

## CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: QUIMIOTERAPIA Y OTROS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Laura Rodríguez-Lajusticia, María Laura Villalobos, Beatriz García-Paredes, Javier Puente Vázquez, Sara López-Tarruella, Pedro Pérez Segura, Eduardo Díaz-Rubio

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

### Resumen

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en la actualidad en los países industrializados y la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Entre el 75-80% pertenecen a la variedad histológica de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Aproximadamente un tercio de estos debutan con enfermedad localmente avanzada (Estadio III de la clasificación TNM).

Aunque la cirugía es el tratamiento de elección, aproximadamente un tercio de los mismos no tendrá una supervivencia mayor de 5 años, incluso en estadios I, debido a la existencia de recaídas y metástasis a distancia. Los ensayos de quimioterapia neoadyuvante han investigado el impacto del tratamiento en la supervivencia libre de enfermedad y global y los de tratamiento adyuvante se han diseñado con el objetivo de eliminar micrometástasis ocultas y de esta forma mejorar la supervivencia. En la enfermedad avanzada, los objetivos principales son el control sintomático y la mejoría o mantenimiento de la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta en todo momento la posible toxicidad añadida que conlleva la quimioterapia.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón no microcítico, quimioterapia, paliación de síntomas, supervivencia en cáncer.

### Abstract

Lung cancer is the most frequent neoplasia in industrialized countries and the leading cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 75-80% of lung carcinomas. Approximately one-third of these patients are diagnosed of locally advanced disease (Stage III of TNM staging system).

Although surgery is the optimal treatment strategy, even in patients with stage I disease, approximately one third of them will die within 5 years, due to relapses and distant metastases. Several studies have explored the impact of neo-adjvant chemotherapy in free disease survival and overall survival and adjuvant chemotherapy trials have been conducted to eliminate occult micrometastases and improve overall survival. In advanced disease, primary goals of therapy are palliation of symptoms as well as improvements in quality of life without high treatment-related toxicity.

**Key words:** Non-small-cell lung cancer, chemotherapy, palliation of symptoms, cancer survival.

---

### Correspondencia:

Pedro Pérez Segura  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.  
C/ Profesor Martín Lagos, s/n 28040  
E-mail: [perezsegura@yahoo.com](mailto:perezsegura@yahoo.com)

Tabla 1. **Clasificación TNM del CPNPC**

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>			
Tx: Presencia de células malignas en la citología de esputo o en el lavado bronquial pero no se visualiza el tumor primario mediante técnicas de imagen o por broncoscopio			
T0: No hay evidencia de tumor primario			
Tis: Carcinoma in situ			
T1: Tumor menor o igual a 3 cm de diámetro máximo, rodeado de pulmón o pleura visceral sana, sin invasión del bronquio principal. El infrecuente tumor bronquial superficial, de cualquier tamaño, cuya invasión se limita a pared bronquial aunque invada el bronquio principal es considerado T1			
T2: Tumor mayor de 3 cm de diámetro máximo, o de cualquier tamaño que invade pleura visceral, o que produce atelectasia o neumonitis hasta el hilio sin afectar a todo el pulmón, o que invade el bronquio principal hasta una distancia mayor o igual a 2 cm de la carina traqueal			
T3: Tumor de cualquier tamaño que invade directamente la pared torácica, o el diafragma, o la pleura mediastínica, o el pericardio parietal, o el bronquio principal a una distancia menor a 2 cm de la carina traqueal sin afectarla, o produce atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón			
T4: Tumor de cualquier tamaño que invade mediastino, o corazón, o grandes vasos, o carina traqueal, o tráquea, o esófago, o que se acompaña de nódulos pulmonares metastáticos en el mismo lóbulo, o que produce derrame pleural maligno (la mayoría de los derrames pleurales asociados al cáncer de pulmón son neoplásicos; sin embargo, en ocasiones la citología repetida es negativa y el líquido no es exudado ni serohemático; en estos casos, si el juicio clínico descarta su origen neoplásico, el derrame pleural no debe utilizarse como criterio para clasificar el tumor primario como T4).			
<b>AFECTACIÓN GANGLIONAR REGIONAL</b>			
Nx: No se pueden evaluar los ganglios regionales			
N0: No hay afectación neoplásica			
N1: Afectación neoplásica de los ganglios intrapulmonares y/o peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluida la invasión directa por el tumor			
N2: Afectación neoplásica de los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales			
N3: Afectación neoplásica de los ganglios hiliares y/o mediastínicos contralaterales y/o de los ganglios escalénicos y/o supraclaviculares ipsi y/o contralaterales.			
NOTA: La clasificación patológica N0 (pN0) a nivel hilar y mediastínico requiere el examen normal de 6 o más ganglios.			
<b>AFECTACIÓN METASTÁSICA</b>			
Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia			
M0: No hay metástasis			
M1: Hay metástasis (incluidos los nódulos metastáticos intrapulmonares en un lóbulo distinto de la localización del tumor primario)			
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>CARCINOMA OCULTO</b>	Tx	N0	M0
<b>ESTADIO 0</b>	Tis	N0	M0
<b>ESTADIO IA</b>	T1	N0	M0
<b>ESTADIO IB</b>	T2	N0	M0
<b>ESTADIO IIA</b>	T1	N1	M0
<b>ESTADIO IIB</b>	T2 T3	N1 N0	M0 M0
<b>ESTADIO IIIA</b>	T1 T2 T3 T3	N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en la actualidad en los países industrializados, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en el varón. Su incidencia continúa aumentando progresivamente, y su tratamiento, pese al esfuerzo investigador en los últimos años continúa siendo poco efectivo en la mayor parte de los casos, situándose a la tasa de supervivencia global relativa a los cinco años en torno al 10%.

Entre el 75-80% pertenecen a la variedad histológica del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). El tratamiento de este grupo depende del estadio según la Clasificación TNM (Tabla 1).

### NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Aproximadamente un tercio de los pacientes con CPNM debutan con enfermedad localmente avanzada (Estadio III de la clasificación TNM), que engloba un grupo muy heterogéneo de tumores que se manifiestan con afectación ganglionar mediastínica, invasión de estructuras extrapulmonares adyacentes o la presencia de derrame pleural o pericárdico. El abordaje terapéutico óptimo de la enfermedad localmente avanzada no está claramente definido, y muchos aspectos del mismo son controvertidos. En estos pacientes, el tratamiento quirúrgico exclusivo obtiene malos resultados, con una alta tasa tanto de recidiva local como a distancia. Por ello, actualmente se sabe que todos los grupos se benefician de un manejo multidisciplinario que incluye quimioterapia y tratamiento local (cirugía y/o radioterapia).

Tradicionalmente se ha asociado el estadio IIIA con un manejo de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía, y el estadio IIIB con un manejo de quimioterapia y radioterapia, bien secuencial o concurrente. Sin embargo estos

límites son imprecisos, existiendo datos que avalan el papel de la cirugía en subgrupos de pacientes con estadio IIIB (sobre todo en pacientes T4N0-1), en los que parece aportar un beneficio en la supervivencia respecto de la asociación de quimioterapia y radioterapia, con tasas de reseabilidad y supervivencia tras quimioterapia y/o radioterapia de inducción equiparables al estadio IIIA. Así mismo, es importante el papel de la quimioradioterapia concurrente previa a la cirugía en el estadio IIIA.

La publicación en los años 90 de dos estudios fase III que comparaban cirugía frente a quimioterapia seguida de cirugía en pacientes con estadio III reseable, supuso un cambio en la práctica asistencial al demostrar un beneficio en la supervivencia en los pacientes que recibían un tratamiento combinado. La quimioterapia neoadyuvante o de inducción previa a la cirugía ofrece unas ventajas teóricas sobre la quimioterapia adyuvante, como valorar la respuesta tumoral in vivo, con las correspondientes implicaciones en el uso de una quimioterapia postoperatoria; el tratamiento precoz de las micrometástasis; la transformación de una lesión irresecable en abordable quirúrgicamente; una potencial reducción de la diseminación hematogena o local debido a la manipulación quirúrgica inicial, y por último, una mejor aceptación, tolerancia y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Así mismo, este tipo de tratamiento presenta una serie de probables inconvenientes, como son la potencial morbimortalidad de cualquier tratamiento de quimioterapia; la morbilidad y mortalidad quirúrgicas secundarias a los posibles trastornos funcionales o anatómicos inducidos por la quimioterapia, y la pérdida de la opción quirúrgica en aquellos pacientes que progresan durante el tratamiento citotóxico.

## Estudios fase II

Se ha estudiado ampliamente el papel del tratamiento neoadyuvante en el estadio III del CPNM. Inicialmente se desarrollaron varios estudios fase II que obtuvieron unos resultados muy similares en cuanto a tasa de respuestas radiológicas, porcentaje de resecciones quirúrgicas completas y medianas de supervivencia. Uno de estos primeros estudios se realizó en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), con 136 pacientes con CPNM estadio IIIA y enfermedad radiológica N2 que recibieron quimioterapia con cisplatino a altas dosis, mitomicina y alcaloides de la vinca, y posteriormente fueron intervenidos<sup>(1)</sup>. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 19 meses y la supervivencia a tres años para los que fueron intervenidos con resección completa fue del 41%. Otro estudio similar, que aplicaba el mismo esquema terapéutico a 35 pacientes, llevado a cabo por investigadores de Toronto, reportó un 69% de respuestas radiológicas, con un 49% de resecciones quirúrgicas y completas y una mediana de supervivencia de 19 meses<sup>(2)</sup>. Ambos estudios obtuvieron un aumento en la mediana de supervivencia y en la supervivencia a tres años cuando se comparaba con controles históricos. En otro estudio fase II llevado a cabo por el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) en una muestra de pacientes de similares características, a los que se administró dos ciclos de quimioterapia pre y postoperatoria con cisplatino y vinblastina, se obtuvo una mediana de supervivencia de 15 meses<sup>(3)</sup>.

## Estudios randomizados

En base a estos interesantes resultados se realizaron varios estudios randomizados en la década de los 90 en

pacientes con estadio IIIA. En 1992 Pass et al publicaron un pequeño estudio randomizado con 27 pacientes que fueron tratados con quimioterapia preoperatoria, obteniéndose diferencias en las cifras absolutas de supervivencia libre de enfermedad (13 vs 6 meses) y supervivencia global (29 vs 16 meses), a favor de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>(4)</sup>.

Sin embargo fueron dos estudios posteriores, publicados por Rosell y Roth, los que permitieron demostrar la gran utilidad de la quimioterapia neoadyuvante y definirla como tratamiento estándar de los estadios IIIA. Ambos estudios debieron cerrarse prematuramente debido a las diferencias de supervivencia entre los dos brazos de tratamiento. En el estudio de Rosell y del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), pacientes con enfermedad localmente avanzada se randomizaron a cirugía o tres ciclos de quimioterapia con cisplatino, mitomicina e ifosfamida seguido de cirugía<sup>(5,6)</sup>. En el estudio de Roth et al<sup>(7,8)</sup>, del M.D. Anderson, de similares características al previo, se randomizó a los pacientes a cirugía exclusiva o a tres ciclos de quimioterapia con cisplatino, etopósido y ciclofosfamida, seguido de cirugía y quimioterapia adyuvante. En ambos estudios, aunque el porcentaje de resecciones completas fue similar entre los dos brazos del estudio, tanto la mediana de supervivencia como la supervivencia a tres años fue estadísticamente superior en los pacientes que recibieron quimioterapia (Tabla 2). Ambos grupos de trabajo continuaron el seguimiento de los pacientes durante varios años (5 ó 7 años) para intentar confirmar que el beneficio del tratamiento complementario se mantenía a lo largo del tiempo.

Tabla 2. Estudios randomizados de quimioterapia neoadyuvante

Autor	Tratamiento	Nº	Respuestas (%)	Resecciones (%)	Mediana supervivencia (meses)	P
Roth et al <sup>(7,8)</sup>	Cirugía	32	-	66	14	<0,008
	CEP/Cirugía	28	35	61	21	

### Nuevos fármacos en el tratamiento neoadyuvante

Uno de los aspectos claves en los últimos años en el tratamiento preoperatorio del cáncer no microcítico de pulmón ha sido la búsqueda de combinaciones de quimioterapia más activas y con menor perfil de toxicidad. En general, se han aplicado las mismas hipótesis que en la enfermedad avanzada, con tratamientos basados en las combinaciones con cisplatino. Se han obtenido resultados alentadores, con tasas de respuestas objetivas con esquemas de dos fármacos que incluyesen cisplatino en torno al 60-70%, superando la tasa de reseccabilidad el 50% en la mayoría de las series.

