

QUIMIOTERAPIA. NUEVAS TERAPIAS DIANA

Ignacio Manuel Sánchez Hernández, María Pilar Resano Barrio

RESUMEN

El tratamiento del cáncer de pulmón avanzado ha estado fundamentado en las últimas décadas en la quimioterapia con citostáticos. Este tratamiento solo diferenciaba entre carcinoma de células pequeñas y carcinoma pulmonar no células pequeñas y estaba basado en dipletes de platino. Se trataba más de una apuesta de resultados, tasa de respuestas y supervivencia global, en función de la mayor o menor efectividad de un fármaco o grupo de fármacos sobre la evolución de la enfermedad.

Actualmente, con el descubrimiento de diferentes marcadores moleculares se intenta buscar un tratamiento más individualizado en función de datos específicos del tumor, como la histología o subtipo histológico, y características genéticas o moleculares concretas, que nos permitan elegir un tratamiento más *ad hoc* para cada caso. No solo disponemos de marcadores que nos ayudan a elegir una quimioterapia más específica en cada paciente sino que, además, podemos utilizar fármacos no citostáticos como inhibidores enzimáticos, anticuerpos monoclonales, etc., que unas veces sustituyen y otras complementan los tratamientos clásicos de quimioterapia, incrementando las opciones terapéuticas y dando lugar a un tratamiento dirigido, en lo que se conoce como dianas terapéuticas. Esto ha ampliado el horizonte tanto en el momento del diagnóstico y clasificación de cada paciente con cáncer de pulmón como en el enfoque terapéutico de cada caso.

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento médico del cáncer de pulmón avanzado está basado en el empleo de

fármacos y, por ello, a diferencia de la cirugía y la radioterapia, persigue un efecto sistémico. Al hablar de tratamiento médico, normalmente pensamos en quimioterapia pero, gracias a los avances producidos en los últimos años en el campo de la biología molecular, han aparecido numerosas sustancias, los llamados nuevos “fármacos antidiana” que compiten o complementan a los tratamientos clásicos, resultando incluso el tratamiento de primera elección en situaciones determinadas.

Por ello, dividiremos este capítulo en dos apartados. Por un lado, hablaremos del tratamiento médico clásico, esto es, la quimioterapia y, en un segundo apartado, nos centraremos en los nuevos biomarcadores y sus terapias específicas.

Principios básicos de quimioterapia

Paul Ehrlich⁽¹⁾ fue el primero en acuñar el término de quimioterapia (QT); concibió la idea de tratar el cáncer con moléculas de estructura conocida que destruyeran células cancerosas y respetaran las sanas. Paradójicamente, la QT no se empleó inicialmente con fines médicos, sino como arma militar, con la utilización del gas mostaza en la Primera Guerra Mundial. En general, el término QT se reserva a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas o cancerígenas que tienen como función impedir la reproducción de las células tumorales. Dichos fármacos se denominan medicamentos citostáticos o citotóxicos.

Para entender cómo actúa la QT, es necesario conocer el ciclo vital de una célula normal o *ciclo celular*⁽²⁾. El ciclo celular de las células cancerosas es similar al de las células

normales y consiste en una serie de fases o etapas sucesivas para formar células nuevas. Se divide en cuatro fases o periodos. En la fase G0 o de *reposo*, la célula aún no ha comenzado su división, cuando la célula recibe una señal de reproducirse, pasa a la siguiente fase o G1. En la etapa G1 o de *presíntesis de ADN*, la célula, en respuesta a estímulos extracelulares, decide replicar el ADN y dividirse, pasando sucesivamente a las siguientes fases del ciclo. Pasado un punto en G1, llamado de restricción, el paso hacia la siguiente etapa es irreversible. En la *fase S* los cromosomas, que contienen el código genético (ADN), se replican para que las nuevas células tengan hebras similares de ADN. Posteriormente, en la fase G2 o de *postsíntesis de ADN*, la célula revisa el ADN y comienza a prepararse para dividirse. Finalmente, en la fase M o de *mitosis* la célula se replica para formar dos células nuevas. Las distintas fases del ciclo celular están mediadas por cinasas CDK (*cyclin-dependent kinases*) que, a su vez, son activadas por otras proteínas o inhibidas por inhibidores de CDK (CKI). Los quimioterápicos pueden actuar de forma inespecífica tanto sobre las células que están en reposo como sobre las que están en división (agentes ciclo-inespecíficos), o bien sobre las diferentes fases o etapas del ciclo celular (agentes ciclo-específicos), o también pueden actuar específicamente sobre una fase concreta del ciclo celular (agentes fase-dependientes).

Una de las bases de la QT, establecida por Skipper⁽³⁾, es que los citostáticos destruyen una fracción constante de células con independencia de su número. Existe una relación dosis-respuesta propia de cada fármaco y tipo de tumor. Una de sus consecuencias más importantes es que es improbable que un solo ciclo de QT pueda resultar curativo, por tanto la QT deberá administrarse en múltiples ciclos repetidos para incrementar las posibilidades de curación. Así, en el mejor de los casos, un hipotético fármaco capaz de matar el 99% de las células dejaría al menos una célula viva en el caso de actuar sobre 100 células. Otro

principio básico en QT es que el efecto citotóxico (destrucción celular) de esta sobre las células tumorales sigue una cinética *gomperztziana*, según la cual, el tumor tiene un crecimiento exponencial rápido hasta alcanzar el 37% del que va a ser su tamaño máximo para, posteriormente, disminuir su crecimiento hasta alcanzar una estabilización, lo cual se ha denominado “curva de crecimiento de Gompertz”⁽⁴⁾. En los tumores humanos existe una relación inversa entre el volumen tumoral y su fracción de crecimiento. Esto significa que el fármaco destruye un porcentaje fijo de células, independientemente del número absoluto, y que este porcentaje disminuye a medida que transcurre el tiempo y el tumor crece. De ello se deduce que será más fácil eliminar completamente el tumor cuando la carga de células neoplásicas es baja o cuando la tasa de proliferación es muy alta mientras que, por el contrario, será muy difícil si la masa es muy voluminosa o si la tasa de proliferación es baja. Esto explica la poca eficacia de la QT en la enfermedad avanzada y, a su vez, justifica su administración adyuvante en la enfermedad localizada tras la resección quirúrgica del tumor, actuando sobre las células tumorales residuales microscópicas con una tasa de crecimiento elevada.

Por otra parte, existen otros dos conceptos importantes en QT, “intensidad y densidad de dosis”. El intervalo entre los ciclos de tratamiento puede resultar crítico para impedir la repoblación tumoral. La intensidad de dosis suele estar definida como la dosis por metro cuadrado de superficie corporal por semana ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$) con independencia del esquema empleado. Así, el aumento de intensidad de dosis puede realizarse incrementando la dosis de los fármacos administrados. Una reducción en la intensidad de dosis es directamente proporcional a la tasa de respuestas. La densidad de dosis consiste en la administración de una dosis estándar de quimioterapia en intervalos más cortos del ciclo, refiriéndose al máximo acortamiento posible de los intervalos entre ciclos.

Tipos de quimioterapia (QT)

La QT abarca una amplia variedad de tratamientos. Los términos como neoadyuvante, adyuvante, inducción y paliativo a menudo generan confusión si no se definen y explican de manera adecuada. En el tratamiento del cáncer de pulmón (CP), la QT se puede combinar con cirugía y radioterapia, de manera que el mejor abordaje terapéutico será, en ocasiones, multidisciplinar.

