

Cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico

Tratamiento actual basado en la evidencia* (ONCOLGroup)

Metastatic non-small cell lung cancer

Current treatment based on evidence* (ONCOLGroup)

CARLOS CASTRO, ANDRÉS FELIPE CARDONA, LUDOVIC REVÉIZ, SILVIA JULIANA SERRANO, HERNÁN CARRANZA, CARLOS ALBERTO VARGAS • BOGOTÁ, D.C.; NOEMÍ REGUART • BARCELONA (ESPAÑA); FELIPE CAMPO • ZARAGOZA (ESPAÑA); ÉDGAR GUILLERMO OSPINA, OSWALDO SÁNCHEZ, DIANA TORRES, JORGE MIGUEL OTERO • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Propósito: realizar una revisión de la evidencia acerca del tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP).

Fuente de los datos: la información se obtuvo a partir de búsquedas practicadas en MEDLINE, CCTR, BIOSIS, EMBASE, LILACS y CINHALL. También se recopilaron las referencias más representativas presentadas durante los últimos cinco años en los congresos ASCO, ESMO y de la IASLC.

Extracción de los datos: los datos fueron extraídos por miembros asociados al ONCOLGroup. La recopilación de la información no siguió una estrategia uniforme.

Resultados de la síntesis de datos: la terapia que se utiliza para tratar el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) mejora la supervivencia global y la calidad de vida; no obstante, la mayoría de los pacientes mueren por la enfermedad antes del segundo año del diagnóstico, evento que ha favorecido la generación de nuevas estrategias que permitirán optimizar este desenlace. En la actualidad, el tratamiento estándar de primera línea implica varias combinaciones con base en algún platino que incrementan la supervivencia en comparación con la monoterapia y el mejor soporte paliativo. Estos regímenes son comparables respecto de su eficacia, pero difieren en el perfil de seguridad. Nuevas alternativas de tratamiento dirigidas contra blancos moleculares benefician a poblaciones específicas, cuando se administran solas o con otros agentes con los que presentan sinergismo. Esta revisión no realizó una evaluación sistemática de la evidencia.

Conclusión: la terapia médica utilizada en el CPCNP modifica positivamente los desenlaces principales, incluyendo la calidad de vida (*Acta Med Colomb 2010; 35: 53-81*).

Palabras clave: *carcinoma de pulmón de célula no pequeña, agentes antineoplásicos, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores tirosin-quinasa, antimetabolitos, terapia dirigida, genómica.*

Abstract

Purpose: to perform a review of evidence about the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Source of data: the information was obtained from searches conducted in MEDLINE, CCTR, BIOSIS, EMBASE, LILACS and CINHALL. We also collected the most representative references presented during the last five years at ASCO, ESMO and IASLC.

Data extraction: data were extracted by associate members to the ONCOLGroup. The collection of information did not follow a uniform strategy.

Results of data synthesis: therapy for NSCLC can prolong survival and improve quality of life, but the majority of advanced stage patients dies due to disease progression within 2 years, meaning that there is room for improvement. The standard chemotherapy for NSCLC involves one of a number of platinum-based doublets that have been shown to improve survival when compared with single agents or best supportive care. These doublets are generally comparable in terms of efficacy, differing primarily in their toxicity profiles. However, encouraging new options may be approaching, includ-

Dr. Carlos Castro: Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB). Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), investigador asociado ONCOLGroup; Dr. Andrés Felipe Cardona: Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología FSFB. Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane y Registro Latinoamericano de Experimentos Clínicos en Curso (LATINREC); Dr. Ludovic Reveiz: FICMAC. Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane y Registro Latinoamericano de Experimentos Clínicos en Curso (LATINREC); Dra. Silvia Juliana Serrano: FICMAC, investigador asociado ONCOLGroup; Dres. Hernán Carranza y Carlos Alberto Vargas: Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología FSFB. FICMAC, investigador asociado ONCOLGroup, Bogotá, D.C.; Dra. Noemí Reguart: Grupo Oncología Médica, Sección Neoplasias del Tórax, Hospital Clínico, Barcelona, España; Dr. Felipe Campo: Grupo Neumología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España; Dr. Edgar Guillermo Ospina: Departamento Médico, Productos Roche S.A.; Dr. Oswaldo Sánchez: Grupo Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio; Dra. Diana Torres: Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana; Dr. Jorge Miguel Otero: Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología, FSFB. FICMAC, investigador asociado ONCOLGroup. Bogotá, D.C.

* Esta recopilación se realizó gracias a la adjudicación de un estipendio sin restricciones otorgado por la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) y por la participación equitativa de varios miembros asociados al ONCOLGroup.

Correspondencia: Dr. Andrés Felipe Cardona, Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Calle 119 No. 7-75. Teléfono: (+571) 6030303 ext. 5227. Bogotá, Colombia E-mail: a_cardonaz@yahoo.com; andres.cardona@fsfb.org.co.

Recibido: 16/VIII/2009 Aceptado: 15/IV/10

ing therapies targeted to specific patient subpopulations, and the use of combinations of current and new drugs to produce synergistic effects. This review present a detailed analysis of current evidence regarding the treatment of NSCLC based on a representative case series. This review didn't conduct a systematic evaluation of the evidence.

Conclusion: medical therapy for NSCLC produces positive changes in main outcomes, including quality of life (*Acta Med Colomb 2010; 35: 53-81*).

Key words: *non-small cell lung carcinoma, antineoplastic agents, angiogenesis inhibitors, protein kinase inhibitors, antimetabolites, targeted therapy, genomic.*

Introducción

Anualmente, el cáncer de pulmón (CP) ocasiona un número de muertes equivalente a la sumatoria de las defunciones por neoplasias derivadas de la mama, el colón y la próstata (1.18 millones de muertes/año) (1). A nivel mundial, la relación incidencia/mortalidad es de 0.52 (cada dos minutos se diagnostica un caso nuevo y cada cuatro muere algún otro), y en la actualidad, su frecuencia creciente es dependiente de los casos encontrados en los países en vía de desarrollo (aumento de 25% en las últimas dos décadas) y por la expansión uniforme de la enfermedad entre las mujeres (aumento de 76% en los pasados 10 años) (2, 3). Sin embargo, después de homogenizar las diferencias poblacionales por el sexo y la edad, la incidencia es dos veces más alta en los países pertenecientes al primer mundo (61/100.000 entre los hombres y 19/100.000 en las mujeres) en comparación con aquellos que están menos favorecidos económicamente (29/100.000 casos entre los hombres y 10/100.000 para las mujeres) (4, 5).

En Estados Unidos, la incidencia es de 70/100.000 habitantes/año y en la Unión Europea se diagnostican anualmente 381.500 casos (300/100.000 habitantes/año), lo que representa cerca de 15% de la totalidad de los cánceres en esta región (6). En América Latina, el CP es la causa más importante de muerte por enfermedades malignas entre los varones, y en Colombia, constituye la cuarta neoplasia en frecuencia (7, 8). Aunque existe poca información sobre el comportamiento de esta enfermedad en nuestra región, se ha establecido que el humo que genera la combustión del tabaco representa el principal factor de riesgo para su desarrollo explicando cerca del 80% de los eventos (9).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa la variedad histológica más frecuente; el 45% de los casos debutan con enfermedad avanzada, y del resto, el 35% recae especialmente durante los dos primeros años del seguimiento, lo que les hace susceptibles de ser tratados con quimioterapia (10). Hay poca información respecto del comportamiento clínico de esta enfermedad en Colombia; no obstante, una publicación local describió una población de 184 pacientes diagnosticados en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., en las que se encontró predominancia del sexo masculino (59%), un promedio de edad al diagnóstico de 60 años, y una proporción mayor de adenocarcinomas (38%) (9). El 73% de los sujetos se catalogaron como

fumadores, y según la clasificación TNM, se encontró que 19% tenían enfermedad temprana, y el 71% restante, fueron clasificados como enfermedad avanzada (11).

Los regímenes de quimioterapia utilizados como primera línea de intervención del CPCNP en 1970, emplearon diversas combinaciones con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y metotrexate, con las que se alcanzó un beneficio marginal en la respuesta sin cambios en la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP), a expensas de una toxicidad (moderada a severa) superior a 40% (12). Una revisión sistemática que incluyó 24.240 pacientes con CPCNP avanzado no tratados, integró la información sobre la historia natural de la enfermedad tomada de 15 estudios poblacionales, determinando una mediana de SG de tres meses, y una proporción de pacientes vivos de 9%, 2% y 1%, al año, dos años y cinco años respectivamente (13). En contraposición, el uso de quimioterapia en combinación con algún platino para la enfermedad metastásica logra que cerca de 20% de los pacientes estén vivos a un año (14); este valor, no se ve afectado por el sexo o la histología, pero sí por el estado funcional basal, que reduce el beneficio hasta en 10% para aquellos pacientes con un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) mayor o igual a dos (14,15). Con frecuencia, la capacidad funcional de los pacientes se considera inferior por la presencia de comorbilidad cardiovascular severa (32%), por la evidencia de otras enfermedades extratorácicas subyacentes (17%) y por la edad avanzada (5%-10%) (16).

A pesar del crecimiento exponencial de la investigación clínica sobre el CPCNP (125% desde 1985), en los últimos 20 años sólo se han incluido en la práctica regular diez nuevos medicamentos distribuidos en tres líneas (17); todos han demostrado una eficacia similar cuando se utilizan como monoterapia o en combinación, sin embargo, el beneficio puede depender de la correcta selección de las intervenciones, muchas veces dependiente del comportamiento biológico de la enfermedad. A continuación, se presenta una actualización detallada de la información más relevante sobre el tratamiento del CPCNP avanzado basada en una serie de casos representativos para algunos de los escenarios.

Formato utilizado para la búsqueda de información

La información consignada en la presente revisión fue extraída a partir de búsquedas de la literatura médica prac-

ticadas en las bases de datos MEDLINE, en el Registro de Estudios Clínicos de la Librería Cochrane (CCTR, actualizado en agosto de 2009), en BIOSIS y en EMBASE desde 1966, 1992, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1° de agosto de 2009, usando la plataforma OVID (Ovid Technologies, Inc., US) y múltiples términos clave. Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos LILACS y CINHALL usando criterios similares; también se recopilaron las referencias más representativas presentadas durante los últimos cinco años en los congresos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO) y de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), más algunos datos obtenidos del motor general Google, haciendo énfasis en artículos publicados en español, en Colombia y en América Latina.

Tratamiento de primera línea

Quimioterapia

El beneficio de la quimioterapia de primera línea en pacientes con buen estado funcional está claramente establecido (12, 14, 18); sin embargo, en las dos últimas décadas se ha debatido ampliamente alrededor del número óptimo de medicamentos que se deben utilizar, sobre la selección y combinación de los mismos, y respecto de la duración del tratamiento (cuatro o seis ciclos vs. terapia hasta la progresión o intolerancia) (19). Delbado y colaboradores valoraron el papel de la monoquimioterapia contra múltiples combinaciones que incluyeron dos o tres medicamentos a partir de la información de 65 experimentos clínicos que agruparon 13.601 pacientes; esta revisión metaanalítica permitió determinar que el uso de dupletas aumenta la tasa de respuesta global (TRG) respecto de la monoterapia (OR 0.42, IC95% 0.37-0.47; $P < 0.001$), al igual que la SG a 1 año (OR 0.80, IC95% 0.70-0.91; $P < 0.001$) (20). Las combinaciones con tres medicamentos también incrementan la respuesta global (OR 0.66, IC95% 0.58-0.75; $P < 0.001$), sin modificar la SG (OR 1.01, IC95% 0.85-1.21; $P = 0.88$), y aumentando en forma significativa la toxicidad moderada a severa, en especial, las manifestaciones hematológicas que afectan la intensidad de dosis (21). Estos resultados influyeron sobre el diseño de la plataforma de tratamiento que se utiliza mundialmente como estrategia de primera línea, tanto en la práctica clínica regular, como en el desarrollo de los estudios que evalúan la adición de nuevas terapias.

El estándar de tratamiento actual es la combinación de algún platino (cisplatino o carboplatino) con paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina o docetaxel (medicamentos de tercera generación) (22-26). Así mismo, existe evidencia que soporta el uso de dupletas que incluyen irinotecan (27, 28) y pemetrexed (29-31); no obstante, para el primero de estos dos casos, la eficacia sólo ha sido probada en Japón y podría estar limitada por la variabilidad genética relacionada con los polimorfismos del transportador de membrana ABCB1 (*ATP-binding cassette sub-family B member 1*) y de la UGT1A1 (*uridine diphosphate glucuronosyltransfe-*

rse 1A1), relacionada con el metabolismo del inhibidor de topoisomerasa (32). Ambas alteraciones también son útiles para predecir la toxicidad y han sido empleadas para valorar las diferencias étnicas en la respuesta al irinotecan en otros escenarios terapéuticos como el cáncer colorrectal metastásico y el de pulmón de células pequeñas (32, 33).

La utilización del pemetrexed en combinación con carboplatino se ha restringido a los pacientes con CPCNP que presentan una variedad histológica diferente a la escamosa. Scagliotti y colaboradores (29) reportaron las diferencias para los desenlaces principales según la histología entre 1.669 pacientes (cisplatino/gemcitabina, $N = 830$, 96.2%; cisplatino/pemetrexed, $N = 839$, 97.3%) incluidos en un ensayo clínico (EC) fase III de grandes dimensiones diseñado para probar la ausencia de inferioridad a favor de la combinación con el antifolato vs. cisplatino/gemcitabina; el análisis por subgrupos de la SG demostró que el esquema cisplatino/pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma (ADC) y carcinoma de células grandes (CCG) mejoró la SG respecto del control (ADC $N = 847$, 12.6 vs. 10.9 meses, respectivamente; HR 0.84, IC95% 0.71-0.99; $P = 0.03$; CCG $N = 153$, 10.4 vs. 6.7 meses, respectivamente; HR 0.67, IC95% 0.48-0.96; $P = 0.03$; variedades histológicas diferentes a la escamosa agrupadas $N = 1.000$, 11.8 vs. 10.4 meses, respectivamente; HR 0.81, IC95% 0.70-0.94; $P = 0.005$). Estos hallazgos fueron confirmados por el análisis de los resultados de 663 pacientes incluidos en un estudio diseñado para probar la efectividad del tratamiento de mantenimiento (“*terapia de segunda línea temprana*”) con pemetrexed (500 mg/m² día 1 cada 21 días) después de la administración de cuatro ciclos de inducción con alguna combinación con base en platino (34), y por la evaluación retrospectiva del estudio de registro que valoró el antifolato vs. docetaxel en segunda línea (35).

Las diferencias descritas podrían atribuirse a las variaciones genómicas existentes entre los subtipos histológicos del CPCNP, en particular, por los niveles de expresión de la timidilato sintasa (TS), una enzima implicada en el metabolismo del folato e inhibida por el pemetrexed, que frecuentemente está aumentada en los carcinomas escamosos de pulmón (~80%) (36). Otras alteraciones implicadas con este patrón de respuesta son: la presencia de la mutación homocigota MTHFR C677T (*methylen-tetrahidrofolate reductase*) que se encuentra hasta en 15% de los europeos (37), la evidencia de mutaciones en el gen P53 que se correlaciona con la inactivación de la TS (38), y la participación de dos factores de transcripción relacionados con el desarrollo del CPCNP, el TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*) y el NKX2-8 (*homeobox protein NK2-8*) (39).

Los dos EC fase III más representativos sobre el tratamiento de primera línea compararon el efecto de múltiples combinaciones con base en algún platino más un medicamento de tercera generación en pacientes con CPCNP de los Estados Unidos (40) y Japón (41), sin demostrar diferencias entre las intervenciones. Schiller y colaboradores asignaron

1.207 pacientes en forma aleatoria y equilibrada a cuatro grupos de tratamiento: cisplatino/paclitaxel, cisplatino/docetaxel, cisplatino/gemcitabina y carboplatino/paclitaxel. La TRG en 1.115 pacientes evaluables fue 19%, la mediana de la SG fue 7.9 meses (IC95% 7.3-8.5), la SG a un año fue 33% (IC95% 30-36), y a dos años 11% (IC95% 8-12). En forma llamativa, la TRG y la SG no difirieron en forma significativa entre ninguna de las intervenciones, no obstante, la SLP fue superior entre quienes recibieron la combinación con gemcitabina que también se asoció con mayor toxicidad renal grado moderada a severa (40). En comparación, Ohe y colaboradores reportaron los resultados de 602 pacientes tratados con cisplatino/irinotecan, carboplatino/paclitaxel, cisplatino/gemcitabina y cisplatino/vinorelbina; la TRG, la mediana de SG y la SG a un año para cada una de las intervenciones fue: 31.0%, 13.9 meses, 59.2%; 32.4%, 12.3 meses, 51.0%; 30.1%, 14.0 meses, 59.6%; y 33.1%, 11.4 meses y 48.3%, respectivamente (41).

Al menos doce metaanálisis han valorado las diferencias entre las combinaciones con cisplatino y carboplatino o sin ninguno de estos dos medicamentos como tratamientos de elección en primera línea (Tabla 1) (42-54). A pesar de la integración de buena parte de la información publicada al respecto, aún existe polémica alrededor de las ventajas o desventajas de unas y otras combinaciones; después de valorar la calidad de los metaanálisis registrados, siguiendo el QUORUM statement (55), y adaptando los resultados a la práctica actual, es claro que las dupletas con cisplatino proporcionan una mayor TRG (alrededor de 12%-15%; TRG media 13%, NNT 7, IC95% 7-9) a expensas de un incremento en la toxicidad gastrointestinal y renal (23% mayor en el grupo tratado con las dupletas) (56). Sin embargo, no existe información consistente sobre el impacto de este agente en la SG a un año o en el análisis global del desenlace, excepto por tres de las revisiones que demostraron un aumento en la SG cercano a 10% (42, 43). Por otra parte, la mortalidad es superior entre los pacientes con carcinoma escamoso (CE) tratados con carboplatino más un medicamento de tercera generación. En el presente, aproximadamente el 80% de los centros oncológicos de los Estados Unidos utiliza dupletas con carboplatino, en especial con paclitaxel, mientras en Europa y Asia se prefieren las combinaciones con cisplatino (57).

La duración óptima de la terapia de primera línea también ha sido un área controvertida; cinco EC han comparado un periodo corto de tratamiento (tres a cuatro ciclos) contra uno largo (seis ciclos o tratamiento hasta la progresión) encontrando resultados a favor del primer modelo de intervención (58-62). Cuatro de los estudios demostraron un beneficio equivalente entre el periodo de tratamiento corto y el largo respecto de la SG, sin embargo, la toxicidad fue superior en la población de sujetos que recibieron el tratamiento por mayor tiempo. En forma similar, en cerca de 70% de los pacientes se encontró que la calidad de vida fue superior con la intervención corta (61). Una revisión metaanalítica

publicada recientemente confirmó estos hallazgos, excepto por la evidencia de un incremento en la SLP en aquellos expuestos al tratamiento más prolongado (N = 1.559; HR 0.75, IC95% 0.60-0.85; P < 0.0001) (63). En contra del uso de un tratamiento corto están los datos de estudios como el ATLAS (64) y SATURN (65), que demostraron un efecto positivo con el uso de la terapia molecular como mantenimiento, al igual que ocurrió con el pemetrexed en pacientes con carcinomas no escamosos (66). Estos estudios se discutirán en forma individual posteriormente.

Papel de las terapias dirigidas como parte del tratamiento de primera línea

Cetuximab más quimioterapia

Recientemente, Pirker y colaboradores reportaron los resultados del estudio FLEX que incluyó 1.125 pacientes (557 fueron tratados con cisplatino 80 mg/m² día 1 más vinorelbina 25 mg/m² días 1 y 8, y cetuximab 400 mg/m² en infusión de dos horas el día primero seguido de 250 mg/m² cada semana, y 568 sólo recibieron quimioterapia), entre los que se encontró una mayor SG para el grupo expuesto al cetuximab (mediana 11.3 vs. 10.1 meses; HR 0.871, IC95% 0.762-0.996; P = 0.044) después de una mediana de seguimiento de 28.3 meses (67). En forma similar, la combinación con el monoclonal fue superior a la quimioterapia respecto de la TRG (203 pacientes/36% vs. 166 pacientes/29%; P = 0.010), el tiempo hasta el fallo del tratamiento (TFT) (HR 0.860, IC95% 0.761-0.971; P = 0.015) y la proporción de pacientes que requirió nuevas intervenciones para el control de la enfermedad (7% de 568 sujetos y 3% de 557, respectivamente). Sin embargo, el uso del cetuximab no impactó la SLP (HR 0.943, IC95% 0.82-1.07; P = 0.39), hallazgo posiblemente relacionado con el número de pacientes censurados en el grupo que sólo recibió quimioterapia (67).

