

**Investigación clínica sobre el carcinoma no
microcítico de pulmón en una unidad
asistencial de la Estructura Organizativa
de Gestión Integrada (EOXI) de
A Coruña**

Guillermo Alonso-Jáudenes Curbera

TESIS DOCTORAL

2015

Director: Dr. D. Luis Miguel Antón Aparicio

Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

La Coruña, 15 de septiembre de 2015

CERTIFICO:

Que la presente tesis doctoral titulada “**Investigación clínica sobre el carcinoma no microcítico de pulmón en una unidad asistencial de la Estructura Organizativa de Gestión Integrada (EOXI) de La Coruña**” fue realizada por D. Guillermo Alonso-Jáudenes Curbera bajo mi dirección, y que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de doctor.

Dr. D. Luis Miguel Antón Aparicio

A Pilar, mi mujer.

A mis hijos: Guillermo, Almudena, Pablo, Pilar y Carmen.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Querría expresar mi agradecimiento más sincero a todos aquellos que de una manera directa o indirecta me han ayudado a concluir este proyecto. En particular a mi director de tesis doctoral, el Dr. D. Luis Miguel Antón Aparicio. Igualmente a mis compañeros de trabajo: médicos, enfermeras, auxiliares, monitores y a un sin fin más de profesionales y colaboradores. Pero querría recordar muy especialmente a cada uno de los enfermos –y por supuesto a sus familias– que he tratado a lo largo de estos años. A todos: gracias.

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasias en el mundo. La supervivencia a los cinco años es inferior al 20%. Para mejorar el pronóstico la investigación en todos los campos está en constante expansión. Pero los avances en el tratamiento se realizan mediante ensayos clínicos comparativos que precisan, por el número de pacientes necesarios y por el apremio en el tiempo de reclutamiento, de la participación de múltiples instituciones, incluso internacionales. El compromiso y la coordinación hospitalaria del investigador principal local son imprescindibles para que los ensayos clínicos alcancen sus objetivos predeterminados. La investigación clínica y la asistencia son, por tanto, inseparables. Además, la investigación clínica es un activo a nivel local para la protocolización de procesos y la incorporación de novedades. Con estos antecedentes, en la presente tesis doctoral se expondrán algunas colaboraciones del doctorando como investigador principal local a lo largo de su carrera profesional. Aunque hay un capítulo dedicado a la quimioterapia en los estadios quirúrgicos, la enfermedad avanzada ocupará un lugar preponderante. Se discutirá sobre el papel del ERCC1 como biomarcador predictivo de eficacia a los derivados del platino, acerca del tratamiento de primera línea con dobles sin derivados del platino, sobre la eficacia clínica del mantenimiento cruzado con erlotinib y sobre la segunda línea de tratamiento con pautas fraccionadas de docetaxel.

RESUMO

O cancro de pulmón é a principal causa de morte por neoplasias no mundo. A supervivencia aos cinco anos é inferior ao 20%. Para mellorar o prognóstico a investigación en todos os campos está en constante expansión. Pero os avances no tratamento realízanse mediante ensaios clínicos comparativos que precisan, polo número de pacientes necesarios e pola prema no tempo de recrutamento, da participación de múltiples institucións, mesmo internacionais. O compromiso e a coordinación hospitalaria do investigador principal local son imprescindibles para que os ensaios clínicos alcancen os seus obxectivos predeterminados. A investigación clínica e a asistencia son, por tanto, inseparables. Ademais, a investigación clínica é un activo a nivel local para a protocolización de procesos e a incorporación de novidades. Con estes antecedentes, na presente tese doutoral expoñeranse algunhas colaboracións do doutorando como investigador principal local ao longo da súa carreira profesional. Aínda que hai un capítulo dedicado á quimioterapia nos estadios cirúrxicos, a enfermidade avanzada ocupará un lugar preponderante. Discutirase sobre o papel do ERCC1 como biomarcador predictivo de eficacia aos derivados do platino, achega do tratamento de primeira liña con dobretes sen derivados do platino, sobre a eficacia clínica do mantemento cruzado con erlotinib e sobre a segunda liña de tratamento con pautas fraccionadas de docetaxel.

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of death due to cancer worldwide. The five-year survival rate is less than 20%. To improve prognosis, research in all fields is constantly expanding. However, advances in treatment are made by comparative clinical trials that require the participation of multiple institutions to achieve accrual goals and to accomplish time requirements. Commitment and hospital coordination by the local principal investigator are essential to achieve the clinical trials predetermined objectives. Clinical investigation and medical care are therefore inseparable. In addition, clinical research is valuable locally for the protocolization of processes and for the incorporation into clinical practice of recent developments. Given this background, this doctoral thesis will present some of the collaborations of the doctoral candidate as the local principal investigator throughout his career. Different topics in the treatment of non-small-cell lung cancer will be discussed: the effects of adding chemotherapy to surgery in operable stages of the disease, the role of ERCC1 as a predictive biomarker for platinum-based chemotherapy, the efficacy of non-platinum-based doublets in the first-line treatment of advanced disease, the role of switch maintenance with erlotinib and the efficacy and tolerability of second-line chemotherapy with fractionated schedules of docetaxel.

PREFACIO

La presente tesis doctoral es consecuencia de lo que puede considerarse ya una larga actividad asistencial oncológica centrada fundamentalmente en los pacientes diagnosticados de un carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP). Es el resultado de un ejercicio profesional de la medicina en la que se ha hecho un esfuerzo permanente por no circunscribirlo a los límites propios del acto médico, sino que siempre ha existido un trasfondo, un ánimo investigador que, en colaboración con otros investigadores de lugares y disciplinas diversos, permitiese profundizar en el tratamiento de esta enfermedad tantas veces devastadora.

Lo cierto es que la práctica profesional de la medicina en su doble vertiente asistencial e investigadora puede ejercitarse atendiendo a tan sólo una de ellas, sin concretarse canales definidos de comunicación entre lo que deberían ser las dos caras de una misma moneda. Pero no es menos cierto que, como ciencia orientada hacia la curación de enfermos, se hace imprescindible que los nuevos conocimientos de las disciplinas básicas, los razonamientos terapéuticos más novedosos y los rápidos avances tecnológicos encuentren receptividad en el ámbito asistencial. El médico se convierte así en el nexo de unión imprescindible entre el desarrollo científico-técnico y el enfermo; en la fuente de adquisición de conocimientos adicionales que estructurados sistemáticamente conforman la ciencia médica. Sin la implicación directa y activa del facultativo el conocimiento médico interrumpiría su continuo desarrollo, su implícita voluntad de mejora: se quebraría indefectiblemente la retroalimentación positiva inherente al circuito I+D+I. Todo ello subraya, si cabe más, el valor que le es intrínseco a la buena práctica de la medicina: el médico no sólo es el único profesional que tiene los conocimientos y la capacitación necesarias para la adecuada asistencia a los enfermos, sino que además puede y deber ser para la sociedad una fuente imprescindible de valor añadido.

Este planteamiento que sintetiza, aunque con pesos relativos distintos, asistencia médica e investigación clínica en el ámbito profesional ha sido el punto de partida que ha inspirado la presente tesis doctoral y la primera idea vertebradora sobre la que ha pivotado

su desarrollo. Un segundo eje lo ha conformado la historicidad de la investigación clínica, es decir, partiendo de los esquemas de tratamiento consolidados, de aquellos que de alguna manera dieron y dan forma a la Medicina Basada en la Evidencia (“el pasado”), se describen algunos planteamientos terapéuticos de reciente e incluso activa investigación clínica (“el presente”) que, en mayor o menor medida, han podido contribuir al cuerpo de conocimiento que fundamenta los nuevos puntos de partida del continuo histórico (“el futuro”). Por último, y en conformidad con la esencia misma de cualquier tesis doctoral, todo este conocimiento circunscrito a la modesta contribución que el doctorando haya podido realizar, en estrecha colaboración con otros investigadores, en la dialéctica propia del progreso médico.

ÍNDICE GENERAL

	<i>Pág.</i>
PREFACIO	XV
ÍNDICE GENERAL	XVII
ÍNDICE DE TABLAS	XXI
ÍNDICE DE FIGURAS	XXV
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	XXVII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Apuntes epidemiológicos, etiológicos, histológicos y moleculares del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP)	3
1.2. Estadificación	10
1.3. Enfoque general del tratamiento	15
1.4. Estadios quirúrgicos	18
1.4.1. Quimioterapia adyuvante	20
1.4.2. Quimioterapia neoadyuvante	25
1.5. Enfermedad metastásica: situaciones particulares y recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO)	29
1.6. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1	34
1.7. Enfermedad metastásica: dobles sin platino en la primera línea de tratamiento	39
	XVII

1.8.	Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado	41
1.8.1.	Mantenimiento cruzado con docetaxel	44
1.8.2.	Mantenimiento cruzado con pemetrexed	45
1.8.3.	Mantenimiento cruzado con gefitinib	47
1.8.4.	Mantenimiento cruzado con erlotinib	48
1.9.	Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel	49
1.9.1.	Segunda línea con docetaxel: pauta estándar de administración (75 mg/m ² cada tres semanas)	50
1.9.2.	Segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración	52
2.	OBJETIVOS	57
3.	PACIENTES Y MÉTODOS	61
3.1.	Grupo I. Estadios quirúrgicos: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante	63
3.2.	Grupo II. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1 .	64
3.3.	Grupo III. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento	65
3.4.	Grupo IV. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado con erlotinib	65

3.5.	Grupo V. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración	66
4.	RESULTADOS	69
4.1.	Grupo I. Estadios quirúrgicos: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante	71
4.2.	Grupo II. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1 ..	81
4.3.	Grupo III. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento	93
4.4.	Grupo IV. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado con erlotinib	101
4.5.	Grupo V. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración	115
5.	DISCUSIÓN	123
5.1.	Grupo I. Estadios quirúrgicos: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante	125
5.2.	Grupo II. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1 ..	130
5.3.	Grupo III. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento	140
5.4.	Grupo IV. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado con erlotinib	146

5.5.	Grupo V. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración	154
6.	CONCLUSIONES	159
7.	BIBLIOGRAFÍA	163
	ANEXOS	197
	Anexo I. Lista de investigadores del ensayo clínico SATURN	199
	Anexo II. Comunicación al congreso: “Joint ECCO 15 – 34 th ESMO Multidisciplinary Congress”. Berlín. 20-24 de septiembre de 2009	202
	Anexo III. Comunicación al congreso: “Joint ECCO 15 – 34 th ESMO Multidisciplinary Congress”. Berlín. 20-24 de septiembre de 2009	203

ÍNDICE DE TABLAS

	<u>Pág.</u>
Tabla 1. Distribución por histologías del CNMP en EE.UU. (NCI) y en 414 casos histológicamente documentados atendidos por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010	4
Tabla 2. Proporción de pacientes diagnosticados mediante biopsia o citología en 403 enfermos atendidos por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010. Proporción de carcinomas sin fenotipo especificado (NOS) en función de la muestra diagnóstica utilizada	9
Tabla 3. Clasificación TNM (séptima edición)	11
Tabla 4. Clasificación TNM: agrupación por estadios (séptima edición)	12
Tabla 5. Clasificación TNM (sexta edición)	13
Tabla 6. Clasificación TNM: agrupación por estadios (sexta edición)	14
Tabla 7. Idoneidad para su inclusión en ensayos clínicos, en función de algunos criterios de exclusión habituales, de 182 pacientes con un CNMP metastásico valorados por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010	17
Tabla 8. Supervivencia global (5 años) y mediana de supervivencia (meses) en función del estadio patológico en la sexta y séptima edición del TNM	18
Tabla 9. Ensayos clínicos de adyuvancia basada en cisplatino o carboplatino: número de pacientes incluidos, estadios y supervivencia global (SG)	21
Tabla 10. Meta-análisis LACE, LACE-VINORELBINA y NSCLCCG-VINORELBINA: supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en función del estadio	23

Tabla 11.	Meta-análisis de neoadyuvancia (NEO): supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE); y comparación con la adyuvancia (ADY)	27
Tabla 12.	Respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y supervivencia a un año de pacientes con un CNMP avanzado tratados con dobletes de tercera generación en cuatro grandes ensayos clínicos	30
Tabla 13.	Docetaxel (75 mg/m ²) cada tres semanas (3s) frente a docetaxel (33,3-36 mg/m ²) semanal (s): eficacia clínica	53
Tabla 14.	Docetaxel (75 mg/m ²) cada tres semanas (3s) frente a docetaxel (33,3-36 mg/m ²) semanal (s): toxicidad grado 3-4 y alopecia	54
Tabla 15.	Docetaxel (75 mg/m ²) cada tres semanas (3s) frente a docetaxel (33,3-36 mg/m ²) semanal (s): calidad de vida	54
Tabla 16.	SATURN: supervivencia libre de progresión (en semanas) de toda la población analizable y la de algunos subgrupos	102
Tabla 17.	SATURN: supervivencia global (en meses) de toda la población analizable y la de algunos subgrupos	103
Tabla 18.	Meta-análisis de adyuvancia (LACE y LACE-VINORELBINA) y de neoadyuvancia (NSCLCCG): supervivencia libre de enfermedad (SLE)	125
Tabla 19.	NATCH: causas para no iniciar la quimioterapia posoperatoria	127
Tabla 20.	Toxicidad comparativa grado 3-4 entre los esquemas que utilizan derivados del platino (CIS/CARBO) frente a los que no lo hacen; y también entre el carboplatino (CARBO) y el cisplatino (CIS)	143

