombres y del 12% en mujeres.

El cáncer de pulmón es una enfermedad claramente relacionada con el consumo de tabaco, siendo este hábito el responsable del 80% de los casos. El carcinoma microcítico de pulmón (CMP) es el subtipo histológico de cáncer de pulmón que está más relacionado con este hábito. La incidencia del CMP ha disminuido ligeramente en la última década, en gran medida debido a la implantación de políticas antitabaco. En las últimas estadísticas del SEER el CMP suponía el 16% de los cánceres de pulmón en Estados Unidos (1). En Europa y España constituyen entre el 15 y 20% de los cánceres de pulmón.

La supervivencia mediana (SM) sin tratamiento es de 2 meses en la enfermedad extendida (EE) y de 4 meses en la enfermedad limitada (EL) (2,3). El tratamiento actual de la EL es el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. La SM con este tratamiento es de 12 a 16 meses y la supervivencia a 5 años del 7 al 20%. En cambio, en la EE el tratamiento estándar es el tratamiento con una combinación quimioterápica. La SM en la EE es sólo de 7 a 11 meses y la supervivencia a 5 años del 0 al 2% (4).

ENFERMEDAD EXTENDIDA

La mayoría de pacientes cuando se diagnostican de carcinoma microcítico de pulmón (CMP) están en situación de enfermedad extendida (65% de los casos). El tratamiento básico en esta situación es el tratamiento quimioterápico.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE PRIMERA LÍNEA

Existen fundamentalmente dos grupos de esquemas que se pueden considerar como estándar. Las combinaciones con antraciclinas fueron las que se utilizaron inicialmente, entre estas las más utilizadas han sido VAC (vincristina, adriamicina, ciclofosfamida) y ACE (adriamicina, ciclofosfamida etopósido). Sin embargo, estas combinaciones se sustituyeron paulatinamente por combinaciones que contienen platinos como PE (platino-etopósido) y CE (carboplatino-etopósido).

En el año 2000 se publicó un metaanálisis que exploró el papel del cisplatino en el tratamiento del CMP, observándose una reducción del 20% en la mortalidad a 1 año si se empleaba cisplatino comparado con combinaciones sin platino (5). Este estudio reforzaba el argumento de que el cisplatino era el fármaco clave en el tratamiento del CMP. Sin embargo, en un nuevo metaanálisis comunicado en el año 2007 realizado sobre 5.530 pacientes de 29 ensayos se ha observado que aunque las combinaciones de platino conseguían, de manera significativa más respuestas globales (RG) y completas (RC) y una supervivencia mayor a los 6 meses, este beneficio no se observaba en la supervivencia a largo plazo (6).

Actualmente la combinación más utilizada es PE debido a que tiene un mejor perfil de toxicidad al producir menos toxicidad cardíaca, mielosupresión y neurotoxicidad que las combinaciones de antraciclinas.

Se han realizado varios estudios aleatorizados que han comparado PE con esquemas con antraciclinas. En un estudio realizado en pacientes se observó un beneficio en supervivencia en pacientes con EL que recibieron PE comparado con CAV, no observándose beneficio en pacientes con EE (7). En un estudio británico no se han observado diferencias en supervivencia ni en EL ni en la EE entre la combinación ACE y PE (8).

Aunque PE está considerada como la combinación estándar, sin embargo, las dosis de este esquema no

están bien definidas. En cuanto al etopósido lo que si está claro es que hay administrarlo por vía IV y durante tres días (días 1 a 3). Las dosis varían según los estudios entre 80 y 120 mg/m². Con respecto al cisplatino, la mayoría de estudios han utilizado esquemas administrándolo el día 1 cada 3 semanas con dosis que varían de 60 a 100 mg/m². Otros esquemas menos utilizados administran el cisplatino los días 1 a 3 con dosis que varían de 20 a 30 mg/m² por día. El esquema mas utilizado en la práctica clínica y en la mayoría de los estudios aleatorizados es cisplatino 80 mg/m² día 1 y etopósido 100 mg/m² días 1 a 3 cada 3 semanas.

Otro aspecto es si el carboplatino es equivalente al cisplatino. En un estudio griego (9) se aleatorizaron 147 pacientes con EL o EE a recibir PE (P: 100 mg/m² día 1, E: 100 mg/m² días 1 a 3 cada 3 semanas o CE (C: 300 mg/m² día 1, E: 100 mg/m² días 1 a 3 cada 3 semanas). Los pacientes que respondían recibían radioterapia concurrente en el tercer ciclo. Este estudio mostró unas RG y una supervivencia similar, pero CE mostró un perfil de toxicidad significativamente mejor con menos náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y leucopenia grado 4. En un estudio japonés (10) realizado en pacientes con EE y mayores de 70 años o PS 2-3 se observó una eficacia similar con más trombopenia para CE. Sólo existe un estudio con pocos pacientes (106) que ha mostrado un beneficio en SM a favor de la rama de cisplatino (12 vs. 10 meses) y en supervivencia a 1 año (32 vs. 16 meses). El brazo de carboplatino presentaba más toxicidad (11). Recientemente, se ha comunicado un metaanálisis, realizado sólo con 4 estudios aleatorizados publicados y en el que no se incluyó el estudio previo (12). Este metaanálisis no ha mostrado diferencias en SM, supervivencia libre de progresión (SLP) y RG, aunque el estudio ha sido muy criticado por el bajo número de pacientes incluidos y la heterogeneidad de los esquemas utilizados.