El análisis del modelo de riesgo proporcional (Cox) confirmó la importancia pronóstica del sexo (mejor desenlace entre las mujeres), el estado funcional, la histología (mayor respuesta para los ADC), y el antecedente de exposición al humo del tabaco. Posteriormente, un análisis preplaneado correlacionó los desenlaces con el desarrollo de la toxicidad cutánea temprana (entre los días 1 y 21 del tratamiento), encontrando una diferencia pronunciada en la mediana de supervivencia para los 290 pacientes que presentaron acné grados 1 a 3 (15 vs. 8.8 meses entre quienes no tuvieron ninguna manifestación cutánea; HR 0.63, P < 0.001). Esta diferencia también fue significativa para la TRG (44% vs. 28%) y para la SLP (5.4 vs. 4.3 meses) (68).

Con el objetivo de confirmar la consistencia de los datos sobre el uso de cetuximab como parte del tratamiento de primera línea, Thatcher y colaboradores (información no publicada y presentada parcialmente en el *World Congress on Lung Cancer 2009*; cortesía de Nicholas Thatcher) realizaron un metaanálisis de datos individuales que agregó los pacientes del estudio FLEX con aquellos incluidos en el experimento BMS-099, un estudio homólogo que

Tabla 1. Metaanálisis seleccionados sobre el tratamiento de primera línea del CPCNP.

Referencia	N. estudios / N. pacientes	TRG (IC95%; P)	SG 1 año (IC95%; P)	SG (IC95%; P)	Toxicidad (IC95%; P)
Combinaciones con cisplatino vs. carboplatino					
Hotta K 2004 (42)	8 EC / 2.948	HR 1.050 (0.907-1.216; P = 0.515)		HR 1.106 (1.005-1.218; P = 0.039) Beneficio global CDDP 11%.	
Hotta K 2004 (43)	8 EC / 2.374	OR 2.32 (1.68-3.20)		HR 0.87 (0.80-0.94; P < 0.001) Beneficio global CDDP 13%.	
Jiang JW 2006 (44)	16 EC / 6.478	RR 0.93 (0.86-1.01; P = 0.10) La TRG para las combinaciones con CDDP y CBP fue 27%.	RR 0.93 (0.86-1.01; P = 0.10) La SG a un año para ambas combinaciones fue 36%.		
Jiang J 2007 (45)	18 EC / 6.906	RR 0.91 (0.84-0.99; P = 0.02)	RR 1.00 (0.94-1.07; P = 0.93).		CDDP: <ul style="list-style-type: none"> Náusea y vómito G3-4: OR 0.39 (0.30-0.52; P < 0.00001). Nefrototoxicidad G3-4: OR 0.31 (0.17-0.56; P = 0.0001). CBP: <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia G3-4: OR 1.63 (0.94-2.82; P = 0.08). El riesgo de anemia (OR 0.78, 0.59-1.02; P = 0.07), neutropenia (OR 1.08, 0.80-1.45; P = 0.61) y neurotoxicidad (OR 1.59, 0.81-3.14; P = 0.18) fue comparable entre las combinaciones con CDDP y CBP.
Ardizzoni A 2007 (46)	9 EC / 2.968	OR 1.37 (1.16-1.61; P < 0.001) TRG CDDP 30% vs. CBP 24%.	-	<ul style="list-style-type: none"> El CBP se asoció con un incremento del riesgo de muerte HR 1.07 (0.99-1.15; P = 0.100). En pacientes con carcinomas no escamosos y en aquellos tratados con combinaciones con CBP más algún medicamento de tercera generación se encontró un aumento en el riesgo de muerte HR 1.12 (1.01-1.23; P < 0.001). 	<ul style="list-style-type: none"> Las combinaciones con CDDP se asociaron con un riesgo mayor de náuseas, vómito y nefrototoxicidad G3-4. Aquellas que incluyeron CBP tuvieron mayor trombocitopenia.
Rajeswaran A 2008 (47)	17 EC / 4.920	RP RR 2.29 (1.08-4.88; P = 0.03) RC RR 1.19 (1.07-1.32; P = 0.002)	RR 1.16 (1.06-1.27; P = 0.001).		<ul style="list-style-type: none"> Las combinaciones con CDDP se asociaron con un riesgo mayor de náuseas, vómito y nefrototoxicidad G3-4. Aquellas que incluyeron CBP tuvieron mayor trombocitopenia.
Combinaciones con algún platino vs. otras combinaciones sin platino					
D'Addario G 2005 (48)	37 EC / 7.633	Las combinaciones con algún platino aumentan la probabilidad de respuesta en 62% vs. los regímenes sin platino (OR 1.62; 1.46-1.8; P < 0.0001).	Las combinaciones con algún platino incrementan la SG a un año en 5% (34% vs. 29% para los regímenes sin platino; OR 1.21; 1.09-1.35; P = 0.0003).		<ul style="list-style-type: none"> La toxicidad de los regímenes con base en platino es mayor respecto del compromiso hematológico, de la nefrototoxicidad y de la frecuencia de náuseas y vómito G3-4. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la neurotoxicidad, neutropenia febril y mortalidad atribuible a la toxicidad.
Pujol JL 2006 (49)	11 EC / 2.298 y 2.304 pacientes tratados con platino y sin platino respectivamente.		OR 0.88 (0.78-0.99; P = 0.044) a favor de las combinaciones con algún platino		<ul style="list-style-type: none"> Se encontró un aumento no significativo de la mortalidad atribuible a toxicidad en las combinaciones con platino (OR: 1.53; 0.96-2.49; P = 0.08) y un incremento en el riesgo de presentar toxicidad gastrointestinal G3-4. No hubo diferencias en el riesgo de neutropenia febril entre los dos tipos de regímenes (OR 1.23; 0.94-1.60; P = 0.063).
Amarasena IU 2008 (50)	29 EC / 5.530		No diferencias significativas en la SG a los 6 y 12 meses.	<ul style="list-style-type: none"> No diferencias significativas en la SG a los 24 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> Las combinaciones con cisplatino se asocian con una diferencia estadísticamente significativa de toxicidad gastrointestinal, neutropenia y neurotoxicidad.

Continua...

Tabla 1. Meta-análisis seleccionados sobre el tratamiento de primera línea del CPCNP (Continuación).

Referencia	N. estudios / N. pacientes	TRG (IC95%; P)	SG 1 año (IC95%; P)	SG (IC95%; P)	Toxicidad (IC95%; P)
Comparación entre las combinaciones con platino más un medicamento de tercera generación*					
Sánchez-Lerma B 2004 (51)	3 EC			<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la SG a 2 años de 36% a favor de las combinaciones con platino más algún taxano (NNT 17). 	<ul style="list-style-type: none"> Las combinaciones con platino más algún taxano se asocian con un aumento del riesgo de diarrea OR 2.525 (1.697-3.756).
Le Chevalier 2005 (52)	13 EC / 4.556 pacientes tratados con algún platino más Gem vs. cualquier otro régimen con platino		Beneficio de 3.9% a favor de las combinaciones con Gem.	<ul style="list-style-type: none"> HR 0.90 (0.84-0.96) a favor de las combinaciones con Gem (la mediana de SG fue 9 meses para los regímenes que incluyeron Gem y 8.2 meses para aquellos que no). El análisis de la SLP demostró un resultado favorable para las combinaciones con Gem (5.1 meses vs. 4.4 meses para los comparadores de segunda generación, HR 0.85; 0.77-0.94), y con los otros medicamentos de tercera generación (HR 0.89; 0.82-0.96). 	
Grossi F 2007 (53)	18 EC / 6.671	Regímenes con platino más Gem vs. otros esquemas con platino sin Gem: OR 0.86 (0.76-0.97; P = 0.016). Regímenes con platino más PCT vs. otros esquemas con platino sin PCT: OR 0.98 (0.83-1.15; P > 0.05). Regímenes con platino más DOC vs. otros esquemas con platino sin DOC: OR 0.93 (0.81-1.06; P = 0.28). Regímenes con platino más VNB vs. otros esquemas con platino sin VNB: OR 0.95 (0.77-1.17; P = 0.04).			
Laporte S 2007 (54)	7 EC / 2.867	Alcaloide de la vinca más platino vs. platino más DOC: OR 0.89 (0.76-1.04; P > 0.05).		<ul style="list-style-type: none"> El análisis integrado de este desenlace demostró un incremento del 11% en la SG a favor del DOC (HR 0.89; 0.82-0.96; P = 0.004). 	<ul style="list-style-type: none"> La posibilidad de desarrollar neutropenia G3-4 (OR 0.59; 0.38-0.89; P = 0.013) y otras complicaciones moderadas a severas (OR 0.68; 0.55-0.84; P < 0.001) fueron menos frecuentes entre los pacientes que recibieron la combinación con DOC.
HR: hazard ratio (razón de riesgo); EC: experimentos clínicos fase III; TRG: tasa respuesta global; SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza; CDDP: cisplatino; CBP: carboplatino; Gem: gemcitabina; PTC: paclitaxel; DOC: docetaxel; G: grado; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión; NNT: número necesario por tratar.					

utilizó como base la combinación carboplatino/paclitaxel/cetuximab (69), más los resultados de dos EC fase IIB que investigaron la eficacia y seguridad del monoclonal en combinación con carboplatino o cisplatino más gemcitabina (70) y cisplatino/vinorelbina (71). El estudio integró 2.018 sujetos (1.003 pacientes tratados con quimioterapia más cetuximab y 1.015 tratados sólo con quimioterapia) y encontró un beneficio significativo respecto de la SG (HR 0.878, IC95% 0.795-0.969; P = 0.010), la SLP (HR 0.899, IC95% 0.814-0.993; P = 0.036) y la TRG (OR 1.463, IC95% 1.201-1.783; P < 0.001) a favor de las combinaciones con cetuximab, sin evidenciar heterogeneidad y con un análisis de sensibilidad que confirmó los hallazgos.

A pesar de los efectos positivos derivados de los estudios descritos aún hay dudas sobre la representatividad clínica de la ganancia de 1.2 meses en la SG después del uso del cetuximab

como intervención de primera línea, especialmente si los sujetos expuestos presentan una mayor toxicidad cutánea (10% vs. <1%), gastrointestinal (diarrea, 5% vs. 2%), hematológica (neutropenia febril, 22% vs. 15%) y por reacciones durante la infusión (4% vs. <1%). Un análisis reciente sobre el costo estimado de esta intervención demostró que excede en cerca del 80% el cálculo *per cápita* para el CP metastásico (72). Por otra parte, el desarrollo de la biología molecular tumoral ha estimulado la búsqueda de nuevos biomarcadores centrados en la evolución genómica de la enfermedad con el objetivo de predecir los resultados, facilitando la correcta selección de los pacientes, cuestión que no ocurrió con ninguna de las pruebas realizadas en los estudios de cetuximab (mutaciones del K-ras, amplificación y expresión de *epidermal growth factor receptor*, EGFR), quizás por la pobre disponibilidad de tejido tumoral (<30%) (68).

Erlotinib y gefitinib más quimioterapia

El factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF) fue descubierto hace más de 40 años, y la purificación y caracterización de su receptor de superficie celular, el EGFR, se describió por primera vez en 1980 (73, 74); este hallazgo, realizado por Stanley Cohen les llevó a ganar el premio Nobel en Medicina (74). El EGFR fue el primer receptor de superficie celular asociado al cáncer (75) y, posteriormente, se documentó que su actividad está mediada por un estímulo específico cuya interacción supone la activación de una tirosin-quinasa (v-erbB), que fue identificada como una proteína homóloga del oncogén viral aviar (76).

El EGFR es un miembro de la familia ErbB de receptores transmembrana de tirosin-quinasa, dentro de los cuales se incluyen ErbB1 (HER-1 o EGFR), ErbB2 (o Her-2/neu), ErbB3 (o HER-3) y el ErbB4 (o HER-4). El EGFR es una glicoproteína transmembrana de 170 Kd de peso molecular que posee un dominio extracelular, una porción transmembrana y un componente intracelular; este receptor se encuentra en la membrana celular como monómero inactivo y cuando se produce la unión del ligando con el componente extracelular se genera una dimerización con algún receptor homónimo (homodimerización), o bien una unión pareada con otro miembro de la superfamilia ErbB, o incluso con otros receptores (heterodimerización) (77,78). Gran cantidad de ligandos endógenos pueden activar el EGFR, entre otros el EGF, el TGF- α (*transforming growth factor alfa*), el HB-GF (*heparin-binding growth factor*), la betacelulina y la epirregulina (79).

La dimerización del EGFR produce una fosforilación cruzada del carbono-terminal del residuo de la tirosina que se encuentra en el dominio intracelular; esta fosforilación origina una cascada de señales de transducción intracelulares que incluyen las vías MAPK (*Ras/mitogen-activated protein kinase*) y PI3-K/Akt (*phosphatidylinositol-3-kinase/Akt*) (80), generando reacciones intracelulares en serie que se traducen en un incremento de la proliferación celular, en la movilidad, adhesión, invasión tisular, bloqueo de la apoptosis y resistencia a la quimioterapia (80) (Figuras 1A y B). La expresión del EGFR es común en diversos tejidos epiteliales normales, no obstante, se encuentra elevada en numerosos tumores sólidos (77). Se ha estimado que aproximadamente 50% de los CPCNP presentan sobreexpresión del EGFR, 40% demuestran amplificación del gen, y entre el 15% y 30%, exhiben mutaciones en los exones 18 a 21 (81, 82).

En dos EC fase III se exploró el efecto de la adición de gefitinib a un tratamiento de quimioterapia estándar; ambos estudios recibieron el nombre INTACT (*The Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment*) y utilizaron una dosis de gefitinib de 250 y 500 mg/día o placebo más los agentes citotóxicos. Las dosis empleadas de gefitinib se eligieron atendiendo los hallazgos de Giaccone y colaboradores (83), que encontraron que las combinaciones eran seguras y eficaces, sin existir grandes interacciones farmacológicas

entre los compuestos. En el estudio INTACT-1 (84) se utilizó la combinación de cisplatino (80 mg/m² día 1) y gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días), mientras que en el INTACT-2 (85), se utilizó la combinación de carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (225 mg/m² cada 21 días). La quimioterapia, en ambos casos, se administraba por seis ciclos y el placebo o el gefitinib se mantuvieron hasta el momento de la progresión de la enfermedad. Entre los dos estudios se logró reclutar 2.130 pacientes en menos de un año; a pesar de lo que cabría esperar, ambos estudios fracasaron a la hora de demostrar un aumento significativo en la SG para quienes recibieron gefitinib respecto al control con placebo.

De forma general, los esquemas de poliquimioterapia en combinación con el gefitinib fueron bien tolerados (la diarrea y el rash fueron los efectos secundarios relacionados con mayor frecuencia) y no se documentó superposición de los efectos adversos. El brazo en el que se utilizó gefitinib a dosis de 500 mg presentó una proporción mayor de complicaciones atribuibles al medicamento, una menor adherencia al tratamiento y un mayor requerimiento de reducción de las dosis, sin evidencia de mejoría en la SG respecto al resto de intervenciones. Los objetivos secundarios de los dos estudios (SLP y TRG) fueron igualmente negativos, posiblemente por la acción citostática del inhibidor de tirosin-quinasa que pudo reducir el efecto potencial de la quimioterapia al administrarse de manera concomitante (86). Luego, se reportaron los resultados del estudio ISEL (*Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer*) que comparó gefitinib 250 mg/día frente a placebo en pacientes en recaída tras un régimen de quimioterapia con base en platino (87); este EC incluyó 1.692 pacientes, en él no se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con gefitinib y el de placebo en términos de incremento en la SG (5.6 vs. 5.1 meses; P = 0.11), ni siquiera, en la población de sujetos con ADC (6.3 vs. 5.4 meses; P = 0.07) (87).

Al igual que con el gefitinib, se realizaron varios estudios con erlotinib junto a quimioterapia, en los que se obtuvieron resultados similares. Existen datos de dos grandes EC en los que se comparó el erlotinib 150 mg/día frente a placebo en combinación con esquemas basados en platino (la medicación oral se continuó hasta la progresión de la enfermedad). Ambos experimentos fracasaron al no encontrar ningún beneficio para el grupo de pacientes tratados con el inhibidor tirosin-quinasa. El estudio TALENT (*Tarceva Lung Cancer Investigation*) reclutó 1.172 pacientes a los que se administró cisplatino y gemcitabina utilizando las mismas dosis que en el INTACT-1, con o sin erlotinib sin encontrar diferencias positivas para la SG (43 vs. 44.1 semanas para el grupo que recibió erlotinib y placebo respectivamente; HR 1.06), la SLP, TRG y para la calidad de vida (88).

El segundo estudio se denominó TRIBUTE (*Tarceva Responses in Conjunction with Paclitaxel and Carboplatin*), en él se aleatorizaron 1.079 pacientes de la misma forma que en el estudio previo, pero el régimen de quimioterapia empleado fue carboplatino más paclitaxel usando las dosis

del estudio INTACT-2 (89). La mediana de SG para quienes recibieron erlotinib fue 10.6 meses y para el control 10.5 meses (HR 0.99, IC95% 0.86-1.16; P = 0.95), no hubo diferencias estadísticamente significativas para la SLP ni para la TRG a favor del grupo de intervención, sin embargo, el análisis por subgrupos demostró que los no fumadores que recibieron el inhibidor tirosin-quinasa tuvieron una mayor SG (23 vs. 10 meses; HR 0.49) (90).

Erlotinib y gefitinib como monoterapia en pacientes con y sin mutaciones del EGFR

En el año 2004, tres grupos independientes identificaron las mutaciones somáticas en el dominio tirosina-quinasa del gen EGFR en pacientes con respuesta clínica a gefitinib (91-93). Dichas mutaciones no se evidenciaron entre quienes no respondieron y, por tanto, se postuló que este hallazgo podría identificar a los pacientes susceptibles de recibir los inhibidores específicos del EGFR, reversibles y no reversibles (94). Hasta la fecha se han identificado cerca de 300 alteraciones, distribuidas entre las sustituciones de bases (51%), microdeleciones (38%), microdeleciones con microinserciones (*microindels*, 8%), microinserciones

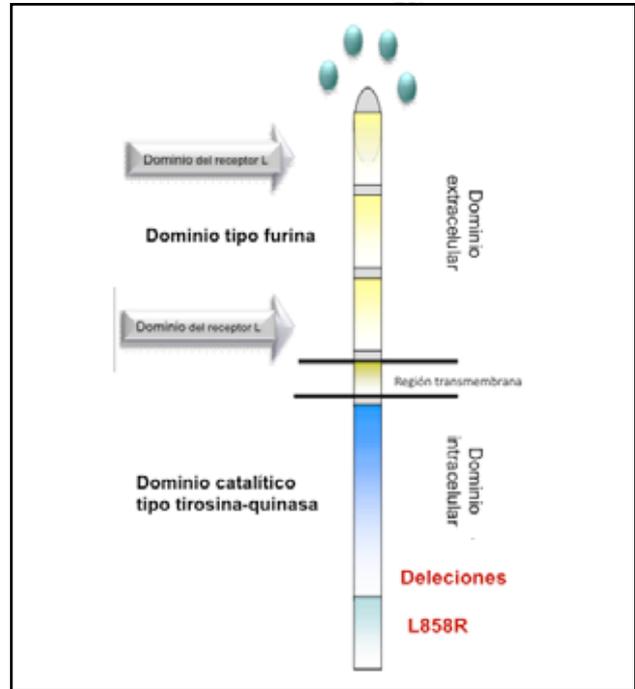


Figura 1A. Receptor EGFR.

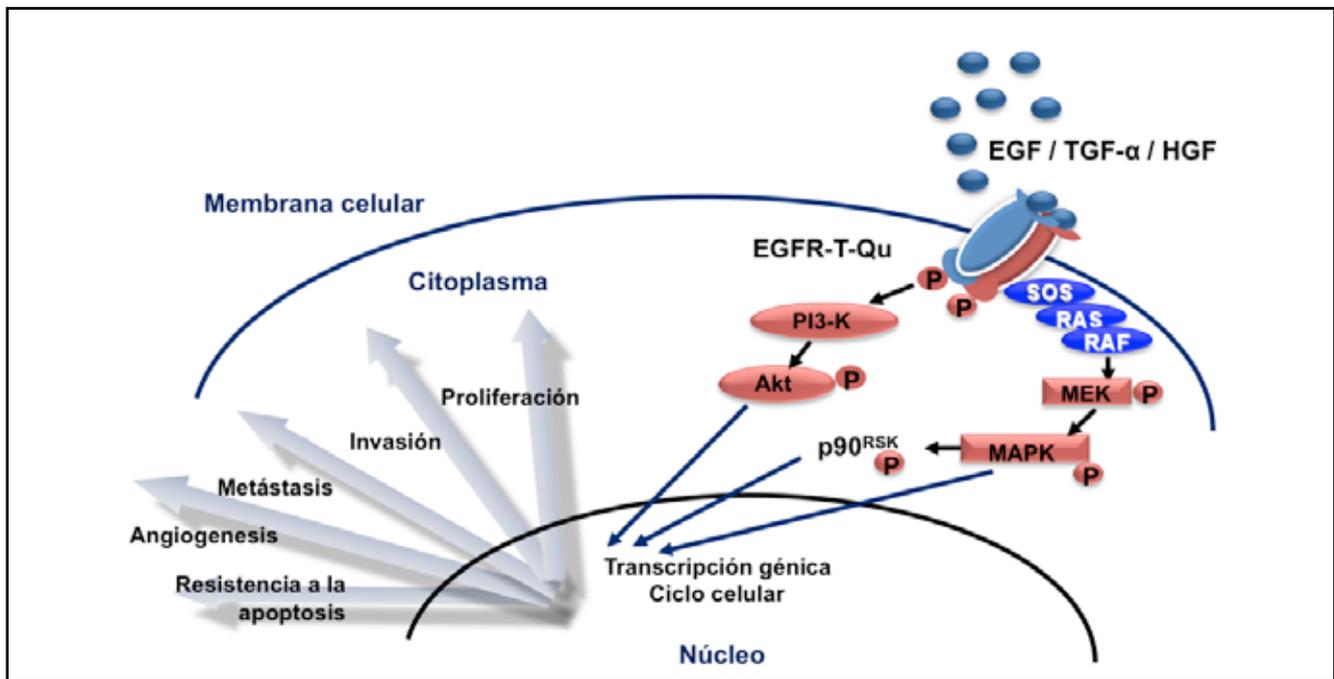


Figura 1B. Señalización a través de la vía del EGFR.