Según **cuándo y con qué finalidad** se administre la QT respecto a las otras modalidades terapéuticas del cáncer, ésta se clasifica en:

- *Neoadyuvante*. Un tratamiento neoadyuvante es el que se administra antes del tratamiento radical (cirugía o radioterapia) y tiene como objetivo fundamental reducir el tamaño del tumor para posibilitar o facilitar dicho tratamiento radical. En estos casos, el tumor está localizado pero es demasiado grande como para garantizar el éxito del tratamiento radical. Especialmente indicada en los estadios III-a y algunos III-b del carcinoma de pulmón no células pequeñas.
- *Adyuvante*. Hace referencia a un tratamiento que se administra después de una terapia radical, con objeto de reducir el riesgo de recidiva local o a distancia y se aplica en pacientes con elevado riesgo de recaída. Aquí se asume el principio de que, tras la cirugía o la radioterapia, pueden quedar células ocultas, por tanto, la carga tumoral será baja y será más sensible al tratamiento médico. Su indicación viene establecida por la estadificación en base a los hallazgos de la pieza quirúrgica.
- *Inducción*. Nos referimos a una QT de inducción cuando la aplicamos a pacientes con enfermedad localmente avanzada o diseminada (algunos estadios III-b y IV) y tiene una finalidad paliativa, siendo el objetivo principal el incremento en la supervivencia del paciente.
- *Primaria*. En pacientes con determinados tipos de tumores muy quimiosensibles podemos hablar de una QT primaria, donde los tratamientos locales (cirugía y/o radio-terapia) no han demostrado mayor supervivencia, como es el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- *Quimio-radioterapia concomitante o concurrente*. Si se administra de forma concurrente o simultánea con la radioterapia, buscamos potenciar un efecto local y conjugar la acción local y la sistémica de la QT.
- *Primera línea*. Se define la QT de primera línea como aquella combinación de fármacos que, gracias a estudios de investigación y ensayos clínicos, se ha mostrado superior en cuanto a incremento en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida frente a otros regímenes de QT. Los fármacos denominados “de primera línea” son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento y se consideran de referencia.
- *Segunda línea*. Nos referiremos a la administración de un segundo esquema terapéutico cuando el tratamiento inicial o de referencia (primera línea) no ha resultado eficaz (progresión) o la enfermedad se reactiva tras una respuesta parcial o total inicial (recaída). Los fármacos llamados de “segunda línea” son los utilizados para retratamientos, enfermedad progresiva o recurrente o, en caso de toxicidad o contraindicación de los de primera línea. La selección de los antineoplásicos en segunda línea se determina de acuerdo al intervalo libre de enfermedad, comorbilidad, eficacia y toxicidad, así como la historia de antineoplásicos empleados previamente.
- *Mantenimiento*. Hace referencia al uso de al menos un fármaco de continuación tras finalizar el tratamiento de primera línea (después de 4 o 6 ciclos de QT), en ausencia de progresión de enfermedad. Puede emplearse uno de los fármacos utilizados en la primera línea en cuyo caso hablamos de mantenimiento (*continuation maintenance*), o bien un fármaco no incluido en la primera línea de tratamiento, lo que conocemos como terapia secuencial (*switch maintenance*). En esta

TABLA 1. Grupos o familias de fármacos más utilizados en QT del CP

Agentes alquilantes	Derivados de platino	Antimetabolitos	Inhibidores de topoisomerasas	Inhibidores de los microtúbulos	Antibióticos
Ciclofosfamida	Cisplatino	Gemcitabina	Topotecán	Paclitaxel	Doxorrubicina
Ifosfamida	Carboplatino	Pemetrexed	Irinotecán	Docetaxel	
			Etopósido	Vinorelbina	
				Vincristina	

última modalidad podríamos hablar de una segunda línea precoz, pero en ausencia de progresión.

Según el **modo de administración** también podemos hablar de:

- *Monoterapia*: administración de un único fármaco antineoplásico.
- *Poliqumioterapia*: es la asociación de varios agentes antineoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de aumentar la potencia terapéutica y disminuir la dosis de cada fármaco individual. Esta asociación de quimioterápicos suele estar definida según el tipo de fármacos que forman la asociación, dosis e intervalo de tiempo de administración, formando un “esquema de QT”.

Tipos de fármacos empleados en quimioterapia⁽⁵⁾

Algunas de las categorías más utilizadas en la QT del CP se agrupan por familias de fármacos en la tabla 1. Los aspectos prácticos de su uso en la clínica, como dosis habituales, intervalos de administración, precauciones de uso y efectos adversos más frecuentes, se muestran en la tabla 2. Respecto a sus mecanismos fundamentales de acción destacaremos:

- *Agentes alquilantes*: actúan directamente sobre el ADN al incorporar grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes inter o intracatenarios responsables de la alteración funcional del ADN y, en último término, de la muerte celular.
- *Derivados del platino*: forman enlaces covalentes con la guanina y adenina del ADN.

La mayoría de estas uniones son intracatenarias, aunque también pueden ser intercatenarias.

- *Antimetabolitos*: estos fármacos bloquean el crecimiento celular al interferir con la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular. Se trata de análogos de compuestos esenciales en la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, dando lugar a una depleción celular de estas sustancias.
- *Agentes que interaccionan con las topoisomerasas*: las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN. Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos. En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).
- *Agentes que interaccionan con los microtúbulos*: los microtúbulos son polímeros proteicos que están presentes en el citoplasma de las células y son vitales para su viabilidad, ya que forman parte del uso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis, previa a la división celular. Además, participan en otras acciones celulares como transporte, secreción, locomoción, adhesión, mantenimiento de la forma, etc.
- *Antibióticos antitumorales*: son sustancias naturales producidas por microorganismos, generalmente hongos, capaces de interferir en el crecimiento de otras células.

TABLA 2. Fármacos en QT del CP. Dosis, intervalos, precauciones y efectos tóxicos

Fármaco	Dosis habituales	Precauciones	Toxicidad
Ciclofosfamida Genoxal®	1.000 mg/m ² i.v. Día 1º, cada 21 días	Abundantes líquidos Administrar MESNA	Mielodepresión Náuseas y vómitos Cistitis hemorrágica (10%) Cardiotoxicidad Fibrosis pulmonar Amenorrea/azoospermia SIADH Segundas neoplasias
Cisplatino Neoplatin®	60-100 mg/m ² i.v. Día 1º, cada 21 o 28 días	Ritmo infusión: 1 mg/min Diluirse en suero salino Hidratación adecuada Forzar diuresis > 250 ml/h No asociar con otros nefrotóxicos Monitorizar función renal: Cr, iones	Nefrotoxicidad Emesis Neurotoxicidad a dosis acumulativas Ototoxicidad Mielodepresión Otros: patología cardio-vascular, elevación de GOT, GPT y bilirrubina, sabor metálico, alopecia, mialgias, SIADH, neuritis óptica
Carboplatino Paraplatin®	Fórmula de Calvert (5-7 AUC) o 300-400 mg/m ² Día 1º, cada 21 o 28 días	Infusion en 15 a 60 min No asociar nefrotóxicos	Mielosupresión: trombopenia Riesgo de hipersensibilidad
Pemetrexed Alimta®	500 mg/m ² i.v. Día 1º, cada 21 días	Eliminación renal Precaución en insuf. renal Ácido fólico: 350 µg/día Vitamina B ₁₂ : 1.000 µg/ cada 3 ciclos	Mielosupresión Mucositis Rash cutáneo Otras: aumento GOT y GPT, anorexia, astenia
Gemcitabina Gemzar®	-1.000 mg/m ² i.v. Días 1º, 8º y 15º, cada 28 días -1.250 mg/m ² i.v. Días 1º y 8º, cada 21 días	Tiempo de infusión < 60 min Riesgo elevado de hepatotoxicidad si Bil total > 1,6 mg/dl	Mielosupresión Síntomas gripales Astenia, aumento GOT y GPT Disnea SHU Radiotóxico
Topotecán Hycamptin®	-1,5 mg/m ² i.v. Días 1º a 5º, cada 21 días -4 mg/semanal, i.v. -2,3 mg/m ² v.o. Días 1º a 5º cada 21 días	Insuficiencia renal moderada	Mielosupresión Náuseas y vómitos Diarrea Otros: elevación GOT y GPT, cefalea, dermatitis
Etopósido Vepesid®	120 mg/m ² i.v. día 1º Duplicar dosis 2º y 3º día por v.o., cada 21 días	Reducir dosis en Ccr 15 a 25 ml/min y < 15 ml/min Reducir dosis en pacientes con ictericia obstructiva	Mielosupresión

.../...