La conclusión que se puede sacar de estos estudios es que CE es un esquema apropiado para el tratamiento de primera línea, especialmente en pacientes en los que no se puede utilizar platino.

Con respecto a los pacientes ancianos o con PS 2, la administración de etopósido oral en monoterapia ha mostrado una supervivencia significativamente menor que el tratamiento con una combinación de quimioterapia (13,14). Las combinaciones estándar en esta situación serían el uso de un platino con etopósido, quizás CE sería mas apropiado que PE por su mejor perfil de toxicidad.

Otra combinación de segunda generación como cisplatino-epirrubicina se ha comparado, en un estudio fase II aleatorizado, con PE mostrando una eficacia similar con la comodidad de administrarse en un solo día (15).

En las dos últimas décadas se han desarrollado múltiples estrategias para mejorar los resultados obtenidos con PE. La quimioterapia alternante con CAV y PE y los estudios con quimioterapia de intensificación han sido negativos (2,3). La estrategia de añadir un tercer o cuarto fármaco a la combinación PE sólo ha mostrado

una mejoría de la SM inferior a 2 meses con un incremento en toxicidad (16-18).

A mediados de los años 90 se incorporaron nuevos fármacos activos en el CMP. Estos nuevos fármacos de tercera generación incluyen taxanos (paclitaxel y docetaxel), vinorelbina, inhibidores de la topoisomerasa I (irinotecán y topotecán) y gemcitabina. Se han realizado varios estudios aleatorizados que han comparado nuevos dobles (combinación de un platino + un fármaco de tercera generación) con el tratamiento estándar (Tabla I).

Las combinaciones mas exploradas han sido dobles de platino con inhibidores de la topoisomerasa I como son las camptotecinas. La combinación cisplatino-irinotecán (PI) mostró un incremento en supervivencia comparado con PE en un estudio japonés (19) fase III con pocos pacientes. Sin embargo, dos estudios fase III posteriores del Hoosier Oncology Group (HOG) con un esquema fraccionado y otro del SWOG con el mismo esquema que el estudio Japonés no han mostrado diferencias en supervivencia (20,21). El estudio del SWOG encontró que la toxicidad de PI se correlacionaba de manera significativa con la distribución de algunos polimorfismos como UGT1A1 Y ABCB1 (22). Las discrepancias entre el estudio japonés y estos dos últimos estudios occidentales podrían ser debidas a diferencias farmacogenómicas o al cierre precoz del reclutamiento del estudio japonés que podría detectar diferencias debidas solamente al azar. Los tres estudios mostraron que la combinación PI producía significativamente más diarrea y PE más toxicidad hematológica. Recientemente se ha presentado el único estudio fase III que faltaba para completar los estudios confirmatorios de esta combinación. Este estudio europeo en el que se comparaba PI, usando el mismo esquema fraccionado que el HOG tampoco ha mostrado diferencias significativas en supervivencia (23).

Un metaanálisis (24) realizado en 4 estudios aleatorizados en los que no se incluyó el estudio japonés ni el europeo mostró un beneficio significativo en SM (HR 0,86) y RG (60% vs. 49%), no encontrándose diferencias en la mediana del tiempo a la progresión (m-TTP). La crítica de este metaanálisis es que se realizó sobre los datos publicados y no sobre el análisis individualizado de los pacientes.

La combinación carboplatino-irinotecán (CI) también se ha estudiado debido al mejor perfil de toxicidad del carboplatino. En un estudio fase II aleatorizado pequeño en el que se comparaba CI con CE se observó un beneficio significativo para CI en la m-SLP, aunque no se obtenían ventajas en RG o supervivencia (25), CI era como se suponía menos tóxico. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase III que comparaba CI con carboplatino-etopósido oral (Estudio IRIS [26]). Este estudio ha mostrado un beneficio significativo en supervivencia (8,5 vs. 7,1 meses) y en la tasa de RC (18% vs. 7%) para la combinación CI. La crítica de este estudio es que no existía límite de edad y el 50% de los pacientes tenían un PS 2. Así mismo, las dosis de carboplatino fueron inferiores a las habituales (AUC 4) y el etopósido se administró por vía oral. Estos dos