Figuras 1A y B. El EGFR pertenece a la superfamilia de receptores localizados en la membrana plasmática que presentan actividad tirosin-quinasa intrínseca. En humanos, el gen que codifica el EGFR (*c-erbB1*) se encuentra en el brazo corto (región p13-p12) del cromosoma 7 y está compuesto por 28 exones que ocupan un segmento de 75 kb. Este gen codifica una proteína precursora de 1.210 aminoácidos que posee una corta secuencia líder hidrofóbica en su extremo N-terminal que usa para su inserción en la membrana, siendo posteriormente eliminada por procesamiento proteolítico. El receptor maduro es una glicoproteína integral de membrana de 170 kDa que está constituida por un dominio extracelular amino terminal, un único dominio transmembrana y un dominio citoplásmico carboxilo terminal en el que se localiza el sitio catalítico responsable de la actividad tirosin-quinasa. Algo más de la mitad de la cadena polipeptídica del EGFR forma su dominio extracelular. Este dominio, que contiene múltiples residuos N-glicosilados ricos en manosa, presenta dos zonas en las que existen un gran número de residuos de cisteína, entre las que se encuentra el sitio de unión del ligando. Este sitio es específicamente reconocido por una familia de factores de crecimiento que poseen módulos estructurales semejantes al del EGF, su ligando prototipo. Las cadenas glicosídicas del receptor parecen estar implicadas en el correcto plegamiento del mismo y en su transporte a la superficie celular. El dominio transmembrana, como otros segmentos proteicos helicoidales que atraviesan membranas biológicas, es rico en aminoácidos hidrofóbicos; este dominio juega un papel fundamental en la transmisión de información a través de la membrana plasmática, ya que comunica el sitio de unión del ligando extracelular con el sitio catalítico tirosin-quinasa intracelular. En el dominio citoplásmico del EGFR se encuentra localizado el sitio catalítico responsable de su actividad tirosin-quinasa. En este dominio se encuentra un residuo de lisina (Lys721), que está implicado en la unión del ATP al receptor, y cinco residuos de tirosina (Tyr992, Tyr1068, Tyr1086, Tyr1148 y Tyr1173) en su extremo más distal, que son susceptibles de ser transfosforilados después de producirse la dimerización del receptor. Los residuos de fosfotirosina así generados sirven como sitios de reclutamiento y anclaje de proteínas que contienen dominios SH2 (*Src* homology domain-2) o dominios PTB (*phospho-tyrosine-binding domains*) que inician múltiples vías de señalización intracelular.

(2%), y modificaciones tipo tandem (1%) (<http://www.egfr.org>). El análisis de 809 casos de pacientes con mutaciones permitió determinar que 46% presenta la delección del exón 19 (Glu746_Ala750del), seguida por la mutación puntual del exón 21 (L858R) en 42% de los casos, y en menor proporción, por la mutación del exón 18 (G719L, 6%), y por la presentación basal de la mutación en el exón 20 (T790M) en 3%-7% de los pacientes (<http://somaticmutations-egfr.info/NSCLC.html>). Múltiples estudios han confirmado que las mutaciones en el gen EGFR son más frecuentes entre las mujeres de origen asiático, en quienes no se han expuesto al humo por combustión del tabaco (consumo inferior a 100 cigarrillos durante la vida), y entre los que presentan ADC, especialmente del tipo bronquioloalveolar (92).

En los Estados Unidos se ha estimado una incidencia anual de 10.000-20.000 casos de CPCNP con mutaciones en el gen EGFR, lo que corresponde con el 15% de la población con esta neoplasia (95). En Europa la incidencia se ha calculado en 16% (96), mientras en Asia podría estar alrededor del 40% (97). En los pacientes con mutaciones, el tratamiento con gefitinib o erlotinib proporciona una respuesta clínica e imaginológica significativa; Costa y colaboradores integraron la información de cinco estudios que incluyeron 101 pacientes asiáticos tratados con gefitinib en primera línea encontrando una TRG de 80.8%, sin evidenciar diferencias entre los sujetos con la delección del exón 19 y la mutación L858R (80.3% vs. 81.8%) (98). La mediana de SLP osciló entre los 7.7 y 12.9 meses y la SG no se alcanzó en cuatro de los cinco reportes, y en el otro fue de 15.4 meses. La administración del inhibidor tirosin-quinasa resultó segura pues menos de 50% de los pacientes desarrolló una toxicidad cutánea menor y diarrea, y 2% presentó enfermedad pulmonar intersticial (98). Un estudio homólogo valoró el papel del gefitinib y del erlotinib como intervenciones de primera línea en 121 pacientes tratados en cinco EC realizados en Estados Unidos y Europa (99); la TRG fue de 67%, el TLP de 11.8 meses y la SG de 23.9 meses. En contraposición, los pacientes con la delección del exón 19 tuvieron una mejor SG y TLP respecto de aquellos que presentaron la mutación L858R. De forma similar, los pacientes sin mutaciones en el EGFR o aquellos con mutaciones del K-Ras tuvieron una TRG a los inhibidores reversibles de 3% y un TLP de 3.2 meses (99). La conclusión más importante de este estudio fue que las características clínicas de los pacientes no se correlacionan con el perfil genotípico, lo que limita su utilidad para seleccionar la terapia en este estado de la enfermedad.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) diseñó el registro monográfico de seguimiento SLADB (*Spanish Lung Adenocarcinoma Data Base*) que incluyó 2.105 pacientes con ADC a partir de 129 centros hospitalarios (96); la mediana del tiempo requerido para la obtención del estudio de las mutaciones del EGFR fue siete días (rango, 5 a 9) y en 350 casos (16.6%) esta prueba fue positiva. Las mutaciones fueron más frecuentes entre las mujeres (69.7%;

$P < 0.001$) y en los no fumadores (66%; $P < 0.001$), y 217 sujetos recibieron erlotinib en primera ($N = 113 / 52.1%$) y segunda línea ($N = 104 / 47.9%$). La mediana de edad de la población en estudio fue 67 años (rango, 22 a 88), 72.8% fueron mujeres, 98.2% eran de raza blanca y 59% presentaba un ECOG igual o menor que 1. La delección del exón 19 y la mutación L858R se detectaron en el tumor y en el suero en 62.2% y 39%, y en 37.8% y 20%, respectivamente. Las alteraciones en el exón 19 fueron más frecuentes en el grupo de pacientes menores de 60 años (83.8%; $P > 0.001$), con mayor frecuencia se encontraron las mutaciones en el suero en los sujetos con ECOG igual a 2 ($P = 0.02$), y la mediana del número de sitios comprometidos por metastásis fue de 2 (pulmón 66%, hueso 27.4%, sistema nervioso central 13.8%) (96).

En el grupo de pacientes con enfermedad evaluable ($N = 197$) la TRG fue 70.6% (IC95% 63.8%-76.5%; respuesta completa 12.2% y parcial 58.4%), 19.3% alcanzó la enfermedad estable y 10.2% tuvo progresión de la enfermedad. No se encontraron diferencias en la TRG respecto del sexo (mujeres 71.9% vs. hombres 66.7%), el hecho de ser exfumador o no fumador (62.5% vs. 73.9%), el estado funcional valorado como ECOG 0, 1, 2 (83% vs. 67.2% vs. 67.7%), el momento en que se administró el inhibidor tirosin-quinasa (primera y segunda líneas 73.5% vs. 67.4%, respectivamente), y la presencia o no de mutaciones en el suero (69.8% vs. 71.7%). La TRG fue superior en los portadores de la delección del exón 19 (76.3% vs. 61.5% para la mutación L858R; OR 3.08, IC95% 1.63-5.81; $P = 0.001$) y en aquellos pacientes con edad entre 60 y 70 años (OR 2.55, IC95% 1.32-4.96; $P = 0.006$). La mediana para la SLP fue de 14 meses (IC95% 11.3-16.7) y para la SG fue 27 meses (IC95% 22.7-31.3), desenlaces que fueron superiores en el grupo de mujeres (SLP 16 vs. 9 meses para los hombres; $P = 0.003$; SG 29 vs. 18 meses para los hombres; $P = 0.05$) (96).

La SLP no se alcanzó en el subgrupo que logró respuesta completa, mientras que en los pacientes que tuvieron respuesta parcial y enfermedad estable este valor fue de 15 (IC95% 12.2-17.8) y 9 (IC95% 5.9-12.1) meses, respectivamente. En forma similar, la SG a los tres años entre los sujetos con respuesta completa fue del 58.7%, para aquellos con respuesta parcial fue 32.5%, y para los que alcanzaron enfermedad estable fue del 0%. El análisis multivariado de la SLP por el modelo de riesgo proporcional demostró que en los hombres (HR 2.94, IC95% 1.72-5.03; $P < 0.0001$), la mutación L858R (HR 1.92, IC95% 1.19-3.1; $P = 0.008$) y la presencia de alteraciones genómicas en el suero (HR 1.68, IC95% 1.10-2.61; $P = 0.02$), se asociaron con un peor pronóstico. El mismo análisis para la SG encontró que el ECOG 1 y 2 (HR 3.38, IC95% 1.37-8.35; $P = 0.008$), el sexo masculino (HR 3.09, IC95% 1.59-6.04; $P = 0.01$) y la mutación L858R (HR 2.74, IC95% 1.39-5.40; $P = 0.004$) influyeron negativamente sobre este desenlace (96).

La presentación reciente de los resultados del estudio iPASS (*Iressa Pan Asian Study*) permitió la inclusión del

gefitinib como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNP que presenten mutaciones del EGFR (97). Este EC reclutó 1.217 pacientes con ADC (estado IIIB con derrame pleural o IV) según una serie de características clínicas como el sexo y el antecedente de exposición al humo por combustión del tabaco (nunca fumadores o exfumadores que hubieran dejado el consumo hace más de 15 años y que éste fuera inferior o igual a 10 paquetes/año). Los sujetos fueron asignados en forma aleatoria a recibir gefitinib 250 mg/día o carboplatino (AUC 5 o 6/paclitaxel 200 mg/m² cada tres semanas); la TRG fue superior en el grupo de sujetos tratados con el inhibidor tirosin-quinasa (43% vs. 32.2% para la quimioterapia con base en platino), el análisis global de la SLP demostró diferencias positivas a favor del gefitinib (5.7 vs. 5.8 meses, HR 0.74, IC95% 0.65-0.85; P < 0.0001), al igual que para la SG (18.6 vs. 17.3 meses, HR 0.91, IC95% 0.76-1.10). La evaluación del subgrupo de pacientes con mutaciones del EGFR (N = 261) demostró una diferencia dramática a favor del gefitinib para la TRG (71.2% vs. 47.3% para la quimioterapia, OR 2.75, IC95% 1.65-4.60; P = 0.0001), la SLP (9.5 vs. 6.3 meses, HR 0.48, IC95% 0.36-0.64; P < 0.0001) y la SG (no alcanzada vs. 19.5 meses, HR 0.78, IC95% 0.50-1.20) (97). La valoración de calidad de vida utilizando la escala FACT-L (*Functional assessment of lung cancer therapy – Lung Cancer Sub-scale*) en la población de pacientes portadores de alguna mutación en el EGFR demostró una mejoría significativa de los síntomas (70.2% vs. 44.5% para la quimioterapia; P < 0.0001) (97).

En paralelo, Kobayashi y colaboradores presentaron los resultados del estudio NEJG-002 que comparó el carboplatino/paclitaxel (usando el mismo régimen descrito para el estudio iPASS, N = 96) contra gefitinib (N = 98) en pacientes con mutaciones del EGFR; las características de los dos grupos estuvieron bien balanceadas, la mediana de la edad fue 65 años, 64% fueron mujeres, 77% presentaban enfermedad metastásica de novo, 93% tenían el diagnóstico de ADC y 61% fueron no fumadores (99). Se encontraron diferencias favorables al gefitinib respecto de la toxicidad, en especial para la neutropenia G4 (1% vs. 29%), la disfunción hepática grados 3 a 4 (24% vs. 1%), y la neuropatía grado 3 (0% vs. 5%). La evaluación preliminar de la efectividad demostró una TRG para el gefitinib y la quimioterapia del 74.5% y 29% (P < 0.001), respectivamente; los resultados para la SLP también fueron favorables al inhibidor de tirosin-quinasa (10.5 vs. 5.5 meses; P < 0.001) (99). Aún se encuentran pendientes los resultados del estudio EURTAC (Tarceva vs. chemotherapy to treat advanced Non-small cell lung cancer in patients with mutations in the TK-Domain of EGFR) que permitirá confirmar estos hallazgos en la población europea.

Quimioterapia más bevacizumab

La formación y el mantenimiento de los nuevos vasos sanguíneos está regulada por el balance existente entre múltiples factores proangiogénicos y antiangiogénicos, este equi-

librio suele alterarse en los sujetos sanos frente a diversas agresiones que favorecen la inflamación y la cicatrización, o durante la gestación. No obstante, en las enfermedades tumorales la pérdida del equilibrio favorece la difusión pasiva en espacios de aproximadamente 2-3 mm³ incrementando el riesgo de micrometástasis, la adhesión anormal al endotelio y el incremento de las sustancias promotoras de los nuevos vasos sanguíneos (100).

Una de las principales moléculas implicadas en la angiogénesis tumoral es el VEGF (*vascular endothelial growth factor*) que actúa como promotor mitogénico de las células del endotelio arterial y venoso, al igual que de los linfáticos. En modelos murinos la inactivación de uno de los alelos que codifica el VEGF resulta en la inhibición de la embriogénesis y en xenogramas tumorales la administración de mínimas concentraciones de VEGF resulta en la promoción de las estructuras vasculares que requieren una exposición continua a esta proteína para asegurar la viabilidad de los primordios (100-102).

La superfamilia del VEGF está constituida por seis ligandos (*VEGF-A, B, C, D, E* y *el PlGF, placental growth factor*) que se unen a tres receptores transmembrana (VEGFR-1, 2 y 3), sin embargo, otras citoquinas intervienen en conjunto para promover la angiogénesis (100). Entre otros destacan el FGF (*fibroblast growth factor*), TGF- α,β (*transformin growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*), TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) y la interleuquina 8 (IL-8) (103). Con el crecimiento tumoral el microambiente anormal se torna hipóxico lo que aumenta el número de VEGFR (FLT-1 y KDR) en la superficie celular con su posterior autofosforilación y dimerización; esto genera la transcripción del VEGF, y finalmente la activación de los cuerpos formes del endotelio a través de las vías de señalización de la PLC- γ (*phospholipase C*), MAPK y Ras/Raf/AKT/PI3K (104). La Figura 2 resume el estado actual de la investigación de múltiples antiangiogénicos en el tratamiento del CPCNP.

La sobreexpresión del VEGF se ha encontrado en el 42% a 75% de los pacientes con CPCNP, que habitualmente presentan mayor densidad microvascular (105). Estos hallazgos se relacionan con el pronóstico de la enfermedad (HR para el incremento en el riesgo de muerte 1.05, IC95% 1.01-1.09; P = 0.03) y constituyen hasta el momento algunos de los marcadores mejor validados para valorar la expansión de la vasculatura tumoral, al igual que la evaluación de la expresión del HIF- α , de la E-selectina y de la ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1, CD54) (106).

La primera estrategia para controlar la angiogénesis tumoral fue el desarrollo de anticuerpos monoclonales que se unen directamente al VEGF inhibiendo su capacidad para activar el receptor, lo que previene la activación de múltiples vías intracelulares. El monoclonal con más desarrollo en este campo es el bevacizumab; el primer estudio fase II realizado en pacientes con CPCNP comparó una combinación con base en platino (carboplatino/paclitaxel) con o sin

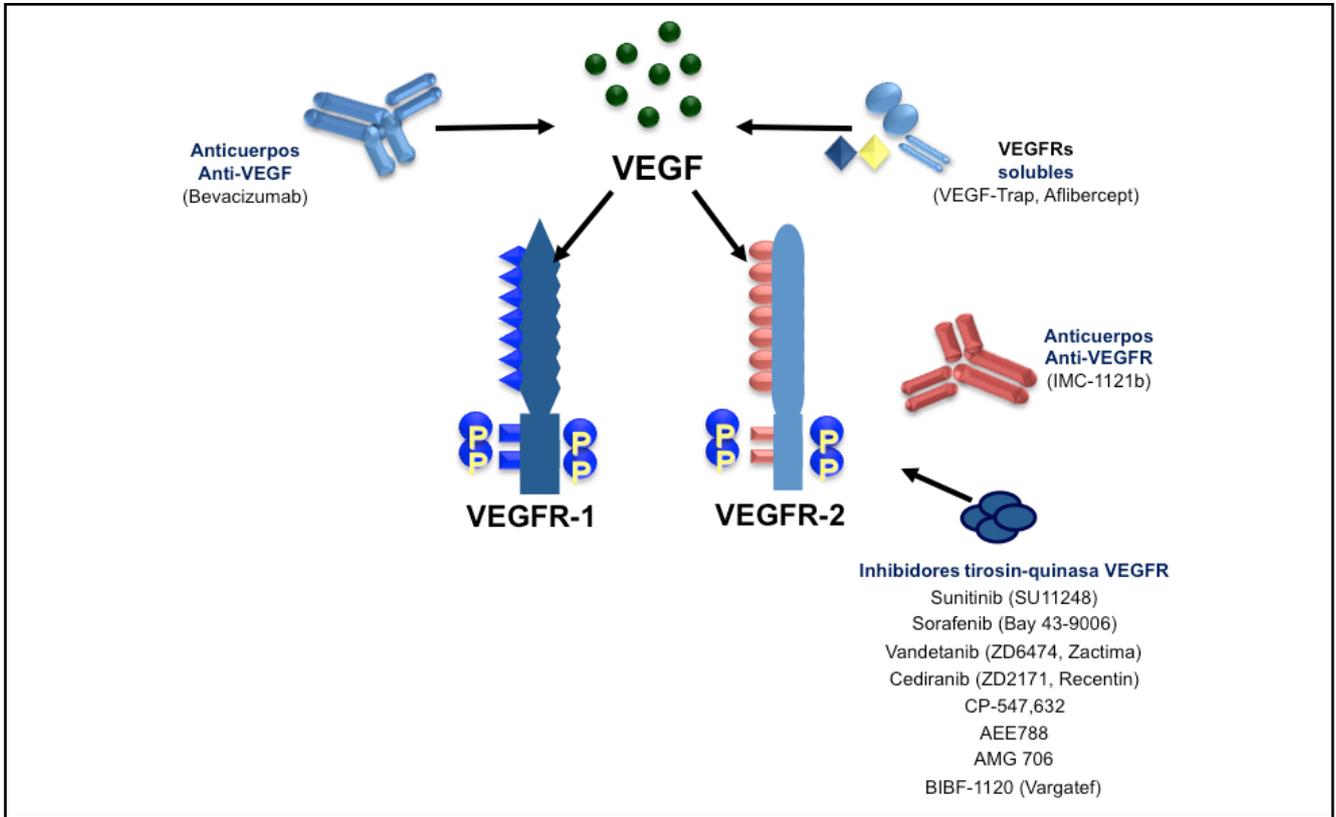


Figura 2. Agentes dirigidos contra el VEGF. Un único gen para el VEGF-A (región cromosómica 6p21.3) da lugar, por “splicing” alternativo del ARNm, a cinco isoformas distintas que corresponden a las proteínas de 121, 145, 165, 189 y 206 aminoácidos. Se han identificado otras moléculas estructuralmente relacionadas con el VEGF y que se unen a sus mismos receptores, como PDGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, y el homólogo viral VEGF-E. El VEGF165, de solubilidad y afinidad por la matriz extracelular intermedias entre el VEGF121 y el VEGF189, es la isoforma más abundante, y es producido por una gran cantidad de tipos celulares. Estructuralmente, el VEGF165 es una glicoproteína homodímera de 45 kDa, básica y con dominios de unión a la heparina, siendo por lo tanto parcialmente soluble lo que facilita su retención en la superficie celular y en la matriz extracelular. La tensión de oxígeno tiene un papel crítico en la regulación de la expresión génica del VEGF. El HIF-1 es el regulador principal de la respuesta transcripcional secundaria a la hipoxia, aunque otros factores de transcripción, como AP-1, SP-1 y NFκB, tienen sitios de unión en la región del promotor de VEGF. Además, otras citoquinas y alteraciones tumorales pueden activar la expresión de VEGF, como las mutaciones del gen Ras, la inactivación del gen von Hippel-Lindau, o las mutaciones en el P53. El VEGF se une, al menos, a tres receptores de tipo tirosin-quinasa y a una proteína de membrana llamada neuropilina. Los tres receptores se denominan VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR/Flk-1) y VEGFR3 (Flt-4). Los dos primeros se encuentran en el endotelio vascular, y el último se expresa exclusivamente en los linfáticos. La señal del VEGF transmitida a través de estos receptores es capaz de fosforilar al menos 11 proteínas de las células endoteliales y tumorales. El VEGFR1 presenta una respuesta débil a la fosforilación y aparentemente media algunas señales que regulan la migración celular. La interacción del VEGF con el VEGFR2 activa la proliferación, migración, supervivencia y reorganización del citoesqueleto celular. Además, el VEGF no sólo activa un programa de proliferación en el endotelio, también pone en marcha propiedades citoprotectoras específicas, descritas hasta ahora en los capilares en desarrollo y en las neoplasias; estos cambios son promovidos por la vía PI3K/Akt.

la adición del bevacizumab (7.5 o 15 mg/kg cada 21 días). La mediana del TLP en el grupo que recibió las dosis más altas de bevacizumab fue 3.2 meses mayor que entre los que se expusieron a la dosis menor, no obstante, la toxicidad fue limitante por la presentación de hemorragia pulmonar que fue mortal en cuatro casos (107). Este evento se documentó especialmente en los sujetos con tumores escamocelulares, por lo que el desarrollo del bevacizumab se restringió a los pacientes con ADC. Desde entonces, dos grandes EC fase III han valorado la combinación de carboplatino/paclitaxel (ECOG 4599) o cisplatino/gemcitabina (AVAiL) con bevacizumab (108,109).