En un estudio del GECP se randomizó a 83 pacientes con CPNM estadio IIIA a recibir cisplatino a dosis altas (100mg/m<sup>2</sup>) o dosis moderadas (50mg/m<sup>2</sup>) en combinación con ifosfamida y mitomicina, obteniéndose un mayor porcentaje de respuestas radiológicas con las dosis altas, aunque sin diferencias en cuanto al porcentaje de resecciones quirúrgicas completas o supervivencia<sup>(9)</sup>.

Otros fármacos se han ido incorporando al tratamiento de inducción. Así, dos estudios fase II han evaluado la eficacia de la combinación de cisplatino y gemcitabina, demostrándose un sinergismo en los estudios preclínicos.

Uno de ellos, llevado a cabo por la *European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lung Cancer Cooperative Group 08955*, utiliza cisplatino/gemcitabina de inducción seguido de cirugía o radioterapia en enfermos con estadio IIIAN2 obteniéndose, en los resultados preliminares, un 70% de respuestas radiológicas con buena tolerancia<sup>(10)</sup>. En otro estudio, Cappuzzo et al<sup>(11)</sup> observaron un 62% de respuestas radiológicas al evaluar la misma combinación en pacientes con CPNM estadios IIIA y IIIB.

En la misma línea, otro estudio multicéntrico fase II del *Swiss Group for Clinical Cancer Research* investigó el tratamiento preoperatorio con cisplatino y docetaxel seguido de cirugía en pacientes con CPNM estadio IIIAN2, obteniéndose un porcentaje de respuestas radiológicas del 66%, con remisión completa patológica en el 19% de los pacientes intervenidos. Además, aquellos que tras la inducción presentaron negativización de la afectación mediastínica (N0-1), tuvieron mayor supervivencia<sup>(12)</sup>.

Por último, el GECP ha realizado un estudio fase II con cisplatino, docetaxel y gemcitabina preoperatorio en pacientes con estadio IIIA y IIIB, cuyos resultados preliminares fueron presentados por Garrido et al en el ASLC de 2003, con un 51% de respuestas radiológicas y un 72% de resecciones completas<sup>(13)</sup>.

Tabla 3. Estudios fase II de quimioradioterapia neoadyuvante

Autor	Nº Pts.	Respuestas (%)	Resección Completa (%)	Downstaging (%)	Mediana supervivencia (meses)
Choi et al <sup>(19)</sup>	42	87	87	67	28
Albain et al <sup>(20)</sup>	75	59	85	39	13
Eberhardt et al <sup>(21)</sup>	52	62	60	49	20
Thomas et al <sup>(22)</sup>	54	69	63	-	20

### Esquemas de quimioradioterapia preoperatorios

La asociación de quimioterapia y radioterapia en el tratamiento de algunos estadios III del CPNM se fundamenta en intentar aumentar el control local y, a la vez, erradicar las micrometástasis a distancia. Esto llevaría a incrementar la supervivencia libre de enfermedad, elevar la supervivencia global y conseguir más tasa de curaciones.

Varios estudios fase II han analizado dicha combinación terapéutica, consiguiendo medianas de supervivencia de 18 a 20 meses y supervivencias a 5 años del 18 al 37%. Sin embargo, sigue siendo materia de debate si el tratamiento con radioterapia torácica debe incluirse como parte del tratamiento neoadyuvante. En este sentido, en las Guías de ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) del 2004, se presentaron los datos de un estudio fase III con 558 pacientes con estadio III, con dos ramas de tratamiento: cisplatino/etopósido seguido de cirugía y luego radioterapia vs cisplatino/etopósido seguido de carboplatino/vindesina con radioterapia fraccionada y luego cirugía. La asociación de radioterapia preoperatoria al tratamiento citostático no impacta en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global, pero sí incrementa significativamente la tasa de esofagitis severa como efecto secundario no deseado (Tabla 3).

### Quimioterapia neoadyuvante en los estadios iniciales

El número creciente de estudios sobre el tratamiento de inducción en enfermedad localmente avanzada, ha alentado a los investigadores a estudiar el papel de dicho tratamiento en los estadios iniciales del CPNM. En el estudio multicéntrico fase II del *Bimodality Lung Oncology Team* (BLOT), se estudió el papel del tratamiento neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel en pacientes con CPNM estadios IB, II y casos seleccionados de IIIA (no N2) con mediastinoscopia negativa<sup>(14)</sup>. La tasa de respuesta a la quimioterapia fue del 53%, y la tasa de supervivencia a 3 y 5 años fue de 58 y 45% respectivamente, concluyendo que el tratamiento de inducción en los estadios iniciales obtiene una alta tasa de respuestas con una morbilidad y mortalidad aceptables. Un estudio fase III (S9900) basado en estos resultados fue llevado a cabo por el *Southwest Oncology Group*, incluyendo pacientes con CPNM estadios IB, II y T3N1 a los que se randomizó a cirugía sólo o quimioterapia de inducción con carboplatino y paclitaxel seguida de cirugía<sup>(15)</sup>. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, los datos favorecían al brazo del tratamiento preoperatorio, con una mediana de supervivencia de 47 meses frente a 40 en el brazo de tratamiento quirúrgico. El estudio se cerró

precozmente al no considerarse ético mantener el brazo de cirugía sola.

En otro estudio randomizado, Depierre et al.<sup>(16)</sup> evaluaron la eficacia de la quimioterapia de inducción en pacientes con enfermedad resecable estadios I (excepto T1N0), II y IIIA. Se randomizó a los pacientes a cirugía o dos ciclos de quimioterapia (mitomicina, ifosfamida y cisplatino) seguido de cirugía, siendo la supervivencia libre de enfermedad superior en el brazo de quimioterapia preoperatoria. En un análisis exploratorio la supervivencia de los estadios I y II también fue superior en dicho brazo.