TABLA 2. (continuación) Fármacos en QT del CP. Dosis, intervalos, precauciones y efectos tóxicos

Fármaco	Dosis habituales	Precauciones	Toxicidad
Paclitaxel Taxol®	175-200 mg/m ² Día 1º, cada 21 días	Metabolismo hepático: GOT/GPT > 10 veces o bilirrubina > 5 veces: no administrar Premedicación: reacciones de hipersensibilidad. Administración previa al platino Radiosensibilizante	Mielosupresión Hipersensibilidad Alopecia Bradicardia Alteraciones transaminasas Neurotoxicidad
Docetaxel Taxotere®	75-100 mg/m ² i.v. Día 1º, cada 21 días	Reducir dosis en caso de disfunción hepática Contraindicado si: -Bilirrubina total > 1,5 veces o -GOT/GPT > 1,5 veces o -FA > 2,5 veces Dexametasona 8 mg	Mielosupresión Cardiovascular: retención de líquidos Mucositis Alopecia Neurotoxicidad
Vinorelbina Navelbine®	-30 mg/m ² i.v. semanal -25-30 mg/m ² i.v. 1º y 8º día cada 21 días -60 mg/m ² v.o. semanal las tres primeras semanas y, después, 80 mg/m ²	En hiperbilirrubinemia	Mielosupresión Neurotoxicidad (10%) Náuseas y vómitos
Vincristina Oncovin®	1,4 mg/m ² (máximo, 2 mg) i.v. Día 1º, cada 21 días	Evaluación neurológica previa completa En hepatopatía Recomendaciones antiestreñimiento	Neurotoxicidad: Pérdida de reflejos osteotendinosos, neuropatía periférica, afectación de pares craneales, disfunción autónoma, SIADH, encefalopatía, parkinsonismo, ataxia Flebitis local Extravasación: celulitis Mielosupresión Estreñimiento
Doxorrubicina (Adriamicina) Myocet®	40-45 mg/m ² i.v. Día 1º, cada 21 o 28 días	En cardiopatía: seguimiento ecocardiográfico En afectación hepática	Cardiopatía: alteraciones en ECG, ICC, miocardiopatía dilatada no isquémica Mielodepresión Náuseas y vómitos Hiperpigmentación venosa Flebitis

Quimioterapia en el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP)

El CPCP representaba hasta hace pocas décadas el 20-25 % de los carcinomas pulmonares, este porcentaje ha ido reduciéndose y esa cifra apenas llegaba en 1998 al 14 %. Este tumor se caracteriza por su tendencia a la diseminación, facilidad de recidiva y su quimiosensibilidad, y sin tratamiento la supervivencia media es de 2-4 meses desde el diagnóstico. La QT ha mejorado de forma significativa el pronóstico tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la enfermedad extendida (EE), con una tasa de respuestas globales y mediana de supervivencia del 80-95 % y 12-20 meses para la EL y 60-80 % y 7-11 meses para la EE, respectivamente. En el CPCP el objetivo de la QT es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida con objetivos secundarios como tasa de respuestas y tiempo o supervivencia libre de progresión (SLP). La QT se ha mostrado superior a la mejor terapia de soporte (MTS)⁽⁶⁾.

El tratamiento de referencia en QT del CPCP es la poliquimioterapia frente a la monoterapia. Se han estudiado numerosas combinaciones de fármacos, que no han superado en los ensayos a los esquemas clásicos de CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina) o PE (cisplatino, etopósido), descritos en 1978 y 1984, respectivamente^(7,8). Se ha comprobado en varios meta-análisis la superioridad de esquemas basados en cisplatino frente a esquemas sin este fármaco⁽⁹⁾ y de la asociación con etopósido⁽¹⁰⁾. Actualmente se considera al esquema PE como combinación de referencia por sus resultados en supervivencia global tanto en la EL, en este caso asociada a radioterapia, como en la EE, además de por su menor perfil de toxicidad hematológica y mejor tolerancia.

El carboplatino ha mostrado similar eficacia al cisplatino asociado a etopósido, pero con un mejor perfil de toxicidad, aunque presenta mayor mielosupresión, por lo que resulta más indicado en aquellos pacientes con peor estado general o condiciones clínicas que desaconsejen el uso de cisplatino.

Habitualmente, los pacientes ancianos no son incluidos en ensayos clínicos y, en ocasiones, estos pacientes son infratratados debido a su edad. Datos retrospectivos de diferentes estudios y protocolos muestran que estos pacientes presentan respuestas y supervivencia similares al resto; además, suelen recibir menos QT que la planificada y muestran una toxicidad mayor. Se aconseja, por tanto, que estos pacientes sean seleccionados, más que por su edad, por su comorbilidad y situación general⁽¹¹⁾. Las pautas de monoterapia con etopósido o carboplatino no se recomiendan en estos pacientes por su inferioridad en la supervivencia frente a los tratamientos combinados.

El aumento del número de fármacos no ha demostrado beneficio, aunque algún estudio ha mostrado beneficio en la supervivencia al añadir una tercera droga (ifosfamida), incluso dos drogas adicionales (vincristina y adriamicina) al esquema clásico de PE. Asimismo, tampoco se recomienda aumentar la intensidad de dosis por ciclo ni el número de ciclos, aunque el incremento de densidad de dosis podría aplicarse en algunos pacientes de forma individualizada.

Respecto a terapias de mantenimiento con etopósido o topotecán^(12,13), han mostrado mejoría del tiempo libre de progresión aunque no modificaban la supervivencia global.

Enfermedad recurrente. QT de 2ª línea

A pesar de la quimiosensibilidad y alta tasa de respuestas del CPCP, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) suele ser corta, 12 y 4 meses para EL y EE, respectivamente. La tasa de respuestas y SLP a drogas de segunda línea es claramente menor. Los factores que definen el pronóstico en la recurrencia son la respuesta al tratamiento previo y el intervalo tras la administración de la primera línea. Definimos enfermedad refractaria si no existe respuesta a QT de primera línea, enfermedad resistente si existe un tiempo libre de progresión menor de 90 días tras la primera línea y enfermedad sensible si la recurrencia aparece después de los 90 primeros días. Existen casos

con un tiempo libre de progresión prolongado, mayor de 6 meses, donde la repetición del esquema inicial de primera línea es la estrategia recomendada. En los pacientes refractarios o con recaída precoz se han ensayado fármacos en monoterapia como paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina, etopósido e, incluso, combinaciones tipo CAV.

El topotecán es la droga que ha mostrado mejores resultados en segunda línea en pacientes con recaídas. Un estudio aleatorizado frente a CAV, en este tipo de pacientes, la tasa de respuestas fue de 24,3 frente a 18,3% para CAV con una SLP de 13,3 frente 12,3 semanas y una mediana de supervivencia de 25 frente a 24,7 semanas⁽¹⁴⁾. En ninguno de los conceptos existía diferencia significativa aunque el control de síntomas fue mejor con topotecán. El topotecán se puede suministrar en ciclos cada 21 días, ciclos semanales y en forma oral. Este fármaco ha mostrado superioridad frente a la MTS en la mediana de supervivencia y supervivencia a 6 meses.