TABLA I

ENSAYOS ALEATORIZADOS EN PRIMERA LÍNEA. PLATINOS-ETOPÓSIDOS VS. NUEVOS DOBLETES DE PLATINO

<i>Autor</i>	<i>Régimen</i>	<i>N Pts</i>	<i>RG (%)</i>	<i>SM (meses)</i>	<i>Comentarios</i>
Noda (19) NEJM 2002	PI PE	77 77	83 68	12,8 9,4	Beneficio significativo en SM y supervivencia a 2 años PI más diarrea PE más neutropenia
Hanna (20) JCO 2006	PI PE	221 110	48 43,6	9,3 10,2	Eficacia similar (RG, mTTP, SM) PI más diarrea, menos neutropenia anemia y trombopenia PE más toxicidad hematológica
Lara (21) JCO 2009	PI PE	324 327	60 57	9,9 9,1	Eficacia similar (RG, mTTP, SM) PI más diarrea, menos neutropenia anemia y trombopenia PE más toxicidad hematológica
Zatloukal (23) J Thor Oncol 2009	PI PE	202 203	39,1 46,6	10,2 9,7	Eficacia similar (RG, mTTP, SM) PI más diarrea, nauseas y vómitos PE más toxicidad hematológica
Schmittel (25) Ann Oncol 2006	CI CE	35 35	63 51	12 10	CI Beneficio significativo PFS, no diferencias en SM ni RG CI más diarrea CE más neutropenia y trombopenia
Hermes (26) JCO 2008	CI CE	105 104	63 51	8,5 7,1	CI Beneficio significativo PFS, no diferencias en SM ni RG CI más diarrea CE más neutropenia y trombopenia
Eckardt (27) JCO 2006	P-Topo oral PE	389 395	63 69	9,1 9,3	PE pequeño beneficio en m TTP. No diferencias en SM ni RG P-Topo oral más anemia, trombopenia y diarrea PE más neutropenia, vómitos y alopecia
Heigener (28) ASCO 2008	P- Topo IV PE	346 334	55,5 45,5	10,3 9,4	P-topo IV obtiene un beneficio significativo en mTTP y RG. No diferencias en SM P-topo IV produce más anemia y trombopenia y necesita más transfusiones y uso de G-CSF
Socinski (29) JCO 2009	Carboplatino- pemetrexed CE	453 455	31 52	8,1 10,6	Carboplatino-pemetrexed peor RG y supervivencia CE más neutropenia y anemia

aspectos podrían explicar la SM inferior obtenida con CE en este estudio.

Otra combinación de camptotecinas estudiada en ensayos fase III ha sido cisplatino-topotecán. El mayor estudio comparativo realizado en primera línea no ha mostrado superioridad en supervivencia de cisplatino-topotecán oral sobre PE (27). Otro estudio fase III europeo ha comparado PE vs. cisplatino-topotecán IV, el diseño del estudio incluía inicialmente una tercera rama con topotecán-etopósido pero se cerró posteriormente por el número inesperado de muertes tóxicas. Este estudio no ha mostrado diferencias significativas en supervivencia, aunque el esquema cisplatino-topotecán mostró un beneficio en RG y SLP, pero fue más tóxico produciendo más anemias y muertes tóxicas.

Tanto cisplatino-irinotecán como cisplatino-topotecán oral son esquemas equivalentes a PE en cuanto a eficacia con un perfil de toxicidad distinto. Carboplatino-irinotecán es una combinación con mejor perfil de toxicidad.

Por tanto, hasta que no se realice un metaanálisis

basado en pacientes individuales que pueda clarificar esta cuestión se puede concluir que las combinaciones de platinos con camptotecinas se pueden considerar como una alternativa de tratamiento en pacientes en los que no se puede utilizar platinos + etopósido.

Otro estudio fase III ha comparado carboplatino-pemetrexed versus CE. Este estudio ha sido recientemente publicado observándose una superioridad en respuestas globales (RG) y SM de CE sobre carboplatino-pemetrexed (29).

Uno de los fármacos más prometedores en el tratamiento del CMP es la amrubicina (AMR) que es una antraciclina sintética de tercera generación que inhibe la topoisomerasa II. Este fármaco se ha estudiado en primera línea en combinación con platinos. En un estudio fase I-II con cisplatino-AMR las dosis recomendadas fueron AMR 40 mg/m² días 1 a 3 y cisplatino 60 mg/m² día 1 cada 3 semanas. Los resultados de eficacia fueron muy prometedores con unas RG del 87,8%, una SM de 13,6 meses y una supervivencia al año del 56,1%. En cuanto a la toxicidad se observó neutropenia grado 3-4

en el 95,1% de los pacientes (30). Esto supone el uso de factor estimulador de colonias de granulocitos en todos los pacientes. Estamos pendientes de estudios comparativos de cisplatino-AMR con PE.

También se ha estudiado la combinación carboplatino-AMR en un estudio fase I (31), las dosis recomendadas fueron AMR 35 mg/m² días 1-3 y carboplatino AUC: 4, día 1. El estudio fase II realizado con estas dosis ha mostrado unas RG del 89%, una m-SLP de 5,8 meses y una excelente SM de 18,7 meses (32).

Los tripletes en los que se añadía un fármaco de tercera generación a PE o CE no han mostrado ventajas en supervivencia y sí un aumento en la toxicidad (33-37).

En cuanto a la duración óptima del tratamiento de primera línea de estos pacientes se ha establecido en 4 ó 6 ciclos (38). Otras estrategias como el tratamiento de mantenimiento tampoco han mostrado aumento en la supervivencia y, por lo tanto, en la actualidad no se considera una alternativa válida en el manejo de estos pacientes.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE SEGUNDA LÍNEA

A pesar del gran porcentaje de respuestas observadas tras el tratamiento de inducción, desgraciadamente la mayoría de los pacientes recaen (> 80%). Las recaídas se clasifican según la duración de la respuesta. Esto es crucial para elegir el tratamiento de segunda línea. A efectos prácticos las recaídas se subdividen en resistentes o sensibles. Se considera recaídas resistentes las que se observan en pacientes que no responden o progresan durante el tratamiento de primera o las que la duración de la respuesta es inferior a 3 meses. Las recaídas sensibles son las que la duración de las respuestas a la primera línea son superiores a 3 meses.

Los esquemas más utilizados como tratamiento de segunda línea han sido el esquema VAC, etopósido oral y topotecán en monoterapia.