No está establecido en la actualidad si en pacientes con estadios precoces es mejor el tratamiento neoadyuvante o adyuvante. El GECP participa en un estudio, el NATCH, en el que un total de 628 pacientes con estadios I, II y T3N1 son randomizados a cirugía, tres ciclos de quimioterapia de inducción con carboplatino y paclitaxel seguidos de cirugía, o cirugía seguida de tres ciclos de tratamiento con dicho esquema. El objetivo primario del estudio es comparar la supervivencia libre de enfermedad. El estudio aún no está cerrado.

### Nuevas líneas de investigación

Tras más de dos décadas de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de distintas combinaciones de un platino y otro agente, se ha llegado a un techo terapéutico. Por ello, son necesarios nuevos enfoques en el tratamiento del CPNM. Uno sería la investigación de nuevos agentes que actúan contra determinadas dianas moleculares, realizando su acción en pasos muy específicos del proceso de proliferación y diferenciación celular. Estudios fase II analizan el papel de fármacos como erlotinib y gefitinib (inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR)

o bevacizumab (inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular) en el tratamiento de estos pacientes.

Otro sería la identificación de marcadores genéticos predictivos de quimiorresistencia que permitan definir grupos de pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con determinadas combinaciones de agentes quimioterápicos. Las vías de reparación del ADN juegan una importante función en la resistencia a la quimioterapia. El análisis de la expresión de genes que intervienen en la reparación del ADN puede ayudar a individualizar la combinación más adecuada de agentes quimioterápicos. Los genes ERCC1 (*Excisión Repair Cross-Complementing 1*), RR (*Ribonucleotide Reductase y su subunidad RRM1*) y BRCA1 (*Breast Cancer 1*) intervienen de forma crucial en las vías de reparación del ADN. En un estudio del GECP, un grupo de 55 pacientes con estadios IIB y III fueron resecados después de recibir tratamiento neoadyuvante con gemcitabina y cisplatino, realizándose posteriormente cuantificación de ARNm, de BRCA1 o RRM1 en tejido tumoral parafinado<sup>(17,18)</sup>. Aquellos pacientes con niveles más bajos de dichos genes tras el tratamiento inductor presentaban tasas significativamente mayores de supervivencia.

La individualización del tratamiento de acuerdo a la expresión de marcadores predictivos de respuesta a agentes quimioterápicos y a inhibidores moleculares de la proliferación celular podría mejorar de forma significativa el pronóstico de los pacientes con CPNM, y dar lugar a un cambio en la práctica clínica.

En conclusión, en el manejo de los pacientes con CPNM la premisa fundamental es el tratamiento multidisciplinario. Quimioterapia, radioterapia y cirugía deben combinarse para ofrecer a cada paciente la mejor opción. Sin embargo,

aún quedan numerosas cuestiones por resolver, lo que hace recomendable, siempre que se pueda, la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y, por supuesto, la valoración individual de cada uno de ellos por un comité multidisciplinar experto en cáncer de pulmón.

### ADYUVANCIA EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

La cirugía es el mejor tratamiento con intención curativa para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios precoces (I-IIIa). No obstante, a pesar de una resección completa, la mayoría de los pacientes presentarán una recaída a distancia en probable relación con la presencia de enfermedad micrometastásica. Con el objetivo de mejorar la supervivencia en estos estadios después de la cirugía, está justificado el empleo de la quimioterapia adyuvante.

#### Estudios randomizados de primera generación

Los primeros fármacos citotóxicos empleados en adyuvancia fueron los agentes alquilantes. No se observaron beneficios en supervivencia y en algunos casos los efectos fueron claramente negativos<sup>(23,24)</sup>.

A partir de 1980 comenzaron a realizarse estudios que incluían cisplatino. Los más conocidos son los llevados a cabo por el *Lung Cancer Study Group*, empleando el esquema CAP (ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 40 mg/m<sup>2</sup>, cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup>). El primer trabajo que obtuvo resultados positivos a favor de la quimioterapia es el de Holmes<sup>(25)</sup>. En este ensayo se seleccionaron pacientes con estadios II y III en los que se había llevado a cabo resección completa del tumor, y fueron randomizados a recibir cuatro ciclos de CAP vs. inmunoterapia

con BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) vs. observación. El tiempo medio hasta la recurrencia fue significativamente superior para el brazo de la quimioterapia (7 meses). También existió beneficio en supervivencia global, pero no fue estadísticamente significativo. En un estudio similar de Niiranen et al<sup>(26)</sup>, se obtuvieron resultados significativos, aunque este estudio sólo incluía pacientes en estadio I. El régimen VP (vindesina/cisplatino) fue estudiado por el grupo japonés de Ohta<sup>(27)</sup>, encontrando mayor eficacia que con CAP.

A mediados de los años 90 se realizó un meta-análisis sobre el tratamiento quimioterápico en CPNM, englobando 52 ensayos, de los cuales 14 estudios con un total de 4357 pacientes, comparaban cirugía sola con cirugía seguida de quimioterapia adyuvante<sup>(28)</sup>. Los resultados de los estudios que habían empleado agentes alquilantes demostraban un efecto negativo en la supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia. Por el contrario, los estudios sobre la eficacia de esquemas basados en cisplatino mostraban un claro aumento en la supervivencia, justificando la realización de nuevos ensayos con pautas basadas en cisplatino.

#### Estudios randomizados recientes

El estudio INT-0115<sup>(29)</sup> fue diseñado para determinar los beneficios obtenidos añadiendo quimioterapia con cisplatino-etopósido (cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> día 1, etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3, cada 28 días, 4 ciclos) a la radioterapia administrada después de la cirugía en CNMP. Los resultados no mostraron ventajas para el tratamiento combinando ni en tiempo a la recurrencia ni en supervivencia, presentando además una mayor incidencia de efectos adversos. La ausencia de beneficio podría estar en

relación con el esquema de tratamiento empleado.