Nuevas terapias

La mediana de supervivencia se ha estancado con las terapias actuales en CPCP. Ante el pobre pronóstico de estos tumores tras la recurrencia, debemos valorar la posibilidad de participación de los pacientes en ensayos clínicos de nuevas quimioterapias o terapias diana. Otro escenario posible para esta elección serían los casos en que a pesar de existir respuesta, continúa observándose enfermedad mínima residual.

Se están ensayando líneas de investigación con nuevos agentes quimioterápicos como platino oral, amrubicina o camptotecina, así como nuevas combinaciones y nuevas dianas terapéuticas. Se han realizado ensayos fases I y II con dianas moleculares utilizadas en la interrupción de las vías autocrinas, antiangiogénicas como las metaloproteasas, talidomida, inhibidores de señales de transducción (tirosin cinasa), terapia génica, tecnología antisentido con inhibidores de ARN mensajero, anticuer-

pos monoclonales, vacunas, etc. Sin embargo, los estudios en fase III no han mostrado resultados en mejoría de la supervivencia tanto en la adicción de estas terapias a la QT estándar, como en su uso en terapias de mantenimiento, frente al uso de QT convencional. Actualmente, las terapias biológicas no han demostrado mejoría de la supervivencia y pronóstico de estos pacientes.

Quimioterapia en el carcinoma de pulmón no células pequeñas (CPNCP)

En el tratamiento CPNCP avanzado, hemos asistido a cambios importantes en la última década con la aparición de terapias biológicas dirigidas frente a dianas moleculares y a la elección del tratamiento quimioterápico basado en un diagnóstico histológico más preciso. Hasta entonces, la elección de un tratamiento quimioterápico se había basado en una serie de premisas extraídas de meta-análisis de estudios aleatorizados que habían establecido una serie de líneas de actuación:

- Los dobletes de quimioterápicos resultan superiores a los regímenes de monoterapia. No se ha apreciado un aumento de la supervivencia al añadir una tercera droga citotóxica⁽¹⁵⁾.
- La QT basada en cisplatino se muestra superior, en términos de supervivencia y calidad de vida⁽¹⁶⁾, a la basada en dobletes sin platinos, observándose una cierta superioridad del cisplatino sobre carboplatino⁽¹⁷⁾.
- Los diferentes diptetes basados en platinos se han comparado entre sí y resultaron similares en términos de supervivencia global^(18,19).
- La duración de la QT será de 4 ciclos en caso de estabilización y 6 si existe respuesta, pues la prolongación no incrementa la supervivencia y sí la toxicidad⁽²⁰⁾.

Estos datos hacían que la decisión terapéutica individualizada en primera línea se tomara en función de factores como toxicidad del protocolo elegido, comorbilidad existente, conveniencia paciente/médico, aspectos económicos, etc.

Quimioterapia de 1ª línea en CPNCP

Hasta hace pocos años, los dípletes de platino asociados a gemcitabina, vinorelbina o taxanos eran los esquemas de referencia en primera línea para el CPNCP en estadios avanzados^(18,21), siendo el régimen de cisplatino-gemcitabina el que mostraba un mayor beneficio en el tiempo libre de progresión⁽¹⁸⁾. Hasta entonces la selección de los diferentes esquemas terapéuticos no se hacía en función a criterios concretos o definidos.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular que, al impedir su actividad biológica, reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, inhibe el crecimiento del tumor. La FDA aprobó su indicación clínica en 2006 para el CPNCP como tratamiento de primera línea, en combinación con carboplatino y paclitaxel⁽²²⁾, y la EMEA posteriormente lo ha aprobado asociado a QT basada en platino, para el tratamiento en primera línea de CPNCP avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo en los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas, resultando así el primer marcador que seleccionaba las indicaciones por características del tumor. Además de en el caso de carcinomas con histología escamosa, deberá evitarse su uso en pacientes con historia de hemoptisis o sangrado recientes. La presencia de metástasis cerebrales ya no contraindica formalmente su indicación.

En 2008 Scagliotti⁽²³⁾ publica un estudio fundamental para la selección del tratamiento quimioterápico en el CPNCP en función de aspectos concretos del tumor. En este trabajo comparaba en 1.725 pacientes con CPNCP avanzado dos esquemas de platino, uno novedoso (cisplatino-pemetrexed) frente a otro clásico y considerado de referencia (cisplatino-gemcitabina). Se observaron medianas de supervivencia idénticas con ambos esquemas y una relación entre histología, respuesta de los tumores y supervivencia de los pacientes en relación con los respectivos protocolos. La supervivencia media fue estadísticamente superior con cisplatino-pemetrexed en los casos

con histología adenocarcinoma (n = 847; 12,6 vs 10,9 meses) y carcinoma de células grandes (n = 153; 10,4 vs 6,7 meses) y, por el contrario, en pacientes con histología escamosa se obtuvieron mejores resultados con el esquema cisplatino-gemcitabina (n = 473; 10,8 vs 9,4 meses). En los 252 pacientes en que no se llegó a un diagnóstico histológico más concreto no se observó diferencia en la supervivencia entre ambos esquemas (p = 0,58)⁽²³⁾. Desde este estudio ya se selecciona el tratamiento de primera línea por aspectos concretos del tumor, como es la histología.

Actualmente, en las nuevas guías terapéuticas, la selección del tratamiento de QT en primera línea se realiza inicialmente en función de la histología (Fig. 1), junto a la utilización de determinados marcadores moleculares o dianas que nos ayudarán en la indicación de ciertas terapias biológicas, como los fármacos inhibidores de tirosín cinasa. Este aspecto se desarrollará en el apartado específico a nuevas terapias dianas.

Si, tras la administración de QT de primera línea existe respuesta o estabilización, podemos optar por terapias de mantenimiento (continuación o secuencial). La elección de los fármacos para este tratamiento opcional dependerá de la histología del tumor, toxicidad con la QT previa, situación general del paciente e información previa sobre presencia o ausencia de mutación EGFR. Este tratamiento se mantendrá hasta progresión tumoral o toxicidad inaceptable. La mayoría de las opciones estudiadas lo fueron para la histología no escamosa, empleándose bevacizumab, pemetrexed, erlotinib o cetuximab; mientras para los pacientes con histología escamosa se ha utilizado cetuximab, gemcitabina y, más recientemente, erlotinib (Fig. 1). Los mejores datos se han conseguido en SLP, sin que la supervivencia global y calidad de vida se hayan modificado de forma sustancial en muchos de estos estudios.