Tabla 21.	Mantenimiento cruzado: objetivo principal (OP), tratamientos de inducción y tratamientos de mantenimiento, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y calidad de vida (CdV) en ocho ensayos clínicos de fase III	149
Tabla 22.	Meta-análisis acerca del mantenimiento: supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en distintos subgrupos	150
Tabla 23.	Meta-análisis de docetaxel cada tres semanas frente a docetaxel semanal: características clínicas de los pacientes	156
Tabla 24.	Meta-análisis de docetaxel cada tres semanas frente a docetaxel semanal: toxicidades grado 3-4	157

ÍNDICE DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1. Distribución por estadios de casos atendidos por el doctorando en el año 2004	15
Figura 2. Líneas de investigación clínica más habituales para estudiar el valor predictivo del ERCC1	38
Figura 3. Estrategias y fines del mantenimiento (mantenimiento de continuación y mantenimiento cruzado –o segunda línea precoz–) en relación al tratamiento estándar	42
Figura 4. IFCT0002: diseño del estudio	128

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ADN:	Ácido dexosirribonucleico
ADY:	Adyuvancia
ALK:	<i>Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase</i>
ALPI:	<i>Adjuvant Lung Project Italy</i>
ANITA:	<i>Adjuvant Navelbine International Trialist Association</i>
AQUA:	<i>Accurate Quantitative Analysis</i>
ARN:	Ácido ribonucleico
ASCO:	<i>American Society of Medical Oncology</i>
ATLAS:	<i>Avastin Tarceva Lung Adenocarcinoma Study</i>
ATP:	Adenosín trifosfato
AUC:	<i>Area under the curve</i>
BLT:	<i>Big Lung Trial</i>
BRAC1:	<i>Breast cancer 1</i>
bTubIII:	<i>Class III beta-tubulin</i>
CALGB:	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CHEST:	<i>Chemotherapy for Early Stages Trial</i>
CIE-10:	Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10
CISCA:	<i>Cisplatin versus Carboplatin (meta-analysis in advanced NSCLC)</i>
CMP:	Carcinoma microcítico de pulmón

CNMP:	Carcinoma no microcítico de pulmón
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DHFR:	Dihidrofolato reductasa
dTMP:	Deoxitimidina monofosfato
DTX:	Docetaxel
dUMP:	Deoxiuridina monofosfato
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE:	Enfermedad estable
EGF:	<i>Epidermal growth factor</i>
EGFR:	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EML4:	<i>Echinoderm microtubule-associated protein-like 4</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EOXI:	Estructura Organizativa de Gestión Integrada
ERCC1:	<i>Excision repair cross-complementation group 1</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACS:	<i>Four-Arm Cooperative Study</i>
FACT-L:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung</i>
FDA:	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
GARFT:	Glicinamida ribonucleótido formiltransferasa

GECP:	Grupo Español de Cáncer de Pulmón
GGCP:	Grupo Gallego de Cáncer de Pulmón
GGR:	<i>Global genomic repair</i>
HER:	<i>Human epidermal growth factor receptor</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IALT:	<i>International Adjuvant Lung Cancer Trial</i>
IC:	Intervalo de confianza
IFCT:	<i>Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique</i>
IHQ:	Inmunohistoquímica
ILCP:	<i>Italian Lung Cancer Project</i>
INIBIC:	Instituto de Investigación Biomédica de La Coruña
ITQ:	Inhibidor tirosina quinasa
LACE:	<i>Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation</i>
LCSS:	<i>Lung Cancer Symptom Scale questionnaire</i>
LSP:	Linfocitos de sangre periférica
MDR1:	<i>Multidrug resistance protein 1</i>
NATCH:	<i>Neoadjuvant Adjuvant Trial Chemotherapy</i>
NCI:	<i>National Cancer Institute</i>
NEO:	Neoadyuvancia
NER:	<i>Nucleotide excision repair</i>

NOS:	<i>Not otherwise specified</i>
NSCLCCG:	<i>Non-Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCI:	<i>Prophylactic cranial irradiation</i>
PCR:	<i>Polymerase chain reaction</i>
qRT-PCR:	<i>Real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RC:	Respuesta completa
RECIST:	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RP:	Respuesta parcial
RRM1:	<i>Ribonucleotide reductase M1</i>
RT-PCR:	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
PET:	Tomografía por emisión de positrones
RO:	Respuestas objetivas
SATURN:	<i>Sequential Tarceva in Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer</i>
SEAP:	Sociedad Española de Anatomía Patológica
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
SG:	Supervivencia global
SLE:	Supervivencia libre de enfermedad
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SNP:	<i>Single nucleotide polymorphism</i>

TAC:	Tomografía axial computerizada
TCR:	<i>Transcription-coupled repair</i>
TGF α :	<i>Transforming growth factor alpha</i>
TS:	Timidilato sintetasa
TTF1:	<i>Thyroid transcription factor 1</i>
TUBB3:	Tubulina- β clase III
XPD:	<i>Xeroderma pigmentosum group D</i>
XPF:	<i>Xeroderma pigmentosum group F</i>

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Apuntes epidemiológicos, etiológicos, histológicos y moleculares del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP)

El cáncer de pulmón con más de 1.200.000 decesos anuales es la principal causa de muerte por neoplasias en el mundo [1]. En España, en el año 2012, ocasionó 21.476 defunciones [2], representando la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera –por detrás de los neoplasias de mama y colon– en mujeres, con tasas crudas por 100.000 habitantes de 77,88 y 16,27 respectivamente; 46,52 cuando se consideran ambos sexos en conjunto. Ajustadas por edad a la población europea, la tasa de mortalidad para cada uno de los subgrupos referidos fue de 60,31, 11,54 y 33,53 respectivamente [2]. Estas cifras son particularmente altas. Según el Instituto de Salud Carlos III, y conforme a la versión 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), las defunciones por cáncer de pulmón sólo fueron superadas por la isquemia cardiaca (34.322 defunciones) y por la enfermedad cerebrovascular (29.403 defunciones), si bien la edad media de fallecimiento de los pacientes con cáncer de pulmón fue a los 70,21 años [2], mientras que para la isquemia cardiaca y para la enfermedad cerebrovascular fue a los 79,97 años y 83,10 años respectivamente. Es preciso recordar que en el año 2013, en España, la esperanza de vida fue de 80,0 años para los varones y de 85,6 años para las mujeres [3].

La supervivencia a largo plazo del cáncer de pulmón ha permanecido invariablemente baja durante las tres últimas décadas. Sin embargo, en EE.UU se vislumbra una mejoría que, aunque discreta, es estadísticamente significativa: la supervivencia relativa a los cinco años se ha incrementado del 13,7% al 18,5% ($p < 0,05$) del trienio 1975-1977 al período 2002-2008 [4]. Las causas que justifican este aumento son evidentemente multifactoriales, pero no cabe duda que intervinieron tantos elementos como disciplinas hay involucradas en la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, y en sus facetas de investigación básica, investigación clínica y medicina traslacional.

La principal causa etiológica del cáncer de pulmón es el consumo de tabaco: hábito prevenible que es responsable del 86% de las muertes por esta enfermedad en los países desarrollados [1]. Con respecto a los individuos que nunca han fumado, el riesgo

relativo de los fumadores a padecer cáncer de pulmón es 23 veces superior en los hombres y 13 veces superior en las mujeres [5].

Tabla 1. Distribución por histologías del CNMP en EE.UU. (NCI) y en 414 casos histológicamente documentados atendidos por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010.

HISTOLOGÍA	EE.UU.	DOCTORANDO (n=414)
Escamoso	24,4%	48,1%
Adenocarcinoma	45,9%	27,8%
Carcinoma de célula grande	3,4%	2,9%
Otras histologías	26,3%	21,3%
NOS		13,5%

NOS: *Not otherwise specified* (sin otra especificación).

Los cambios que a lo largo del tiempo se han introducido en la fabricación de los cigarrillos (por ejemplo, con la incorporación de filtros) y en la manufactura misma del propio tabaco han modificado la composición química del humo y el patrón inhalatorio del fumador. En consecuencia, la proporción relativa de los carcinógenos presentes en el humo del tabaco ha cambiado (las nitrosaminas han aumentado mientras que los hidrocarburos aromáticos policíclicos han disminuido) y, por la tendencia actual del fumador a realizar inhalaciones más frecuentes y profundas, también la exposición anatómica a los mismos (preferencia de la vía aérea periférica frente a la vía aérea central). Ello se ha traducido, en los países occidentales, en un descenso significativo en la incidencia del carcinoma escamoso, típicamente central y con mucho el más frecuente hace años, para ser superado por el adenocarcinoma, de localización más periférica [6-7]. Según datos del NCI norteamericano [8], por ejemplo, la proporción de carcinomas escamosos y de adenocarcinomas durante el periodo 2005-2009 fue del 24,4% y 45,9% respectivamente

(tabla 1). Esta realidad epidemiológica, sin embargo, no ha sido corroborada en los 414 casos histológicamente documentados atendidos por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010, cuando todavía continuaban predominando los carcinomas escamosos, con el 48,1% de los diagnósticos, sobre los adenocarcinomas, entonces el 27,8% (tabla 1) [9].

Desde un punto de vista pronóstico y terapéutico se han diferenciado clásicamente en el cáncer de pulmón dos grandes subgrupos: el CNMP, el más frecuente (representa aproximadamente el 85% de los diagnósticos) y dispar fenotípicamente, y el carcinoma microcítico de pulmón (CMP) o de célula pequeña [8]. Atendiendo a esta división cualquier CNMP, ya fuese escamoso, adenocarcinoma o carcinoma de célula grande, era tratado indistintamente con cualquiera de los esquemas de quimioterapia disponibles [10-12], eligiendo uno u otro en función de parámetros como el estado funcional (ECOG), la existencia de comorbilidades, el perfil de toxicidad, las preferencias del propio paciente, etc. La histología no era considerada un factor pronóstico relevante en la enfermedad avanzada e irresecable [13]. Lo cierto es que hasta fechas bien recientes las conclusiones publicadas a este respecto nunca fueron concluyentes, probablemente debido a diferencias sustanciales en el diseño y en el análisis de los estudios, lo cual oscureció el papel potencial de la histología como factor pronóstico y/o predictivo de eficacia [14].

Sin embargo, el desarrollo farmacológico de estos últimos años y el mayor conocimiento de las bases moleculares responsables del mecanismo de acción terapéutica han estimulado exponencialmente el interés por la histología. Múltiples fármacos, aprobados o en fase de experimentación, presentan actividades significativamente distintas en los tumores escamosos y en los no escamosos, o muestran diferentes perfiles de toxicidad. Tanto es así, que la indicación aprobada por las agencias reguladoras para el pemetrexed (Alimta[®]; Lilly), por su eficacia, y el bevacizumab (Avastín[®]; Roche), por su toxicidad, se limita exclusivamente a los tumores no escamosos [15-16]. El gefitinib (Iressa[®]; Astrazeneca) [17-22], el erlotinib (Tarceva[®]; Roche) [23-26] y el afatinib (Gilotrif[®]; Boehringer Ingelheim) [27-30] inducen remisiones prolongadas en los tumores que presentan alguna de las mutaciones activadoras en el dominio tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [31-35], de las cuales aproximadamente el 85%

corresponden a deleciones en el exón 19 ó a la mutación L858R en el exón 21, circunstancia que predomina en los adenocarcinomas y en los pacientes no fumadores [36-38]. El crizotinib (Xalkori[®]; Pfizer) inhibe competitivamente el dominio tirosina quinasa constitutivamente activado de la proteína quimérica resultante de la inversión y fusión de *EML4* y *ALK* [inv(2)(p21p23)] [39-43]. Al igual que sucede con las mutaciones de *EGFR*, la fusión *EML4-ALK* es más frecuente en los adenocarcinomas y en los pacientes no fumadores [38].

En este sentido, el doctorando, en una revisión de la literatura de hace unos años, subrayó la orfandad del carcinoma escamoso respecto a las nuevas incorporaciones farmacológicas al arsenal terapéutico y señaló, en consecuencia, como los tumores escamosos habían sido “doblemente superados” por los adenocarcinomas. Efectivamente, el subtipo histológico que predomina en la actualidad es el adenocarcinoma y los fármacos introducidos recientemente en nuestra farmacopea son más eficaces o menos tóxicos en los tumores no escamosos, de modo que las opciones asistenciales para los carcinomas epidermoides son en proporción más limitadas [44]. Bien es cierto, que actualmente están en desarrollo una nueva clase de fármacos con un novedoso mecanismo de acción inmunomodulador que presentan resultados preliminares muy prometedores. El nivolumab (Opdivo[®]; Bristol-Myers Squibb) [45] y el pembrolizumab (Keytruda[®]; Merck & Co) [46] son anticuerpos monoclonales IgG4 humanizados frente al receptor PD-1 de los linfocitos T activados. Ambos bloquean la unión de los ligandos (PD-L1 y PD-L2) reguladores negativos responsables de inhibir la respuesta inmunológica contra el tumor.