El estudio ECOG 4599 demostró que los pacientes que recibieron bevacizumab tuvieron una mayor SG (12.3 vs. 10.3 meses, HR 0.79; P = 0.003), SLP (6.2 vs. 4.5 meses, HR 0.66; P < 0.001) y TRG (35% vs. 15%; P < 0.001) respecto de aquellos expuestos sólo a la quimioterapia en combinación. El AVAiL valoró el papel del monoclonal explorando nuevamente dos alternativas de dosis, demostrando en forma

global que la adición del antiangiogénico mejoró en forma significativa la SLP (bevacizumab bajas dosis 6.7 meses vs. 6.1 meses para el placebo, HR 0.75; P = 0.003; y bevacizumab altas dosis 6.5 meses vs. 6.1 meses para el placebo, HR 0.82; P = 0.03), sin impactar la SG. Los resultados para este último desenlace fueron presentados en el Chicago Multidisciplinary Symposium on Thoracic Oncology de 2008, donde se reportó una SG de 13.1 meses para la quimioterapia sola, 13.6 meses para la combinación con bevacizumab 7.5 mg/kg (HR vs. placebo 0.92, IC95% 0.77-1.10), y 13.4 meses para la quimioterapia más bevacizumab 15 mg/kg (HR 1.02, IC95% 0.85-1.22) (110).

La diferencia entre los desenlaces creó una controversia aún no resuelta sobre la validez externa de los estudios, cuestión parcialmente resuelta por el análisis integrado realizado por Soria y colaboradores en el congreso ESMO 2008 (111). La evaluación conjunta reveló que los pacientes que recibieron bevacizumab en el estudio AVAiL tuvieron una SLP con la segunda línea que fue 1.4 meses mayor (HR 0.84;

$P = 0.04$), hallazgo que sustenta la solicitud de la EMEA para modificar el objetivo primario reduciendo la potencia en 35%. También resaltó que buena parte de los pacientes incluidos en el AVAIL tuvo buen pronóstico, debido a que la proporción de no fumadores fue de 24%, 7% tuvieron un estado IIIB sin derrame y la frecuencia de sujetos expuestos a una segunda línea que fue excepcionalmente alta (65%). La valoración metaanalítica de los dos EC reveló un incremento en la SLP (HR 0.75, IC95% 0.68-0.82; $P = 0.07$) y en la SG (HR 0.89, IC95% 0.81-0.99; $P = 0.03$), sin embargo, aún desconocemos 10% de la población que obtendrá un beneficio absoluto en la SG a un año de 4% (111). La Tabla 2 incluye información adicional sobre las terapias moleculares aprobadas para el tratamiento del CPCNP metastásico.

Inhibidores del receptor para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGFR-I)

El sistema relacionado con el factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor, IGF*) constituye una compleja red que implica a dos ligandos específicos (IGF-1 e IGF-2), seis proteínas de unión de alta afinidad (IGFBP-1 a IGFBP-6), varias proteasas y dos receptores (IGF-1R e IGF-2R) (112). La acción molecular del IGF se realiza principalmente a través del IGF-1R, y en menor proporción, a partir de la unión del segundo ligando a una isoforma especial del receptor que exhibe cambios puntuales en el exón 11 (IR-A). Después del estímulo externo y de la activación del receptor vía fosforilación, se precipita la fosfatidil-inositol-3-quinasa (*phosphatidylinositol-3kinase, PI3K*) que cataliza la conversión del fosfatidil-inositol-bifosfato a trifosfato (PIP3), molécula terminal encargada a su vez de accionar la vía Akt, inhibir la proteína Bcl-2, modular la actividad de los canales de calcio y regular la producción del factor de transcripción nuclear (cAMP) y de sus proteínas de unión (CREB) en la célula tumoral (113).

El CPCNP produce el IGF por estímulo autocrino, y se han reportado elevados niveles de expresión de ambos ligandos y de sus receptores, especialmente en las lesiones que presentan un patrón escamoso (114). Esta relación no parece ser dependiente de la edad, de la exposición previa al humo por combustión del tabaco, del sexo o del estado funcional basal (115). También es frecuente encontrar bajos niveles de expresión del IGFBP-3 e hipermetilación del promotor de este gen en cerca de 60% de los pacientes con tumores que usualmente presentan un pronóstico adverso (116), como también la heterodimerización entre el EGFR y el IGFR-1R que confiere una novedosa fórmula de escape y resistencia a los inhibidores tirosin-quinasa, particularmente, en pacientes con mutaciones. Morguillo y colaboradores demostraron en modelos celulares que la inhibición del EGFR es parcialmente dependiente del bloqueo sincrónico del IGFR-1R después de la exposición de las colonias a algún inhibidor de tirosin-quinasa (erlotinib o gefitinib), pero no a los agentes monoclonales que interactúan con este receptor (cetuximab) (117). Las líneas celulares que generan

resistencia a los inhibidores reversibles de tirosin-quinasa inducen la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR promoviendo la biosíntesis de novo de la survivina y el aumento en la expresión del EGFR, lo que resulta en la inhibición terminal de la apoptosis. En este caso, cuando se bloquea el IGF-1R o la vía mTOR, se revierte la resistencia adquirida resultando en la supresión del crecimiento tumoral (117). Por otra parte, la inhibición del IGF-1R también aumenta la sensibilidad de las células neoplásicas a la quimioterapia (carboplatino, etopósido, paclitaxel y vinorelbina) (118) y a la radioterapia (119).

Hasta el momento, el EC más representativo acerca del tratamiento con un agente bloqueante del IGF-1R en pacientes con CPCNP fue presentado recientemente por Karp y colaboradores (120), quienes evaluaron la eficacia y seguridad del figitumumab (CP-751,871) 10 a 20 mg/kg, administrado hasta la intolerancia o progresión en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (200 mg/m², ambos agentes citotóxicos administrados cada 21 días por máximo 6 ciclos) vs. la misma combinación de quimioterapia como intervención de primera línea (el estudio contempló la inclusión de 30 pacientes con carcinomas escamosos como cohorte exploratoria). El análisis se efectuó sobre 151 pacientes reclutados (98 sujetos tratados con la quimioterapia más el figitumumab y 53 sólo con la quimioterapia) y 53 pacientes tuvieron la oportunidad de recibir el monoclonal después de la progresión al carboplatino/paclitaxel como intervención inicial. La TRG fue 54% y 42% para aquellos expuestos al figitumumab o sólo a la quimioterapia, respectivamente. De manera singular, la respuesta al figitumumab entre los pacientes con tumores escamosos fue de 78%, incluyendo nueve sujetos que tuvieron una respuesta parcial máxima después de presentar enfermedad voluminosa. La reducción del riesgo de progresión para los pacientes con histología escamosa fue del 44% (HR 0.56, IC95% 0.28-0.87; $P = 0.0153$), mientras que para la población general fue de 54% (HR 0.46, IC95% 0.18-0.75; $P = 0.0058$), y el mayor beneficio se observó en los pacientes tratados con figitumumab 20 mg/kg (120).

Otros agentes

(inhibidores de metaloproteinasas, farnesiltransferasas, proteína quinasa-C, mTOR, SRC, c-MET, deacetiladores de histonas, retinoides y nuevos antiangiogénicos)

Tres EC fase III evaluaron la efectividad de los inhibidores de metaloproteínas en pacientes con CPCNP (121-123), después de probar su utilidad preclínica. El estudio de mayores dimensiones incluyó 774 pacientes que fueron expuestos a la combinación de carboplatino/paclitaxel/BMS-275291 (1.200 mg/día) versus la quimioterapia sin el agente biológico. La mediana para la SG y libre de progresión para cada uno de los brazos de tratamiento fueron de 8.6, 9.2, 4.9 y 5.3 meses, respectivamente. Tampoco se evidenciaron diferencias para la TRG entre las intervenciones (25.8% para la combinación con prinomastat y 33.7% para la quimioterapia

Tabla 2. Referencias seleccionadas sobre terapias moleculares aprobadas para el tratamiento del CPCNP metastásico (población general).

Referencia	Diseño	TRG (IC95%; P)	TLP/SLP (IC95%; P)	SG (IC95%; P)	Toxicidad (IC95%; P)	Comentarios
Erlotinib y gefitinib						
Shepherd FA (188) (estudio BR.21)	<ul style="list-style-type: none"> Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y estratificado por grupos. 731 pacientes. Grupo experimental: erlotinib 150 mg/día (N = 488). Grupo control: placebo (N = 243). Asignación 2:1. 	<ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 8.9%. Placebo: 1%. <p>RAR erlotinib: 7.9% (IC95% 5.0-10.8).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 2.2 meses. Placebo: 1.8 meses. <p>HR 0.61 (IC95% 0.51-0.74; P = 0.001).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 6.4 meses. Placebo: 4.7 meses. <p>HR 0.7 (IC95% 0.58-0.85; P = 0.001).</p> <p>Pacientes con adenocarcinoma HR 0.8 (IC95% 0.6-0.9; P = 0.004) o carcinoma escamoso HR 0.67 (IC95% 0.5-0.7) frente a otras histologías HR 1.04 (IC95% 0.7-1.5). No historia de exposición al humo por combustión del tabaco HR 0.42 (IC95% 0.28-0.64) frente al grupo de fumadores o ex fumadores HR 0.87 (IC95% 0.71-1.05).</p>	<ul style="list-style-type: none"> La toxicidad más significativa fue: Rash: 75% (erlotinib) / RAR 58.1% (IC95% 52-64.2) / NNH 2 Diarrea: 54% (erlotinib) / RAR 35.6% (IC95% 29.1-42.2) / NNH 3 Anorexia: 52% (erlotinib) / RAR 13.1% (IC95% 5.5-20.7) / NNH 8 Fatiga: 52% (erlotinib) / RAR 12.8% (IC95% 4.8-18) / NNH 9 	<ul style="list-style-type: none"> Se trata de un estudio aleatorizado, utilizando el método de minimización. El experimento fue realizado en un centro independiente, fue doble-cego y quizás, por los efectos adversos producidos en el brazo experimental (rash cutáneo), así como por el mayor número de pacientes incluidos en este brazo (2:1), podría saberse a qué tratamiento habían sido asignados los pacientes. El análisis utilizado fue por intención de tratar.
Mok T 2008 (97) (estudio iPASS)	<ul style="list-style-type: none"> Fase III, aleatorizado, que incluyó pacientes con CPCNP avanzado (estadio IIIB o IV) con histología correspondiente con adenocarcinoma y que fueran ex fumadores ocasionales (dejaron de fumar ≥15 años atrás y fumaban ≤10 paquetes año) o no fumadores. 1.217 paciente, 261 con mutaciones y 176 sin mutaciones en el EGFR. Grupo experimental: gefitinib 250 mg/día. Grupo control: CBP (AUC 5 o 6) + PCT 200 mg/m2 día 1, durante máximo 6 ciclos cada 21 días. 	<p>Población global</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 43%. Control: 32%. <p>Población con mutaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 71.2%. Control: 47.3%. <p>Población sin mutaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 1.1%. Control: 23.5%. 	<p>Población global</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 5.7 meses. Control: 5.8 meses. <p>HR 0.74 (IC95% 0.65-0.85; P < 0.0001).</p> <p>Población con mutaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 9.5 meses. Control: 6.3 meses. <p>HR 0.48 (IC95% 0.36-0.64; P < 0.0001).</p> <p>Población sin mutaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 1.5 meses. Control: 5.5 meses. <p>HR 2.85 (2.05-3.98; P < 0.0001).</p>	<p>Población global</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 18.6 meses. Control: 17.3 meses. <p>HR 0.91 (IC95% 0.76-1.10).</p> <p>Población con mutaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: no alcanzada. Control: 19.5 meses. <p>HR 0.78 (IC95% 0.50-1.20).</p> <p>Población sin mutaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 12.1 meses. Control: 12.6 meses. <p>HR 1.38 (0.92- 2.09).</p>	<p>Tasa de mejora FACT-L QoL</p> <p>Población global (N = 1.151; P = 0.0148)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 48%. Control: 40.8%. <p>Población con mutaciones (N = 259; P = 0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 70.2%. Control: 44.5%. <p>Población sin mutaciones (N = 169; P = 0.0021)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 14.6%. Control: 36.3%. <p>Tasa de mejora de los síntomas de la LCS</p> <p>Población global (N = 1.151; P = 0.3037)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 51.5%. Control: 48.5%. <p>Población con mutaciones (N = 259; P = 0.0003)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 75.6%. Control: 53.9%. <p>Población sin mutaciones (N = 169; P = 0.0002)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 20.2%. Control: 47.5%. <p>La toxicidad más significativa fue:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad pulmonar intersticial (gefitinib): 2.6%. El 20 % de los pacientes presentaron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, xerodermia y prurito). Las reacciones adversas moderadas ocurrieron durante el primer mes de tratamiento y fueron generalmente reversibles. Aproximadamente 8% de los pacientes tuvieron una reacción adversa grave y 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por esta causa. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendiente publicación de los resultados.

Continúa...

Tabla 2. Referencias seleccionadas sobre terapias moleculares aprobadas para el tratamiento del CPCNP metastásico (población general) (Continuación).

Referencia	Diseño	TRG (IC95%; P)	TLP/SLP (IC95%; P)	SG (IC95%; P)	Toxicidad (IC95%; P)	Comentarios
Bevacizumab						
Johnson DA 2004 (107)	<ul style="list-style-type: none"> EC fase II, aleatorizado, frente a comparador activo, abierto. 99 pacientes. Grupo experimental dosis altas: CBP (AUC 6)+PTC 200 mg/m² día 1, durante máximo 6 ciclos+Bev 15 mg/kg/día 1 en ciclos de 21 días. Grupo experimental dosis bajas: CBP (AUC 6) + PTC 200 mg/m² día 1, durante máximo 6 ciclos + Bev 7.5 mg/kg/día 1 en ciclos de 21 días. Grupo control: CBP (AUC 6) + PTC 200 mg/m² día 1 máximo 6 ciclos administrados cada 21 días. 	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg (N = 35) 40% (carcinomas no escamosos 50%) Bev 7.5 mg/kg (N = 35) 22% (carcinomas no escamosos 32%) Control (N = 35) 31.3% (carcinomas no escamosos 20%) <p>RAR Bev 15 mg/kg vs. Control: 8.8 (P = NS). RAR Bev 7.5 mg/kg vs. Control: -9.4 (P = NS).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 7.0 meses. Bev 7.5 mg/kg: 4.1 meses. Control: 5.9 meses. <p>RAR Bev 15 mg/kg vs. Control: 1.1 (P = NS). RAR Bev 7.5 mg/kg vs. Control: -1.8 (P = NS).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 17.7 meses. Bev 7.5 mg/kg: 11.6 meses. Control: 14.9 meses. <p>RAR Bev 15 mg/kg vs. Control: 2.8 (P = NS). RAR Bev 7.5 mg/kg vs. Control: -3.3 (P = NS).</p>	<p>Toxicidad G3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 100% (P = 0.05). Bev 7.5 mg/kg: 78% (P < 0.05). Control: 46%. <p>La toxicidad más significativa fue:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrea: 28% -41.2% (Bev) / NNH 9. Hipertensión: 15.6% - 17.5% (Bev) / NNH 8. Hemoptisis: 12% - 28% (Bev) / NNH 5. 	<ul style="list-style-type: none"> La aleatorización se estratificó por el PS (0-1 vs. 2), pero no por la histología, el estadio, la edad y el sexo. De hecho, hubo una mayor proporción de mujeres en el brazo de Bev 15 mg/kg (54% vs. 37% vs. 25%). Los grupos también resultaron desbalanceados respecto de la histología (mayor proporción del subtipo escamoso en el grupo de Bev 7.5 mg/kg) y al estadio (menor proporción de tumores IIIB con derrame en el brazo de Bev 7.5 mg/kg). Las diferencias observadas entre ambos brazos de Bev no tienen coherencia, y podrían poner de manifiesto la presencia de algunas diferencias en las características de los pacientes asignados en cada grupo. El 60% de los pacientes del grupo control recibieron Bev 15 mg/kg tras la progresión de la enfermedad, lo que pudo distorsionar los resultados.
Sandler A 2006 (108) (estudio ECOG 4599)	<ul style="list-style-type: none"> EC de registro (FDA y EMEA). Fase III, aleatorizado, comparado contra placebo. 878 pacientes. Grupo experimental: CBP (AUC 6) + PTC 200 mg/m² día 1, durante máximo 6 ciclos + Bev 15 mg/kg día 1 en ciclos de 21 días. Grupo control: CBP (AUC 6) + PTC 200 mg/m² día 1, durante máximo 6 ciclos administrados cada 21 días. 	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 35%. Control: 15.1%. <p>RAR: 20% (14-25.8; P = 0.0001). NNT 6 (IC95% 4-8).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 6.2 meses. Control: 4.5 meses. <p>RAR 1.7 (0.1-1.9).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 12.3 meses (N = 434). Control: 10.3 meses (N = 444). <p>HR 0.79 (IC95% 0.67-0.92; P = 0.003). RAR 2.0 (-0.4-4.3)</p> <p>SG 1 año:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 51%. Control: 44%. <p>RAR: 7.0 (0.4-13.6; P = 0.05). NNT 15 (IC95% 8-251).</p> <p>SG 2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 23%. Control: 15%. <p>RAR: 8.0 (2.8-13.1; P = 0.05). NNT 13 (IC95% 8-36).</p>	<p>Se encontraron diferencias positivas en la toxicidad G3-4 respecto del grupo control para la neutropenia febril (5.2% vs. 2%; RAR 3.1, NNH 33 IC95% 18-167; P = 0.05), hipertensión (7% vs. 0.7%; RAR 6.3, NNH 16 IC95% 12-27; P < 0.05), proteinuria (3.1% vs. 0%; RAR 3.0, NNT 33 IC95% 22-72; P < 0.05), hemoptisis (1.9% vs. 0.2%; RAR 1.6, NNT 61 IC95% 34-334; P < 0.05), hemorragia (4.4% vs. 0.7%; RAR 3.8, NNT 27 IC95% 17-59; P < 0.05) y muerte atribuible a los efectos adversos (4.9% vs. 0.6%; RAR 4.3, NNT 24 IC95% 15-56; P = 0.001).</p>	<ul style="list-style-type: none"> La aleatorización se estratificó por el estadio (IIIB/V), magnitud de la pérdida de peso (<5% vs. ≥5%), presencia de enfermedad medible y radioterapia previa, pero no por otros factores como el estado funcional, la edad o el sexo. De hecho, hubo una mayor proporción de mujeres en el brazo de Bev 15 mg/kg (50% vs. 42% en el grupo control). Las tasas de respuesta obtenidas en el grupo control (15%) son anormalmente bajas, comparadas con las alcanzadas normalmente con las combinaciones con cisplatino (20%-30%), lo que sugeriría un posible sesgo de selección. La evaluación de la SLP fue realizada por los investigadores sin una verificación independiente. Aunque no previsto su análisis en el diseño inicial, en cuatro subgrupos de pacientes no se observaron diferencias significativas en la SG: mujeres, en los >65 años, en quienes presentaron una pérdida de peso >5% y en los que tuvieron una histología no especificada. En un análisis posterior de los pacientes >70 años (N = 224), la SG (11.3 meses vs. 12.1 meses), la TRG y la SLP no mostraron diferencias significativas entre el grupo de intervención y el control. El estudio no evaluó la calidad de vida.
Manegold C 2009 (110) (BO1770, estudio AVAIL)	<ul style="list-style-type: none"> Fase III, aleatorizado, frente a comparador activo, doble ciego. 1.043 pacientes. Grupo experimental dosis altas: Cis 80 mg/m² día 1 + Gem 1.250 mg/m² días 1 y 8, durante 6 ciclos + Bev 15 mg/kg día 1 en ciclos de 21 días. Grupo experimental dosis bajas: Cis 80 mg/m² día 1 + Gem 1.250 mg/m² días 1 y 8, durante 6 ciclos + Bev 7.5 mg/kg día 1 en ciclos de 21 días. Grupo control: Cis 80 mg/m² día 1 + Gem 1.250 mg/m² días 1 y 8, durante 6 ciclos administrados cada 21 días. 	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 30%. Bev 7.5 mg/kg: 34%. Control: 20%. <p>RAR Bev 15 mg/kg vs. control: 10.4% (P < 0.05). RAR Bev 7.5 mg/kg vs. control: 14.0% (P < 0.05).</p> <p>NNT Bev 15 mg/kg: 10 (IC95% 6-27). NNT Bev 7.5 mg/kg: 8 (IC95% 5-14).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bev 15 mg/kg: 6.5 meses. Bev 7.5 mg/kg: 6.7 meses. Control: 6.1 meses. <p>RAR Bev 15 mg/kg vs. control: 0.4 (P = 0.03) RAR Bev 7.5 mg/kg vs. control: 0.6 (P = 0.02)</p>		<p>Se encontraron diferencias positivas en la toxicidad G3-4 respecto del grupo control para la hipertensión (Bev 15 mg/kg 9%, 7.5 mg/kg 6%, control 2%), la trombosis (Bev 15 mg/kg 4%, 7.5 mg/kg 3%, control 2%) y la muerte por reacciones adversas (Bev 15 mg/kg 6%, 7.5 mg/kg 5%, control 5%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencia en cuanto a eficacia o seguridad entre ambas dosis de Bev, a pesar de que la rama de 7.5 mg/kg tuvo mayor seguimiento, y por tanto, un mayor riesgo de presentar efectos adversos. La SLP puede considerarse un desenlace subrogado válido en el CPCNP ya que ha demostrado relación con la SG. Sin embargo, en los ensayos clínicos con un tamaño muestral >750, la diferencia mínima para este desenlace debe ser 1.9 meses.
<p>EC: experimento clínico; Carboplatino: CBP; PTC: Paclitaxel; Bev: Bevacizumab; Cis: cisplatino; Gem: gemcitabina; RAR: reducción absoluta del riesgo; NS: no significativa; NNH: número necesario para hacer daño; TTP: tiempo hasta la progresión; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global, HR: razón de riesgo; FACT-L: valoración funcional del tratamiento para cáncer de pulmón ("functional assessment of cancer therapy lung"); LCS Subescala de cáncer de pulmón ("Lung cancer subscale").</p>						