Enfermedad recurrente. QT de 2ª línea

Ante la progresión o recaída tumoral en pacientes previamente tratados con QT basada

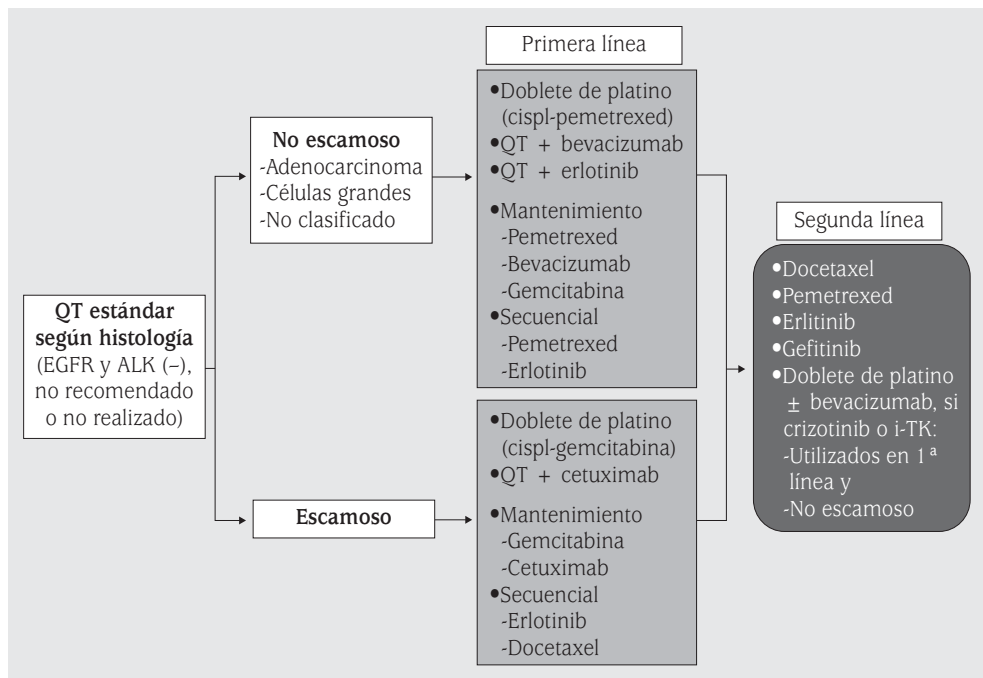


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de QT estándar en pacientes con CPNPC avanzado.

en platinos cabe plantearse una QT de segunda línea (Fig. 1).

Se han utilizado esquemas de monoterapia con docetaxel, pemetrexed, erlotinib y gefitinib. A pesar de que docetaxel ha mostrado mejoría en la supervivencia en comparación con vinorelbina, ifosfamida y MTS⁽²⁴⁾, no existe un criterio definido para la selección de pacientes y fármacos para la QT de segunda línea⁽²⁵⁾.

Pemetrexed mostró su no inferioridad frente a docetaxel en un estudio aleatorizado de 571 pacientes previamente tratados⁽²⁶⁾. Otro estudio aleatorizado también ha comparado gefitinib frente a docetaxel y mostrado su no inferioridad en términos de supervivencia, validando este tratamiento en segunda línea⁽²⁷⁾. Las tasas de respuesta objetiva a i-TK (gefitinib y erlotinib) son más altas en pacientes con adenocarcinomas, no fumadores, mujeres y de raza asiática.

NUEVAS TERAPIAS DIANA

El tratamiento del CP localmente extendido y diseminado ha estado fundamentado en la

QT basada en dipletes de platino. Esta QT “estándar” no había variado de forma significativa en los últimos años, en décadas para el caso del CPCP. En los últimos años se han producido cambios en el abordaje del CPNPC debido a la aparición de tratamientos o esquemas terapéuticos dirigidos en función de la histología y modificaciones en los cronogramas con las modalidades de terapias de continuación con las pautas de mantenimiento o las secuenciales.

Donde quizás sí se está produciendo un cambio relevante es en el descubrimiento de marcadores moleculares con importancia predictiva y pronóstica con repercusión en la aplicación, tanto de los tratamientos estándar de QT como de nuevas moléculas terapéuticas. Este mayor conocimiento en el campo de la biología molecular del CPNPC ha permitido el desarrollo de tratamientos oncológicos más eficaces y específicos frente a moléculas o alteraciones moleculares concretas, conocidas como terapias dirigidas.

Es importante que definamos inicialmente dos conceptos clave. Se habla de un biomar-

cador pronóstico en el caso de una molécula relacionada con la supervivencia del paciente, independientemente del tratamiento recibido. Relaciona el efecto del tumor sobre el paciente y es un indicador de la agresividad inherente al tumor⁽²⁸⁾. Por otra parte, nos referiremos a un biomarcador como predictivo cuando se trate de una molécula relacionada con la eficacia terapéutica, es decir, con el efecto del tratamiento sobre el tumor. Existirá, por tanto, una relación entre la molécula y el resultado de un determinado tratamiento en el paciente⁽²⁸⁾.

Histología como primer biomarcador

La evaluación patológica tras la cirugía debe cubrir todos los aspectos recomendados por la *American Joint Committee on Cancer*⁽²⁹⁾ como son tamaño del tumor, extensión de la invasión (pleural y bronquial), estado de los márgenes quirúrgicos y presencia o ausencia de metástasis linfáticas ganglionares. También recomienda la determinación de las alteraciones moleculares específicas, que ayuden a predecir sensibilidad o resistencia a un creciente número de terapias dirigidas, especialmente inhibidores de tirosín cinasa (i-TK), e incluso a fármacos de QT estándar.

El diagnóstico morfológico ya se considera el primer biomarcador con valor predictivo para establecer un tratamiento oncológico, por tanto el diagnóstico patológico deberá incluir de una forma lo más exacta posible el tipo histológico de tumor y sus posibles subtipos, de acuerdo con las últimas clasificaciones, resultando especialmente necesarios en los adenocarcinomas. El término de carcinoma pulmonar no célula pequeña, debería evitarse como diagnóstico único, especialmente en las muestras pequeñas de biopsia o citología. Actualmente, se aconseja realizar sistemáticamente técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para, al menos, concretar términos como CPNCP posible o probable adenocarcinoma o escamoso. Un diagnóstico histológico exacto determinará, no solo el uso de esquemas oncológicos de QT concretos⁽²³⁾, sino también la indicación o contraindicación de terapias dirigidas, como es

el caso de los fármacos antiangiogénicos⁽²²⁾ en los tumores de estirpe escamosa.

En las muestras diagnósticas, por su tamaño y en ocasiones escasa cantidad de material útil, puede resultar más difícil un diagnóstico exacto, pero deberemos esforzarnos en conseguir, no solo un diagnóstico histológico completo, sino también en realizar de forma rutinaria las determinaciones moleculares ya contrastadas por su utilidad terapéutica y valor predictivo. No deberemos olvidar que, puesto que a la cirugía solo llegan un 15% de los pacientes con CPNCP, la mayoría de los casos reciben tratamiento oncológico en función a los resultados obtenidos sobre estas pequeñas muestras. Aunque las muestras de tumor fijadas en parafina pueden ser usadas para análisis moleculares, deberían conseguirse muestras en fresco y criopreservadas para posibles estudios moleculares avanzados posteriores. Por tanto, todos los profesionales implicados, neumólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos, deberemos aunar esfuerzos en la consecución de suficiente y adecuado material para el diagnóstico así como en la planificación de todas y cada una de las técnicas de procesamiento, tinción, IHQ y análisis moleculares. En las muestras pequeñas será necesario un uso preciso y selectivo de las técnicas de IHQ con objeto de preservar tejido tumoral para posibles y posteriores estudios moleculares (Fig. 2).