En Italia se llevó a cabo el estudio ALPI (*Adjuvant Lung Project Italy*)<sup>(30)</sup> comparando tres ciclos de MVP (mitomicina C 8 mg/m<sup>2</sup> día 1, vindesina 3 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1, cada 21 días) frente a observación, seguido o no de radioterapia según el criterio del centro. No se observaron diferencias en términos de supervivencia global ni de supervivencia libre de progresión. La ausencia de beneficio podría estar en relación con el tamaño de la muestra, la inclusión de pacientes en estadio IA (en los que la tasa de recaídas es muy baja sin tratamiento) y con el esquema de tratamiento utilizado que es demasiado tóxico (sólo el 70% de los pacientes completó los tres ciclos y un 48% presentó toxicidad grados 3-4) y considerado actualmente de actividad inferior al estándar.

El *European Big Lung Trial* (BLT)<sup>(31,32)</sup> investigó el papel de los regímenes basados en cisplatino, sin obtener resultados positivos en adyuvancia. Pero los datos de este estudio no son definitivos, ya que incluyó una población muy heterogénea: pacientes en cualquier estadio tumoral, que podían recibir como primer tratamiento cirugía, radioterapia o tratamiento de soporte, y en los que el cumplimiento del tratamiento fue menor del 65%.

En el estudio IALT (*International Adjuvant Lung Cancer*)<sup>(33)</sup> se randomizó a pacientes con estadios I-IIIa tras cirugía completa, a recibir 3-4 ciclos de quimioterapia con un esquema que incluyera cisplatino (80-120 mg/m<sup>2</sup>) junto con etopósido o un alcaloide de la vinca (vindesina, vinblastina o vinorelbina) frente a observación, dejando a criterio del investigador la administración posterior de radioterapia. Con una aceptable tolerancia al tratamiento, se obtuvieron

diferencias estadísticamente significativas a favor de la rama de quimioterapia adyuvante tanto en relación con la supervivencia global, como con la supervivencia libre de progresión.

En Japón se han realizado varios estudios sobre adyuvancia en CPNM con UFT vs. observación, que fueron analizados en un metanálisis en ASCO 2004<sup>(34,35)</sup>, confirmando una diferencia significativamente estadística en la supervivencia de los pacientes que recibían UFT, excepto en los T1 en los que no se encontraron diferencias. No obstante, es difícil extrapolar las experiencias japonesas con UFT a nuestro medio, en especial tras demostrarse que las diferencias biológicas y genéticas condicionan la respuesta a los tratamientos quimioterápicos. No existen estudios randomizados que comparen la eficacia de UFT con esquemas basados en cisplatino.

Basándose en los resultados de los estudios en CPNM avanzado y metastásico, los siguientes ensayos clínicos diseñados trataron de buscar asociaciones de cisplatino con taxanos o vinorelbina.

El *Cancer And Leucemia Group B* (CALGB)<sup>(36)</sup> realizó un estudio en pacientes estadio IB después de resección completa del tumor, con carboplatino (AUC 6) – paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) por cuatro ciclos cada 21 días frente a observación, encontrándose un claro incremento en la supervivencia y en el intervalo libre de enfermedad, en ambos casos estadísticamente significativo, a favor de la rama de quimioterapia.

En el estudio NCI JBR10<sup>(37)</sup> se randomizaron pacientes en estadios IB-II (excepto T3N0) a quimioterapia con cisplatino – vinorelbina (cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> semanal) vs observación, demostrando nuevamente el beneficio del tratamiento adyuvante en estadios precoces tras resección quirúrgica completa.

La *Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)* puso en marcha dos ensayos. ANITA1<sup>(38)</sup> randomiza los pacientes en estadios IB, II ó IIIA, a recibir cuatro ciclos de cisplatino-navelbina (cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días y navelbina 30 mg/m<sup>2</sup> semanal) vs. observación, y ANITA2 para pacientes que no pueden recibir cisplatino, administrando vinorelbina sola a las mismas dosis vs. observación. A los cinco años de seguimiento existe beneficio en supervivencia, pero está restringido a los estadios II y IIIA.

Existe un nuevo metaanálisis<sup>(39)</sup> publicado en 2004 en el que se analizan 11 ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante tras la cirugía en CPNM. Demuestra un claro beneficio en la supervivencia, especialmente en aquellos esquemas que incluyen cisplatino, con un perfil de toxicidad media aceptable. Por tanto los datos más recientes llevan a considerar la quimioterapia adyuvante, en particular con cisplatino, como el nuevo estándar en pacientes con CPNM estadios IB-III A en pacientes con buen *performance status*, tras resección completa del tumor.

### Otras terapias

El futuro del tratamiento del cáncer se encuentra en las terapias biológicas y moleculares, que permitan añadir a la quimioterapia habitual tratamientos individualizados en función de las características concretas de cada tumor y de cada paciente.

En esta línea, sabemos que entre un 40-80% de los CPNM sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Son varios los estudios que investigan el bloqueo de EGFR en CPNM mediante: anticuerpos monoclonales (cetuximab, ABX-EGF), inmunoconjugados (Y10 y Ua30:2), vacuna anti-

EGF (YMB2000) y los inhibidores de la tirosín-quinasa gefitinib y erlotinib.

Todos estos tratamientos están siendo evaluados fundamentalmente en primera y sucesivas líneas de tratamiento. No obstante, existen algunos ensayos en adyuvancia, fundamentalmente en estadio IIIA<sup>(40)</sup>. Se está evaluando el efecto de cisplatino-docetaxel adyuvante seguido erlotinib como mantenimiento en estadios IB-III A (SWOG y CALGB). Además existe un ensayo fase II del *German Lung Cancer Cooperative Group* administrando gefitinib hasta la progresión tras neoadyuvancia (cisplatino-docetaxel), cirugía y radioterapia.

En cuanto a la inmunoterapia, en los años 70-80 se empleaba el BCG administrado en inyección intrapleural en estadios I. Estudios randomizados diseñados para demostrar el beneficio de BCG no mostraron resultados positivos, por lo que actualmente es una terapia en desuso. En Japón<sup>(41)</sup> se está estudiando un inmunomodulador con potencial efecto antiangiogénico, la bestatina, que ha mostrado importantes beneficios en supervivencia en pacientes T1-T2 con resección completa administrada oralmente durante 2 años. Están en marcha estudios fase III para comprobar estos hallazgos.

### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

El carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM) en estadio IV y en estadio IIIB con derrame pleural o pericárdico son considerados conjuntamente en el tratamiento de la enfermedad avanzada, dado que ambos presentan similar pronóstico. A pesar de ser considerada una enfermedad relativamente quimiorresistente, algunos esquemas de tratamiento en primera línea consiguen tasas de respuestas entre el 10-40%, aunque

la duración de la misma generalmente es menor de 6 meses y la supervivencia inferior al año.

Dado que el tratamiento en estos casos es paliativo, los objetivos principales son el control sintomático y la mejoría o mantenimiento de la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta en todo momento la posible toxicidad añadida que conlleva la quimioterapia.

### Tratamiento de primera línea

La quimioterapia es considerada actualmente el tratamiento estándar de los pacientes con CPNM avanzado, siempre y cuando tengan un *performance status* aceptable (ECOG 0-2), una adecuada reserva funcional orgánica para tolerar dicho tratamiento y no presenten metástasis o complicaciones que requieran otro tipo de intervención previa, como sería el caso de tratamiento radioterápico para metástasis cerebrales o control analgésico de metástasis óseas. A principios de los años 70, se comenzaron a estudiar distintos regímenes de quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida sin demostrarse impacto en la supervivencia respecto al mejor tratamiento de soporte (aquel tratamiento con intención paliativa que se ofrece al paciente, excluyendo la quimioterapia, pero no la radioterapia o medicación no citotóxica). Posteriormente, se demostró que los esquemas basados en dobletes de platino eran capaces de mejorar tanto supervivencia como calidad de vida en los pacientes con CPNM avanzado<sup>(42)</sup>. También puede asociarse con mejoría en el control analgésico, disminución de la pérdida de peso, de la necesidad de radioterapia paliativa, así como el rápido deterioro de la situación funcional del paciente.

En general, el tratamiento de poliquimioterapia se utiliza en pacientes con

buen *performance status* y en primeras líneas, mientras que la monoterapia se reservaría para pacientes con peor situación funcional o fracaso tras la primera línea de tratamiento.

### Tratamiento en monoterapia

Numerosos fármacos han sido utilizados en monoterapia, como vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina e incluso pemetrexed (este último aprobado en segunda línea). Se ha comparado en distintos ensayos clínicos el empleo de dos fármacos conjuntamente frente a agentes en monoterapia, demostrando una mayor tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de la poliquimioterapia, aunque la diferencia en supervivencia global (SG) no era siempre estadísticamente significativa, por lo que el uso de quimioterapia en combinación continúa siendo el tratamiento estándar en primera línea<sup>(43-48)</sup>.

### Esquemas de poliquimioterapia

En los últimos años se han publicado numerosos tipos de dobletes conteniendo cisplatino o carboplatino, combinados con vinorelbina, etopósido, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina (Tabla 4). A pesar de las posibles pequeñas diferencias entre ellos en tasa de respuestas (TR) y SG, lo más destacable es el diferente perfil de toxicidad según el esquema empleado, con una TR 20-36% y SG 8-11 meses<sup>(42)</sup>. Pero, ¿cuál de los dos derivados del platino es mejor utilizar? Los resultados de 8 estudios determinan en un metaanálisis<sup>(49)</sup> una mayor TR en los tratamientos que contienen cisplatino respecto a carboplatino, mientras que la diferencia en SG no adquiere valor estadísticamente significativo. La decisión, por tanto, del empleo de uno u otro estará basado en el perfil de toxi-

Tabla 4. **Ensayos clínicos fase III que comparan dobletes de quimioterapia con cisplatino**

Estudio	Esquema	TR (%)	SG (meses)
SWOG 9509	Cisplatino/vinorelbina	28	8
	Carboplatino/paclitaxel	25	8
ECOG 1594	Cisplatino/paclitaxel	21	7,8
	Cisplatino/gemcitabina	22	8,1
	Cisplatino/docetaxel	17	7,4
	Carboplatino/paclitaxel	17	8,1
TAX 326	Cisplatino/vinorelbina	25	10,1
	Cisplatino/docetaxel	32	11,3
	Carboplatino/docetaxel	24	9,4

TR: Tasa de respuestas; SG: Supervivencia Global

cidad, y dado que la tolerancia con carboplatino es mejor se suele utilizar éste, puesto que en estadios avanzados el tratamiento, como ya se ha mencionado anteriormente, se realiza con intención paliativa.

Existe un grupo de pacientes en quienes debido a enfermedades de base como insuficiencia renal, defectos en la audición, diabetes mellitus, neuropatía sensitiva o enfermedad coronaria, al perfil de toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico (emesis retardada, nefro y ototoxicidad, y la necesidad de pre y posthidratación intensiva), un esquema basado en platino podría suponer un riesgo inaceptable para un tratamiento que busca control sintomático y mejoría de la calidad de vida. Los esquemas sin platino más importantes evaluados en ensayos clínicos fase III (Tabla 5) demuestran pequeñas diferencias en TR respecto a esquemas con carbo o cisplatino<sup>(50-52)</sup>. Según las Guías de ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) del 2004, los dobletes sin platino son una opción aceptable en este tipo de pacientes por un perfil de toxicidad más favorable, principalmente gemcitabina + navelbina, paclitaxel o docetaxel. Esas

diferencias estadísticamente significativas en la TR (y en algunos estudios en SG en el primer año) adquirirían mayor importancia en el caso del tratamiento neo o adyuvante, donde la respuesta al tratamiento implicaría mejoría sustancial en la SG.

Debido a los resultados obtenidos en TR y SG para pacientes con CPNM avanzado en tratamiento con dos fármacos (uno de ellos, derivado del platino), se ha evaluado la posibilidad de emplear esquemas con tres fármacos, implicando una mayor toxicidad sin mejoría estadísticamente significativa de SG. Serían de uso también atractivo en el caso de neo o adyuvancia. Se han investigado también combinaciones de dos citotóxicos con gefitinib o erlotinib (dos inhibidores de la tirosín-kinasa del EGFR), sin beneficio en los estudios fase III realizados<sup>(53-56)</sup>.