convencional) y la toxicidad fue significativamente superior entre quienes recibieron el inhibidor de metaloproteinasas (incluyendo la presentación de reacciones alérgicas y la neutropenia febril) (121). La inclusión del prinomastat a la combinación con carboplatino/paclitaxel se evaluó en 362 pacientes sin encontrar ningún beneficio al igual que ocurrió con la adición de cisplatino/gemcitabina.

Los inhibidores de la proteína-quinasa C, una molécula reguladora del tipo serina/treonina que interviene los procesos de diferenciación celular, la proliferación, adhesión, migración, transformación y apoptosis, se han probado con resultados desalentadores debido a la selección inadecuada de los candidatos. El estudio más representativo probó la efectividad del aprinocarsen (oligonucleótido antisentido) en combinación con carboplatino/paclitaxel versus el mismo régimen de quimioterapia en 616 pacientes sin encontrar resultados positivos (124). El aprinocarsen se combinó posteriormente con cisplatino/gemcitabina sin impactar la SG, la SLP y la supervivencia a un año (125).

La vía de señalización Ras sufre cambios postraslacionales a través de las farnesil transferasas; el lonafarnib inhibe este grupo de enzimas de forma específica y tiene una actividad sinérgica con el paclitaxel en pacientes con CPCNP, motivo por el cual se evaluaron en combinación con carboplatino sin utilidad (126). Los retinoides son importantes en una gran variedad de funciones de los epitelios, en particular, la expresión del receptor b del retinoide X que predice peores resultados en los pacientes con CPCNP (127). Blumenschein y colaboradores presentaron recientemente los resultados del estudio SPIRIT-II, un EC fase III que evaluó la efectividad del bexaroteno (400 mg/m²/día), un retinoide sintético que se combinó con carboplatino/paclitaxel en pacientes con enfermedad estado IIIB (con derrame pleural) y IV (128). Se incluyeron 306 por intervención sin encontrar diferencias respecto de la SG y SLP; no obstante, la subpoblación de pacientes que presentaron hipertrigliceridemia G3-4 (40% de los casos tratados con bexaroteno) tuvieron un aumento significativo de la mediana de SG (12.4 vs. 9.2 meses para quienes recibieron carboplatino/paclitaxel; P = 0.014). Curiosamente, quienes presentaron el mayor beneficio fueron los hombres, fumadores, y que presentaron una pérdida de peso mayor o igual a 5% en los seis meses previos al inicio del tratamiento. El EC SPITIT-I tuvo un diseño homólogo al descrito previamente, sólo que combinó el bexaroteno con cisplatino/vinorelbina e incluyó 623 pacientes (312 en el brazo control y 311 en el de intervención). El estudio no encontró diferencias favorables para el retinoide respecto de los desenlaces primarios, sin embargo, al igual que en el estudio SPIRIT-I, los 98 pacientes que tuvieron hipertrigliceridemia moderada a severa presentaron una mayor SG (12.3 vs. 9.9 meses; P = 0.08) (129).

El temsirolimus (CCI-779) es un inhibidor mTOR que se ha evaluado como intervención de primera línea en dos EC fase II en los que se demostró una mediana de SLP de

2.3 meses y una TRG de 8%, hallazgos que cumplieron parcialmente el objetivo propuesto por los estudios (130). El everolimus también se valoró como intervención única en un estudio fase II que reportó una SLP de 2.6 meses y una TRG de 4.8% (131); estos hallazgos permitieron redirigir el curso de la investigación de los inhibidores mTOR en los pacientes con CPCNP. En la actualidad, se están investigando diversas combinaciones con erlotinib, gefitinib, y otros inhibidores multiblancos en pacientes con mutaciones del EGFR, basados en el principio de reversión de la resistencia a los inhibidores tirosin-quinasa (132-135).

La familia de tirosin-quinasas SRC representa un subgrupo de proteínas reguladoras implicadas en múltiples funciones celulares, dentro de las cuales destaca el fenómeno de la transición epitelio-mesenquimal (TEM), una de las alteraciones más importantes en el proceso de invasión, metástasis y resistencia a los inhibidores de tirosin-quinasa, reversibles e irreversibles (136). La regulación y disminución de la E-caderina es un evento clave en la TEM y genera la activación de la SRC y del VEGF vía STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription-3*), que se encuentra sobreexpresada en 60%-80% de los ADC y en 50% de los CE (137,138). El dasatinib es un inhibidor multiblanco que actúa sobre el SRC, Bcr-Abl, Kit, PDGFR- β , y Eph que ha demostrado capacidad para revertir la resistencia al erlotinib (139); en forma similar, lo han hecho el AZD0530 y el SKI-606 (bosutinib) (140).

El c-MET es un receptor tirosin-quinasa transmembrana activado por el HGF (*hepatocyte growth factor*), que se encuentra sobreexpresado, amplificado y mutado en los pacientes con CPCNP, en quienes favorece la proliferación celular, angiogénesis, metástasis, antiapoptosis y la regulación alterada del citoesqueleto (141). La amplificación del gen MET favorece la resistencia al erlotinib y gefitinib hasta en 20% de los pacientes con mutaciones del EGFR, efecto promovido por la activación constitutiva del HER3 que estimula la vía PI3K/Akt, y por el efecto directo sobre el SRC y la E-caderina (142, 143). En el momento se están investigando varios regímenes de quimioterapia en combinación con anticuerpos dirigidos contra el HGF (PHA-665752 y PF-2341066).

El sunitinib y el sorafenib, dos inhibidores multiblancos que actúan sobre el VEGF-R, PDGFR, c-kit, y el Flt-3, se evaluaron en pacientes con CPCNP con resultados disímiles. La acción antiangiogénica del sorafenib se valoró en un EC fase II que incluyó 342 pacientes tratados con dos o más líneas previas; el experimento demostró un incremento en la SLP de 1.7 meses (P = 0.01), en la proporción de sujetos que alcanzaron enfermedad estable como mejor respuesta (29% vs. 5% en el grupo tratado con placebo; P = 0.002) y una tendencia positiva en la mejoría de la SG (144). Estos hallazgos permitieron la programación del estudio ESCAPE (*Evaluation of Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel Efficacy in NSCLC*) que valoró la combinación de carboplatino/paclitaxel con o sin sorafenib como intervención de primera

línea, sin embargo, el experimento fue incapaz de mejorar la SG. Además, el tratamiento con el inhibidor aumentó el riesgo de hemorragia pulmonar, en particular, en el subgrupo de sujetos con CE (26%), consideración que permitió la formulación del estudio NEXUS que utilizó cisplatino/gemcitabina en combinación con sorafenib dirigido a pacientes con ADC (144). Una comunicación reciente descartó la continuidad del estudio al no encontrar eficacia clínica después del primer análisis intermedio (145).

El sunitinib se evaluó como tratamiento único en un EC fase II en pacientes politratados con enfermedad avanzada en el que se demostró una TRG de 11% y una mediana de duración de la enfermedad estable de 22 semanas (146). A pesar de que la tolerancia fue buena, hasta 5% de los sujetos presentó neutropenia G3, lo que limitó el desarrollo de estudios en combinación con quimioterapia con base en platino como intervención de primera línea. Siguiendo estas consideraciones, se programó la valoración del sunitinib como terapia de mantenimiento después de lograr algún grado de respuesta al tratamiento de inducción con cuatro ciclos de quimioterapia con algún platino con o sin bevacizumab (CALGB 30607). En paralelo se está llevando a cabo otro EC que intenta probar la eficacia y seguridad del sunitinib más pemetrexed en segunda línea (147). La Tabla 3 incluye la gran mayoría de los agentes que se están eva-

luando en combinación con quimioterapia como alternativas de primera línea, o como intervenciones posteriores como monoagentes o con otras terapias dirigidas.

Terapia de mantenimiento

Inhibidores de tirosin-quinasa y antiangiogénicos

Hay evidencia preclínica y clínica acerca del sinergismo existente entre el erlotinib y el bevacizumab en pacientes con CPCNP metastásico (148); el efecto potencial de esta combinación sobre la eficacia se demostró en el estudio BETA (bevacizumab más erlotinib después de progresión a una primera línea de tratamiento estándar) que encontró un incremento positivo en la TRG (>19%; P = 0.006) y en la SLP (HR 0.62; P = 0.0001) en una población de 636 pacientes, 319 de ellos tratados con la combinación (149). Durante el congreso ASCO 2009 se presentaron los resultados del estudio ATLAS (64) que evaluó el papel de la terapia de mantenimiento con bevacizumab/erlotinib vs. bevacizumab como terapia continuada (15 mg/kg cada tres semanas) después de lograr respuesta a una primera línea de tratamiento estándar más el antiangiogénico (cuatro ciclos). El EC incluyó sujetos con enfermedad metastásica cerebral, una subpoblación de pacientes en tratamiento anticoagulante (heparina de bajo peso molecular) y otra con histología escamosa (4.6%). El estudio fue detenido después de la

Tabla 3. Blancos seleccionados y terapias moleculares en CPCNP (EGFR, K-Ras, EML4/ALK, B-Raf, mTOR, etc.).

Medicamento	Mecanismo de acción	Blanco molecular	Fase desarrollo
Sunitinib (SU11248)	ITQ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Flt-3, PDGFR-, PDGFR-β, c-Kit	II/III
Sorafenib (Bay 43-9006)	ITQ	Raf-1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	III
Vandetanib (ZD6474, Zactima)	ITQ	VEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR	III
Cediranib (ZD2171, Recentin)	ITQ	VEGFR-2, VEGFR-1, VEGFR-3, c-kit, Flt-3	III
CP-547,632	ITQ	VEGFR2	II
AEE788	ITQ	VEGFR1, VEGFR2, EGFR, HER2	I/II
AMG 706	ITQ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-, c-Kit, RET	I/II
BIBF-1120 (Vargatef)	ITQ	VEGFR, PDGFR, FGFR	I/II
Motesanib	ITQ	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, Ret, kit	III
Axitinib	ITQ	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, kit	II
Pazopanib	ITQ	VEGFR-2, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-, PDGFR-β, c-kit	II
XL647	ITQ	VEGFR-2, EGFR, erbB2, EphB4	II
Sirolimus (Rapamicina)	Macrólido	FRAP, RAFT, mTOR	I/II
Everolimus (Certican)		FRAP, RAFT, mTOR	
Deforolimus (MK-8669, Radiforolimus)		FRAP, RAFT, mTOR	II
Temsirolimus (CCI-779, Torisel)	Derivado Sirolimus	FRAP, RAFT, mTOR, ciclina D, HIF-1α	II
Oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el Ras	-	RAS/Akt	I/II
Tipifarnib (R115777, Zarnestra)	FTI	Derivado tricíclico sintético de la carboxamida que se une a la farnesil-transferasa, enzima implicada en la modificación postraslacional de las proteínas Ras.	II
Lonafarnib (Sarasar)	FTI	Molécula que se une a la farnesil-transferasa, enzima implicada en la modificación postraslacional de las proteínas Ras.	III

ITQ: inhibidor tirosina-quinasa; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; PDGFR: *platelet-derived growth factor receptor*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*; VEGFR: *VEGF receptor*; FTI: *Farnesyl transferase inhibitor*.

realización del segundo análisis intermedio (768 pacientes incluidos) por encontrar una diferencia significativa en la SLP de 4.8 meses para el grupo experimental vs. 3.7 meses para el control (HR 0.722, IC95% 0.592-0.881; $P=0.0012$). La diferencia para la SLP a los seis meses fue 12.1% a favor de la combinación, valor que no difirió según el sexo, la edad estratificada (línea de corte a los 65 años), el subtipo histológico, la etnia y la presencia de compromiso cerebral intraaxial. La presencia de efectos adversos grados 3 y 4 fue superior en un 11% en el grupo tratado con bevacizumab/erlotinib, siendo los hallazgos más frecuentes el rash (10.4%) y la diarrea (9.3%). En conclusión, la adición de estas dos terapias blanco mejora la SLP después del tratamiento convencional con bevacizumab, sin embargo, el experimento no evaluó el efecto de la intervención continuada sobre la calidad de vida y la presencia de varios episodios de trombosis arterial podría ser limitante.

El estudio SATURN (BO18192) fue diseñado para valorar el papel del erlotinib 150 mg/día como terapia de mantenimiento después de cuatro ciclos de quimioterapia convencional (65). El EC reclutó 889 pacientes, de los cuales 438 recibieron erlotinib y 451 placebo; la SLP evaluada por los investigadores y confirmada por revisores independientes fue superior para el grupo de intervención (HR 0.71, IC95% 0.62-0.82; $P<0.0001$), en los sujetos que tuvieron el estudio de inmunohistoquímica positivo para el EGFR (HR 0.69, IC95% 0.58-0.82; $P<0.0001$) y para aquellos que tuvieron mutaciones (10% de la población), en los que se demostró una reducción del riesgo de progresión del 90% (HR 0.10, IC95% 0.04-0.20). La TRG y el beneficio clínico fueron 7% y 21% mayores entre quienes recibieron el inhibidor tirosin-quinasa, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos documentados fueron de bajo grado (10%) y estuvieron representados especialmente por el rash (60% con erlotinib vs. 9% con placebo) y la diarrea (20% con erlotinib vs. 5% con placebo). En este EC los pacientes tratados con erlotinib no tuvieron deterioro de la calidad de vida, pero tampoco ninguna mejoría y el beneficio en la SLP no se tradujo, al menos hasta el momento, en un incremento en la SG, al igual que ocurrió en el estudio FASTACT (150). Además, sorprende que sólo 16% de los pacientes incluidos en el brazo de placebo recibieran erlotinib en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Por lo anterior, la evidencia tendrá que esperar los resultados de la SG del SATURN para tomar decisiones concluyentes; no obstante, es claro que los pacientes con mutaciones del EGFR se benefician del tratamiento temprano con el erlotinib solo o en combinación.

Un estudio fase II promovido por la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (151) evaluó el papel del gefitinib (250 mg/día) como terapia de mantenimiento en 30 pacientes tratados con seis ciclos de poliquimioterapia con base en platino encontrando una mediana de SLP de cinco meses y de SG de ocho meses, cifras que fueron significativamente mayores entre los sujetos

con ADC entre los que se encontró una SLP de 10 meses (3.2 meses para los escamosos) y una SG de 15 meses (5.9 meses para el resto de la población). Siguiendo esta línea, Okamoto y colaboradores presentaron los resultados del estudio WJTOG-0203 (*West Japan Thoracic Oncology Group*) que comparó la administración de seis ciclos de diversos esquemas de poliquimioterapia con base en platino (carboplatin/paclitaxel, cisplatin/irinotecan, cisplatin/vinorelbina, cisplatin/docetaxel, cisplatin/gemcitabina) contra tres ciclos de los mismos regímenes seguidos de mantenimiento con gefitinib 250 mg/día en 603 pacientes. El análisis final demostró un incremento significativo en la SLP (HR 0.68, IC95% 0.57-0.80; $P<0.001$) a favor del brazo de mantenimiento sin encontrar ningún impacto en la SG ($P=0.10$). La evaluación preplaneada de los desenlaces según la histología evidenció que la SG fue superior en los pacientes con ADC que recibieron gefitinib ($N=467$; HR 0.79, IC95% 0.65-0.98; $P=0.03$), al igual que la calidad de vida (valorada por la escala FACT-L), sólo que esta última no fue significativa ($P=0.10$) (152). Los resultados de este EC pueden estar influenciados por la alta incidencia de mutaciones del EGFR entre la población asiática o por la influencia del irinotecan en la subpoblación de sujetos con mayor sensibilidad; sin embargo, soporta la hipótesis del uso de intervenciones menos tóxicas hasta la progresión de la enfermedad, en particular, en pacientes con ADC.

Pemetrexed

Recientemente, Belani y colaboradores presentaron los resultados de un EC que incluyó y asignó 663 pacientes con CPCNP estados IIIB (derrame pleural) y IV que no hubieran progresado después de cuatro ciclos de una terapia inicial con base en platino, a recibir pemetrexed (441 sujetos; 500 mg/m² día 1 cada 21 días) más soporte integral vs. soporte integral más placebo (222 sujetos; la aleatorización siguió un patrón 2:1) hasta el momento de la progresión (153). Todos los sujetos recibieron en forma concomitante vitamina B₁₂, ácido fólico y dexametasona, como se encuentra indicado de forma habitual para la administración del antifolato. El análisis final de la SG demostró un beneficio significativo para el brazo de mantenimiento activo, 13.4 vs. 10.6 meses (HR 0.79, IC95% 0.65-0.95; $P=0.012$), al igual que para la SLP ($P<0.00001$) y la TRG ($P<0.001$). La mejoría de los resultados para los desenlaces principales fue evidente sólo entre la población de sujetos con tumores no escamosos (SLP HR 0.47 y SG HR 0.70), hallazgo que se confirmó en el modelo de riesgos proporcionales (SG, $P=0.038$).

Los pacientes que recibieron pemetrexed tuvieron una mayor proporción de eventos adversos grados 3 y 4 (16% vs. 4%; $P<0.001$) debido a una exposición más prolongada a la quimioterapia, especialmente por la presencia de fatiga (5% vs. 0.5%) y neutropenia (2.9% vs. 0%). Sin embargo, la toxicidad no fue mayor entre quienes recibieron más de 6 y 10 ciclos de pemetrexed, ni tampoco se evidenciaron muertes

relacionadas al tratamiento, aunque un número menor de sujetos fue candidato a recibir un tratamiento posterior a la suspensión de la quimioterapia de mantenimiento (51.5% vs. 67.1%; $P < 0.001$) (153). Estos resultados favorecen el uso temprano de las nuevas terapias en poblaciones bien seleccionadas, a pesar de que el estudio no discriminó los resultados según la expresión de TS, como se mencionó previamente. Por otra parte, sorprende que sólo 19% de los pacientes en el brazo de placebo hayan recibido pemetrexed, lo que podría sugerir un sesgo de selección que podría haber modificado el resultado en el caso de que más de estos sujetos hubieren sido expuestos al antifolato.