En la subclasificación de los CPNCP, es importante separar los carcinomas escamosos del resto por las importantes implicaciones terapéuticas que esto conlleva. La estirpe adenocarcinoma se ha convertido en foco de especial atención en el CP, no solo porque es ya la más frecuente sino porque, además, está relacionada con la mayoría de los biomarcadores moleculares estudiados en los últimos años y sus terapias dirigidas. A pesar de que en 2004 se actualizó la clasificación del cáncer de pulmón⁽³⁰⁾, recientemente, en 2011, se ha vuelto a publicar una nueva actualización específica para los adenocarcinomas⁽³¹⁾, promovida tanto por sociedades de patólogos como de neumólogos y cirujanos torácicos, donde se incide

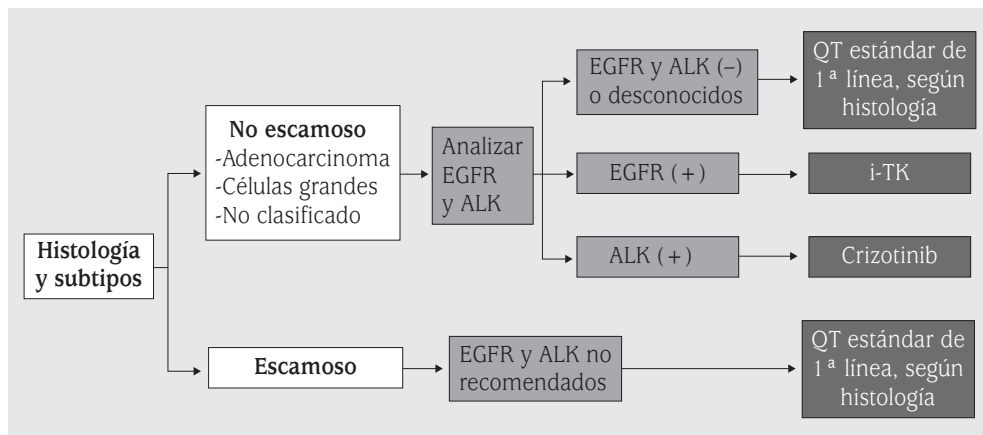


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en pacientes con CPNCP avanzado.

en los diferentes subtipos de esta estirpe. Este aspecto resulta importante por su relación con una mayor incidencia de alteraciones moleculares según el subtipo y un mejor pronóstico y respuesta ante los nuevos tratamientos^(31,32). La utilización de la IHQ resulta fundamental para establecer un diagnóstico exacto, especialmente en los casos en que solo disponemos de una cantidad escasa de material y en los tumores pobremente diferenciados. Entre los objetivos de las técnicas de IHQ estará distinguir el adenocarcinoma primario pulmonar de las variantes escamoso o carcinoma de células grandes, diferenciar el adenocarcinoma pulmonar primario del metastásico, no confundir al adenocarcinoma pulmonar con el mesotelioma y detectar la posible existencia de diferenciación neuroendocrina en las muestras analizadas. La pareja de anticuerpos más aceptada es TTF-1 y p63, que puede complementarse con la citoqueratina 5/6 o la napsina. Se recomienda en muestras pequeñas (p. ej., biopsia bronquial) realizar el diagnóstico con la primera sección histológica, para aplicar técnicas imprescindibles de IHQ, y reservar el resto de material para estudios moleculares⁽³³⁾.

Aunque la mutación más frecuente en adenocarcinomas se da en el KRAS, por su transcendencia clínica merecen especial atención las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y en los reorde-

namientos de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Mutaciones del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Quizás el ejemplo más evidente de la aplicación de marcadores biomoleculares como dianas terapéuticas y el hallazgo más relevante en el tratamiento del CPNCP en los últimos años ha sido la determinación de la mutación en el EGFR y su respuesta a los fármacos inhibidores de la tirosín cinasa (i-TK). El EGFR es un receptor de membrana de la familia ERBB con actividad tirosín cinasa. Se trata de una glicoproteína formada por varias porciones, un dominio extracelular aminoterminal, una porción transmembrana de hélice hidrófoba, una porción citoplasmática que contiene el dominio tirosín cinasa y una parte terminal carboxilica con residuos de tirosina y elementos reguladores del receptor. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y está codificado por 28 exones. La unión de ligandos al receptor aminoterminal extracelular activa la porción tirosín cinasa intracitoplasmática de la molécula y origina la autofosforilación de ambos dominios del receptor. La activación de la porción tirosín cinasa del EGFR desencadena una cascada de señales intracelulares que dan lugar a cambios en la división celular, apoptosis y estructura del citoesqueleto.

El EGFR está expresado en todas las células epiteliales y muchas células mesenquimales normales, tiene un amplio rango de funciones dependiendo del origen del tejido y de su estado de diferenciación. Además de su papel en las células normales, la disregulación en la señalización del EGFR se ha implicado en la patogénesis de muchos tumores⁽³⁴⁾. La vía EGFR puede estar aberrantemente activada por un aumento de la expresión del receptor, por incremento del número de copias o por la presencia de mutaciones en determinados exones del receptor. El EGFR mutado activará, preferentemente, la vía de señalización Pi3K-AKT, que es una vía antiapoptótica. Los receptores mutados, además, aumentan la afinidad por el ATP, amplifican la señal oncogénica (actuarían como un oncogen dominante) y mantienen el receptor en la superficie celular, en lugar de ser degradado intracelularmente tras su activación⁽³⁵⁻³⁷⁾. Al administrar i-TK, esta sobreactivación se interrumpe y se favorece la muerte celular.

Aunque se han utilizado técnicas de hibridación *in situ* por inmunofluorescencia (FISH) para determinar el número de copias del gen y de IHQ para conocer su nivel de expresión, son las técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el método elegido para conocer el estado mutacional del EGFR. Se han utilizado varios métodos de PCR para determinar las mutaciones del EGFR, pero son la secuenciación directa y la PCR en tiempo real los más utilizados. Habitualmente se estudia la situación de los exones 18 a 21 pero, cuando la cantidad o calidad del material sea escasa, se evaluarán de forma preferente los exones 19 y 21. Aunque no existe un consenso de cuándo realizar los estudios (antes del tratamiento, tras la progresión) y de qué zonas o lesiones (tumor primario, metástasis o ambos), parece que los últimos hallazgos sobre cambios mutacionales durante la evolución de la enfermedad aconsejan realizarlas al menos al inicio del tratamiento y tras la progresión del tumor.

La identificación de mutaciones somáticas en el dominio tirosín cinasa del EGFR se ha

asociado a elevadas tasas de respuestas a los i-TK. Las mutaciones asociadas a esta respuesta son la delección en el exón 19 (Edel19, LREA), que se aprecia en el 45% de los casos, y la mutación en el exón 21 (L858R), 40% de los casos. Otras mutaciones encontradas, menos frecuentes, son una segunda mutación en el exón 21 (L816Q), otra en el exón 18 (G719X), estas últimas sin clara relación con respuesta a los i-TK y, finalmente, la mutación en el exón 20 (T790X), que se asocia a resistencia primaria a los i-TK y se ha descrito en el 50% de los pacientes con progresión de enfermedad^(38,39), lo que hace fundamental su detección en el caso de progresión tumoral. Las mutaciones se detectaron a su inicio en un perfil clínico determinado de paciente (mujer, no fumadora, asiática e histología adenocarcinoma), no obstante la identificación de este perfil como único dato para establecer el tratamiento, no resulta suficiente para iniciarlo y es preciso conocer previamente los datos concretos del estado mutacional del EGFR. Se han descrito prevalencias del 50% en pacientes asiáticos⁽⁴⁰⁾, suele ser de un 10% en pacientes caucásicos y en población de nuestro entorno se ha descrito en el 16,6%⁽⁴¹⁾. En este estudio se detectó en un 30% en mujeres frente a 8,2% en varones, un 38% en no fumadores frente a 9,5% en fumadores y en un 17% en los adenocarcinomas, que era del 23% en la variante bronquioloalveolar y 11,5% de los carcinomas de células grandes. Esto ha llevado a aconsejar su determinación rutinaria en los pacientes con histología no escamosa y en pacientes no fumadores, independientemente de la histología⁽³³⁾ (Fig. 3).