De todos los fármacos utilizados, sólo el topotecán tiene la indicación del CMP en recaída. La dosis estándar es de 1,5 mg/m² intravenoso (IV) días 1 a 5 cada 3 semanas. Los distintos estudios fase II realizados con topotecán intravenoso en recaída ha mostrado unas RG del 14 al 38% con una SM de 5,7 a 7,4 meses en pacientes platinos sensibles. En los pacientes con recaídas resistentes las RG varían del 2 al 19% con una SM de 3,7 a 4,8 meses (39-41).

Un estudio fase III en el que se comparaba topotecán con VAC en pacientes con CMP recurrente mostró resultados similares en cuanto a eficacia con una RG de 24 y 18% respectivamente y una SM de 5,7 meses en ambos brazos. Con respecto a la toxicidad grado 3-4 no hubo diferencias significativas en neutropenia (70 vs. 72%) y anemia (3 vs. 2%). Sin embargo, los pacientes que recibieron topotecán presentaron más trombopenia (29 vs. 5%). Topotecán fue superior en control de síntomas y mejoría en calidad de vida (42).

Una revisión retrospectiva de los diferentes estudios fase II y III realizados con topotecán IV en recaídas han mostrado unas RG del 15% (19% en sensibles y 4% en

resistentes) (43). La toxicidad principal usando estas dosis es hematológica observándose un 78% de neutropenia grado 4, 27% trombopenia grado 4 y 37% de anemia grado 3-4 con requerimientos transfusionales de hematies en el 52% de los casos (44).

Debido a la alta frecuencia de toxicidad hematológica se han realizado varios estudios usando dosis más bajas de topotecán. Un estudio en los que se utilizaron dosis de inicio de 1,25 mg/m² días 1 a 5 cada 3 semanas mostró unas RG del 15%, una SM de 5,1 meses con un mejor perfil de toxicidad (grado 3-4): 10% neutropenia, 5% trombopenia, 1% anemia (45). En otro estudio usando las mismas dosis en pacientes refractarios las RG fueron del 11%, SM 4,6 meses, la neutropenia y trombopenia grado 3-4 fue del 70% (46). También se han realizado estudios con dosis de inicio de 1 mg/m² días 1 a 5 cada 3 semanas. Un estudio ha mostrado unas RG del 26%, una SM de 8,1 meses y una supervivencia al año del 32%, no observándose toxicidad grado 3-4 (47). En otro estudio las RG fueron del 26%, SM 8,6 meses y la toxicidad grado 3-4: 84% neutropenia, 42% trombopenia, 44% anemia (48). Los resultados de estos estudios sugieren que dosis de 1 a 1,25 mg/m² producen menos mielotoxicidad manteniendo la eficacia del fármaco. Estas dosis podrían ser apropiadas para enfermos ancianos, con PS 2, afectación renal u otros factores de riesgo.

Otra forma de reducir la toxicidad es la administración semanal. Topotecán a dosis de 4 mg/m² semanal se ha estudiado en estudios fase II con una eficacia similar y un mejor perfil de toxicidad (49-52).

Así mismo, se ha desarrollado la formulación oral. La dosis recomendada fue de 2,3 mg/m² diario durante 5 días consecutivos, en ciclos repetidos cada 3 semanas. Se han realizado dos estudios aleatorizados, uno fase II y otro fase III, en los que se han comparado ambas formulaciones en pacientes con recaídas sensibles. El estudio fase II mostró una RG de 23% para el oral y 15% para el IV y una SM de 7,4 y 5,7 respectivamente. La formulación oral mostró menos neutropenia grado 3-4 (57 vs. 94%) con similar incidencia de anemia y trombopenia (53). El estudio fase III mostró una RG de 18% para el oral y 22% para el IV y una SM de 7,7 vs. 8 meses, respectivamente. La incidencia de neutropenia grado 4 fue de 47 vs. 64% (54).

Topotecán oral ha sido comparado frente al mejor tratamiento de soporte en un estudio fase III observándose un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia para el brazo de topotecán ($p = 0,01$), con una HR 0,64 (95% IC 0,45-0,90). La SM fue 86% más larga en el brazo de topotecán (6 vs. 3,2 meses). La RG del topotecán fue del 7%, así mismo el topotecán mostró un beneficio significativo en calidad de vida y control de síntomas (55).

Se han realizado varios estudios con distintas combinaciones con o sin platino en el tratamiento de las recaídas del CMP. Aunque estas combinaciones han mostrado unas RG más altas, no parece que obtengan una supervivencia superior a las obtenidas con topotecán en monoterapia. Además estas combinaciones no se han comparado en estudios aleatorizados con respecto al

tratamiento estándar y por lo tanto, no deben ser recomendadas salvo en ensayos clínicos.

Entre las nuevas opciones de quimioterapia en segunda línea destacan los resultados obtenidos con la AMR. Los estudios realizados en segunda línea en pacientes resistentes han mostrado unas RG alrededor del 50% (56,57). Dos ensayos fase II aleatorizados recientes han comparado AMR con topotecán en pacientes previamente tratados. Un estudio japonés realizado tanto en pacientes sensibles como refractarios ha mostrado diferencias significativas en RG a favor de AMR (38 vs. 13%, $p = 0,039$). No se observaron diferencias en SM o m-SLP (58). Un estudio americano realizado en pacientes sensibles a platino ha mostrado diferencias significativas en RG (36 vs. 7%) y una tendencia a una mayor m-SLP (4,6 meses vs. 3,3 meses) a favor de AMR. No se observaron diferencias significativas en supervivencia (59). En enfermedad resistente también se ha estudiado la AMR en un estudio fase II mostrando unos resultados prometedores con unas RG de 21,3% con una SLP de 3,3 meses y una SM de 6,1 meses (60). La toxicidad más frecuente de la AMR es la neutropenia, aunque se puede utilizar sin complicaciones especiales cuando se usa factores estimulantes de granulocitos. Con respecto a la toxicidad cardiaca (61) se ha observado que no reduce la fracción de eyección incluso llegando a dosis acumulativas de 1.000 mg/m².