En resumen, debido al gran número de estudios publicados, no existe una combinación definida como la mejor elección frente al resto en el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado. Se debería ofrecer al paciente la posibilidad de ser incluido en un ensayo clínico siempre que fuera factible para definir

Tabla 5. **Ensayos clínicos fase III que comparan dobletes de quimioterapia con y sin platino**

Autor	Esquema	TR (%)	SG (meses)
Georgoulas	Docetaxel/cisplatino	32	10
	Docetaxel/gemcitabina	31	9,5
Kosmidis	Paclitaxel/carboplatino	28	10,4
	Paclitaxel/gemcitabina	35	9,8
Gridelli	Cisplatino/gemcitabina o vinorelbina	30	8,8
	Gemcitabina/vinorelbina	25	7,4

TR: Tasa de respuestas; SG: Supervivencia Global

nuevas estrategias en esta enfermedad. Las guías ASCO recomiendan una combinación de dos fármacos para pacientes con un *performance status* adecuado. En pacientes ancianos o con situación funcional basal en el límite (ECOG 2), el tratamiento con monoterapia o dobletes sin platino también mejora el control sintomático y SG respecto al mejor tratamiento de soporte. Se podría emplear también carboplatino + paclitaxel, monitorizando cuidadosamente su toxicidad. Los pacientes con ECOG 3-4, no deberían recibir quimioterapia.

La duración óptima del tratamiento está todavía sin aclarar. En el caso de un tratamiento paliativo, se intenta que su duración sea lo más breve posible para disminuir el riesgo potencial de toxicidad. Se recomienda en las guías ASCO limitar el tratamiento de 4 a 6 ciclos, suspendiéndose en aquellos pacientes no respondedores tras el cuarto.

### Enfermedad refractaria

En el caso de pacientes que presentan progresión a la primera línea de tratamiento quimioterápico con adecuado *performance status*, se puede ofrecer una segunda línea de tratamiento en monoterapia con docetaxel (si no lo han recibido previamente) o pemetrexed

acompañado de suplementos de vitamina B12 y ácido fólico correspondientes, con similares TR y SG (9% y 8 meses respectivamente), únicamente con diferencias en el perfil de toxicidad, con una menor tasa de neutropenia grado 3-4, fiebre neutropénica y alopecia en el caso de pemetrexed<sup>(57)</sup>.

### Terapias dirigidas

Existen también terapias dirigidas contra distintos puntos de las rutas de señalización celular.

La más estudiada es la diseñada para inhibir el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tanto a nivel extracelular (en el punto de unión del ligando al receptor) como intracelular (la actividad tirosin-kinasa asociada al receptor). El EGFR está implicado en la modulación de distintos procesos celulares como proliferación, diferenciación, migración y supervivencia de las células tumorales.

En primer lugar, tenemos los anticuerpos monoclonales, que se unen al dominio extracelular del receptor impidiendo su activación. Es el caso de cetuximab, que aunque su experiencia en cáncer de pulmón es limitada, hay diferentes estudios comparando esquemas de quimioterapia con platinos y

taxanos con o sin cetuximab, con resultados favorables tanto en primera como en segunda línea<sup>(58-61)</sup>. La eficacia antitumoral implica distintos mecanismos, incluyendo la inhibición de la angiogénesis, inducción de apoptosis y actividad inmunológica. Sus efectos secundarios son rash acneiforme y diarrea, principalmente.

Por otro lado, gefitinib y erlotinib son dos inhibidores reversibles de la tirosín – kinasa del EGFR. Se administran vía oral diariamente, y sus efectos secundarios son rash acneiforme y diarrea, ambos dosis-dependiente y limitantes de dosis, sin inducir mielosupresión. Los resultados de gefitinib versus placebo en combinación con quimioterapia en primera línea en un estudio fase II, no demostró beneficio respecto a la quimioterapia sola; sin embargo se observó que, en pacientes respondedores, en la rama del inhibidor existía cierto efecto de mantenimiento de la respuesta al continuar su administración<sup>(56)</sup>. Erlotinib en monoterapia consigue un aumento de SG en pacientes tras una primera y segunda línea de tratamiento quimioterápico<sup>(62)</sup>, así como control sintomático de disnea, tos y dolor. En múltiples estudios fase II, se sugiere que pacientes mujeres, con adenocarcinoma, no fumadoras y asiáticas presentan mejor respuesta respecto al resto<sup>(42)</sup>. Mutaciones en el gen EGFR predicen la respuesta al tratamiento con erlotinib. En un estudio fase II, se administró erlotinib a dosis convencional como primera línea en pacientes con CPNM avanzado y mutación del gen del EGFR demostrada con una TR global del 90% (100% de respuesta en pacientes con deleciones en el exón 19), con resultados de supervivencia pendientes<sup>(63)</sup>.

Existen también inhibidores de la angiogénesis, destacando el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

y la interacción con su receptor con actividad tirosín-kinasa. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF. Se ha obtenido un aumento significativo, en primera línea, de la SG en 2 meses en combinación con carboplatino + taxol<sup>(64)</sup>. Fueron excluidos pacientes con metástasis cerebrales o antecedentes de hemoptisis así como pacientes con estirpe tumoral de carcinoma epidermoide por el riesgo de hemorragia masiva basándose en un estudio fase II previo<sup>(65)</sup>.

Otras dianas en estudio para terapia dirigida son el oncogén ras (mediante inhibidores de la farnesil transferasa), el gen supresor p53, la raf-kinasa (sorafenib), el tratamiento con retinoides (implicados en crecimiento y diferenciación celular), inhibidores de la COX-2 y metaloproteasas de la matriz extracelular (relacionados con angiogénesis, invasión y metástasis).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1365-74.
2. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, Blackstein ME, Goldberg ME, Waters PF et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto phase II trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:580-86.
3. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR. Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935: A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:473-85
4. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of