No está claro si la presencia de mutaciones (LREA o L858R) tienen significado pronóstico, los datos publicados de algunos estudios no mostraron clara asociación entre la presencia de mutaciones y una mayor supervivencia⁽⁴²⁾, aunque en estudios retrospectivos de pacientes tratados en primera línea con i-TK se observó mejoría significativa en la supervivencia media cuando presentaban mutaciones EGFR⁽⁴³⁾. A nivel predictivo, la eficacia del tratamiento con i-TK en pacientes de CPNCP portadores

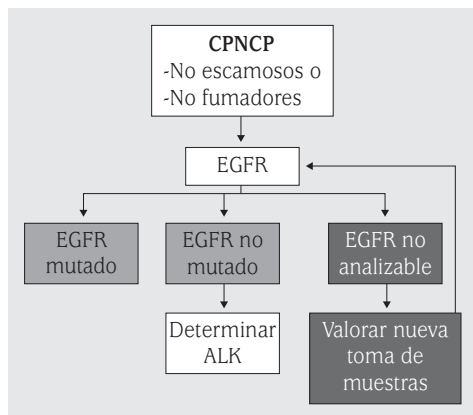


FIGURA 3. Algoritmo de diagnóstico molecular en pacientes con CPNCP avanzado.

de mutaciones activadoras se basa en resultados de ensayos clínicos fase III con gefitinib y erlotinib frente a tratamiento estándar de QT.

El estudio IPASS se diseñó para valorar la no inferioridad del i-TK gefitinib frente a QT estándar basada en un díplete de platino (carboplatino-paclitaxel) en la SLP en 1.217 pacientes seleccionados por criterios clínicos y previamente no tratados⁽⁴⁴⁾. El estudio demostró la no inferioridad de gefitinib (SLP 5,7 vs 5,8 meses para QT). Cuando retrospectivamente se analizó la SLP en función del estado mutacional en 437 pacientes con muestra disponible para determinaciones moleculares del EGFR, se demostró la superioridad de gefitinib para SLP (HR = 0,48; $p < 0,0001$) y para la tasa de respuestas (71,2 vs 47,3%; $p = 0,0001$). La relación, como factor predictivo, entre la presencia de mutaciones EGFR y la respuesta al tratamiento fue claramente significativa (prueba de interacción, $p < 0,001$). En los pacientes con ausencia de mutación, por el contrario, la QT estándar fue significativamente más eficaz (HR = 2,85; $p < 0,001$). Parámetros como tolerancia a la medicación y calidad de vida también fueron mejores en la rama de gefitinib.

Posteriormente, otros ensayos realizados en población asiática, utilizando gefitinib o erlotinib, han corroborado estos hallazgos frente a QT basada en diferentes díletes de platinos⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. El estudio EURTAC, liderado

por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, realizado en población caucásica⁽⁴⁹⁾, compara erlotinib frente a QT basada en platino en pacientes con CPNCP con mutación positiva y también ha mostrado una mejor SLP con i-TK (mediana 9,4 vs 5,2 meses; HR = 0,42; $p < 0,0001$) con mejor tasa de respuestas y tolerabilidad. En otros estudios con diferentes poblaciones, las tasas de respuesta a i-TK de los pacientes con mutación positiva oscila entre un 53 y 90%⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Por tanto, la determinación de mutaciones activadoras de EGFR es un factor determinante para una selección exacta de tratamientos específicos en pacientes con CPNCP, ante la marcada asociación predictiva entre la presencia de estas mutaciones y la respuesta terapéutica a los i-TK.

Esto ha llevado a indicar en las guías terapéuticas, tanto nacionales como internacionales, la determinación de mutaciones de EGFR de forma rutinaria en los pacientes con histología no escamosa y en pacientes no fumadores y a incluir en primera línea de tratamiento a los fármacos i-TK en los pacientes con mutación positiva^(28,52-55) (Fig. 2).

Translocación EML4-ALK

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosín cinasa de la insulina con una función no del todo clara. Se identificó inicialmente como parte de una translocación asociada al linfoma anaplásico y otros linfomas no Hodgkin⁽⁵⁶⁾. Se trata de una proteína transmembrana con un dominio aminoterminal extracelular, un dominio intracelular para la unión del receptor de insulina y otro dominio carboxílico intracelular. La EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) es una proteína citoplasmática que participa en la formación de microtúbulos.

El reordenamiento EML4-ALK se ha identificado recientemente en un grupo de pacientes con CPNCP en los que los inhibidores de la ALK son una importante y novedosa estrategia terapéutica. Descrito en 2007 cuando se encontró una pequeña inversión en el brazo corto de cromosoma 2, que daba lugar a una

proteína quimérica con actividad tirosín cinasa y oncogénica tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta proteína combina una parte de EML4, exones 1-13, con el dominio intracelular de ALK, exones 20-29⁽⁵⁷⁾. Posteriormente se ha observado que ALK puede reordenarse no solo con EML4 sino también con otros genes como c-MET (*hepatocyte growth factor receptor*), TGF-11 y KIF5B⁽⁵⁸⁾.

Las alteraciones de ALK se pueden detectar por FISH, IHQ o PCR (transcripción inversa), siendo la FISH el procedimiento actualmente de referencia. Esta alteración se ha descrito en un 2-7% de los adenocarcinomas, aunque estudios mutacionales han llegado a encontrarla en un 13% de los pacientes estudiados⁽⁵⁹⁾. De forma similar a las mutaciones EGFR, los pacientes presentaban un perfil clínico característico. Eran algo más jóvenes que los casos de mutación EGFR, con cierto predominio en varones, no fumadores o escasamente fumadores (IPA < 10) y con histología de adenocarcinomas con producción de mucina intracelular. Estos pacientes no presentaban diferencias en la tasa de respuestas a QT estándar, se mostraban resistentes a los i-TK clásicos y la presencia de esta alteración era excluyente con las mutaciones EGFR o KRAS.

Crizotinib es un inhibidor dual de tirosín cinasa de la ALK y del receptor MET, recientemente aprobado por la FDA para pacientes con CPNCP avanzado y translocación ALK positiva. En un estudio de 1.500 pacientes se encontraron 83 casos con translocación EML4-ALK⁽⁶⁰⁾, que ya habían sido previamente tratados con QT y en los que se obtenían unos resultados muy esperanzadores, con una tasa de respuestas del 57% (46 respuestas parciales y una respuesta completa), con un 33% de estabilización de enfermedad y al tiempo de corte del estudio el 77% de los pacientes seguían en tratamiento con un incremento en la SLP en el 72% de los pacientes y una mediana de supervivencia no alcanzada al cierre del estudio. Los pacientes recibían crizotinib 250 mg oral cada 12 horas en ciclos de 20 días con una duración media de los tratamientos de 6,4 meses. Esto

ha llevado a la FDA a aprobar recientemente el fármaco para el tratamiento de los casos de CPNCP con translocación ALK positiva y a incluir su determinación previa a los tratamientos de primera línea en recientes guías y consensos⁽²⁸⁾ (Fig. 2), aunque actualmente existen ensayos clínicos pendientes de finalización comparando crizotinib y quimioterapia en distintas líneas de tratamiento.

Otros biomarcadores

Existen otros biomarcadores actualmente en diferentes fases de estudio y solo con datos preliminares pendientes de confirmación y valoración sobre su utilidad y eficacia, que hace que su determinación rutinaria no esté todavía indicada.