El mecanismo de acción de cada una de estos fármacos, que actúan sobre dianas moleculares específicas con expresión desigual en función del fenotipo histológico, es precisamente uno de los factores responsables de las diferencias biológicas observadas. El *EGFR*, perteneciente a la familia HER de receptores de superficie, se expresa en hasta el 85% de los CNMP. La unión de ligandos (*EGF* y *TGF- α*) al dominio extracelular induce la dimerización de receptores, la autofosforilación de los dominios intracelulares tirosina quinasa y la subsiguiente activación de múltiples cascadas de señalización celular. Tres grupos de trabajo [47-49], en el año 2004, demostraron la relación existente entre las

mutaciones en el dominio tirosina quinasa del EGFR y la sensibilidad tumoral al gefitinib y al erlotinib. Ambas drogas compiten reversiblemente con el ATP en su unión al dominio catalítico intracelular, aun en presencia de ligando, de modo que inhiben la autofosforilación del receptor y, en consecuencia, la transmisión de señales. El afatinib, que representa la incorporación más reciente a esta familia farmacológica, ocasiona, a diferencia del gefitinib y el erlotinib, un bloqueo irreversible del receptor.

El pemetrexed (Alimta[®]) es un quimioterápico antifolato multiana que inhibe a la enzima timidilato sintetasa (TS) y, en menor medida, a la dihidrofolato reductasa (DHFR) y a la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), las cuales intervienen en la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y purina, necesarios para la replicación celular. Pero su mecanismo de acción recae primordialmente en la inhibición de la TS, que cataliza el paso de 2-deoxiuridina fosfato (dUMP) a timidina-5-fosfato (dTMP), clave en el metabolismo de la timidina. Se han demostrado niveles de expresión más altos de TS en los carcinomas escamosos [50-52], lo cual se especula pueda ser uno de los mecanismos responsables de la actividad diferenciada del pemetrexed en función de la histología, pues es más eficaz en los tumores no escamosos [53-54].

De los párrafos anteriores se colige que el anhelado camino hacia la “personalización terapéutica” ha comenzado a concretarse. Que se ha abierto la puerta que permite seleccionar individualmente en cada paciente el fármaco más eficaz y también el menos tóxico. Que es posible optimizar el índice terapéutico mediante el conocimiento de las dianas moleculares de la acción terapéutica (farmacodinamia) y de la genética responsable de las variaciones individuales en el metabolismo farmacológico (farmacocinética).

La actividad y/o la toxicidad diferenciada de los fármacos en función de la histología o que determinadas alteraciones moleculares sean más frecuentes en algunos fenotipos obliga a profundizar en el diagnóstico histológico. Ya no es suficiente con la distinción clásica entre CNMP y CMP. Hace falta concretar más. Pero no siempre es posible. En un estudio retrospectivo con más de 175.000 pacientes del estado de California,

el 22,1% de los CNMP fueron catalogados como NOS (*not otherwise specified*), o lo que es lo mismo, un CNMP sin fenotipo reconocible [55]. En una serie ya referida del doctorando lo fue el 13,5% [9]. Las causas que justifican la inconcreción diagnóstica son básicamente dos. La primera es objetiva, atribuible al tumor, pues no en pocas ocasiones el patólogo se enfrenta a neoplasias indiferenciadas que carecen de cualquier manifestación microscópica que permita reconocer a un carcinoma escamoso o a un adenocarcinoma. Pero también hay una causa subjetiva, dependiente exclusivamente del evaluador, que motiva discrepancias diagnósticas [56-57].

El diagnóstico de un carcinoma “NOS” no sólo compromete las conclusiones de los estudios epidemiológicos, pronósticos y/o predictivos asociados a la histología, sino que puede dificultar la correcta orientación terapéutica en un número considerable de enfermos. Es por ello que se insiste reiteradamente en la necesidad de agotar todos los medios clínicamente razonables para definir el fenotipo tumoral y minimizar los casos etiquetados como “NOS”. En primer lugar, mediante la obtención de una cantidad suficiente de muestra tumoral que posibilite la adecuada y correcta evaluación histológica. En nuestra serie el diagnóstico se realizó mediante biopsia o citología en el 87,6% y 12,4% de los casos respectivamente (tabla 2) [9]. Sin embargo, el fenotipo tumoral no fue especificado (“NOS”) en el 32,0% de las citologías y en el 11,0% de las biopsias ($p=0,0001$). En segundo lugar, mediante la utilización de los oportunos estudios inmunohistoquímicos que faciliten la clasificación de los tumores indiferenciados [58-59]. En este sentido, tres sociedades internacionales (la *International Association for the Study of Lung Cancer*, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*) recientemente han propuesto una nueva clasificación histológica del adenocarcinoma de pulmón que recoge los avances más relevantes en los diversos ámbitos diagnósticos y terapéuticos, y en la que se hace un especial hincapié en la necesidad de abordar multidisciplinariamente todo el proceso diagnóstico [60]. Asimismo, se incide en la importancia de economizar la muestra tumoral evitando baterías innecesarias de estudios inmunohistoquímicos, de tal modo que se considera al TTF1 como marcador inmunohistoquímico del adenocarcinoma y al p63 del carcinoma escamoso. Por último, se subraya la creciente importancia que los estudios

moleculares tienen a la hora de seleccionar el mejor tratamiento posible. Se recomienda, en consecuencia, que el diagnóstico histológico se realice con la mínima cantidad de tejido para no entorpecer la determinación de dianas moleculares que hoy son ya una realidad asistencial (EGFR y ALK).

Tabla 2. Proporción de pacientes diagnosticados mediante biopsia o citología en 403 enfermos atendidos por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010. Proporción de carcinomas sin fenotipo especificado (NOS) en función de la muestra diagnóstica utilizada.

MUESTRA DIAGNÓSTICA	TODAS LAS HISTOLOGÍAS (n=403)	NOS (n=55)
BIOPSIA	87,6% (353)	11,0% (39)
		(p=0,0001)
CITOLOGÍA	12,4% (50)	32,0% (16)

1.2. Estadificación

En el año 2009 se publicó la nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón (séptima edición; tablas 3 y 4) [61] con modificaciones sustanciales en las categorías T y M que se resumen a continuación [62]:

1. Corte en el tamaño tumoral de la categoría “T1” (≤ 3 cm): pasa a dividirse en “T1a” (≤ 2 cm) y “T1b” (> 2 cm y ≤ 3 cm).
2. Corte en el tamaño tumoral de la categoría “T2”: previamente no se establecía un tamaño máximo y actualmente se divide en “T2a” (> 3 cm y ≤ 5 cm) y “T2b” (> 5 cm y ≤ 7 cm).
3. Corte en el tamaño tumoral de la categoría “T3”: el límite inferior debe ser > 7 cm.
4. Reclasificación de los nódulos pulmonares metastásicos asociados al tumor primario: “T3” en el caso de estar presentes en el mismo lóbulo, “T4” cuando afectan a otro lóbulo del mismo pulmón, y “M1a” cuando se localizan en el pulmón contralateral.
5. Reclasificación del derrame pleural o pericárdico malignos: de “T4” pasan a “M1a”.
6. Las metástasis a distancia se denominan “M1b”.

No obstante, los trabajos de investigación que se discutirán en la presente tesis doctoral se realizaron conforme a la estadificación precedente (sexta edición; tablas 5 y 6) [63] por haber iniciado su reclutamiento antes de la actualización referida.

Tabla 3. Clasificación TNM (séptima edición).

T – TUMOR PRIMARIO
TX El tumor primario no se puede valorar; o se ha demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o en los lavados bronquiales, pero no se ha podido visualizar por imagen o endoscópicamente
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1 Tumor con un diámetro máximo ≤ 3 cm, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión broncoscópica proximal al bronquio lobar (p. ej.: no en el bronquio principal) ¹
T1a Tumor con un diámetro máximo ≤ 2 cm
T1b Tumor > 2 cm pero con un diámetro máximo ≤ 3 cm
T2 Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm; o tumor que presenta cualquiera de las siguientes características ² : invasión del bronquio principal a una distancia de carina ≥ 2 cm, invasión de pleura visceral, atelectasia o neumonitis obstructiva con extensión al hilio pero sin afectar a la totalidad del pulmón
T2a Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm
T2b Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm
T3 Tumor > 7 cm; o tumor con invasión directa de cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores de la cisura superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en bronquio principal a una distancia < 2 cm de carina ¹ , pero sin afectarla; o atelectasia o neumonitis que afecte a la totalidad del pulmón; o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el primario
T4 Tumor de cualquier tamaño que invada cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo pulmón que el primario pero en distinto lóbulo
N – GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
N0 No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis en ganglios hiliares y/o peribronquiales homolaterales, y/o en ganglios intrapulmonares, incluyendo la extensión directa
N2 Metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3 Metástasis en ganglios mediastínicos y/o hiliares contralaterales, y/o escalenos y/o supraclaviculares homo o contralaterales
M – METÁSTASIS A DISTANCIA
MX Las metástasis a distancia no se pueden valorar
M0 No hay evidencia de metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia
M1a Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en pulmón contralateral; nódulos pleurales, o derrame pleural o pericárdico maligno ³
M1b Metástasis a distancia
Notas: 1. Aunque poco frecuentes, los tumores de cualquier tamaño de extensión superficial, con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que pueden extenderse proximalmente al bronquio principal, también se clasifican como T1a
2. Los tumores T2 con las características reseñadas son clasificados como T2a si son ≤ 5 cm o si su tamaño no puede ser determinado
3. La mayoría de los derrames pleurales (pericárdicos) coexistentes con un cáncer de pulmón son de origen tumoral. En algunos pacientes, sin embargo, los exámenes microscópicos múltiples del líquido pleural (pericárdico) son negativos para tumor, y no son sanguinolentos o un exudado. En estos casos, y si la sospecha clínica es de efusión no maligna, no se considerará el derrame pleural como elemento de estadificación y el paciente se clasificará como M0

Tabla 4. Clasificación TNM: agrupación por estadios (séptima edición).

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a, T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a, T1b	N2	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a, M1b

Tabla 5. Clasificación TNM (sexta edición).

T – TUMOR PRIMARIO
TX El tumor primario no se puede valorar, o se ha demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o en los lavados bronquiales, pero no se ha podido visualizar por imagen o endoscópicamente
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1 Tumor con un diámetro máximo ≤ 3 cm, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión broncoscópica proximal al bronquio lobar (p. ej.: no en el bronquio principal) ¹
T2 Tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o extensión: diámetro máximo >3 cm, invasión del bronquio principal a una distancia de carina ≥ 2 cm, invasión de pleura visceral, atelectasia o neumonitis obstructiva con extensión al hilio pero sin afectar a la totalidad del pulmón
T3 Tumor de cualquier tamaño con invasión directa de cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores de la cisura superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en bronquio principal a una distancia <2 cm de carina ¹ , pero sin afectarla; o atelectasia o neumonitis que afecte a la totalidad del pulmón
T4 Tumor de cualquier tamaño que invada cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina; nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo; tumor con efusión pleural maligna ²
N – GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
N0 No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis en ganglios hiliares y/o peribronquiales homolaterales, y/o en ganglios intrapulmonares, incluyendo la extensión directa
N2 Metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3 Metástasis en ganglios mediastínicos y/o hiliares contralaterales, y/o escalenos y/o supraclaviculares homo o contralaterales
M – METÁSTASIS A DISTANCIA
MX Las metástasis a distancia no se pueden valorar
M0 No hay evidencia de metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia, incluyendo nódulo(s) tumoral(es) separado(s) situado(s) en lóbulos diferentes al tumor primario
Notas: 1. Aunque poco frecuentes, los tumores de cualquier tamaño de extensión superficial, con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que pueden extenderse proximalmente al bronquio principal, también se clasifican como T1
2. La mayoría de las efusiones pleurales coexistentes con un cáncer de pulmón son de origen tumoral. De cualquier forma, en algunos pacientes las pruebas citopatológicas del aspirado pleural son negativas de forma reiterada, y el líquido no contiene sangre y no es un exudado. En estos casos, y si la sospecha clínica es de efusión no maligna, el derrame pleural no debe ser considerado como un elemento de estadificación y el paciente se clasificará como T1, T2 ó T3

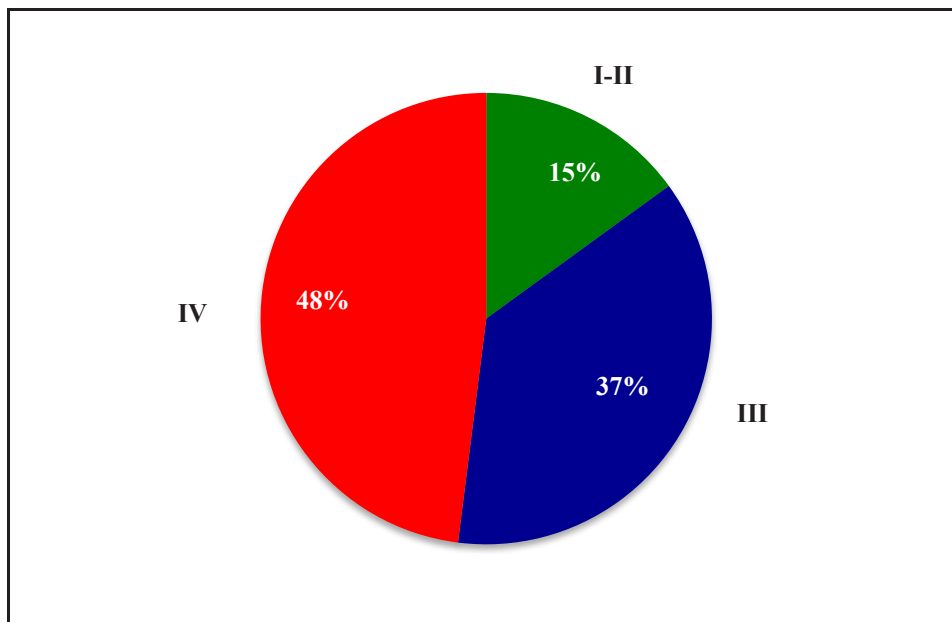
Tabla 6. Clasificación TNM: agrupación por estadios (sexta edición).