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Se han explorado nuevos agentes biológicos dirigidos contra dianas moleculares en ensayos clínicos y hasta ahora los resultados han sido frustrantes siendo todos negativos (62). En la tabla II se muestran los distintos fármacos estudiados en ensayos clínicos y sus dianas moleculares. En este sentido se ha realizado estudios en segunda o líneas sucesivas o combinados con quimioterapia (63-71) (Tabla III) sin que se hayan observado beneficios en supervivencia. Otra estrategia ha sido la utilización de estos agentes biológicos como tratamiento de mantenimiento tras haber obtenido una respuesta al tratamiento de inducción. Los distintos estudios que han explorado esta estrategia se muestran en la tabla IV. Así se han realizado estudios aleatorizados con inhibidores de las metaloproteinasas, anticuerpos antiideotipo (BEC2) contra el gangliósido GD3, inhibidores de m-TOR y la talidomida (72-78). Esta estrategia tampoco ha mostrado beneficios en supervivencia.

Estamos pendientes de los resultados de los estudios en marcha con nuevas moléculas entre los que destacan los inhibidores de la angiogénesis. En este sentido, recientemente se han presentado los resultados del estudio fase II aleatorizado SALUTE (79) en el que se comparaba quimioterapia de primera línea con avastin o placebo en pacientes con EE mostrando un beneficio significativo en SLP para la rama de avastin no encontrándose diferencias en SM ni RG.

Actualmente se están explorando nuevos fármacos y estrategias en estudios fase I y II. Así se han desarrolla-

TABLA II

ENSAYOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN CMP

– <i>Inhibidores de factores de crecimiento</i>
C-ki: Imatinib
EGFR: Gefitinib
IGF-R1: Tyrphostinas AG1024
C-met
– <i>Anticuerpos contra las moléculas de adhesión NCAM</i>
BB 10901
– <i>Inhibidores de señales</i>
Farnesyl-transferasa
Proteasoma: Bortezomib (velcade)
mTor: Temsirolimus (CCI-779)
Src:
Dasatinib
AZD0530
– <i>Promotores de apoptosis</i>
Oblimersen
Moléculas pequeñas inhibidores de bcl-2
ABT -263
Obatoclastax
AT-101
Aplidina
– <i>Inhibidores de angiogénesis</i>
Anticuerpos contra VEGF: Bevacizumab
Inhibidores tirosinquinasa de VEGFR:
Sorafenib
Cediranib (AZD2171)
Vandetanib (ZD6474)
Talidomida
Inhibidores de las metaloproteinasas:
Marimastat
BAY 12-9566
– <i>Vacuninas</i>
Bec2/BCG: anticuerpo antideotipo contra el gangliósido GD3
Vacuninas p53
– <i>Antagonistas Hedgehog</i>

do nuevos fármacos dirigidos contra la molécula de adhesión NCAM, c-met, c-src y proteínas implicadas en la apoptosis.

El anticuerpo humanizado BB10109 está dirigido contra CD56 (NHK-1 o *neural cell-adhesion molecule*) que se encuentra en la superficie de las células del CMP. Este fármaco se está ensayando en un estudio fase II en pacientes con CMP recidivado y con CD56 detectado en la superficie de las células de CMP. En los últimos años se están desarrollando fármacos dirigidos contra c-met. Este gen codifica un receptor de membrana con actividad tirosin-quinasa cuyo ligando es el factor de crecimiento hepatocitario (*hepatocyte growth factor-HGF*). Se ha observado amplificación y mutaciones de este gen en pacientes con CMP. Existen anticuerpos monoclonales contra HGF y anti-MET así como inhibi-