- **KRAS.** La mutación KRAS se produce en los codones 12 y 13 y es la alteración más frecuentemente detectada en las vías de señalización del EGFR, se trata de una proteína implicada en la unión del GTP al receptor de señalización del EGFR. El KRAS mutado conforma una proteína muy activa capaz de transformar las células en inmortales, promueve la proliferación celular y la supervivencia de la célula⁽⁶¹⁾. Es una mutación excluyente con la mutación EGFR y ambas resultan clave en la patogénesis de un gran número de adenocarcinomas. Presenta prevalencias entre el 10 y 30% en los CPNCP, con datos de un 26% en poblaciones de carcinomas de células grandes y adenocarcinomas y sexo femenino y está aparentemente asociado a la presencia de tabaquismo activo y resistencia a i-TK. A principio de los noventa ya se conocía su valor pronóstico negativo en pacientes resecaados^(62,63) con adenocarcinomas donde se observaba una peor SLP y supervivencia global si los paciente mostraban en la pieza quirúrgica presencia de mutación KRAS positiva frente a los que no la presentaban. Estos datos no se han comprobado en estudios recientes, en un trabajo sobre 482 pacientes resecaados con estadios iniciales I-b, II-a y II-b, que recibieron terapia adyu-

vante basada en cisplatino y vinorelbina *versus* observación⁽⁶⁴⁾ la presencia de mutación KRAS no mostró valor pronóstico para la supervivencia, tanto en un análisis univariante como multivariante, ni valor predictivo para la respuesta a QT. Solo la ausencia de mutación en KRAS presentaba un valor predictivo de mejor respuesta a QT adyuvante. Donde sí ha mostrado un importante valor predictivo es en la ausencia de respuesta a i-TK en pacientes portadores de adenocarcinoma o BAC, tratados en primera línea con erlotinib, donde se observó una tasa de respuesta del 0 frente al 32 % si se trataban de pacientes con KRAS mutado o nativo, respectivamente⁽⁵⁰⁾.

- **Amplificación de MET.** MET es el gen que codifica para el receptor de crecimiento hepatocitario, se ha identificado tanto en adenocarcinomas como en carcinomas escamosos, es independiente de la presencia de KRAS y EGFR y actualmente están en investigación anticuerpos monoclonales e i-TK con actividad frente a esta molécula.
- **Mutación Her-2.** Se trata del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico. Es excluyente con mutaciones KRAS y EGFR, los pacientes suelen presentar un perfil clínico similar a la mutación EGFR y parece más sensible a i-TK duales, tipo lapatinib, y no a i-TK exclusivos de EGFR.
- **Mutación de BRAF.** Suele darse en pacientes fumadores o exfumadores y actualmente están en desarrollo inhibidores específicos.

CONCLUSIONES

Una adecuada selección del tratamiento en los pacientes con CPNCP comenzará por un completo y exacto diagnóstico histológico y la determinación de aquellos marcadores moleculares que han demostrado utilidad en la elección de terapias específicas y dirigidas. La determinación de mutaciones EGFR y translocaciones en la ALK son las únicas las alteraciones moleculares indicadas actualmente para su determinación rutinaria. Los casos subsidiarios de estas determinaciones serán

los que presenten histología no escamosa y los pacientes no fumadores, independientemente de la histología. En la figura 3 se muestra un algoritmo de diagnóstico molecular aconsejado para la realización sistematizada de los 2 biomarcadores que, hasta ahora, han mostrado utilidad en el tratamiento de los pacientes con CPNCP avanzado. Deberían realizarse antes del inicio del tratamiento y se aconseja también ante la progresión de la enfermedad.

En los pacientes con CPNCP con mutación EGFR y translocación ALK negativas, la selección del tratamiento de QT, basado en dobles de platino se realiza, inicialmente, en función a la histología, escamosa *versus* estirpes no escamosas. Por ello, resulta de vital importancia conseguir suficiente y adecuado material para técnicas de IHQ, que nos ayude a evitar diagnósticos morfológicos inespecíficos o poco concretos, así como en la posterior realización rutinaria de técnicas más complejas, FISH y PCR, para análisis moleculares contrastados. Resulta cada vez más aconsejable la preservación de material histológico en fresco para determinaciones de futuras dianas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel TM. Paul Ehrlich and the origins of chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 113-4.
2. Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981; 304: 453-9.
3. Skipper HE, Schabel FM Jr, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1964; 35: 1-111.
4. Chu E DV. Principles of medical oncology. En: Devita VT HS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 295-306.
5. García Mata J, et al. Quimioterapia antineoplásica. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch R, eds. *Principios del tratamiento oncológico.* Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 219-59.
6. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M, Sacristán A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001990.

7. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, Bottomley R, Lehane D, Rivkin SE, et al. Small-cell carcinoma of the lung: combine chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. *Ann Intern Med.* 1978; 88: 194-9.
8. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. Vp-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 1471-7.
9. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer.* 2000; 83: 8-15.
10. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000; 30: 23-36.
11. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, Del Gaizo F et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *The Oncologist.* 2005; 10: 399-411.
12. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF 3rd, Johnson DH. Topotecan vs observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593; a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 2114-22.
13. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, Ansari R, Jung SH, Lane K, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol.* 2002; 13: 95-102.
14. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 658-67.
15. 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.
16. 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. *Lug Cancer.* 2006; 51: 335-45.
17. 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: 3860-7.
18. 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 Engl J Med.* 2002; 346: 92-8.
19. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4285-91.
20. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1335-43.
21. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3210-8.
22. 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.
23. 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.
24. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. 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.
25. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3722-30.
26. 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; 22:1589-1597.
27. 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.
 28. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2012. NCCN.org. (www.nccn.com).
 29. Edg SB, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
 30. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005; 40 (2): 90-7.
 31. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6 (2): 244-85.
 32. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011; 6 (9): 1496-504.
 33. Gómez JJ, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol.* 2012. doi:10.1016/j.patol.2011.11.002.
 34. Baselga J. New technologies in epidermal growth factor receptor-targeted cancer therapy. *Signal.* 2000; 1: 12-21.
 35. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305: 1163-7.
 36. Arteaga CL. EGFR receptor mutations in lung cancer: from humans to mice and maybe back to humans. *Cancer Cell.* 2006; 9: 421-3.
 37. Hendriks BS, Griffiths GJ, Benson R, Kenyon D, Lazzara M, Swinton J, et al. Decreased internalisation of erbB1 mutants in lung cancer is linked with a mechanism conferring sensitivity to gefitinib. *Syst Biol (Stevenage).* 2006; 153: 457-66.
 38. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005; 2: e73.
 39. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, Takenoyama M, Hanagiri T, Sugio K, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer.* 2010; 68: 198-203.
 40. Hirsch FR, Bunn PA Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 432-3.
 41. Rosell R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958-67.
 42. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer. Molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 133-44.
 43. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5900-9.
 44. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361: 947-57.
 45. Lee JS, Park K, Kim S-W, et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* 2009; 4 (Suppl 1): PRS4.
 46. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121-8.
 47. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2380-8.

48. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735-42.
49. Rosell R, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial [abstract]. En: ASCO Annual Meeting; 2011. p. 7503.
50. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J. Clin Oncol.* 2008; 26: 1472-8.
51. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2442-9.
52. 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.
53. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R; Panel Members. Metastatic nonsmall-cell lung cancer: Consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol.* 2011; 22: 1507-19.
54. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Epidermal growth factor receptor (EGFR). Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2121-7.
55. Trigo Pérez JM, Garrido López P, Felip Font E, Isla Casado D; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: An updated edition. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12: 735-41.
56. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene ALK. To a nucleolar protein gene, NPM, in nonHodgkin's lymphoma. *Science.* 1994; 263: 1281-4.
57. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small lung cancer. *Nature.* 2007; 448: 561-6.
58. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008; 68: 3077-80.
59. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4247-53.
60. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1693-703.
61. Gregory JR, Jenifer M, William P. KRAS Mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 201-5.
62. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1990; 323: 561-5.
63. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, Mulshine JL, Phelps R, Viallet J, et al. Ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 1991; 51: 4999-5002.
64. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5240-7.