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.3. Enfoque general del tratamiento

Según datos del NCI norteamericano, durante el periodo 2002-2008 el 17%, 22% y 54% de los pacientes diagnosticados de un CNMP debutaron con enfermedad localizada, regional o a distancia respectivamente (en un 7% el estadio no fue determinado) [64]. Estas cifras son similares a la distribución de casos valorados por el doctorando durante el año 2004, donde la proporción de pacientes con estadios I-II, III y IV fue del 15%, 37% y 48% respectivamente (figura 1) [65].

Figura 1. Distribución por estadios de casos atendidos por el doctorando en el año 2004.



La resección completa de la masa tumoral con una linfadenectomía apropiada es la piedra angular del tratamiento de los estadios clínicos I-II y su objetivo la curación. Por el contrario, el estadio IV normalmente es incurable y la expectativa de vida se reduce por lo general a unos meses. En estas situaciones de pronóstico tan sombrío el esfuerzo terapéutico no debe comprometer la calidad de vida del enfermo. La prevención o paliación de síntomas, ocasionados directamente por la capacidad invasiva del tumor [66] o

indirectamente por la manifestación de síndromes paraneoplásicos [67], acaba dominando la actividad asistencial. En el estadio III, por último, se incluyen situaciones clínicas tan dispares que los enfoques terapéuticos pueden ser completamente opuestos: desde el curativo en su intención (mediante la aplicación multidisciplinar de tratamientos sistémicos y locorregionales) hasta el meramente paliativo (como en el estadio IV). Así, en la clasificación TNM previamente en uso (6ª edición) [63], se catalogaba como T4 (estadio IIIB) tanto al paciente con derrame pleural maligno (actualmente considerado enfermedad metastásica) como al enfermo con infiltración directa del mediastino que, como apuntó el doctorando, puede ser subsidiario de cirugía curativa [68] y que hoy, gracias a la revisión de la clasificación TNM [61], desciende un escalón pronóstico hasta la categoría IIIA.

Los ensayos clínicos son el mecanismo utilizado para avanzar en el tratamiento de las enfermedades. Proporcionan un método ético, controlado, objetivo y reproducible que permite comparar un tratamiento experimental con el estándar disponible. Precisan de una relación estrecha entre promotores y medicina asistencial. Sin embargo, sobre el médico recae la responsabilidad de un reclutamiento que no siempre es fácil. Además de las posibles limitaciones en recursos humanos y materiales propias de cada centro y de cada área sanitaria, el diseño de los ensayos clínicos puede ser en sí mismo muy restrictivo en cuanto a sus criterios de inclusión y exclusión [69]. En este sentido, el doctorando valoró la idoneidad de 182 pacientes con enfermedad metastásica que fueron atendidos durante el cuatrienio 2007-2010 [70]. Los criterios de exclusión más habituales fueron aplicados de manera escalonada para determinar el porcentaje resultante de pacientes que todavía eran candidatos a ser incluidos en un ensayo clínico. Como se muestra en la tabla 7, en el 63% de los casos se verificó alguno de los criterios de exclusión seleccionados, siendo el deterioro del estado funcional (ECOG 2-4) con mucho el más relevante.

Pero las restricciones al reclutamiento pueden ser, y de hecho son, todavía mayores. Muchos criterios de exclusión consideran comorbilidades preexistentes, interacciones farmacológicas, soporte familiar, etc. También porque muchos de los ensayos clínicos actuales precisan de tejido tumoral para estudios moleculares de cribado y para investigaciones pronósticas y/o predictivas. Normalmente las biopsias son de pequeño

tamaño por lo que con frecuencia se agotan durante la evaluación diagnóstica inicial. Lo cierto es que con una selección tan rigurosa de los pacientes se corre el riesgo de centrar exclusivamente la investigación en los subgrupos con características clínicas muy favorables, apartándose considerablemente de la distribución heterogénea de la población que conforma la realidad asistencial. Y puede significar un obstáculo para que los enfermos con características clínicas desfavorables accedan tempranamente y se beneficien de las innovaciones terapéuticas.

Tabla 7. Idoneidad para su inclusión en ensayos clínicos, en función de algunos criterios de exclusión habituales, de 182 pacientes con un CNMP metastásico valorados por el doctorando durante el cuatrienio 2007-2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PACIENTES EXCLUIDOS n (%)	PACIENTES RESULTANTES n (%)
		182 (100%)
Otra neoplasia en los 5 años anteriores	20 (11%)	162 (89%)
ECOG 2-4	78 (43%)	84 (46%)
Metástasis intracraneales al diagnóstico	17 (9%)	67 (37%)
Diagnóstico citológico o parafina no disponible	16 (9%)	51 (28%)
Otros criterios de exclusión	ND	ND
Tejido agotado durante el proceso diagnóstico	ND	ND

ND: no disponible.

1.4. Estadios quirúrgicos

La resección completa de la masa tumoral, por medio de una lobectomía o una neumonectomía, junto con una correcta disección ganglionar hilio-mediastínica es el tratamiento de elección de la enfermedad locorregional limitada [71]. Aunque el objetivo es la curación, las recaídas tras la cirugía son altas y tanto más cuanto mayor es el estadio patológico [72] (tabla 8).

Tabla 8. Supervivencia global (5 años) y mediana de supervivencia (meses) en función del estadio patológico en la sexta y séptima edición del TNM.

ESTADIO	TNM-6		TNM-7	
	SUPERVIVENCIA GLOBAL (5 años)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (meses)	SUPERVIVENCIA GLOBAL (5 años)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (meses)
IA	73%	119	73%	119
IB	54%	70	58%	81
IIA	48%	54	46%	49
IIB	38%	33	36%	31
IIIA	25%	23	24%	22
IIIB	19%	16	9%	13
IV	21%	18	13%	17

El grado de extensión tumoral del CNMP puede dividirse en dos o incluso en tres compartimentos:

1. Compartimento locorregional: es abordado por la cirugía y por la radioterapia con intención radical. También puede contribuir la quimioterapia: directamente induciendo una respuesta tumoral o

indirectamente radiosensibilizando a las células neoplásicas durante los tratamientos concurrentes.

2. Compartimento sistémico (metastásico o a distancia): localización preferente de los fallos posquirúrgicos. La quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) y posoperatoria (adyuvante) tienen como fin erradicar la enfermedad micrometastásica, indetectable mediante las técnicas actuales de estadificación, pero potencialmente presente en los estadios precoces.
3. Compartimento del sistema nervioso central: se diferencia del compartimento sistémico por la protección que la barrera hematoencefálica ejerce al paso de sustancias tóxicas, de ahí que se le denomine “santuario anatómico”. El papel de la barrera hematoencefálica explica el porqué la quimioterapia posoperatoria reduce significativamente la tasa de recidivas locales (HR=0,73; IC 95%=0,60-0,90; p=0,003) y la progresión a distancia no cerebral (HR=0,79; IC 95%=0,66-0,94; p=0,008) pero no la incidencia de metástasis cerebrales (HR=1,1; IC 95%=0,82-1,40; p=0,61) [73]. El cerebro, en definitiva, es un lugar preferente de recaída tras un tratamiento curativo [74].

En una serie comunicada por el doctorando [75], de 55 pacientes con un CNMP (varones: 45; mediana de edad: 60 años; ECOG 0-1: 55) que fueron intervenidos (neumonectomías: 14; lobectomías: 41) entre el 06/11/00 y el 09/09/08 y que recibieron quimioterapia adyuvante (paclitaxel/carboplatino: 40; cisplatino/vinorelbina: 15), trece (23,6%) desarrollaron metástasis cerebrales como primera localización de recaída, con porcentajes muy similares independientemente de la extensión inicial de la enfermedad: 25,0% (5/20) de los estadios I, 16,7% (2/12) de los estadios II y 26,1% (6/23) de los estadios III. En 12 de los 13 pacientes el cerebro fue el único lugar de fallo sistémico.

La administración de radioterapia profiláctica holocraneal (PCI: *prophylactic cranial irradiation*) es una práctica estándar en el CMP ya que

reduce significativamente la incidencia acumulada de metástasis cerebrales y aumenta, también significativamente, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG [76-78]. En dos estudios llevados a cabo en el CNMP, que fueron cerrados prematuramente por un reclutamiento lento, la PCI demostró una disminución significativa en la incidencia de metástasis cerebrales que, sin embargo, no se trasladó a la SG [79-80].

1.4.1. Quimioterapia adyuvante

Por tanto, el CNMP es una enfermedad potencialmente sistémica aun en los estadios patológicos más precoces [72]. Con el fin de erradicar la posible enfermedad micrometastásica, responsable de la alta incidencia de recaídas tras la cirugía curativa, hace décadas que comenzó a investigarse la administración posoperatoria de quimioterapia. En un primer meta-análisis del NSCLCCG (*Non-Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group*) [81], publicado en 1995, se examinaron diversos esquemas de tratamiento que hoy son considerados subóptimos. No obstante, con los regímenes basados en cisplatino se observó un incremento de la SG a los 5 años de un 5%. Aunque esta ganancia en supervivencia no fue estadísticamente significativa (HR=0,87; IC 95%=0,74-1,02; p=0,08), sí apuntó una tendencia favorable que justificó la puesta en marcha de ensayos clínicos adicionales [82-87] (tabla 9).

Exceptuando algunos estudios asiáticos que utilizaron UFT, los seis grandes ensayos clínicos de adyuvancia publicados a partir del meta-análisis de 1995 administraron dobletes o tripletes de quimioterapia basados en cisplatino, con la única excepción del CALGB 9633 [87] que sustituyó el cisplatino por carboplatino. Asimismo, todos reclutaron a pacientes con un abanico más o menos amplio de estadios patológicos, con la salvedad, una vez más, del CALGB 9633 [87] que se centró exclusivamente en el estadio IB posquirúrgico. El objetivo principal de todos ellos fue la SG.

Sólo los estudios que utilizaron dobletes de cisplatino –IALT [83], JBR10 [85] y ANITA [86]– mejoraron significativamente la SG, pero no aquellos que permitieron la

administración de tripletes de quimioterapia –ALPI [82] y BLT [84]– o cuando el cisplatino fue sustituido por carboplatino –CALGB 9633 [87]– (tabla 9).

Tabla 9. Ensayos clínicos de adyuvancia basada en cisplatino o carboplatino: número de pacientes incluidos, estadios y supervivencia global (SG).

ENSAYO	PACIENTES (n)	ESTADIOS	SG HR (IC 95%)	p
ALPI	1.209	I-III A	0,96 (0,81-1,13)	0,589
IALT	1.867	I-III	0,86 (0,76-0,98)	0,03
BLT	381	I-III	1,02 (0,77-1,35)	0,90
JBR.10	482	IB-II	0,69 (0,52-0,91)	0,04
ANITA	840	IB-III A	0,80 (0,66-0,96)	0,017
CALGB	344	IB	0,83 (0,64-1,08)	0,12

ALPI [82]: MVP: mitomicina (8 mg/m²), vindesina (3 mg/m² días 1 y 8) y cisplatino (100 mg/m²), cada 3 semanas x 3 ciclos.

IALT [83]: cisplatino (100-120 mg/m² x 3 ciclos, ó 80-100 mg/m² x 4 ciclos) con vindesina (3 mg/m² cada 1 ó 2 semanas), vinblastina (4 mg/m² cada 1 ó 2 semanas), vinorelbina (30 mg/m² semanal) o etopósido (100 mg/m² días 1-3), cada 3 ó 4 semanas.

BLT [84]: MIC: cisplatino (50 mg/m²), mitomicina (6 mg/m²) e ifosfamida (3 g/m²); MVP: cisplatino (50 mg/m²), mitomicina (6 mg/m²) y vinblastina (6 mg/m²); cisplatino (80 mg/m²) y vindesina (3 mg/m² días 1 y 8); cisplatino (80 mg/m²) y vinorelbina (30 mg/m² días 1 y 8); cada 3 semanas x 3 ciclos.

JBR.10 [85]: cisplatino (50 mg/m² días 1 y 8) y vinorelbina (25 mg/m² semanal), cada 4 semanas x 4 ciclos.

ANITA [86]: cisplatino (100 mg/m²) y vinorelbina (30 mg/m² semanal), cada 4 semanas x 4 ciclos.

CALGB [87]: paclitaxel (200 mg/m²) y carboplatino (AUC=6 mg/ml/min), cada 3 semanas x 4 ciclos.