Docetaxel

Fidias y colaboradores desarrollaron un EC fase III que valoró el papel del docetaxel (75 mg/m² cada 21 días) como terapia de mantenimiento (hasta un máximo de seis ciclos) frente a la misma intervención al momento de la progresión, cualquiera de las dos después de cuatro ciclos de tratamiento con carboplatino (AUC 5)/gemcitabina (1.000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días) en pacientes con CPCNP estados IIB y IV (154). Se incluyeron 566 pacientes, 398 completaron la fase de tratamiento con carboplatino/gemcitabina y 309 fueron asignados a recibir la terapia inmediata o retardada; la mediana de SLP fue superior en el grupo que recibió la terapia inmediata (5.7 vs. 1.2 meses; $P = 0.0001$), al igual que la SG (12.3 vs. 9.7 meses; $P = 0.0853$), aunque la diferencia para esta última no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en la calidad de vida entre los dos grupos ($P = 0.76$), y la toxicidad fue equivalente entre los dos brazos. Sin embargo, llama la atención que sólo un paciente en cada uno de los brazos de docetaxel presentó neutropenia febril, y que la toxicidad grados 3 y 4 fue sorprendentemente baja para el taxano.

Terapia de segunda línea

Hasta el año 2000, no había evidencia para soportar el uso de ninguna intervención farmacológica como segunda línea de tratamiento para el CPCNP; desde entonces, se han publicado 24 estudios fase III que incluyeron más de 4.500 pacientes, demostrando el beneficio del uso regular de la quimioterapia y de los inhibidores tirosin-quinasa en este escenario (155,156). La TRG agrupada para los tratamientos es del 6.8%, la proporción de sujetos que logran algún beneficio clínico es de 42.4%, y la mediana de SG es de 6.6 meses; todas estas variables son dependientes de la condición clínica de los pacientes, de la respuesta a la primera línea y de la toxicidad acumulada (155).

Otra revisión metaanalítica que comparó el uso de docetaxel semanal vs. administrado de forma convencional (75 mg/m² cada 21 días), encontró que el 80% de los pacientes tratados tenía un estado funcional según la escala ECOG entre 0 y 1, y que la mediana de SG para las dos intervenciones fue de 6.4 meses (157). En general, cerca del 40% de los pacientes con CPCNP que presentan enfermedad

avanzada son candidatos para recibir tratamiento después de progresar a una intervención inicial (158). No obstante, la cuarta parte de esta población lo recibe en promedio un mes antes del fallecimiento, lo que puede ser explicado en parte por la demanda de nuevos procedimientos instaurada por los pacientes y sus familias (46).

Las intervenciones aprobadas en segunda línea incluyen un solo agente a pesar de que se han realizado algunos estudios clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de diversas combinaciones. Recientemente, se publicaron los resultados de un metaanálisis (6 EC / 847 pacientes) que no demostró diferencias para la SG entre la monoterapia y los regímenes más agresivos (37.3 vs. 34.7 semanas; HR 0.92, IC95% 0.79-1.08; $P = 0.32$), en contraposición de los hallazgos para la TRG que resultó ser significativamente mayor para las combinaciones (15.1% vs. 7.3%; $P = 0.0004$), al igual que la SLP (14 vs. 11.7 semanas; HR 0.79, IC95% 0.68-0.91; $P = 0.0009$). Sin embargo, los sujetos que se expusieron a los regímenes más agresivos tuvieron una mayor toxicidad hematológica (41% vs. 25%; $P < 0.0001$) y no hematológica (28% vs. 22%; $P = 0.034$) grado 3-4 (159). En consideración, las combinaciones como intervención de segunda línea podrían reservarse para pacientes jóvenes con muy buen estado funcional, y de forma ideal, utilizando marcadores genéticos que permitan predecir su beneficio. Por el momento, el patrón de manejo sigue siendo el uso de los agentes únicos. La Tabla 4 incluye algunas referencias representativas de la terapia utilizada en segunda línea.

Docetaxel

Dos EC fase III demostraron que el docetaxel (administrado cada 21 días) como intervención de segunda línea incrementa la SG y mejora la calidad de vida respecto del soporte paliativo integral (TAX 317) (160) y la monoterapia con vinorelbina o ifosfamida (TAX 320) (161). El primero de los experimentos incluyó 104 pacientes divididos en tres grupos de intervención bien balanceados (docetaxel 75 mg/m², docetaxel 100 mg/m² y tratamiento paliativo), de los cuales 84 tenían enfermedad medible; entre quienes recibieron tratamiento activo la tasa de RP fue 7.1% (tres pacientes por cada nivel de dosis) el TLP fue 10.6 (contra 6.7 semanas del control; $P < 0.001$) y la SG fue 2.4 meses mayor ($P = 0.047$). El análisis por subgrupos demostró una diferencia positiva para la supervivencia entre los sujetos tratados con docetaxel 75 mg/m² (7.5 vs. 4.6 meses para el soporte paliativo; $P = 0.010$; SG a 1 año 37% vs. 11%; $P = 0.003$). En 11 (8%) de los pacientes que recibieron la dosis más elevada del taxano se documentó neutropenia febril, tres de ellos murieron por toxicidad, hallazgo que sólo se evidenció en un caso tratado con 75 mg/m² (160). Un estudio fase IIB posterior confirmó que las dosis más bajas tuvieron la misma eficacia con un mejor perfil de seguridad, excepto por la evidencia de múltiples efectos adversos grado 3-4 que se presentaron en 18% de la población (162).

Tabla 4. Metaanálisis representativos sobre el tratamiento de segunda y tercera línea.

Referencia	Número estudios / Número pacientes	TRG (IC95%; P)	SG 1 año (IC95%; P)	SG (IC95%; P)	Toxicidad (IC95%; P)
Tassinari D ⁽¹⁶³⁾	14 EC / 5.952	-	OR 0.763 (P = 0.029)	OR 0.165 (P < 0.001)	-
Di Maio M ⁽¹⁵⁷⁾	5 EC / 865 (433 pacientes tratados con Doc cada 21 días y 432 con Doc semanal)	-	-	Doc cada 21 días: 27.4 semanas. Doc semanal: 26.1 semanas (P = 0.24).	• Reducción del riesgo de neutropenia febril en el grupo tratado con Doc semanal (P < 0.00001). No se encontraron diferencias para la anemia, trombocitopenia, o para la toxicidad no hematológica.
Noble J ⁽¹⁵⁶⁾	2 EC	-	-	-	La administración del docetaxel semanal reduce el riesgo de neutropenia febril (P < 0.005).

EC: experimento clínico; Doc: docetaxel.

Tassinari y colaboradores integraron los datos de 14 EC (2.627 y 5.952 pacientes incluidos para el análisis de la SG a un año y de la TRG, respectivamente) diseñados para probar la efectividad de diversas intervenciones aprobadas en segunda línea (163). El metaanálisis demostró una heterogeneidad significativa para la evaluación del desenlace primario; sin embargo, éste fue favorable para el docetaxel, lo que permitió que los autores sugirieran que este medicamento debe permanecer como estándar en segunda línea (SG 1 año OR 0.763; P = 0.029). La evaluación de la TRG también encontró una diferencia positiva a favor del taxano respecto de los estudios incluidos en la revisión sistemática que probaron la efectividad del pemetrexed y erlotinib (OR 0.165; P < 0.001). Estos datos son discordantes con la práctica clínica habitual, en especial, si se considera el riesgo de complicaciones hematológicas e infecciosas (la incidencia global de efectos adversos serios es 6% mayor en los pacientes tratados con docetaxel versus otras intervenciones; IC95% 4.2%-8.3%) (164).

Intentando reducir el riesgo de complicaciones infecciosas se llevaron a cabo cinco EC que compararon el docetaxel administrado en forma convencional contra un régimen semanal como intervención de segunda línea. Di Maio y colaboradores agruparon los datos individuales de 865 pacientes incluidos en los estudios descritos (433 que recibieron el esquema trisemanal y 432 el semanal); el 91% había recibido un esquema con base en platino previamente y el 14% se había expuesto al paclitaxel. La mediana de SG fue 6.8 meses para el formato habitual de administración de la medicación versus 6.6 meses para el régimen con mayor intensidad de dosis (P = 0.24), y la frecuencia de neutropenia febril fue significativamente menor en el segundo grupo (P < 0.00001), sin que se encontraran diferencias para la anemia y trombocitopenia (157). En conjunto, la información recopilada soporta el uso de docetaxel como intervención de segunda línea, pero no permite considerar esta intervención como estándar, sino como parte de un conjunto de medicamentos que deberán utilizarse, en lo posible, usando biomarcadores como guía para optimizar su eficacia y reducir su toxicidad potencial.

Pemetrexed

Los primeros resultados positivos sobre la utilidad del pemetrexed (500 mg/m² cada 21 días) como tratamiento de segunda línea del CPCNP consistió en la presentación de un estudio fase II de grandes dimensiones (165). Posteriormente, el estudio JMEI lo comparó frente al docetaxel (75 mg/m² cada 21 días) en una serie de 571 pacientes en la que no se evidenció inferioridad respecto de la SG, la TRG, y la supervivencia a un año, que fueron de ocho meses, 9% y 30%, respectivamente (166). Los hallazgos más interesantes tuvieron relación con la toxicidad que favoreció ampliamente al antifolato; los pacientes tratados con docetaxel experimentaron con mayor frecuencia neutropenia grado 3-4 (P < 0.001), neutropenia febril (P < 0.001), cualquier infección relacionada con leucopenia (3.3% vs. 0%; P = 0.004), hospitalizaciones secundarias a esta causa (1.5% vs. 13.4%; P < 0.001) y un menor requerimiento de factores estimulantes de colonias (2.6% vs. 19.2%; P < 0.001). Gracias a estos resultados en 2004 se registró al pemetrexed como intervención de segunda línea en los Estados Unidos y en Europa, siguiendo la recomendación para su uso particular en pacientes con buen estado funcional (sólo 11% de los sujetos incluidos en el estudio JMEI tuvo un ECOG de 2), y recientemente en sujetos con histología no escamosa.

Un análisis retrospectivo de 86 pacientes mayores de 70 años incluidos en el estudio de registro demostró que el uso del pemetrexed mejoró la SG (4.6 y 9.5 meses, respectivamente) y la SLP (2.9 y 7.7 meses, respectivamente; P > 0.05) respecto del docetaxel (167). En este subgrupo la neutropenia febril fue inferior entre quienes recibieron el antifolato más el soporte vitamínico convencional (2.5%) respecto del comparador (19%; P = 0.025).

Erlotinib y gefitinib

El primer estudio fase II publicado sobre el uso del erlotinib como parte del tratamiento de segunda línea del CPCNP metastásico fue llevado a cabo por Pérez-Soler y colaboradores en 57 pacientes que previamente habían re-

cibido al menos un régimen de quimioterapia con base en platino (168). Con dicha intervención se obtuvo una TRG de 12.3%, hallazgo que no tuvo relación con la presencia de sobreexpresión del EGFR. Posteriormente se presentaron los resultados del estudio BR.21 en el que 731 pacientes con CPCNP metastásico que previamente habían progresado a uno o dos regímenes de quimioterapia se aleatorizaron en un formato 2:1 a recibir erlotinib 150 mg/día o placebo (169). Las características clínicas de los pacientes incluidos estuvieron bien balanceadas y aproximadamente la mitad de los casos había recibido una sola línea de tratamiento previa (93% con un derivado de platino). El EC permitió demostrar un aumento de la SG en los pacientes tratados con erlotinib frente al placebo (6.7 vs. 4.7 meses; $P = 0.001$), al igual que una mayor SLP (2.2 vs. 1.8 meses; $P < 0.001$). La TRG con erlotinib alcanzó el 9% (IC95% 6.6-12; $P < 0.001$) y la toxicidad fue aceptable (principalmente a nivel cutáneo y diarrea) (Tabla 2).

Los sujetos expuestos al inhibidor tirosin-quinasa tuvieron un mayor intervalo libre de síntomas (ILS) (4.9 vs. 3.7 meses para la tos; $P = 0.04$; 4.7 vs. 2.9 meses para la disnea; $P = 0.04$; y 2.8 vs. 1.9 meses para el dolor; $P = 0.03$). De igual forma, el análisis de calidad de vida reveló que cerca de la mitad de los pacientes tuvo mejoría en los tres síntomas referidos previamente, hallazgo que se acompañó de un incremento significativo de la capacidad física (31% erlotinib vs. 19% placebo; $P = 0.01$). Los pacientes que presentaron RP o completa tuvieron el mayor beneficio en este aspecto ($P < 0.01$) (170,171).

Un EC de grandes dimensiones (INTEREST) comparó el uso de gefitinib ($N = 733$) contra docetaxel ($N = 733$) como intervención de segunda línea en una población reclutada en 149 centros de 24 países (172). El análisis per-protocolo (1.433 pacientes) evidenció igualdad entre las dos intervenciones para la SG (HR 1.020, IC96% 0.905-1.150; mediana SG 7.6 vs. 8.0 meses); esta diferencia tampoco fue positiva para el gefitinib entre los sujetos con amplificación del EGFR (72 vs. 71 eventos; HR 1.09, IC95% 0.78-1.51; $P = 0.62$; mediana SG 8.4 vs. 7.5 meses). Los efectos adversos más comunes para el gefitinib fueron el rash (49% vs. 10%) y la diarrea (35% vs. 25%), y para el comparador la neutropenia (5% vs. 74%), la astenia (25% vs. 47%) y la alopecia (3% vs. 36%). Estos hallazgos revalidan el uso del gefitinib como intervención de segunda línea, en especial, después del reporte de los resultados de calidad de vida entre la población japonesa incluida en el estudio (173). Recientemente, Shepherd y colaboradores integraron los resultados de cuatro EC que evaluaron la efectividad del gefitinib contra docetaxel como intervención de segunda línea (INTEREST, V-15-32, ISTANA, SIGN) (174); el estudio no encontró diferencias entre las dos intervenciones respecto de la SG ($N = 2.224$, HR 1.00, IC95% 0.91-1.10; $P = 0.99$) y de la SLP ($N = 2.005$, IC95% 0.87-1.05; $P = 0.37$), sin embargo, la TRG fue superior en el grupo tratado con el taxano ($N = 2.005$, HR 1.65, IC95% 1.24-2.21; $P = 0.0007$).

Vandetanib

Tres EC fase III de grandes dimensiones han evaluado el papel del vandetanib, un inhibidor multiblanco que inhibe la señalización del VEGFR (vascular endothelial growth factor), EGFR y del proto-oncogen RET (rearranged during transfection gene), como alternativa terapéutica del CPCNP en segunda línea. En el estudio ZODIAC (175) se incluyeron 1.391 pacientes con enfermedad avanzada y estado funcional 0-1 según la escala ECOG, que recibieron vandetanib 100 mg/día más docetaxel 75 mg/m² c/21 días (694 sujetos fueron tratados hasta completar máximo 6 ciclos) vs. docetaxel más placebo ($n = 697$). La edad promedio de los sujetos fue 58 años, 30% fueron mujeres, 25% tenían tumores con histología escamosa y 10% presentaban metástasis cerebrales al momento de iniciar el tratamiento; después de una mediana de seguimiento de 12.8 meses, la combinación con el inhibidor selectivo demostró un incremento significativo de la SLP vs. la monoterapia (HR 0.79, IC97.5% 0.70-0.90; $P < 0.001$), principalmente en la población femenina (HR 0.79; $P = 0.024$). También se encontró un incremento en la TRG (17% vs. 10%; $P < 0.001$) y en el tiempo al desarrollo de nuevos síntomas (TDS) según la escala FACT-L (HR 0.78; $P = 0.002$), sin evidenciar un aumento estadísticamente positivo para la SG (HR 0.91, IC97.5% 0.78-1.07; $P = 0.196$). La tolerancia al tratamiento combinado fue buena, excepto por la presentación de diarrea (42% vs. 33%), rash (42% vs. 24%) y neutropenia (32% vs 27%) y la incidencia de alteraciones en el intervalo QTc fue menor de 2% (175). A pesar de que el estudio cumplió el objetivo primario propuesto para la combinación del taxano más el vandetanib (aumento de la SLP), resultado que no se había observado previamente con ninguna otra intervención de segunda línea, no constituye un nuevo estándar de tratamiento ante la ausencia real de superioridad. No obstante, permitió confirmar la seguridad potencial de los antiangiogénicos en pacientes escogidos con carcinomas escamosos y la favorabilidad de este tipo de tratamientos entre las mujeres.

Estas conclusiones también se derivan de la evidencia proporcionada por los estudios ZEST y ZEAL. El primero (176), asignó de forma aleatoria 1.240 pacientes a recibir monoterapia con vandetanib 300 mg/día ($n = 623$) vs. erlotinib 150 mg/día ($n = 617$) hasta la progresión o intolerancia (después de 1 a 2 líneas previas). De nuevo, la edad media de la población fue 61 años, 38% fueron mujeres y 22% presentaron un patrón histológico compatible con el carcinoma escamoso. La mediana de duración del tratamiento fue 14 meses y al término de la evaluación 88% y 67% de los pacientes habían progresado y muerto, respectivamente. No se encontraron diferencias entre los grupos respecto de la SLP (HR 0.98, IC95.2% CI 0.87-1.10; $P = 0.721$), la SG (HR 1.01, IC95% 0.89-1.16; $P = 0.830$), la TRG (ambos grupos 12%) ni en el TDS (dolor: HR 0.92, $P = 0.289$; disnea: HR 1.07, $P = 0.407$; tos: HR 0.94, $P = 0.455$). En conclusión, los resultados de efectividad para el vandetanib fueron equivalentes a los descritos con el erlotinib previamente,

excepto por un incremento en la proporción de sujetos que presentaron diarrea de cualquier grado (>12%), hipertensión (>14%) y eventos adversos moderados a severos (>10%). En este estudio, la incidencia de prolongación del QTc entre los pacientes tratados con vandetanib fue de 5%.

El estudio ZEAL (177) evaluó la combinación de vandetanib 100 mg/día más pemetrexed en dosis usuales (n = 256, máximo seis ciclos) contra pemetrexed más placebo (n = 278) en 534 pacientes, de los cuales, 38% eran mujeres, 21% tenían histología escamosa y 8% presentaban metastásis cerebrales. Después de una mediana de seguimiento de nueve meses no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para la SLP (HR 0.86, IC97.5% 0.69-1.06; P = 0.108) y la SG (HR 0.86, IC97.5% 0.65-1.13; P = 0.219); sin embargo, la TRG entre los sujetos tratados con vandetanib fue superior (11.2%; P < 0.001) al igual que el beneficio en el TDS (HR 0.61; P = 0.004). El perfil de toxicidad del vandetanib fue similar a lo descrito con anterioridad, excepto por una tendencia a reducir el de presentación de la anemia (8% vs. 22%), náuseas (29% vs. 37%), vómito (15% vs. 22%), fatiga (37% vs. 45%) y astenia (11% vs. 17%) cuando se comparó con la monoterapia con el antifolato.

Vinflunina

La vinflunina (Javlor) es el primer inhibidor fluorinado de los microtúbulos perteneciente a la familia de los alcaloides de la vinca (178). Este agente es obtenido por la semisíntesis superácida de la catarantina en la que se incluyen dos átomos fluorinados en la posición 20. Después de seleccionar la dosis óptima para el tratamiento de una variedad de neoplasias sólidas se llevó a cabo un EC fase II para determinar la eficacia de la monoterapia en segunda línea en pacientes con CPCNP; el estudio incluyó 63 pacientes entre los que se documentó una TRG de 8% (IC95% 2.6-17.6) y un beneficio clínico de 58.3%. La mediana para la SLP y para la SG fue 2.6 (IC95% 1.4-3.8) y 7.0 (IC95% 5.8-9.2) meses, respectivamente. La toxicidad dominante se concentró en las alteraciones hematológicas, especialmente, por la neutropenia G3-4 que ocurrió en 50% de los casos; sin embargo, sólo se documentaron tres casos con neutropenia febril (3.2%). Otros hallazgos que limitaron la tolerancia fueron las mialgias (3.2%) y el estreñimiento que afectó al 16% de la población en estudio, casi siempre, de forma leve y manejable con laxantes de uso regular (179).

Esta información favoreció la programación y el desarrollo de un EC fase III que comparó en 551 pacientes (vinflunina 274, docetaxel 277) la efectividad de la vinflunina (320 mg/m² en infusión IV de 20 min. cada 21 días) contra el docetaxel en el formato convencional (180). La mediana de edad de los pacientes fue 61 años, el 89% presentó un ECOG de 0-1 y 90% tenía enfermedad metastásica a distancia. Todos los pacientes habían recibido al menos una línea de tratamiento con base en platino, la mediana para la SLP fue similar entre las dos intervenciones (2.3 vs. 2.3 meses, HR 1.004, IC95% 0.841-1.199), al igual que la TRG

medida por los revisores independientes (4.4% vs. 5.5%), la proporción de pacientes que alcanzaron enfermedad estable (36.0% vs. 39.6%), y la SG (6.7 vs. 7.2 meses, HR 0.973, IC95% 0.805-1.176). La toxicidad tampoco difirió entre los tratamientos excepto por la proporción de presentación de la anemia (8% vs. 3%), fatiga (11% vs. 6%), estreñimiento (7% vs. <1%), alopecia (20% vs. 35%), y en la frecuencia de reacciones en el sitio de administración (25% vs. 1%). En conclusión, los resultados de los dos tratamientos fueron equivalentes, sin embargo, hasta el momento este nuevo antimicrotúbulo no ha sido registrado ni comercializado.