TABLE III
 ENSAYOS FASE II CON AGENTES BIOLÓGICOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES

Autor	Fármaco	N Pts	Línea	RG %	mTTP meses	SM meses	Comentarios
Fidas (63) Clin Lung Cancer 2002	Inmunotoxina contra NCAM	9	2ª línea sensibles	30	NC	NC	Toxicidad significativa (síndrome de permeabilidad capilar)
Johnson (64) Clin Can Res 2003	STI 571 (imatinib)	19	9 no tratados 10 recidiva sensible	0 0	0,8 1,2	9,3 6,5	Solo el 21% de los pacientes tenían el receptor c-kit receptor
Dy (65) Ann Oncol 2005	STI 571 400 mg/12 h en pacientes c-kit +	29	2ª línea	0	S 1 R 1,1	S: 3,9 R: 5,3	Toxicidad: edema, alteraciones electrolíticas y linfopenia
Heymach (66) Ann Oncol 2004	Inhibidores de la farnesil-transferasa (Zarnestra)	22	Recidiva sensible	0	1,4	6,8	Bien tolerado
Moore (67) Lung Cancer 2006	Gefitinib/EGFR	18	1 ó 2 previas	0	1,6	NC	Sup 1 año 20% Astenia G3: 18%
Lara (68) J Thor Onc 2006	Bortezomib/ proteasoma (Velcade)	56	1 ó 2 previas	S: 0 R: 4	1	3	Trombopenia G 3-4: 16% Astenia G 3-4: 14%
Rudin (69) JCO 2008	Oblimersen/bcl-2 (G3139)		1ª fase II Rando 1:3				Oblimersen empeora significativa- mente la SM y aumenta la toxicidad
	CE	41		61	6	8,6	
	Oblimersen + CE	15		60	7,6	10,6	
Gillitz (70) ASCO 2008	Sorafenib/VEGFR 2, 3, PDGFR beta,	82	2ª línea	S: 8 R: 2	2 2	7 5	23% toxicidad cutánea G 3
Ramalingam (71) ASCO 2008	Cediranib/VEGFR 2, 3, PDGFR alfa, beta, C-Kit	25	2ª línea	4	2	6	Astenia G 3-4: 32% HTA G 3-4: 12%

dores tirosinquinasa que actualmente están completando los estudios fase I y se están planeando estudios fase II.

Otros fármacos son los inhibidores de src-kinasa, como dasatinib que también inhibe Lck, Fyn, Yes, Abl, c-Kit, y EphA2. Un estudio fase II (CALGB-30602) de dasatinib se está realizando actualmente en pacientes con CMP recidivados con enfermedad sensible. Otro fármaco que inhibe esta vía es el AZD0530 un inhibidor dual de c-Src y c-Abl que actualmente se está explorando en un estudio fase II (*Northern Central Cancer Treatment Group* [NCCTG]-N0621) tras 4 ciclos de quimioterapia en pacientes con EE.

Entre los nuevos fármacos dirigidos contra proteínas implicadas en la apoptosis se han ensayado 3 moléculas pequeñas que inhiben moléculas de la familia bcl-2. Entre estas moléculas se incluyen ABT-263, un inhibidor oral de Bcl-2/Bcl-xL, que actualmente se está explorando en un estudio fase I-II en CMP recurrente. Obatoclastax y AT-101 son otros inhibidores de Bcl-2 con menos afinidad, actualmente se está realizando un estudio fase I/II de obatoclastax con topotecán en CMP recurrente. Así mismo el Instituto Nacional del Cáncer de

Estados Unidos está realizando un estudio fase II de AT-101. También se están realizando estudios con la apilidina, un producto marino que interfiere en los mecanismos de apoptosis y angiogénesis. Finalmente una de las vías más prometedoras es la del *sonic hedgehog*, aunque actualmente la investigación está en fases muy tempranas.

CONCLUSIONES

El tratamiento estándar del CMP continua siendo la combinación de platino + etopósido. Las combinaciones de platino + irinotecán son una alternativa. Las diferencias farmacogenómicas entre la población asiática y occidental podría explicar las discrepancias entre los distintos estudios. La combinación carboplatino-irinotecán presenta una eficacia similar con mejor perfil de toxicidad. En segunda línea disponemos de fármacos como la amrubicina que necesita ser estudiada en ensayos más amplios y en combinación en primera línea.

TABLA IV
 ENSAYOS ALEATORIZADOS CON AGENTES BIOLÓGICOS COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES RESPONDEDORES

Autor Estadio	Fármaco	N Pts	SLP meses	SM meses	Comentarios
Shepherd (72) JCO 2002 EL o EE	Marimastat Placebo	266 266	4,3 4,4	9,3 9,7	Marimastat: toxicidad músculo-esquelética Grado 3-4: 18% Marimastat no mejora la supervivencia y tiene un impacto negativo en calidad de vida
Rigas (73) ASCO 2003 EL o EE	BAY12-9566 Placebo	327	3,2 5,3		SLP fue significativamente más corta para BAY12-9566 que placebo (p 0,05) BAY12-9566 más efectos adversos
Giaccone (74) JCO 2005 EL	BEC2 + BCG X 5 Observación	257 258	6,6 5,7	14,3 16,6	Vacunación produce reacción local grado 3 en sitio de inyección en el 35% de los pacientes. Letargia grado 3 en 3% No diferencias en SM ni TTP
Pandya (75) J Thor Oncol 2007 EL o EE	Temsirolimus (Inhibidor mTOR) 25 mg/m ² semanal 250 mg/m ² semanal	44 42	1,8 2,5	6,5 9	Bajas respuestas < 5% Dosis bajas no actividad Dosis altas, SM comparable a otras combinaciones de QT
Pujol (76) JCO 2007	Talidomida Placebo	43 49		11,7 8,7	Talidomida (400 mg/d desde 2º ciclo de PCDE hasta 1 año). Talidomida no prolonga significativamente la supervivencia
Lee (77) J Thor Oncol 2008	Talidomida Placebo	365 359		10,2 10,5	Talidomida (100 mg/d desde d1, 150 mg desde fin QT 1 mes. 200 mg hasta 2 años). Talidomida no mejora supervivencia ni SLP y produce más fenómenos trombóticos (18 vs. 11%)
Arnold (78) JCO 2007	Vandetanib (ZD6474) Placebo	53 54	2,7 2,8	10,6 11,9	Vandetanib no mejora la supervivencia ni SLP