En el meta-análisis LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) [88] se recogieron los datos individuales de los 4.584 pacientes que participaron en los cinco ensayos clínicos de adyuvancia que utilizaron cisplatino [82-86] (quedó excluido, en consecuencia, el CALGB 9633). La quimioterapia demostró un beneficio absoluto estadísticamente significativo de la SG a los 5 años de un 5,4% (HR=0,89; IC 95%=0,82-

0,96; $p=0,005$). Cuando el meta-análisis se circunscribió a los pacientes ($n=1.888$) que recibieron la única combinación de quimioterapia actualmente estándar de cisplatino y vinorelbina (LACE-VINORELBINA) [89], de modo que los tripletes y otros esquemas subóptimos de tratamiento quedaron excluidos del análisis, el impacto positivo de la adyuvancia fue todavía más significativo, con un incremento de la SG a los 5 años de un 8,9% (HR=0,80; IC 95%=0,70-0,91; $p<0,001$) (tabla 10).

También los dos meta-análisis demostraron un aumento significativo de la SLE (LACE: HR=0,84; IC 95%=0,78-0,91; $p<0,001$. LACE-VINORELBINA: HR=0,75; IC 95%=0,67-0,85; $p<0,001$), con incrementos absolutos a los 5 años de un 5,8% y un 9,2% respectivamente (tabla 10).

Sin embargo, el beneficio observado con la adyuvancia no fue de igual magnitud en todos los estadios (tabla 10). Se evidenció una interacción estadísticamente significativa entre la eficacia del tratamiento y la extensión de la enfermedad. Así, en el meta-análisis LACE, la quimioterapia fue perjudicial en el estadio IA (HR=1,40; IC 95%=0,95-2,06), indiferente en el IB (HR=0,93; IC 95%=0,78-1,10) y benefició significativamente a los estadios II (HR=0,83; IC 95%=0,73-0,95) y III (HR=0,83; IC 95%=0,72-0,94). También se observó una interacción con el estado funcional ($p=0,009$) de tal forma que la adyuvancia resultó ser contraproducente en los pacientes ECOG 2.

En el año 2010 el NSCLCCG [90] actualizó su meta-análisis de 1995 con la inclusión de 17 ensayos clínicos adicionales a los nueve inicialmente investigados. La administración de quimioterapia aumentó significativamente la SG (incremento absoluto a los 5 años de un 4%: del 60% al 64%; HR=0,86; IC 95%=0,81-0,92; $p<0,0001$) y la SLE (HR=0,83; IC 95%=0,77-0,90; $p<0,0001$). También la combinación posoperatoria de radioterapia y quimioterapia mejoraron la SG (beneficio absoluto a los 5 años de un 4%: del 29% al 33%; HR=0,88; IC 95%=0,81-0,97; $p=0,009$) y la SLE (HR=0,85; IC 95%=0,77-0,93; $p=0,0006$). Asimismo, se evidenció un aumento de la SG en el subgrupo de pacientes que recibió el doblete constituido por cisplatino y vinorelbina: bien solo

(HR=0,82; IC 95%=0,70-0,97; p=0,021) o asociado a radioterapia posoperatoria (HR=0,77; IC 95%=0,63-0,94; p=0,01).

Tabla 10. Meta-análisis LACE, LACE-VINORELBINA y NSCLCCG-VINORELBINA: supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en función del estadio.

ESTADIO	LACE		LACE-VINORELBINA		NSCLCCG-VINORELBINA
	SLE HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)	SLE HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)
I-III	0,84 (0,78-0,91)	0,89 (0,82-0,96)	0,75 (0,67-0,85)	0,80 (0,70-0,91)	0,82 (0,70-0,97)
I			0,95 (0,76-1,19)	1,01 (0,78-1,30)	
IA		1,40 (0,95-2,06)			
IB		0,93 (0,78-1,10)			
II		0,83 (0,73-0,95)	0,69 (0,57-0,83)	0,74 (0,60-0,91)	
III		0,83 (0,72-0,94)	0,62 (0,50-0,76)	0,66 (0,53-0,83)	

El estudio CALGB 9633 [87] evaluó exclusivamente a pacientes con estadio posquirúrgico IB (T2N0M0) y utilizó como régimen de quimioterapia cuatro ciclos de carboplatino y paclitaxel. No se observaron diferencias en la supervivencia entre los dos

brazos de tratamiento (HR=0,83; IC 95%=0,64-1,08; p=0,12). Sin embargo, en un análisis exploratorio se objetivó un aumento significativo de la SG (HR=0,69; IC 95%=0,48-0,99; p=0,043) y de la SLE (HR=0,69; IC 95%=0,49-0,97; p=0,035) en el subgrupo de pacientes con tumores ≥ 4 cm.

El factor tamaño también fue examinado retrospectivamente en el ensayo clínico JBR.10 [91], el cual investigó en los estadios posquirúrgicos IB y II la administración de cuatro ciclos de cisplatino y vinorelbina. Tampoco la quimioterapia posoperatoria, al igual que en el estudio CALGB 9633 y en el meta-análisis LACE, mejoró la SG del estadio IB (HR=1,03; IC 95%=0,70-1,52; p=0,87). Sin embargo, en un análisis *post hoc* se observó un beneficio clínico en los tumores ≥ 4 cm (SG a los 5 años del 79% frente al 59%; HR=0,66; IC 95%=0,39-1,14; p=0,13). También en un estudio poblacional, llevado a cabo en pacientes mayores de 65 años y con tumores ≥ 4 cm, la adyuvancia basada en platinos mejoró la SG (HR=0,82; IC 95%=0,68-0,98), siempre que no estuviese asociada a radioterapia posoperatoria pues su indicación demostró ser perjudicial (HR=1,91; IC 95%=1,64-2,23) [92].

El beneficio clínico inicialmente observado con la quimioterapia podría diluirse con seguimientos más prolongados. En el estudio IALT, con una mediana de seguimiento de 56 meses, se comunicó una mejoría estadísticamente significativa de la SG (HR=0,86; IC 95%=0,76-0,98; p<0,03) [83] que, sin embargo, no se ratificó a los 90 meses (HR=0,91; IC 95%=0,81-1,02; p=0,10) [93]. Cuando se analizó el efecto de la quimioterapia a lo largo del tiempo se evidenció un efecto positivo durante los primeros cinco años (HR=0,86; IC 95%=0,76-0,97; p=0,01), pero a partir de entonces se advirtió un aumento de la mortalidad (HR=1,45; IC 95%=1,02-2,07; p=0,04) y un incremento de los fallecimientos no relacionados con el cáncer de pulmón (HR=2,46; IC 95%=1,15-5,28). Este extremo, sin embargo, no fue observado en el estudio JBR.10 [91]. En un meta-análisis de 16 ensayos clínicos y 6.430 pacientes, la quimioterapia adyuvante con cisplatino se asoció con un aumento significativo de la mortalidad no relacionada con el cáncer de pulmón (9,3% frente a 7,3%; RR=1,30; IC 95%=1,10-1,53; p=0,002), incluso cuando el análisis se circunscribió a los cinco estudios más recientes (ALPI, BLT, ANITA, JBR.10 e IALT) (RR=1,36; IC

95%=1,14-1,61; p=0,0005) [94]. Entre las causas aducidas para explicar estos hallazgos están la conocida toxicidad tardía ocasionada por el cisplatino y la preexistencia de múltiples comorbilidades [95].

En definitiva, siguiendo las recomendaciones de guías y consensos publicados [96-97], la quimioterapia adyuvante está indicada en los pacientes con buen estado general, que se han recuperado adecuadamente de la morbilidad quirúrgica y que presentan un estadio patológico II o III. En el estadio IB el factor determinante que podría inclinar la balanza hacia uno u otro lado es el tamaño tumoral ≥ 4 cm. No se recomienda, por el contrario, quimioterapia posoperatoria alguna en el estadio IA. El tratamiento de tercera generación más investigado, y por tanto recomendado, consiste en cuatro ciclos de cisplatino y vinorelbina.

1.4.2. Quimioterapia neoadyuvante

La estrategia opuesta a la adyuvancia consiste en invertir la secuencia del tratamiento y administrar la quimioterapia antes de la cirugía (neoadyuvancia). Entre sus objetivos también está erradicar la posible enfermedad micrometastásica, pero la quimioterapia preoperatoria ofrece ventajas adicionales. No se retrasa el inicio del tratamiento: circunstancia especialmente relevante en situaciones de lista de espera. Puede facilitar la cirugía: si la quimioterapia induce remisión de la enfermedad. No se compromete la administración del tratamiento: pues el paciente no ha sido todavía intervenido, y el inicio y el cumplimiento de la intensidad de dosis prevista no depende de la morbilidad quirúrgica. Pero el riesgo está en la progresión tumoral y la irsecabilidad secundaria cuando la quimioterapia no es eficaz.

Tres meta-análisis [98-100] realizados con datos extraídos de la literatura examinaron la quimioterapia preoperatoria (tabla 11). Song y colaboradores [98] analizaron 13 ensayos clínicos que aleatorizaron a 3.224 pacientes con estadios del I al III. La administración de quimioterapia preoperatoria, respecto al brazo de sólo cirugía, mejoró

significativamente la SG de toda la población a estudio (HR=0,84; IC 95%=0,77-0,92; p=0,0001), y más específicamente la del estadio III (HR=0,84; IC 95%=0,75-0,95; p=0,005).

En un segundo meta-análisis, Lim *et al* [99] compararon de forma indirecta las dos secuencias de tratamiento, es decir, la neoadyuvancia con la adyuvancia. Los resultados fueron obtenidos a partir de 32 ensayos clínicos con más de 10.000 pacientes. La administración de quimioterapia mejoró la SG, independientemente de que ésta fuese administrada antes de la cirugía (HR=0,81; IC 95%=0,68-0,97; p=0,024) o después de la misma (HR=0,80; IC 95%=0,74-0,87; p=0,001). De hecho, la comparación indirecta entre las dos estrategias de tratamiento no demostró diferencias significativas (HR=0,99; IC 95%=0,81-1,21; p=0,91). Resultados similares fueron observados con SLE. Los autores concluyeron, en consecuencia, que la cronología de la quimioterapia respecto de la cirugía no es un factor determinante que pueda condicionar el beneficio clínico esperado con la misma.

En el estudio multicéntrico CHEST (*Chemotherapy for Early Stages Trial*) [100], publicado en el año 2012, pacientes diagnosticados de un CNMP con estadios IB-III A fueron aleatorizados a cirugía o a recibir tres ciclos de quimioterapia preoperatoria con gemcitabina, 1.250 mg/m² días 1 y 8, y cisplatino, 75 mg/m² día 1, cada tres semanas. El ensayo se cerró prematuramente tras la publicación de los resultados favorables de supervivencia en los estudios de adyuvancia, pues consideraron los investigadores que no era ético continuar con un brazo control exclusivamente quirúrgico. El reclutamiento finalizó, por tanto, con 270 pacientes incluidos de los 712 inicialmente previstos. No obstante, tanto la SLP (HR=0,70; IC 95%=0,50-0,97; p=0,03) como la SG (HR=0,63; IC 95%=0,43-0,92; p=0,02) fueron significativamente superiores en el brazo de quimioterapia preoperatoria, aunque el beneficio se circunscribió a los estadios IIB/III A, tanto a nivel de la SLP (HR=0,51; IC 95%=0,32-0,80; p=0,002) como de la SG (HR=0,42; IC 95%=0,25-0,71; p=0,001). Acompañando al artículo los autores realizaron un meta-análisis de diez ensayos clínicos con casi 2.200 pacientes –en el cual se incluyeron los resultados del CHEST [100] y también los del NATCH (*Neoadjuvant Adjuvant Trial Chemotherapy*)

[101] (estudio en el que el doctorando fue el investigador principal local)–. De nuevo se confirmó la ganancia en supervivencia del tratamiento preoperatorio (HR=0,89; IC 95%=0,81-0,98; p=0,02).

Por último, el NSCLCCG publicó un meta-análisis realizado con los datos individuales de 2.385 pacientes que fueron aleatorizados en 15 estudios [102] (tabla 11). El tratamiento preoperatorio aumentó la SG (45% frente al 40% a los 5 años; HR=0,87; IC 95%=0,78-0,96; p=0,007), sin observarse una interacción significativa con el estadio (p=0,83). También mejoró la SLE (36% frente al 30% a los 5 años; HR=0,85; IC 95%=0,76-0,94; p=0,002), sobre todo por una reducción significativa del fallo a distancia (HR=0,69; IC 95%=0,58-0,82; p<0,001) y, en menor medida, del locorregional (HR=0,88; IC 95%=0,73-1,07; p=0,2).

Tabla 11. Meta-análisis de neoadyuvancia (NEO): supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE); y comparación con la adyuvancia (ADY).

META-ANÁLISIS	SG HR (IC 95%)	SLE HR (IC 95%)
Song <i>et al</i> NEO	0,84 (0,77-0,92)	
Lim <i>et al</i> ADY	0,80 (0,74-0,87)	0,76 (0,68-0,85)
NEO	0,81 (0,68-0,97)	0,80 (0,66-0,92)
ADY vs NEO	0,99 (0,81-1,21)	0,96 (0,77-1,20)
Scagliotti <i>et al</i> (CHEST) NEO	0,89 (0,81-0,98)	
NSCLCCG NEO	0,87 (0,78-0,96)	0,85 (0,76-0,94)

En resumen, los protocolos asistenciales de los comités multidisciplinares de tumores pulmonares normalmente contemplan la quimioterapia preoperatoria [96], incluido el nuestro [103], y muy especialmente en situaciones de enfermedad localmente avanzada.