Tercera línea y posteriores

Pocos estudios han reportado la utilidad de diversos agentes de quimioterapia como terapias de tercera línea y subsecuentes. El primer registro incluyó 700 pacientes tratados en dos centros de referencia (el MD Anderson Cancer Center, Houston, Tx y el Institut de cancérologie Gustave Roussy – Villejuif, Paris), 43 de ellos tratados con múltiples intervenciones secuenciales. En este subgrupo se encontró que la TRG se redujo de forma progresiva a partir de la primera línea (20.9%), siendo de 16.3% para la segunda, del 2.3% para la tercera, y de 0% para cualquier medicación posterior. La proporción de pacientes que alcanzó el beneficio clínico disminuyó dramáticamente a partir de la segunda línea, no obstante, esta cifra fue superior para este periodo de manejo (74.4% versus 62.8% para la primera línea). La mediana de SG fue 16.4 meses, valor superior al histórico descrito en los EC mencionados previamente; de forma similar, el periodo de supervivencia al finalizar la última intervención fue de cuatro meses, y los pacientes con enfermedad en estado IIIB (con derrame pleural) tuvieron un beneficio mayor (respecto de aquellos que debutaron con metástasis extratorácicas, P = 0.02) (181).

Recientemente Kaira y colaboradores valoraron una serie de 124 pacientes con CPCNP metastásico tratados con más de tres líneas de quimioterapia que lograron una mediana de SG superior a 24 meses; diez sujetos (8%) con enfermedad visceral alcanzaron una supervivencia superior a 61.5 meses, todos tenían diagnóstico de ADC, un estado funcional basal igual a cero y habían recibido una combinación con platino en primera línea, con la que se obtuvo una SLP de 10.7 meses (182). La duración promedio de la quimioterapia fue 22.4 meses y un pequeño subgrupo recibió más de 6 líneas diferentes de tratamiento, incluyendo la reintroducción de gefitinib en dos casos (182). Otro estudio valoró el papel del pemetrexed como tercera línea de tratamiento en una cohorte monográfica de 70 pacientes tratados en una sola institución (183). La SLP fue 3.0 meses, la TRG fue 12% y la toxicidad fue tolerable. La comparación de los desenlaces entre los pacientes politratados (más de dos líneas) con una serie de 30 sujetos que recibieron el pemetrexed en segunda línea no demostró diferencias estadísticamente significativas para la SLP (3.0 vs. 2.8 meses; P = 0.86). Otros estudios con limitadas dimensiones han demostrado algún beneficio

con la combinación de gemcitabina (900 mg/m² días 1 y 15)/tegafur (250 mg/m²/días 1 a 14 en ciclos de 21 días) en pacientes asiáticos con ADC (184) y con el uso de paclitaxel semanal (185).

A pesar del sesgo de selección que presentan estos estudios, parece evidente que una pequeña población de pacientes presenta un comportamiento biológico de la neoplasia diferente al habitual, en el que la enfermedad tiende a cronificar (186). Estos sujetos podrían corresponder con los que presentan mutaciones en el EGFR, grupo que también responde mejor a la quimioterapia (187).

El erlotinib también se probó como alternativa de tercera línea en el estudio BR.21 que consideró la inclusión de sujetos politratados con ECOG 0-1 y 2-3 (50% de la población) en los que la tasa de respuesta al inhibidor fue de 8% y 11% respectivamente; en forma similar, la mediana de SG fue 8.3 y 4.3 meses para los mismos grupos (188,169). El estudio global de farmacovigilancia TRUST que agrupó 7.043 pacientes con CPCNP pertenecientes a 552 centros hospitalarios de 52 países de Asia, Europa y América incluyó 2.606 sujetos intervenidos con erlotinib en tercera línea, lo que correspondió a 37% de los participantes. El análisis realizado sobre la población total (5.567 pacientes con datos disponibles) demostró una TRG del 13%, un beneficio clínico de 69% y una SLP de 3.57 meses. La información aún es inmadura para conocer los desenlaces con la medicación utilizada en tercera línea (25% de los pacientes censurados) pero los datos preliminares superan los hallazgos del estudio de registro (189).

Otros marcadores moleculares útiles en la selección del tratamiento

Se han explorado múltiples genes con el propósito de predecir la respuesta al tratamiento de primera línea con base en platino; recientemente, Wang y colaboradores descartaron la utilidad del incremento en la expresión del P53 (16 EC que incluyeron 1.070 pacientes; OR 1.37, IC95% 0.84-2.24), gen que se encuentra mutado en 65% y 80% de los ADC y CE, respectivamente (190,191). La citotoxicidad de la quimioterapia tiene relación directa con su potencial para inducir daño sobre el ADN, afectación que genera apoptosis en la célula tumoral, un mecanismo capaz de eliminar las células más comprometidas; además de la activación de varios de los puntos de control (*checkpoints*) de la mitosis que restringen la progresión del ciclo celular provocando la inducción de las vías de reparación (vía de reparación relacionada con la escisión de nucleótidos, NER y la vía de reparación y recombinación homóloga, HRR) al igual que la respuesta transcripcional (192).

La expresión del gen ERCC1 (*excision repair cross-complementing 1*) actúa como marcador independiente del daño a nivel de la cadena 5' del ADN en conjunto con otras proteínas relacionadas con el complejo XPF (*xeroderma pigmentosum group F*) / TFIIF (transcription factor-IIIH), entre las cuales cabe mencionar a la XPA, XPB, XPC, XPD,

XPE, XPG, RPA y Rad23 (192). La cuantificación de la expresión del ERCC1 por inmunohistoquímica o RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*) permite predecir una mayor SG en los pacientes tratados con cisplatino/gemcitabina que presentan niveles bajos (15 vs. 5 meses para los que tienen niveles altos); de igual forma, la TRG es 16% mayor entre quienes presentan esta condición (193). Un EC fase III exploró la utilidad de la terapia personalizada en primera línea encontrando que los pacientes que recibieron una intervención dirigida según los niveles del ERCC1 presentaron una mayor respuesta (50.7% vs. 39.3%), hallazgo que no se tradujo en una diferencia positiva respecto de la SG (194).

El RRM1 y 2 (*ribonucleotide reductase*) catalizan la biosíntesis de los deoxirribonucleótidos a partir de sus ribonucleótidos correspondientes, al mismo tiempo que se encuentra implicada en la síntesis y reparación del ADN. Ambas fracciones son codificadas por genes localizados en cromosomas diferentes y que se expresan en momentos opuestos del ciclo celular, relacionándose en forma íntima con la expresión del mRNA del ERCC1 (195,196). La expresión elevada de la RRM1 es indicativa de una mayor SG independientemente al estado funcional basal y a la pérdida de peso (197), resultados que fueron confirmados por dos estudios independientes que cuantificaron los niveles proteicos (198). Múltiples evaluaciones posteriores demostraron que el RRM1 es un blanco molecular de la gemcitabina, y un determinante clave de su eficacia terapéutica, por lo que podría ser un útil determinante solo o en combinación con otros genes para seleccionar la intervención de primera línea (199). Un EC fase II confirmó que los niveles intratumorales de RRM1 se correlacionaron en forma negativa con la reducción en el volumen tumoral después de la administración de quimioterapia en combinación utilizando gemcitabina ($r = 0.498$; $P = 0.002$), lo cual permitió clarificar en el escenario clínico que los pacientes con baja expresión proteica respondieran mejor al tratamiento antitumoral (200). En pacientes con ADC metastásico tratados con docetaxel y gemcitabina una baja cuantificación del RRM1 y dos demostró una mayor TRG (60% vs. 14.2%), SLP (9.9 vs. 2.3 meses), y SG (15.4 vs. 3.6 meses), respecto de aquellos con niveles bajos (201).

Otros genes relacionados con la reparación del ADN como el BRCA1 (*breast cancer susceptibility gene 1*) y el RAP80 (*abraxas recruits the receptor associated protein 80*) podrían ser utilizados como predictores de la respuesta a los platinos (202); el primero de estos genes está relacionado con la transcripción pareada del sistema NER y también realiza un papel predominante en la plataforma de recombinación homóloga (*homologous recombination*) (203), y el segundo, es un miembro crucial del supercomplejo de reparación que tiene como función la ubiquitinación específica del ADN en el punto de control de G2/M (204). Un sinnúmero de estudios preclínicos han demostrado que los altos niveles de expresión del BRCA1 confieren sensibilidad a los agentes

dirigidos contra los microtúbulos y resistencia contra aquellos dirigidos a dañar el ADN. Estos datos se confirmaron en cuatro estudios retrospectivos que determinaron que los niveles altos de expresión del BRCA1 predicen una menor SG en pacientes con cáncer de ovario y pulmón metastásicos. De igual forma, un EC piloto publicado recientemente por el GECP confirmó estos hallazgos (205, 206).

Discusión

Del recuento hecho en esta revisión, no debe pasar inadvertido el creciente número de alternativas para los pacientes con CP, al igual que los cambios favorables que hemos observado en los desenlaces principales durante los últimos 20 años. Queda claro que el tratamiento tendrá que dirigirse según múltiples variables poblacionales y genéticas que nos obligan a caracterizar perfiles individuales para los casos que observamos en la práctica clínica regular (Figura 3). Por otra parte, los médicos generales y especialistas en áreas diferentes a la oncología clínica deben y deberán remitir de forma prioritaria a todos los pacientes con CPCNP, con la intención para poderles ofrecer la posibilidad de recibir al menos dos líneas de intervención que permitan optimizar la calidad de vida, y mejorar la SLP y global.

Los cambios en el tratamiento nos obligarán a conocer la variabilidad genotípica de nuestro entorno, ya que la diversidad étnica de los países de América Latina permite suponer que la respuesta a los tratamientos sea diferente a lo observado en Estados Unidos, Europa y Asia. Lastimosamente, en conjunto menos de 5% de los sujetos incluidos en todos los EC que se describieron previamente tienen origen latino, por lo que al menos de forma temporal, deberemos seguir extrapolando a nuestro entorno la información generada en otras latitudes, en espera del desarrollo del interés por la biología molecular tumoral a nivel nacional.

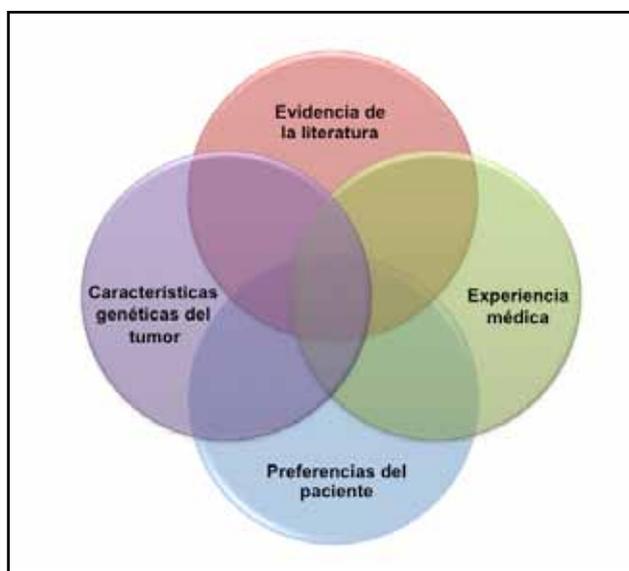


Figura 3. Perspectiva global del tratamiento individualizado del cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Otro de los factores importantes por considerar en el futuro mediano será el costo de los tratamientos, que limitará la capacidad racional de nuestro sistema sanitario. Este motivo deberá favorecer la correcta selección de nuestros pacientes, la súper especialización y diversificación del tratamiento del cáncer entre la comunidad de oncólogos, y el mejor conocimiento de una enfermedad que dejó su realidad clínica para dar paso a una perspectiva más biológica. Esto nos obliga a aceptar que si formulamos un medicamento para el CPCNP que mejora la SG en 1.2 meses con un costo aproximado de US\$80.000, el impacto global de la intervención en el medio de un país como los Estados Unidos sería de US\$440 mil millones, una cifra cien veces mayor que el monto destinado a la investigación del cáncer por año en la primera economía del planeta (72). En perspectiva, esta cifra sería varias veces mayor que lo destinado para el mantenimiento del Sistema Nacional de Seguridad Social, por lo que nos veremos abocados a dirigir la terapia dirigida.

Declaración de conflictos de interés

Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo del Laboratorio Productos Roche de Colombia S.A., Jorge Miguel Otero fue asesor externo de Glaxo Smith-Kline, Hernán Carranza es miembro del comité asesor de Merck S.A. y Andrés Felipe Cardona realiza asesorías para Merck S.A., Glaxo Smith-Kline y Productos Roche de Colombia S.A.; este último también recibió en el pasado un estipendio de los Laboratorios Pfizer S.A., de Boehringer Ingelheim de España y de Productos Roche de Colombia S.A. Édgar Guillermo Ospina trabaja en la actualidad como asesor de la Unidad de Oncología de Productos Roche S.A.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; **56**: 106-130.
2. Notani PN. Global variation in cancer incidence and mortality. *Curr Scien* 2001; **81**: 465-71.
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2137-50.
4. Youlden DR, Cramb SM, MPH, Baade OD. The international epidemiology of lung cancer. Geographical distribution and secular trends. *J Thor Oncol* 2008; **3**: 819-31.
5. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005; **117**: 294-9.
6. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; **83**: 584-94.
7. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, 2004.
8. Lazcano EC, Tovar VJ, Meneses F, Rascán RA, Hernández M. Trends of lung cancer in Mexico. *Arch Med Res* 1997; **28**: 4: 565-70.
9. Da Costa e Silva VL, Koifman S. Tabaquismo na América Latina. *Cad Saude Publica* 1998; **14**: 99-108.
10. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002; **346**: 92-8.
11. Martínez CE, Morón FE, Meléndez P. Síntomas respiratorios en pacientes con cáncer pulmonar: una comparación del tiempo de consulta entre fumadores y no fumadores. *Rev Colomb Neumol* 2003; **15**: 105-9.
12. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (NSCLCCG). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; **311**: 899-909.
13. Dettterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008; **3**: 781-92.
14. Burdett S, David J, Stewart L, Tierney J, Le Pechoux C. on behalf of the

- NSCLC Collaborative Group. Supportive Care and chemotherapy vs. supportive care alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data from randomized controlled trials. *J Thor Oncol* 2007; **2**: S337.
15. **Tang A, Davidoff J, Mullins CD, McNally B, Seal B, Edelman MJ.** Chemotherapy and survival among 21,441 elderly patients with advanced NSCLC: Analysis of SEER-Medicare claim data 1997-2002. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 446.
 16. **Macbeth F.** Measuring the outcome of lung cancer treatment. *J Thor Oncol* 2008; **3**: 455-6.
 17. **Giaccone G, van Meerbeck J.** Clinical trials report on ongoing trials in lung cancer.
 18. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4617-25.
 19. **Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, et al.** Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1734-42.
 20. **Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP.** Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; **292**: 470-84.
 21. **Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al.** Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **(4)**: CD004569.
 22. **Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al.** American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*. 2004; **22**: 330-53.
 23. **D'Addario G, Felip E.** ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; **19**: 39-40.
 24. **Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Chang A, Cheney RT, Chirieac LR, et al.** Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; **6**: 228-69.
 25. European Lung Cancer Working Party. Treatment of non-small cell lung cancer: advanced (metastatic) disease. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party. *Rev Med Brux* 2007; **28**: 495-511.
 26. **Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilienbaum R, Sandler AB, et al.** American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; **132**: 277-289.
 27. **Yamamoto N, Nambu Y, Fujimoto T, Koshiji M.** A landmark point analysis with cytotoxic agents for advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2009; **4**: 697-701.
 28. **Han JY, Lee DH, Song JE, Lee SY, Kim HY, Kim HT, et al.** Randomized phase 2 study of irinotecan plus cisplatin vs. gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy with second-line crossover in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; **113**: 388-95.
 29. **Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al.** Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 3543-51.
 30. **Orlando M, Lee JS, Yang C, Simms L, Park K.** Efficacy of pemetrexed-cisplatin (PC) in East Asian patients (pts): Subgroup analysis of a phase III study comparing PC vs. gemcitabine-cisplatin (GC) in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8045.
 31. **Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al.** Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group. Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3217-24.
 32. **Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al.** Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2530-5.
 33. **Deeken JF, Slack R, Marshall JL.** Irinotecan and uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 pharmacogenetics: to test or not to test, that is the question. *Cancer*. 2008; **113**: 1502-10.
 34. **Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al.** Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) vs. placebo plus BSC: a phase III study. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 8011.
 35. **Peterson P, Park K, Fossella F, et al.** Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? a retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). In: European Conference on Clinical Oncology (ECCO), September 23-27, 2007, Barcelona, Spain, poster 6521.
 36. **Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al.** Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; **107**: 1589-96.
 37. **Smit EF, Burgers SA, Biesma B, Smit HJ, Eppinga P, Dingemans AM, et al.** Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2038-45.
 38. **Giovannetti E, Backus HH, Wouters D, Ferreira CG, van Houten VM, Brakenhoff RH, et al.** Changes in the status of p53 affect drug sensitivity to thymidylate synthase (TS) inhibitors by altering TS levels. *Br J Cancer* 2007; **96**: 769-75.
 39. **Hsu DS, Acharya CR, Balakumaran BS, Riedel RF, Kim MK, Stevenson M, et al.** Characterizing the developmental pathways TTF-1, NKX2-8, and PAX9 in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106**: 5312-7.
 40. **Schiller J, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson D.** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; **346**: 92-98.
 41. **Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al.** Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan vs. carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; **18**: 317-23.
 42. **Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M.** Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3852-9.
 43. **Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M.** Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004; **15**: 1782-9.
 44. **Jiang JW, Liang XH, Zhou XL, Huang RF.** A meta-analysis of the curative effects of carboplatin-based and cisplatin-based chemotherapeutic regimens on advanced non-small cell lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; **86**: 2615-20.
 45. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z.** A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; **57**: 348-58.
 46. **Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al.** CISCA (Cisplatin vs. Carboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- vs. carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 847-57.
 47. **Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M.** Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens vs. non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; **59**: 1-11.
 48. **D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA.** Platinum-based vs. non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2926-36.
 49. **Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP.** Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; **51**: 335-45.
 50. **Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K.** Platinum vs. non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **(4)**: CD006849.
 51. **Sánchez-Lerma B, Peñuelas Sánchez I, Guillén Grima F.** Docetaxel in combination with cisplatin for first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized and controlled clinical trials. *Med Clin (Barc)*. 2004; **122**: 281-7.
 52. **Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al.** Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; **47**: 69-80.
 53. **Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al.** Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; **14**: 497-510.
 54. **Douillard JY, Laporte S, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL, Kubota K, et al.** Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 939-46.
 55. **Clarke M.** The QUORUM statement. *Lancet* 2000; **355**: 756-7
 56. **Djulbegovic B.** Evidence profile: advanced non-small cell lung cancer patients;