- neoadyudant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:992-98.
5. Rossel R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153-58.
  6. Rossel R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier-Sánchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung Cancer: definitive analysis of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14.
  7. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673-80
  8. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.
  9. Felip E, Rosell R, Alberola V, Gómez-Codina J, Maestre J, Astudillo J, et al. Preoperative high-dosis cisplatin combined with ifosfamide and mytomicin in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: Results of a Randomized Multicenter Trial. *Clin Lung Cancer* 2000; 4:287-93.
  10. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, Schramel F, Gans S, Festen J, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000; 18:2658-64.
  11. Cappuzzo F, Selvaggi G, Gregorc V, Mazzoni F, Betti M, Rita Migliorino M, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy for patients with unresectable stage IIIA-bulky N2 and stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer* 2003; 98:128-34.
  12. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1752-9.
  13. Garrido P, Rosell R, Torres A et al. Docetaxel, cisplatin and gemcitabine as neoadjuvant treatment in stage IIIAN2 and T4N0-1 NSCLC patients. Final results of SLCG phase II trial 9901. *Lung Cancer (IASLC Meeting Abstracts)* 2005 (abstr 033).
  14. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB, Kris MG, Johnson DH, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. *Bimodality Lung Oncology Team. J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:429-39.
  15. Pisters K, Vallieres E, Bunn P, Crowley J, Ginsberg R, Ellis P, et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: LBA7012.
  16. Depeirre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-53.
  17. Rosell R, Felip E, Taron M, Majo J, Menendez P, Sanchez-Ronco M, et al. Gene expression as a predictive marker of outco-

- me en stage IIB-IIIa-IIIb non-small-cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4215s-19s.
18. Taron M, Rosell R, Felip E, Mendez P, Souglakos J, Ronco MS, et al. BRCA1 mRNA expresión levels as an indicador of chemoresistance in lung cancer. *Hum mol Genet* 2004; 13:2443-9.
  19. Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, Lynch T, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):712-22.
  20. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Lonchyna V, McKenna R Jr et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIa(N2) non-small-cell lung cancer: Mature results of South-west Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880-92.
  21. Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definite surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: Mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:622-34.
  22. Thomas M, Rube C, Semik M, von Euff M, Freitag L, Macha, HN, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1185-93.
  23. Israel L, Bonnadonna G, Sylvester R and members of the EORTC Lung Cancer Group. Controlled study with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and chemoimmunotherapy in operable squamous carcinoma of the lung. En: Muggia FM, Rozenzweig M, editors. *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*. New York: Raven Press; 1979. p. 443-52.
  24. Shields, TW, Higgins, GA, Jr., Humphrey, EW, Matthews, MJ, Keehn, RJ. Prolonged intermittent adjuvant chemotherapy with CCNU and hydroxyurea after resection of carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50:1713-21.
  25. Holmes EC, for the LCSCG. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:710-5.
  26. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhonen S. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non small-cell lung cancer: A randomised study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1927-32.
  27. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, Sawamura K, Mori T, Miyazawa N, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:703-6.
  28. Non small-cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small-cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 1:899-909.
  29. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-22.
  30. Scagliotti GV, Fossati, Torni V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Adjuvant lung project Italy/European Organisation for Research Treatment of cancer/ Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant

- chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non small-cell lung cancer. *J Natl Center Inst* 2003; 95:1453-61.
31. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, Milroy R, Peake MD, Rudd RM, et al. The Big Lung Trial (BLT): Determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non small-cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:632 (abstr 2543).
  32. Waller D, Peake MD, Stephens, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, Rudd RM, Spiro SG et al. Chemotherapy for patients with non small-cell lung cancer: the surgical setting or the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:173-82.
  33. Arriagada, R, Bergman, B, Dunant, A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste JN, et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 22:350-6.
  34. Hamada C, Ohta M, Wada H, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22:1124 (abstract 7002).
  35. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, Wada H. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4999-5006.
  36. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non small-cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22:1128 (abstr 7019).
  37. Winton TL, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Cormier Y, Butts C, et al. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small-cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22:1127 (abstr 7018).
  38. Douillard, J, Rosell, R, Delena, M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:615a.
  39. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non small-cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:3860-7.
  40. Vokes E, Choy H. Targeted therapies for stage III non small-cell lung cancer: integration in the combined modality setting. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 1):S115-21.
  41. Ichinose, Y, Genka, K, Koike, T, Kato H, Watanabe Y, Mori T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:605.
  42. Camps C. CPNM: tratamiento integral de la enfermedad metastásica. *Rev Cancer* 2006; 20(Supl.1): 79-81.
  43. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of an european multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:360-7.

44. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde GPM, Mattson K, DeMarinis F, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-9.
45. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:122-30.
46. Lilenbaum R, Herndon J, List N, Disch C, Watson D, Holland J, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A CALGB randomized trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:1a (abstr 2).
47. Senderholm C. Gemcitabine compared with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:291a (abstr 1162).
48. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, et al. Preliminary analysis multicenter phase III trial compared docetaxel versus docetaxel/cisplatin in patients with inoperable advanced and metastatic non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:291a (abstr 1163).
49. 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.
50. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiafaki X, Rapti A, Veslemes. M, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized multicenter trial. *Lancet* 2001; 357:1478-84.
51. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3578-85.
52. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantedosi F, Robbiati F, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Italian GEMBIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3025-34.
53. 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.
54. 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.
55. Herbst R, Prager D, Herman R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE-A phase III trial of erlotinib HC1 (OS1-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:617(abstr 7011).
56. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, Brennscheidt U, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OS1-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:617(abstr 7010).
57. 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.
58. Robert F, Blumenschein G, Dicke K, Tseng J, Saleh MN, Needle M, et al. Phase IB/IIIA study of anti-epidermal growth factor receptor antibody, cetuximab, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients advanced stage IV non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:643(abstr).
59. Kelly K, Hanna N, Rosenberg A, Bunn PA, Needle MN, et al. A multicenter phase I/II study of anti-epidermal growth factor receptor antibody, cetuximab, in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with IV non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:644(abstr).
60. Kim E, Mauer A, Tran H, Liu D, Gladish G, Dicke K, et al. A phase II study of cetuximab, an epidermal growth factor receptor blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:642 (abstr).
61. Gartzemeier U, Rosell R, Ramlau R, Robinet G, Szczesna A, Quoix E, et al. Cetuximab (Erbix) in combination with cisplatin/vinorelbine versus cisplatin/vinorelbine alone in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:642(abstr).
62. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer following failure of first line or second line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:145.
63. Paz-Ares L, Sanchez JM, García-Velasco A, Massuti G, López-Vivanco M, Provencio, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutations in the tyrosine-kinase domain of the epidermal growth factor receptor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(abstr 7020)
64. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial - E4599. *Proc ASCO* 2005; 23:A4.
65. 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.