1.5. Enfermedad metastásica: situaciones particulares y recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO)

Aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados de un CNMP debutarán con enfermedad metastásica [64-65]. Sin tratamiento el pronóstico es sombrío: la mediana de supervivencia es de 4,0-4,5 meses, la supervivencia a un año del 15-20% y la supervivencia a cinco años inferior al 5% [81,104].

Sólo en un pequeño porcentaje de pacientes la enfermedad será oligometastásica: sincrónica o metacrónicamente con el tumor primario. En alguno de estos casos, rigurosamente seleccionados, será posible el abordaje curativo [105-106]. Aunque se han descrito resecciones quirúrgicas en múltiples localizaciones, las metástasis más frecuentemente intervenidas son las cerebrales [107] (incluyendo la radiocirugía [108]) y las suprarrenales [109]. En esta última localización, por ejemplo, la estimación de supervivencia a los cinco años tras la suprarrenalectomía es de un 25% [109].

Otro subgrupo muy específico lo constituyen los pacientes que presentan alguna mutación sensibilizadora del *EGFR*, para quienes la indicación de un inhibidor tirosina quinasa (ITQ) específico (gefitinib [17-22], erlotinib [23-26] o afatinib [27-30]) es la primera opción de tratamiento. Respecto a la quimioterapia, los ITQ aumentan la tasa de respuestas (HR=2,08; IC 95%=1,75-2,46; p<0,0001) y la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR=0,45; IC 95%=0,36-0,58; p<0,0001) [31]. Resultados comparables también han sido obtenidos con crizotinib [39-43] en los pacientes con reordenamientos de *ALK*.

En cualquier caso, para la gran mayoría de los enfermos con tumores metastásicos la quimioterapia continúa siendo la piedra angular del tratamiento sistémico. Su beneficio ha quedado plenamente establecido en múltiples ensayos de fase III y también en meta-análisis [81,104]. Pero la eficacia parece haber alcanzado una meseta [110]. Los esquemas de tercera generación habitualmente utilizados (dobletes de cisplatino o carboplatino con paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed) presentan resultados clínicos comparables, radicando las diferencias más bien en la toxicidad específica de cada uno de los quimioterápicos que integran el doblete [10-12,53] (tabla 12).

Tabla 12. Respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y supervivencia a un año de pacientes con un CNMP avanzado tratados con dobles de tercera generación en cuatro grandes ensayos clínicos.

ESTUDIO (doble)	RESPUESTA OBJETIVA	SLP (meses)	SG (meses)	SUPERVIVENCIA (1 año)
ECOG				
P ₁₃₅ C ₇₅	21%	3,4	7,8	31%
G _{1.000} C ₁₀₀	22%	4,2*	8,1	36%
D ₇₅ C ₇₅	17%	3,7	7,4	31%
P ₂₂₅ Cb ₆	17%	3,1	8,1	34%
ILCP				
G _{1.250} C ₇₅	30%	5,3	9,8	37%
P ₂₂₅ Cb ₆	32%	5,5	10,0	43%
V ₂₅ C ₁₀₀	30%	4,6	9,5	37%
FACS				
I ₆₀ C ₈₀	31,0%	4,7	13,9	59,2%
P ₂₀₀ Cb ₆	32,4%	4,5	12,3	51,0%
G _{1.000} C ₈₀	30,1%	4,0	14,0	59,6%
V ₂₅ C ₈₀	33,1%	4,1	11,4	48,3%
JMDB				
G _{1.250} C ₇₅	28,2%	5,1	10,3	41,9%
Pm ₅₀₀ C ₇₅	30,6%	4,8	10,3	43,5%

*p=0,001

P₁₃₅C₇₅: paclitaxel (135 mg/m² día 1) y cisplatino (75 mg/m² día 2) cada 3 semanas.

G_{1.000}C₁₀₀: gemcitabina (1.000 mg/m² días 1, 8 y 15) y cisplatino (100 mg/m² día 1) cada 4 semanas.

D₇₅C₇₅: docetaxel (75 mg/m² día 1) y cisplatino (75 mg/m² día 1) cada 3 semanas.

P₂₂₅Cb₆: paclitaxel (225 mg/m² día 1) y carboplatino (AUC=6 mg/ml/min día 1) cada 3 semanas.

G_{1.250}C₇₅: gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m² día 2) cada 3 semanas.

V₂₅C₁₀₀: vinorelbina (25 mg/m² días 1, 8, 15 y 22) y cisplatino (100 mg/m² día 1) cada 4 semanas.

I₆₀C₈₀: irinotecán (60 mg/m² días 1, 8 y 15) y cisplatino (80 mg/m² día 1) cada 4 semanas.

P₂₀₀Cb₆: paclitaxel (200 mg/m² día 1) y carboplatino (AUC=6 mg/ml/min día 1) cada 3 semanas.

G_{1.000}C₈₀: gemcitabina (1.000 mg/m² días 1 y 8) y cisplatino (80 mg/m² día 1) cada 3 semanas.

V₂₅C₈₀: vinorelbina (25 mg/m² días 1 y 8) y cisplatino (80 mg/m² día 1) cada 3 semanas.

G_{1.250}C₇₅: gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m² día 1) cada 3 semanas.

Pm₅₀₀C₇₅: pemetrexed (500 mg/m² día 1) y cisplatino (75 mg/m² día 1) cada 3 semanas.

A finales del año 2009 la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) publicó una nueva guía de tratamiento para el CNMP avanzado [111] y en el año 2011 la actualizó con el fin de recoger los últimos resultados obtenidos con el “mantenimiento cruzado” [112]. Las recomendaciones se resumen a continuación:

1. La quimioterapia está indicada en los pacientes con ECOG 0-2.
2. En el tratamiento de primera línea de los enfermos con ECOG 0-1 se recomienda la combinación de dos fármacos. Son aconsejables los dobletes de platino frente a las combinaciones sin platino porque presentan una mayor tasa de respuestas y un aumento marginal de la supervivencia global (SG). Las combinaciones sin platino son apropiadas cuando existe alguna contraindicación para recibir un platino.
3. En los enfermos con ECOG 2 está indicado un agente único (no fue posible hacer una recomendación firme a favor o en contra de los dobletes).
4. La edad no debe ser un factor determinante a la hora de seleccionar que fármacos o que combinaciones deben ser administrados en la primera línea.
5. Es posible utilizar cisplatino o carboplatino asociado a cualquiera de los quimioterápicos de tercera generación (docetaxel, paclitaxel, irinotecán, gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed). Sin embargo, respecto a las combinaciones de carboplatino, los dobletes de cisplatino presentan una mayor tasa de respuestas y pueden aumentar también la supervivencia. El carboplatino tiende a producir menos náuseas, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, pero más trombopenia.
6. La primera línea de tratamiento finalizará cuando se constate progresión de la enfermedad o cuando no se evidencie respuesta tras cuatro ciclos de tratamiento. La duración máxima de los dobletes no será superior a seis ciclos.

Este último punto fue modificado en la actualización del año 2011 [112] para recoger los últimos resultados publicados con el “mantenimiento cruzado”. En la guía actual se especifica que los pacientes que presenten respuesta objetiva o enfermedad estable después de cuatro ciclos de tratamiento de inducción con un doblete podrán comenzar de inmediato con un tercer fármaco: pemetrexed en el caso de tumores no escamosos, y docetaxel o erlotinib en poblaciones no seleccionadas. Sin embargo, permanece igualmente vigente la alternativa clásica del descanso después de la primera línea y el inicio de una segunda en el momento de la progresión.

7. El erlotinib o el gefitinib no se utilizarán solos o en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea de poblaciones no seleccionadas. Sí pueden ser la primera opción de tratamiento cuando se diagnostica una mutación sensibilizadora del *EGFR*, pero cuando ésta es negativa o su estado es desconocido es preferible comenzar con quimioterapia.
8. El bevacizumab puede ser combinado con paclitaxel y carboplatino en tumores no escamosos y en ausencia de metástasis cerebrales, hemoptisis significativa, función inadecuada de órganos, ECOG >1, anticoagulación terapéutica, enfermedad cardiovascular relevante e hipertensión no controlada. Si la tolerancia es adecuada el bevacizumab puede ser continuado hasta la progresión de la enfermedad.
9. El cetuximab puede ser combinado con cisplatino y vinorelbina en tumores inmunohistoquímicamente positivos para EGFR. Si la tolerancia es adecuada el cetuximab puede ser continuado hasta la progresión de la enfermedad.
10. Una segunda línea de tratamiento con docetaxel, pemetrexed, gefitinib o erlotinib puede ser indicada en pacientes con adecuado estado general. La edad no debe ser el único factor que determine el fármaco a utilizar.

11. Una tercera línea de tratamiento con erlotinib puede ser indicada en pacientes con ECOG 0-3 (no fue posible refrendar o rechazar la utilización de un quimioterápico).

1.6. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1

Como ha sido ampliamente referido en secciones anteriores, los dobles de platino de tercera generación constituyen la piedra angular del tratamiento médico del CNMP. Incluso los pacientes con mutaciones sensibilizadoras de *EGFR* y *ALK*, que recibirán un ITQ como primera línea de tratamiento, terminarán por precisar quimioterapia por progresión de la enfermedad. Pero la respuesta individual a la quimioterapia es muy variable. La presencia de resistencias farmacológicas, tanto intrínsecas como adquiridas, neutralizan la acción antitumoral de los fármacos. Respecto a los derivados del platino, los mecanismos de resistencia han sido divididos en tres grandes grupos: (1) aquellos que reducen la acumulación citoplasmática (transporte de membrana), (2) los que aumentan la detoxificación intracelular (glutatión y metalotioneínas), y (3) los que participan en la capacidad reparadora del ADN (ERCC1: *excision repair cross-complementation group 1*; XPD: *xeroderma pigmentosum group D*; BRAC1: *breast cancer 1*; etc) [113-115].

La farmacogenética es la ciencia que se ocupa de estudiar los efectos que la variabilidad genética individual tiene en la respuesta a los fármacos. Es una realidad bien conocida que existen diferencias interpersonales de base genética que pueden modificar la expresión y/o la funcionalidad de las proteínas que intervienen en los procesos biológicos y ocasionar variaciones, incluso significativas, en el metabolismo (farmacocinética) y en la acción (farmacodinamia) de los fármacos.

Un campo importante de investigación farmacogenética lo constituyen los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP: *single nucleotide polymorphism*), los cuales se definen como variaciones en la secuencia del ADN que afectan a una sola base y que deben estar presentes en al menos el 1% de la población. Los SNPs pueden encontrarse en intrones, exones y en regiones intergénicas. Cuando se localizan en la secuencia codificante no necesariamente conllevan un cambio en la estructura de la proteína (polimorfismo sinónimo o silencioso) pues el código genético está degenerado, o lo que es lo mismo, un aminoácido puede ser codificado por más de un codón. Pero sí pueden alterar la conformación del ARN y modificar la cinética de la traducción. Cuando el SNP traduce un

cambio de aminoácido (polimorfismo no sinónimo con cambio de sentido –“missense”–) o una señal de parada (polimorfismo no sinónimo sin sentido–“nonsense”–) la estabilidad y la estructura de la proteína pueden verse profundamente alteradas. Los polimorfismos en las regiones no codificantes pueden modificar la unión de factores de transcripción, alterar los procesos madurativos del ARN, etc. En definitiva, los SNPs son variaciones naturales e interpersonales del genoma que pueden modificar la expresión y/o la funcionalidad de las proteínas y, en concreto, de aquellas que participan en el metabolismo y acción de los fármacos. Consecuentemente, los SNPs tienen la potencialidad de constituirse en útiles marcadores predictivos de toxicidad y/o sensibilidad (resistencia) farmacológica, con independencia del valor que como factores pronósticos puedan tener, además, en sí mismos.

La farmacogenética, por tanto, habilita el abordaje racional del tratamiento farmacológico al vincularlo al genotipo específico de cada paciente. Permite progresar en la “medicina personalizada, medicina individualizada, medicina a la carta”, ya que con arreglo al conocimiento de la genética individual de cada paciente es posible optimizar el índice terapéutico al priorizar lo que previsiblemente es más eficaz y relegar lo que potencialmente puede ser más tóxico.

El conocimiento de las bases genéticas que intervienen en el proceso de carcinogénesis –y que se concretan en las seis alteraciones esenciales del fenotipo maligno propuestas por Hanahan y Weinberg [116] (autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, evasión de la apoptosis, replicación celular ilimitada, angiogénesis sostenida, y capacidad invasiva y de metástasis)– también permite profundizar en “la medicina personalizada”, pero no desde el punto de vista del paciente sino del tumor. El concepto de “adicción oncogénica” define como determinadas neoplasias dependen de la alteración de uno o varios genes para el mantenimiento del fenotipo maligno y, por tanto, para su proliferación, supervivencia y capacidad invasiva. Ya se ha descrito en capítulos anteriores como los CNMP que presentan alguna de las mutaciones activadoras del *EGFR* son especialmente sensibles a los ITQ gefitinib [17-22], erlotinib [23-26] o afatinib [27-30], o como el crizotinib [39-43] es altamente eficaz en los

adenocarcinomas en los que se demuestra la traslocación *EML4-ALK*. El “biomarcador”, en definitiva, condiciona la elección del tratamiento idóneo.