- intervention: 2-agent chemotherapy regimen vs. single-agent chemotherapy as first line treatment. URL available from <http://www.moffitt.org/site.aspx?spid=4A45A8550C8B4637AEF270A3730C8BA8> {Consultado en Julio 2009}
57. **Stinchcombe TE, Socinski MA.** Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6**: 233-41.
 58. **Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al.** Phase III trial comparing a defined duration of therapy vs. continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1335-43.
 59. **Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al.** Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three vs. six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1336-43.
 60. **Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, et al.** Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; **95**: 966-73.
 61. **Barata F, Parente B, Teixeira E, Nogueira F, Fernandes A, Cunha J, et al.** Optimal duration of chemotherapy in non-small cell lung cancer: multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs. 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 666.
 62. **Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al.** Phase III trial of two vs. four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5233-9.
 63. **Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD.** Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 601-7.
 64. **Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinar F.** For the ATLAS Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2009; **27**: LBA8002.
 65. **Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhasz E, et al.** on behalf of the SATURN Investigators. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib vs. placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 8001.
 66. **Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al.** Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) vs. placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8000.
 67. **Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al;** FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; **373**: 1525-31.
 68. **Ranganathan A, Lee D, Muneer S, Shrader M.** Highlights from the 2008 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer* 2009; **10**: 13-19.
 69. **Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L.** Overall survival (OS) results from the phase III trials BMS099: cetuximab + taxane/carboplatin as first line treatment for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; **3**: 305.
 70. **Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennecier BC, 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**: 362-9.
 71. **Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, Englund CW, Ellison D, Alam Y, et al.** Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin [corrected], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 5777-84.
 72. **Fojo T, Grady C.** How much is life worth: cetuximab, Non-small cell cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009 Jun 29. [Epub ahead of print].
 73. **Cohen S.** Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* 1962; **237**: 1555-62.
 74. **Cohen S, Carpenter G, King L.** Epidermal growth factor receptor protein kinase interactions. Copurification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980; **255**: 4834-42.
 75. **De Larco JE, Todaro GJ.** Epithelioid and fibroblastic rat kidney cell clones: epidermal growth factor (EGF) receptors and the effect of mouse sarcoma virus transformation. *J Cell Physiol* 1978; **94**: 335-42.
 76. **Ushiro H, Cohen S.** Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein-kinase in A-431 cell membranes. *J Biol Chem* 1980; **255**: 8363-5.
 77. **Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al.** Close similarity of epidermal growth factor receptor and vrb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; **307**: 521-7.
 78. **Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ, et al.** An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/Erb receptors. *Mol Cell* 2003; **12**: 541-52.
 79. **Grunwald V, Hidalgo M.** Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 851-67.
 80. **Yarden Y, Sliwkowski MX.** Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; **2**: 127-37.
 81. **Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, 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.
 82. **Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W.** Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; **12**: 7232-41.
 83. **Giaccone G, González-Larriba JL, van Oosterom AT, Alfonso R, Smit EF, Martens M, et al.** Combination therapy with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2004; **15**: 831-8.
 84. **Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, 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**: 777-84.
 85. **Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, 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**: 785-94.
 86. **Giaccone G.** The role of gefitinib in lung cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 4233-7.
 87. **Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al.** Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; **366**: 1527-37.
 88. **Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al.** Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1545-52.
 89. **Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al.** TRIBUTE Investigator Group. TRIBUTE-A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2005; **23**: 5892-9.
 90. **Miller V, Herbst RS, Hermann R.** Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: sub-group analysis of TRIBUTE. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 631.
 91. **Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al.** EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; **304**: 1497-1500.
 92. **Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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.
 93. **Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, 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.
 94. **Jänne PA.** Challenges of detecting EGFR T790M in gefitinib/erlotinib-resistant tumours. *Lung Cancer* 2008; **60**: 3-9.
 95. **Pao W, Miller VA.** Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2556-68.
 96. **Sirera R, Catot S, González-Larriba JL, Masutti T, Moran T, Camps C, et al.** Customizing erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. ESMO 2008. Abstract LB124. URL available from <http://www.esmo.org/fileadmin/media/presentations/977/2061/Mok%20IPASS%20ESMO%20presentation%209%209%2008%20for%20uploading.ppt.pdf> {Consultado en Febrero 2009}
 97. **Mok T, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu D, Saijo N, et al.** Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs. carboplatin / paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). ESMO, 2008, Abstract LBA2. URL available from <http://www.esmo.org/fileadmin/media/presentations/977/2061/Mok%20IPASS%20ESMO%20presentation%209%209%2008%20for%20uploading.ppt.pdf> {Consultado en Febrero 2009}

98. **Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, Huberman MS.** Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007; **58**: 95-103.
99. **Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Isoe H, Oizumi S, et al.** First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: A phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8016.
100. **Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J.** The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; **9**: 669-76.
101. **Shinkaruk S, Bayle M, Lain G, Délérís G.** Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; **3**: 95-117.
102. **Pennella NA, Lynch T.** Combined Inhibition of the VEGFR and EGFR signaling pathways in the treatment of NSCLC. *The Oncologist* 2009; **14**: 399-11.
103. **Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS.** Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 4258-62.
104. **Wakelee H.** Antibodies to vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; **3**: 113-8.
105. **Trivella M, Pezzella F, Pastorino U, Harris AL, Altman DG.** Prognosis In Lung Cancer (PILC) Collaborative Study Group. Microvessel density as a prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 488-99.
106. **Dowlati A, Gray R, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH.** 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.
107. **Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, 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**: 2184-91.
108. **Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al.** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2542-50.
109. **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, 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.
110. **Reck M, Von Pawel J, Zatlouka P.** First-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients (pts) with advanced or recurrent nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC): AVAIL (BO17704), a phase III randomised study. Abstract presented at the International Association for the Study of Lung Cancer's International Chicago Symposium on Malignancies of the Chest and Head & Neck; November 13–15, 2008; Chicago, IL.
111. **Soria JC.** ESMO 2008 Presidential Symposium, Avastin in lung cancer - AVAIL LBA1. URL available from <http://www.esmo.org/fileadmin/media/presentations/977/2063/LAB1DISCUSSION.ppt.pdf> {Consultado en Julio 2009}
112. **Rotwein P.** Structure, evolution, expression and regulation of insulin like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991; **5**: 3-18.
113. **Velcheti V, Govindan R.** Insulin-like growth factor and lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; **1**: 607-10.
114. **Chang YS, Kong G, Sun S.** Clinical significance of insulin-like growth factor-binding protein-3 expression in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 3796-3802.
115. **Batus M, Fidler MJ, Basu S, Coon JS, Buckingham L, Kaiser-Walters K, McCormack SE, et al.** Frequency of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) expression and correlation with clinical and selected molecular parameters in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2080.
116. **Chang YS, Wang L, Liu D.** Correlation between insulin-like growth factor-binding protein-3 promoter methylation and prognosis of patients with stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 3669-75.
117. **Morgillo F, Hong WK, Lee H.** Insulin-like growth factor-1 receptor/epidermal growth factor receptor (EGFR) heterodimerization and resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 13032.
118. **Warshamana-Greene GS, Litz J, Buchdunger E, García-Echeverría C, Hofmann F, Krystal GW.** The insulin-like growth factor-1 receptor kinase inhibitor, NVP-ADW742, sensitizes small cell lung cancer cell lines to the effects of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 1563-71.
119. **Cosaceanu D, Carapancea M, Castro J, Ekedahl J, Kanter L, Lewensohn R, et al.** Modulation of response to radiation of human lung cancer cells following insulin-like growth factor 1 receptor inactivation. *Cancer Lett* 2005; **222**: 173-81.
120. **Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, Haluska P, Garland L, Cardenal F, 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**: 2516-22.
121. **Leighl NB, Paz-Ares L, Douillard JY, Peschel C, Arnold A, Depierre A, et al.** Randomized phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR.18. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2831-9.
122. **Bissett D, O'Byrne KJ, von Pawel J, Gatzemeier U, Price A, Nicolson M, et al.** Phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 842-9.
123. **Smylie M, Mercier R, Aboulafia D.** Phase III study of the matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in patients having advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; **20**: 307.
124. **Lynch TJ, Raju R, Lind M.** Randomized phase III trial of chemotherapy and antisense oligonucleotide LY90003 (ISIS 3521) in patients with NSCLC: initial report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**: 2504.
125. **Paz-Ares L, Douillard J, Kowaleski P.** Randomized phase III trial of gemcitabine/cisplatin n protein kinase C antisense oligonucleotide aprinocarsen in patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7053.
126. **Schering-Plough (web site).** Study of lonafarnib in combination with paclitaxel and carboplatin in patients With Non-Small Cell Lung Cancer (Study P01901). URL available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050336> {Consultado en Agosto 2009}
127. **Xu XC, Sozzi G, Lee JS, Lee JJ, Pastorino U, Pilotti S, et al.** Suppression of retinoic acid receptor beta in non-small-cell lung cancer in vivo: implications for lung cancer development. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 624-9.
128. **Blumenschein GR Jr, Khuri FR, von Pawel J, Gatzemeier U, Miller WH Jr, Jotte RM, et al.** Phase III trial comparing carboplatin, paclitaxel, and bexorotene with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT II. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1879-85.
129. **Ramlau R, Zatloukal P, Jassem J, Schwarzenberger P, Orlov SV, Gottfried M, et al.** Randomized phase III trial comparing bexorotene (L1069-49)/cisplatin/vinorelbine with cisplatin/vinorelbine in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT I. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1886-92.
130. **Molina JR, Mandrekars SJ, Rowland KR, Reuter NF, Jett JR, Marks R, et al.** A phase II NCCTG "Window of Opportunity Front-line" study of the mTOR inhibitor, CCI-779 (temsirolimus) given as a single agent in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 413.
131. **Papadimitrakopoulou V, Soria JC, Douillard JY, Giaccone G, Wolf J, Crino L, et al.** A phase II study of RAD001 (everolimus) monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) failing prior platinum-based chemotherapy (C) or prior C and EGFR inhibitors [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 406.
132. **Massion PP, Tafan PM, Shyr Y, et al.** Early involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in lung cancer progression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**: 1088-94.
133. **Akca H, Tani M, Hishida T, Matsumoto S, Yokota J.** Activation of the AKT and STAT3 pathways and prolonged survival by a mutant EGFR in human lung cancer cells. *Lung Cancer* 2006; **54**: 25-33.
134. **Engelman JA, Janne PA, Mermel C, Pearlberg J, Mukohara T, Fleet C, et al.** ErbB-3 mediates PI3K activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **102**: 3788 - 93.
135. **Boffa DJ, Luan F, Thomas D.** Rapamycin inhibits the growth and metastatic progression of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 293-300.
136. **Zeng L, Si X, Yu WP, et al.** PTP alpha regulates integrin-stimulated FAK autophosphorylation and cytoskeletal rearrangement in cell spreading and migration. *J Cell Biol* 2003; **160**: 137-146.
137. **Mazurenko NN, Kogan EA, Zhorovskaya IB, Kissel'ov FL.** Expression of pp60c-src in human small cell and non-small cell lung carcinomas. *Eur J Cancer* 1992; **28**: 372-77.
138. **Eliceiri BP, Paul R, Schwartzberg PL, Hood JD, Leng J, Cheresch DA.** Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability. *Mol Cell* 1999; **4**: 915-924.
139. **Song L, Morris M, Bagui T, Lee FY, Jove R, Haura EB.** Dasatinib (BMS-354825) selectively induces apoptosis in lung cancer cells dependent on epidermal growth factor receptor signaling for survival. *Cancer Res* 2006; **66**: 5542-8.

140. Messersmith WA, Krishnamurthi S, Hewes BA, Zacharchuk CM, Abbas R, Martins P, et al. Bosutinib (SKI-606), a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor: preliminary results from a phase I study in patients with advanced malignant solid tumours. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3553.
141. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer*. 2009; **63**:169-79.
142. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007; **316**: 1039-43.
143. Fujita Y, Krause G, Scheffner M, Zechner D, Leddy HE, Behrens J, et al. Hakai, a Cbl-like protein, ubiquitinates and induces endocytosis of the E-cadherin complex. *Nat Cell Biol*. 2002;4:222-231.
144. Schiller JH, Lee JW, Hanna NH, Traynor AM, Carbone DP. A randomized discontinuation phase II study of sorafenib versus placebo in patients with non-small cell lung cancer who have failed at least two prior chemotherapy regimens: E2501. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 8014.
145. Analysis shows combining sorafenib with carboplatin/paclitaxel adds no benefit in lung cancer. URL available from <http://www.medicalnewstoday.com/articles/105387.php> {Consultado en Agosto 2009}
146. Study status. Phase III randomized, double-blind, placebo controlled trial comparing the efficacy of gemcitabine, cisplatin and sorafenib to gemcitabine, cisplatin and placebo in first-line treatment of patients with stage IIIB with effusion and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). URL available from <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449033?term=sorafenib+and+lung+cancer&rank=24> {Consultado en Agosto 2009}
147. Dy GK, Adjei A. Emerging therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thor Soc* 2009; **6**: 218-23.
148. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart 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.
149. Hainsworth C, Otterson GA, O'Connor PG, Lin M, Herbst RS. For the BETA Lung Investigators. Bevacizumab (B) and erlotinib (E) therapy in patients (pts) with advanced NSCLC after failure of standard first-line chemotherapy: phase III, placebo (P)-controlled, randomized BeTa trial. *J Thoracic Oncol* 2008; **3**: 302.
150. Lee JS, Ignacio J, Yu C, Zhou C, Wu Y, Chen Y, et al. FAST-ACT: A phase II randomized double-blind trial of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment in patients (pts) with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008; **26**: 8031.
151. Mencoboni M, Bergaglio M, Serra M, Ivaldi GP, Tredici S, Racchi O, et al. Maintenance therapy with gefitinib after first-line chemotherapy in patients affected by advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007; **27**: 4425-9.
152. Okamoto I, Hida T, Kashii T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, et al. Randomized phase III study of platinum based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of west Japan Thoracic Oncology Group - WJTOG0203. *Ann Oncol* 2008; **19**: 233.
153. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) vs. placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8000.
154. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 591-8.
155. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, Ueoka H, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 402-7.
156. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006; **1**: 1042-58.
157. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1377-82.
158. Meert AP, Sculier JP. What has the meta-analysis contributed to today's standard of care in the treatment of thoracic malignancies?. *Lung Cancer* 2008; doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.014.
159. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulis V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1836-43.
160. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2095-03.
161. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens: The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2354-62.
162. Quoix E, Lebeau B, Depierre A, Ducolone A, Moro-Sibilot D, Milleron B, et al. Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m²) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; **15**: 38-44.
163. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, Lazzari-Agli L. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and meta-analysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; **135**: 1596-609.
164. Wailoo A, Sutton A, Morgan A. The risk of febrile neutropenia in patients with non-small-cell lung cancer treated with docetaxel: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009; **100**: 436-41.
165. Smit EF, Mattson K, von Pawel J, Manegold C, Clarke S, Postmus PE. ALIMTA® (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 2003; **14**: 455-60.
166. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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.
167. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: A subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4405-11.
168. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3238-47.
169. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure on 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 622.
170. Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3831-7.
171. Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; **1**: 367-76.
172. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; **372**:1809-18.
173. Sekine I, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. *Ann Oncol* 2009 Mar 12. [Epub ahead of print].
174. Shepherd FA, Douillard J, Fukuoka M, Saijo N, Kim S, Cufer T, et al. Comparison of gefitinib and docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Meta-analysis from four clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8011.
175. Herbst RS, Sun Y, Korfee S, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel vs. docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8003.
176. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, Thomas M, Tsai CM, Sunpaweravong P, et al. Vandetanib vs. 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**: 8009.
177. De Boer R, Arrieta Ó, Gottfried M, Blackhall FH, Raats J, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed vs. pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 8010.
178. Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin Cancer Res* 2008; **14**:1625-32.

179. **Bennouna J, Breton JL, Tourani JM, Ottensmeier C, O'Brien M, Kosmidis P, et al.** Vinflunine - an active chemotherapy for treatment of advanced non-small-cell lung cancer previously treated with a platinum-based regimen: results of a phase II study. *Br J Cancer*. 2006 May 22;94(10):1383-8.
180. **Krzakowski M, Douillard J, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, et al.** Phase III study of vinflunine versus docetaxel in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with a platinum-containing regimen. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 7511.
181. **Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al.** A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
182. **Kaira K, Takahashi T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, et al.** Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 Apr 28. [Epub ahead of print]
183. **Sun JM, Lee KW, Kim JH, Kim YJ, Yoon HI, Lee JH, et al.** Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; **39**: 27-32.
184. **Nishimura N, Sugiura R, Ueda H, Ono H, Horinouchi H, Uchiyama N, et al.** Gemcitabine plus UFT combination chemotherapy as second- or third-line therapy in non-small cell lung cancer: a pilot study. *J Med Invest* 2008; **55**: 260-6.
185. **Rossi D, Dennetta D, Ugolini M, Alessandroni P, Catalano V, Fedeli SL, et al.** Weekly paclitaxel in elderly patients (aged > or = 70 years) with advanced non-small-cell lung cancer: an alternative choice? Results of a phase II study. *Clin Lung Cancer*. 2008; **9**: 280-4.
186. **Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ.** Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3277-83.
187. **Rosell R, Taron M, Reguart N, Isla D, Moran T.** Epidermal growth factor receptor activation: how exon 19 and 21 mutations changed our understanding of the pathway. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 7222-31.
188. **Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al.** Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 123-32.
189. **Reck M, Mali P, Arrieta O, Gottfried M, van Meerbeeck J.** Global efficacy and safety results from the TRUST study of erlotinib monotherapy in 7,000 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2008; **19**: 12.
190. **Wang JL, Jiao SC, Ye P, Li JY.** [P53 protein expression and chemosensitivity to cisplatin in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2008; **28**: 770-3.
191. **Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al.** Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; **455**: 1069-75.
192. **Bild AH, Yao G, Chang JT, Wang Q, Potti A, Chasse D, et al.** Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006; **439**: 353-7.
193. **Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al.** Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 2286-91.
194. **Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, et al.** Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2747-54.
195. **Elledge SJ, Zhou Z, Allen JB.** Ribonucleotide reductase: regulation, regulation, regulation. *Trends Biochem Sci* 1992; **17**: 119-23.
196. **Rosell R.** Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-III A-III B non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 4215-9.
197. **Beppler G, Sharma S, Cantor A, Gautam A, Haura E, Simon G, et al.** RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1878-85.
198. **Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Beppler G.** DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; **356**: 800-8.
199. **Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M, Takahashi Y, Okami J, Yoshioka S, et al.** Involvement of ribonucleotide reductase M1 subunit overexpression in gemcitabine resistance of human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; **120**: 1355-63.
200. **Beppler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, et al.** RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4731-7.
201. **Souglakos J, Boukovinas I, Taron M, Mendez P, Mavroudis D, Tripaki M, et al.** Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/gemcitabine. *Br J Cancer* 2008; **98**: 1710-5.
202. **Rosell R, Mendez P, Isla D, Taron M.** Platinum resistance related to a functional NER pathway. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 1063-6.
203. **Rosell R.** BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE* 2007; **2**: 1129.
204. **Wang B, Matsuoka S, Ballif BA, Zhang D, Smogorzewska A, Gygi SP, et al.** Abraxas and RAP80 form a BRCA1 protein complex required for the DNA damage response. *Science* 2007; **316**:1194-8.
205. **Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez JJ, Cobo M, Moran T, Chaib I, et al.** Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression. *PLoS One* 2009; **4**: 5133.
206. **Reguart N, Cardona AF, Carrasco E, Gomez P, Taron M, Rosell R.** BRCA1: a new genomic marker for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008; **9**: 331-9.

ANEXO 1. GLOSARIO.

Término	Significado
Supervivencia global (SG)	Periodo de tiempo entre la fecha del diagnóstico o inicio del tratamiento y el momento de la muerte o el último control.
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Periodo de tiempo que entre la fecha de inicio del tratamiento y el momento de la progresión o muerte.
Tasa de respuesta global (TRG)	Proporción de pacientes que presentan RP o RC.
HR (Hazard ratio, razón de riesgo)	Reducción del riesgo de muerte (o evento) en un grupo de tratamiento, comparado con el control, durante el tiempo de seguimiento determinado. Este tipo de resultado debe acompañarse del intervalo de confianza (IC), que representa la variabilidad debida al azar y la posible oscilación en la una población real.
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana.
Respuesta parcial (RP)	Reducción igual o menor al 30% en el valor total de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana.
Enfermedad estable (EE)	Cambios sin relevancia que no cumplen los criterios para RP/RC o EP.
Enfermedad en progresión (EP)	Incremento mayor o igual al 20% en el valor total de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana.
Beneficio clínico (BC)	Proporción de pacientes que presentan RC, RP y EE.
Modelo de riesgo proporcional (Cox)	El objetivo del modelo de Cox es generar una regresión para el riesgo, o la supervivencia, en función de variables explicatorias; este permite comparar dichas estimaciones, teniendo en cuenta el efecto de otras variables distintas de la que se utiliza para definir los grupos. Por ejemplo, la supervivencia a dos tratamientos alternativos puede depender no sólo del tratamiento, sino también de otras variables como la edad, el sexo, o la gravedad de la afección de cada paciente. Los experimentos clínicos asumen que el muestreo aleatorio hace que los distintos grupos sean homogéneos con respecto a todas las demás variables, sin embargo, no siempre es así (el muestreo aleatorio sólo garantiza que las muestras homogéneas sean las más probables) y, por otro lado, a veces interesa estimar la supervivencia para distintos valores de las otras variables. Los modelos de regresión permiten hacer ambas cosas.

ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

- 1 Randomized Controlled Trial.pt.
- 2 exp Randomised Controlled Trials/
- 3 exp Random Allocation/
- 4 exp Double-Blind Method/
- 5 exp Single-Blind Method/
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 clinical trial.pt.
- 8 exp Clinical Trials/
- 9 clin\$ with trial.ab,ti.
- 10 (sing\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$ with blind\$ or mask\$).ab, ti.
- 11 exp Placebos/
- 12 placebo\$.ab,ti.
- 13 random\$.ab,ti.
- 14 exp Research Design/
- 15 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 exp Carcinoma/
- 17 exp Lung Neoplasms/
- 18 (lung adj carcinoma\$).ab,ti.
- 19 (lung adj cancer\$).ab,ti.
- 20 (lung adj neoplasm\$).ab,ti.
- 21 cancer with lung.ab,ti.
- 22 carcinoma with lung.ab,ti.
- 23 16 or 17
- 24 18 or 19 or 20 or 21 or 22
- 25 exp Drug Therapy/
- 26 drug therapy.ab,ti.
- 27 chemotherapy.ab,ti.
- 36 6 or 15
- 37 36 and 24 and