Los estudios actuales con diversos fármacos dirigidos contra dianas moleculares en pacientes respondedores o combinados con quimioterapia así como los realizados en segunda línea han mostrado resultados negativos. Estamos pendientes de los resultados de los estudios en marcha con nuevas moléculas entre los que destacan los inhibidores de la angiogénesis, los inhibidores de la familia src-kinasa, inhibidores de las proteínas relacionadas con la apoptosis y nuevos anticuerpos dirigidos contra las moléculas de adhesión N-CAM. Se necesitan nuevos estudios con combinación de varios de estos fármacos dirigidos contra dianas

moleculares que nos permita mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

CORRESPONDENCIA:
 Manuel Dómine
 Servicio de Oncología
 Fundación Jiménez Díaz
 Clínica de la Concepción
 Universidad Autónoma de Madrid
 Avda. Reyes Católicos, 2
 28040 Madrid
 e-mail: mdomine@fjd.es

BIBLIOGRAFÍA

- Navada S, Lui P, Schwartz AG, Kalekemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the National Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) database. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abs 7082.
- Dómine M. New approaches in the treatment of small cell lung cancer. *Rev oncología* 2001; 3(Supl. 2): 42-53.
- Dómine M. Present and future of small cell lung cancer treatment. *Current Oncology Reports. Curr Oncol Rep.* 2004; 6 (Supl. 1): S27-33.
- Dómine M. Carcinoma microcítico de pulmón. *Rev Cancer* 2008; 22(Supl. 1): 74-9.
- Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomised trials of a cisplatin-containing regimen versus regimen without this alkylating agent. *Br J Can* 2000; 83: 8-15.
- Amarasena I, Wood-Baker, R. Cochrane systematic review of platinum vs non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *J Thor Oncol* 2007; 2: S392.
- Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4665-72.
- Baka S, Lorigan P, Papakotoulas P, et al. Randomised trial of doxorubicin based chemotherapy (ACE) compared with platinum based chemotherapy (PE). *Lung Cancer* 2005; 49(Supl. 2): S52.

9. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, et al. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. *Sem Oncol* 1994; 21(S 6): 23-30.
10. Kunitoh H, Okamoto H, Watanabe K, et al. Randomized phase III trial of carboplatin (Cb) or cisplatin (P) in combination with etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): report of a Japan Clinical Oncology Trial (JCOG9702). *Lung Cancer* 2005; 49(Supl. 2): S53.
11. Jezdic S, Jelic Z, Nikolic-Tomasevic I, et al. Could carboplatin be inferior to cisplatin in management of small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2005; 49(Supl. 2): S53.
12. Rossi A, Di Maio M, Martelli O, Garassino MC, Maione P, Gridelli C. Cisplatin versus carboplatin-based regimens in the treatment of small cell lung cancer (SCLC): meta-analysis of published randomized clinical trials (RCTs). *J Thor Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S397.
13. 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* 1996; 348: 563-6.
14. 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* 1996; 15: 27 (abstract).
15. Artal-Cortés A, Gómez-Codina J, González-Larriba JL, et al. Prospective randomized trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5: 360-5.
16. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *JCO* 1995; 2594-9.
17. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 300-8.
18. Thatcher N, Qian W, Clark PI, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide with mid-cycle vincristine (ICE-V) versus standard chemotherapy (C) in patients with small cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7974-84.
19. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *NEJM* 2002; 346: 85-91.
20. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038-43.
21. Lara PN, Natale RB, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage disease small cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2530-5.
22. Lara PN, Chansky K, Shibata T, et al. Final pooled comparative outcomes analysis of JCOG 9511 and SWOG 0124, phase III trials of cisplatin + irinotecan vs. cisplatin + etoposide in extensive stage small cell lung cancer Oral Small Cell Lung Cancer. *J Thoracic Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S396.
23. Zatloukal P, Szczesna A, Gorbunova V, Cardenal F, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S397.
24. Sasse E, Lima JP, Santos LV, Sasse AD. Irinotecan plus platinum analog (IP) compared to etoposide plus platinum analog (EP) in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): systematic review with meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s.
25. Schmittl A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 663-7.
26. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261-7.
27. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044-51.
28. Heigener DF, Freitag L, Eschbach C, et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26.
29. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4787-92.
30. Ohe Y, Negoro S, Matsui K, et al. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 430-6.
31. Inoue A, Yamazaki K, Maemondo M, et al. A phase I study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 551-5.
32. Nakamura A, Sugawara S, Harada M, et al. Phase II study of amrubicin (AMR) combined with carboplatin (CBDCA) for elderly patients with small cell lung cancer (SCLC). (North Japan lung cancer group 0405). *Ann Oncol* 2008; 19(VIII): 117-9.
33. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 463-70.
34. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 26: 3752-9.
35. Reck M, von Pawel J, Macha HN, 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; 6: 95(15): 1118-27.
36. de Marinis F, Nelli F, Lombardo M, et al. A multicenter, randomized, phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103(4): 772-9.
37. Greco FA, Thompson DS, Morrissey LH, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus paclitaxel/topotecan for extensive-stage small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network randomized, prospective phase II trial. *Oncologist* 2005; 10: 728-33.
38. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578-83.
39. Ardizzoni A, Hansen H, Dombrowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2090-6.
40. Depierre A, von Pawel J, Hans K, et al. Evaluation of topotecan (Hycamtin™) in relapsed small cell lung cancer (SCLC). A multicentre phase II study. *Lung Cancer* 1997; 18(Supl. 1): 35.
41. Eckardt J, Gralla R, Palmer MC, et al. Topotecan (T) as second-line therapy in patients (Pts) with small cell lung cancer (SCLC): a phase II study. *Ann Oncol* 1996; 7(Supl. 5): 107.
42. 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* 1999; 17: 658-67.
43. Treat J, Huang CH, Lane SR, Levin J. Topotecan in the treatment of relapsed small cell lung cancer patients with poor performance status. *Oncologist* 2004; 9: 173-81.
44. Armstrong DK, Spriggs D, Levin J, et al. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and