Los fármacos dirigidos a dianas moleculares han supuesto estos últimos años una auténtica revolución en el tratamiento del cáncer de pulmón y han cambiado de manera definitiva nuestros hábitos, planteamientos, análisis y expectativas como médicos y, por supuesto también, las de nuestros enfermos. Pero no es menos cierto que, hoy por hoy, sólo se beneficiarán de los nuevos tratamientos subgrupos reducidos de pacientes que además, tarde o temprano, acabarán precisando quimioterapia por progresión de la enfermedad. Sin embargo, para los quimioterápicos no hay ningún biomarcador molecular predictivo de eficacia clínica. Paradójicamente, después de tantas décadas de uso, su indicación continúa siendo, como en sus orígenes, inespecífica.

El cisplatino y el carboplatino ejercen su acción antineoplásica uniéndose covalentemente al ADN y formando aductos, sobre todo mediante el establecimiento de puentes intracatenarios entre dos guaninas adyacentes. Estas uniones provocan distorsiones y cambios conformacionales en la molécula de ADN que acaban bloqueando la transcripción y la replicación y, en último término, induciendo la muerte celular.

Los aductos platino-ADN se reparan básicamente a través de un proceso enzimático secuencial conocido como “reparación por escisión de nucleótidos (NER: *nucleotide excision repair*)” en el cual intervienen unas 30 proteínas. La vía NER, a su vez, puede seguir dos caminos definidos dependiendo del lugar donde se localice la lesión ejercida a la molécula de ADN: (1) reparación acoplada a la transcripción (TCR: *transcription-coupled repair*): corrige las lesiones en la cadena de ADN que está siendo transcrita, una vez reconocidas por la ARN polimerasa II; y (2) reparación genómica global (GGR: *global genomic repair*): repara las alteraciones en la hebra de ADN que no tiene transcripción de genes activos.

De las múltiples moléculas que intervienen en la vía NER, posiblemente el ERCC1 es el biomarcador predictivo de sensibilidad al cisplatino más emergente [117-120]. Su gen se localiza en el cromosoma 19 (q13.32), contiene diez exones, y codifica un

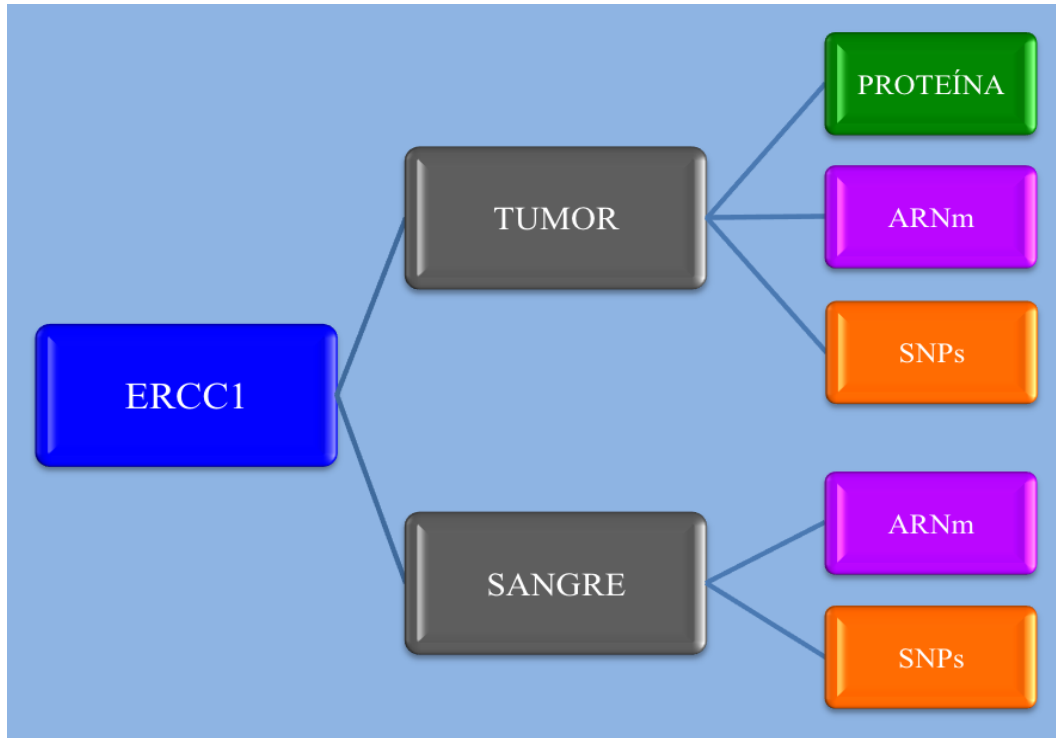
ARNm que por *splicing* alternativos da lugar a varias isoformas con capacidades funcionales diferentes. Participa en varias de las vías de reparación del ADN, pero interviene decisivamente, a través de la vía NER, en la reparación de los dímeros de timina inducidos por la luz ultravioleta y en la eliminación de los puentes inter e intracatenarios como los ocasionados por los derivados del platino. El ERCC1 es considerado uno de los enzimas limitantes de velocidad de la vía NER. Forma un heterodímero con la endonucleasa XPF (*xeroderma pigmentosum group F*) –conocida también como ERCC4– que proporciona al complejo molecular capacidad catalítica en posición 5' a la lesión que ha de ser reparada en el ADN. El ERCC1 regula las interacciones proteína-ADN y proteína-proteína.

Siguiendo el razonamiento farmacogenético, la variabilidad genética individual puede modificar sustancialmente la expresión y/o la funcionalidad del ERCC1 y, en consecuencia, condicionar significativamente la respuesta a los derivados del platino. Se especula que los pacientes con un ERCC1 más funcional tendrán una vía NER más competente y, por tanto, repararán los aductos platino-ADN con más rapidez que aquellos con un ERCC1 menos eficaz, con una vía NER más incompetente. En ambos casos la eficacia del quimioterápico será diferente: menor en el primero y mayor en el segundo.

Se han descrito varios polimorfismos del *ERCC1* con potencialidad pronóstica y/o predictiva. Quizás uno de los más investigados sea el SNP C118T (Asn→Asn; rs11615) situado en el exón 4. Al tratarse de una sustitución sinónima no altera la conformación y función de la proteína, pero puede modificar la eficiencia de la traducción y secundariamente reducir la expresión del ERCC1.

Desde un punto de vista clínico las líneas de trabajo utilizadas para estudiar el valor predictivo del ERCC1 han seguido básicamente tres direcciones: (1) determinación de la expresión de la proteína mediante IHQ con el anticuerpo 8F1; (2) evaluación de su ARNm mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR); y (3) estudio de los SNPs (figura 2).

Figura 2. Líneas de investigación clínica más habituales para estudiar el valor predictivo del ERCC1.



1.7. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento

El cisplatino, como ha sido reiteradamente referido en capítulos anteriores, es la piedra angular del tratamiento quimioterápico de primera línea del CNMP avanzado [10-12,53]. Sin embargo, su toxicidad potencial aguda y crónica (hematológica, gastrointestinal, renal, neurológica, auditiva, constitucional, etc) puede poner en riesgo la intensidad de dosis del tratamiento prescrito y menoscabar la calidad de vida de un paciente que, con frecuencia, está ya mermada por las comorbilidades preexistentes y por el compromiso funcional y anatómico que causa la enfermedad. Este último punto acrecienta su importancia cuando se considera que en la gran mayoría de los enfermos con metástasis a distancia el objetivo primordial del tratamiento es mejorar el bienestar y la autonomía personal aliviando los síntomas o anticipándose a su aparición. La curación en el estadio IV normalmente no es posible y el beneficio en supervivencia esperable con la quimioterapia es, en el mejor de los casos, de tan solo unos meses [81,104]. La calidad de vida se convierte, por tanto, en un punto cardinal de todo esfuerzo terapéutico.

Para prevenir la toxicidad renal asociada al cisplatino se precisa de una hidratación intensiva que no siempre es posible. Los pacientes con cáncer de pulmón habitualmente presentan comorbilidades concurrentes (diabetes, enfermedades cardiovasculares, EPOC, insuficiencia renal, segundos tumores, etc) consecuencia muchas de ellas del consumo prolongado de tabaco. Además de tener un valor pronóstico en sí mismas [121], las comorbilidades en no pocos casos desaconsejan la sobrecarga hídrica o la exposición a las toxicidades agudas ocasionadas por el cisplatino. Por otro lado, la hidratación intensa prolonga el tiempo de administración del tratamiento importunando al paciente e incrementando notablemente la utilización de recursos asistenciales humanos y materiales de los Hospitales de Día.

Por estas y otras razones, a lo largo de los años se han investigado múltiples esquemas de quimioterapia que han obviado a los derivados del platino, sobre todo al cisplatino, con el objetivo de reducir la toxicidad, facilitar la administración y, en último

término, aminorar el impacto negativo que el tratamiento puede tener en la calidad de vida del paciente.

1.8. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado

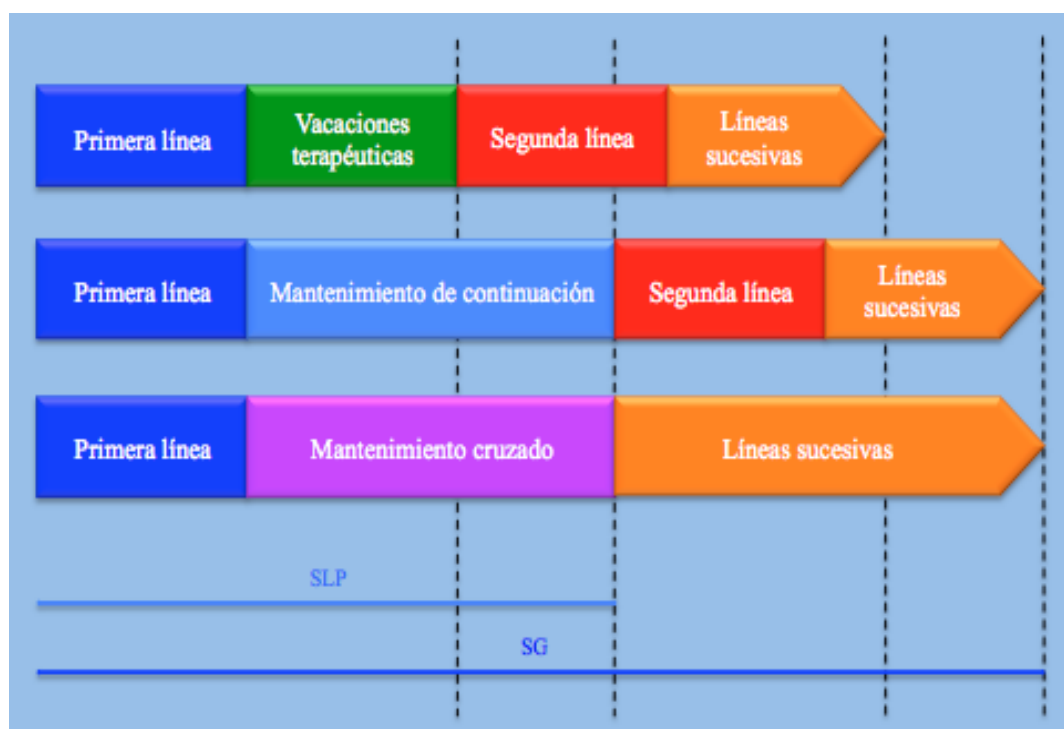
El tratamiento del CNMP metastásico, en ausencia de mutaciones sensibilizadoras de *EGFR* y *ALK*, podría resumirse en los siguientes cinco puntos [111]:

1. Esquemas que combinen dos quimioterápicos: dobles.
2. En el cual se incluya un platino: cisplatino o carboplatino (aunque el primero parece algo más eficaz que el segundo).
3. Con una droga acompañante al platino que puede ser cualquiera de las consideradas de tercera generación: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed o irinotecán. Puede asociarse al doblete bevacizumab, preferiblemente a carboplatino y paclitaxel. En cualquier caso, la elección está condicionada por la histología pues el pemetrexed, por su eficacia, y el bevacizumab, por su toxicidad, sólo están autorizados por las agencias reguladoras en los tumores no escamosos.
4. El doblete de platino se interrumpirá cuando se constate progresión de la enfermedad o en ausencia de respuesta tras completar cuatro ciclos. El número máximo de ciclos recomendados es de seis. No obstante, el bevacizumab, cuando fue asociado al doblete de primera línea, puede ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta la presencia de toxicidad inaceptable.
5. La segunda línea es factible en los pacientes con buen estado general que hayan progresado durante la quimioterapia de primera línea o un tiempo después de haberla concluido. Incluso son posibles las líneas sucesivas cuando el estado general lo permite.