- small cell lung cancer: an integrated analysis. *Oncologist* 2005; 10: 686-94.
45. Huber RM, Reck M, Gosse H, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2006; 27: 1183-9.
 46. Perez-Soler R, Glisson BS, Lee JS, et al. Treatment of patients with small-cell lung cancer refractory to etoposide and cisplatin with the topoisomerase I poison topotecan. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2785-90.
 47. Ogawara M, Negoro S, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of topotecan (TOP) for relapsed small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2000; 29(Supl. 1): 40.
 48. Takeda K, Negoro S, Sawa T, et al. A phase II study of topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 224-8.
 49. Greco FA, Burris HA Jr, Yardley DA, et al. Phase II trial of weekly topotecan in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(Supl. 2): 237.
 50. Murphy PB, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan-single agent activity in a weekly intravenous (IV) schedule for first-line therapy in poor prognosis extensive stage small cell lung cancer (SCLC): a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18s.
 51. Shipley DL, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan: weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC) - a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 384s.
 52. Shah C, Ready N, Perry M, Kirshner J, Gajra A, Neuman N, et al. A multi-center phase II study of weekly topotecan as second-line therapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 84-8.
 53. 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* 2001; 19: 1743-9.
 54. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2086-92.
 55. Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441-7.
 56. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5448-53.
 57. Kato T, Nokihara H, Ohe Y, et al. Phase II trial of amrubicin in patients with previously treated small cell lung cancer (SCLC). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2006; 24.
 58. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized, phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5401-6.
 59. Jotte RM, Conkling P, Reynolds C, et al. Second-line Amrubicin (AMR) vs Topotecan in Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) Sensitive to First-Line Platinum Based Chemotherapy: updated results of a randomized phase 2 Trial. *J Thoracic Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S398.
 60. Ettinger DS, Jotte RM, Lorigan P, et al. Amrubicin monotherapy in patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) refractory to first-line platinum-based chemotherapy: updated results of a phase 2 trial. *J Thoracic Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S398.
 61. Spigel DR, Shah C, Lorigan P, McNally R, Renschler M, Oliver JW. Amrubicin (AMR) does not reduce LVEF with cumulative doses > 1000 mg/m² in 2nd-line treatment of small cell lung cancer (SCLC): a pooled analysis of two phase II trials Oral Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S399.
 62. Dómine M, Casado V, Rubio G, León A, Martín JI, Lobo F. New drugs for small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy Reviews* 2008; 3(4): 212-22.
 63. Fidias P, Grossbard M, Lynch TJ Jr. A phase II study of the immunotoxin N901-blocked ricin in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002; 3(3): 219-22.
 64. Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5880-7.
 65. Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, et al. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1811-6.
 66. Heymach JV, Johnson DH, Khuri FR, et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with sensitive relapse small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1187-93.
 67. Moore AM, Einhorn LH, Estes D, et al. Gefitinib in patients with chemo-sensitive and chemo-refractory relapsed small cell cancers: a Hoosier Oncology Group phase II trial. *Lung Cancer* 2006; 52(1): 93-7.
 68. Lara PN Jr, Chansky K, Davies AM, et al. Bortezomib (PS-341) in relapsed or refractory extensive stage small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0327). *J Thorac Oncol* 2006; 1: 996-1001.
 69. Rudin CM, Salgia R, Wang XF, et al. Randomized phase II study of carboplatin and etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103. *J Clin Oncol* 2008; 26(6): 870-6.
 70. Gitlitz BJ, Glisson BS, Moon J, Reimers H, Gandara DR. Sorafenib in patients with platinum (plat) treated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC): A SWOG (S0435) phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26.
 71. Ramalingam SS, Mack PC, Vokes EE, et al. Cediranib (AZD2171) for the treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): a California Consortium phase II study (NCI # 7097). *J Clin Oncol* 2008; 26.
 72. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4434-9.
 73. Rigas JR, Denham CA, Rinaldi DA, et al. 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* 2003; 628.
 74. Giaccone G, Debruine C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6854-64.
 75. Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M, et al. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol* 2007; 2(11): 1036-41.
 76. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. A prospective randomized phase III, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extended-disease SCLC patients after response to chemotherapy (PCDE). *Lung Cancer* 2005; 49(Supl. 2): S54.
 77. Lee S, Woll P, James L, et al. A phase III randomised, double blind, placebo controlled trial of etoposide/carboplatin with or without thalidomide in advanced small cell lung cancer (SCLC). *J Thor Oncol* 2008; 2(S4): 306.
 78. Arnold AM, Seymour L, Smylie M, et al. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 20. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4278-84.
 79. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. SALUTE: a Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Phase II Study Of Bevacizumab In Previously Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thoracic Oncol* 2009; 4(Supl. 1): S398.