Sin embargo, la mayor disponibilidad actual de fármacos fáciles de administrar y con perfiles de toxicidad favorables ha permitido a los investigadores evaluar estrategias de

tratamiento más duraderas, por encima de los cuatro a seis ciclos consensuadamente recomendados. Este planteamiento, que por otra lado no es novedoso, ha sido definido como “mantenimiento”. El objetivo no es otro que aprovechar al máximo el beneficio clínico conseguido –o por conseguir– con un fármaco para tratar de prolongar la SLP y la SG, sin detrimento en la calidad de vida y con una toxicidad aceptable. A tal fin se han articulado tres estrategias (figura 3):

Figura 3. Estrategias y fines del mantenimiento (mantenimiento de continuación y mantenimiento cruzado –o segunda línea precoz–) en relación al tratamiento estándar.



1. Continuar el régimen de quimioterapia empleado en la inducción hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar un número predefinido de ciclos [122-125]. Sin embargo, proseguir el tratamiento más allá de los cuatro ciclos recomendados, aunque puede aumentar la SLP, no parece que mejore la SG y, además, ocasiona más toxicidad [126].

2. Mantenimiento de continuación (“*continuation maintenance*”) [127-137]: se prolonga la duración del tratamiento al “continuar” el quimioterápico de tercera generación incluido en el doblete –y/o el bevacizumab cuando fue asociado–. Se interrumpe, en consecuencia, el platino.

El PARAMOUNT [130-133] es el ensayo clínico de fase III más representativo de esta segunda estrategia. Investigó el mantenimiento de continuación con pemetrexed en 539 pacientes con tumores no escamosos que no habían progresado a cuatro ciclos de inducción con cisplatino y pemetrexed. Demostró, frente a placebo, un aumento de la SLP (4,4 meses frente a 2,8 meses; HR=0,60; IC 95%=0,50-0,73; $p<0,001$) y de la SG (13,9 meses frente a 11,0 meses; HR=0,78; IC 95%=0,64-0,96; $p=0,0195$), sin compromiso en la calidad de vida y con poca toxicidad de bajo grado.

3. Mantenimiento cruzado (“*switch maintenance*”) o segunda línea precoz (realmente no se trata de una segunda línea pues no se ha constatado progresión de la enfermedad): el propósito es adelantar, sin solución de continuidad con la primera línea, la exposición de fármacos activos sin resistencia cruzada con la inducción. Desaparece, por tanto, la interrupción del tratamiento (“vacaciones terapéuticas”) clásicamente prevista entre la primera y la segunda línea.

Las razones que justifican esta última opción son clínicas y biológicas. Por un lado, está la necesidad asistencial de anticiparse al deterioro clínico que puede acompañar a la progresión de la enfermedad y que podría comprometer la indicación de tratamientos futuros. Y desde un punto de vista biológico, la utilización precoz de fármacos activos puede reducir la probabilidad de mutaciones espontáneas de resistencia asociadas a la progresión (hipótesis de Goldie y Coldman). También se especula sobre el posible efecto antiangiogénico (por citotoxicidad directa sobre las células endoteliales y reduciendo la movilización de células progenitoras

endoteliales de la médula ósea) e inmunomodulador (al disminuir los linfocitos T reguladores responsables de la inmunotolerancia) de la quimioterapia frecuente y prolongada en el tiempo (metronómica).

El mantenimiento cruzado ha sido investigado en múltiples ensayos clínicos de fase III utilizando docetaxel [138-139], pemetrexed [54,140-141], gefitinib [142-144] o erlotinib [129,145-149].

1.8.1. Mantenimiento cruzado con docetaxel

Fidias *et al* [138] evaluaron la eficacia y seguridad de una segunda línea con docetaxel (75 mg/m^2) después de un tratamiento clásico de inducción con cuatro ciclos de carboplatino (AUC=5 día 1) y gemcitabina (1000 mg/m^2 días 1 y 8). El taxano fue administrado nada más concluir la primera línea (docetaxel inmediato: por definición equivaldría a un mantenimiento cruzado) o fue pospuesto al momento de la progresión (docetaxel diferido: el tratamiento estándar). Se sondeó, en definitiva, la ocasión más propicia para comenzar “la segunda línea”: antes o después de la progresión tumoral. El objetivo principal fue la SG. Se reclutaron 566 enfermos, de los cuales 309 (54,6%) completaron la inducción sin progresión de la enfermedad y prosiguieron con la aleatorización. El 17,5% tenía tumores escamosos.

El 94,8% de los pacientes asignados a docetaxel inmediato recibió al menos un ciclo de tratamiento, mientras que en el brazo de tratamiento diferido sólo lo hizo el 62,8%. El promedio de ciclos administrados fue de 4,4 y 3,8 respectivamente.

La SLP fue significativamente superior con docetaxel inmediato que con docetaxel diferido (5,7 meses frente a 2,7 meses; $p=0,0001$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la SG (12,3 meses y 9,7 meses respectivamente; $p=0,0853$). Es más, la SG de los pacientes asignados al tratamiento diferido que realmente recibieron el docetaxel previsto fue de 12,5 meses, idéntica a la de aquellos con tratamiento inmediato: sugiriendo

que la administración cierta de la quimioterapia es un factor más relevante que el momento concreto en el que se hace.

El mantenimiento cruzado benefició en mayor medida a los pacientes con respuesta radiológica al tratamiento de inducción que a aquellos con enfermedad estable, tanto a nivel de la SLP (HR=0,47 y HR=0,81 respectivamente) como de la SG (HR=0,61 y HR=1,02 respectivamente) [139].

Las toxicidades fueron comparables y, con el cuestionario LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale Questionnaire*), no se evidenciaron diferencias significativas en la calidad de vida (p=0,76).

1.8.2. Mantenimiento cruzado con pemetrexed

En el ensayo clínico de fase III JMEN [54] se evaluó la eficacia y seguridad del mantenimiento cruzado con pemetrexed. Seiscientos sesenta y tres pacientes con un CNMP avanzado que no progresaron a cuatro ciclos de inducción con un doblete estándar de quimioterapia (cisplatino o carboplatino con docetaxel, paclitaxel o gemcitabina) fueron aleatorizados a recibir pemetrexed, 500 mg/m² cada 21 días, o placebo hasta la progresión de la enfermedad. El 27,5% eran tumores escamosos. El objetivo principal fue la SLP.

La mediana de ciclos administrados de pemetrexed y placebo fue de 5,0 y 3,5 respectivamente y, tras la progresión, el 51,5% y el 67,1% (pemetrexed tan sólo el 18,5%) de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento sistémico.

Tanto la SLP (4,0 meses frente a 2,0 meses; HR=0,60; IC 95%=0,49-0,73; p<0,0001) como la SG (13,4 meses frente a 10,6 meses; HR=0,79; IC 95%=0,65-0,95; p=0,012) fueron significativamente superiores en el brazo de pemetrexed. Sin embargo, el beneficio sólo se observó en los tumores no escamosos (SLP: 4,4 meses frente a 1,8 meses; HR=0,47; IC 95%=0,37-0,60; p<0,0001. SG: 15,5 meses frente a 10,3 meses; HR=0,70; IC 95%=0,56-0,88; p=0,002) y no en los carcinomas epidermoides (SLP: 2,4 meses frente a

2,5 meses; HR=1,03; IC 95%=0,71-1,49; p=0,896. SG: 9,9 meses frente a 10,8 meses; HR=1,07; IC 95%=0,77-1,50; p=0,678).

Para definir mejor que enfermos podrían beneficiarse del mantenimiento se realizó un análisis *post hoc* en la población con tumores no escamosos [140]. A tal fin, los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de la puntuación basal media recogida en los seis ítems sintomáticos del cuestionario de calidad de vida LCSS. En los enfermos con un índice bajo de afectación sintomática el pemetrexed mejoró tanto la SLP (5,1 meses frente a 2,4 meses; HR=0,49; p=<0,0001) como la SG (17,5 meses frente a 11,0 meses; HR=0,63; p=0,0012), y también la de aquellos con ECOG 0 (SLP: 5,5 meses frente a 1,7 meses; HR=0,36; p<0,0001; SG: 17,7 meses frente a 10,3 meses; HR=0,54; p=0,0019). Sin embargo, en los pacientes con un índice alto de afectación sintomática el mantenimiento sólo aumentó la SLP (3,7 meses frente a 2,8 meses; HR=0,50; p=0,0033) pero no la SG (11,8 meses frente a 10,6 meses; HR=1,02; p=0,9188), al igual que en los enfermos con ECOG 1 (SLP: 4,4 meses frente a 2,8 meses; HR=0,60; p=0,0002; SG: 14,1 meses frente a 10,6 meses; HR=0,78; p=0,1045).

El beneficio observado con el pemetrexed en la SLP fue independiente de la respuesta obtenida con la quimioterapia de inducción (enfermedad estable: HR=0,54; respuesta: HR=0,49). Sin embargo, a nivel de la SG mejoró fundamentalmente la de aquellos con enfermedad estable (HR=0,61; respuesta: HR=0,81) [140].

Respecto a la calidad de vida, el mantenimiento cruzado alargó el tiempo al empeoramiento de síntomas como el dolor (p=0,041) y la hemoptisis (p=0,038), pero los enfermos presentaron más anorexia (p=0,028) y consumieron más recursos sanitarios como ingresos hospitalarios por toxicidad (4% frente a 0%; p=0,001), transfusiones (10% frente a 3%; p=0,003) e indicación de eritropoyetinas (6% frente a 2%; p=0,017) [141].

La toxicidad grado 3-4, conforme a lo esperado, fue significativamente superior con pemetrexed que con placebo (16% frente a 4%; p<0,0001) [54].

1.8.3. Mantenimiento cruzado con gefitinib

Tres ensayos clínicos de fase III investigaron el mantenimiento cruzado con 250 mg/día de gefitinib [142-144]. En el estudio WJTOG0203 [142] se compararon seis ciclos de un doblete estándar de platino con tres ciclos seguidos de gefitinib. El objetivo principal fue la SG. Se incluyeron 604 pacientes de 39 instituciones japonesas, de los cuales el 21,6% no eran adenocarcinomas. La mediana de ciclos administrados en ambos brazos fue de tres y, tras la progresión, el 73,1% y el 68,5% de los enfermos, respectivamente, recibió algún tipo de tratamiento sistémico. De los 300 pacientes asignados a recibir tres ciclos de quimioterapia sólo 172 (57,3%) prosiguieron con el gefitinib previsto, con una mediana de duración de 69,5 días (¿?-1.324). El ITQ aumentó significativamente la SLP (4,6 meses frente a 4,3 meses; HR=0,68; IC 95%=0,57-0,80; p<0,001) pero no la SG (13,7 meses frente a 12,9 meses; HR=0,86; IC 95%=0,72-1,03; p=0,11), a excepción del subgrupo de los adenocarcinomas (15,4 meses frente a 14,3 meses; HR=0,79; IC 95%=0,65-0,98; p=0,03) y el de los pacientes fumadores (HR=0,79; IC 95%=0,64-0,98). No se observaron diferencias en la SG con respecto al ECOG (0 ó 1). Tampoco, con el cuestionario FACT-L (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung*), en la calidad de vida (p=0,10).

En el segundo de los ensayos clínicos de fase III, promovido por la EORTC y cerrado prematuramente por bajo reclutamiento, Gaafar *et al* [143] aleatorizaron a 173 pacientes –un 19,7% con tumores escamosos–, después de una mediana de cuatro ciclos de inducción con un doblete de platino, a recibir gefitinib o placebo. Nuevamente el objetivo principal fue la SG. La mediana de duración del tratamiento con gefitinib fue de 115 días (23-1.261). El ITQ mejoró significativamente la SLP (4,1 meses frente a 2,9 meses; HR=0,61; IC 95%=0,45-0,83; p=0,0015) pero no la SG (10,9 meses frente a 9,4 meses; HR=0,83; IC 95%=0,60-1,15; p=0,2).

Por último, en el estudio INFORM [144] se comparó gefitinib frente a placebo en 296 pacientes asiáticos que completaron cuatro ciclos de quimioterapia con un doblete de platino. No fueron incluidos aquellos con un resultado conocido del *EGFR*. Un 19,3% tenía tumores escamosos. El objetivo principal, a diferencia de los dos estudios anteriores, fue la

SLP. El 43,2% y el 62,2% de los pacientes asignados a gefitinib o placebo recibió, respectivamente, algún tipo de tratamiento sistémico tras la progresión. La mediana de duración del tratamiento con gefitinib fue de 148 días (49-467). Se observó con el ITQ un aumento significativo de la SLP (4,8 meses frente a 2,6 meses; HR=0,42; IC 95%=0,33-0,55; $p<0,0001$), especialmente en los adenocarcinomas (HR=0,33; IC 95%=0,24-0,46) y en los enfermos en los que retrospectivamente se demostró una mutación del *EGFR* (16,6 meses frente a 2,8 meses; HR=0,17; IC 95%=0,07-0,42), no así en los tumores que no eran adenocarcinomas (HR=0,72; IC 95%=0,46-1,14) y en los *EGFR* negativos (2,7 meses frente a 1,5 meses; HR=0,86; IC 95%=0,48-1,51). No se demostraron diferencias en la SG (18,7 meses frente a 16,9 meses; HR=0,84; IC 95%=0,62-1,14; $p=0,26$). Respecto a la calidad de vida con el cuestionario FACT-L, los pacientes tratados con gefitinib presentaron una mejoría sintomática sostenida (28% frente a un 10%; OR=3,41; IC 95%=1,65-7,06; $p=0,0009$) y un retardo en el empeoramiento de síntomas: 4,3 meses (IC 95%=2,8-7,1) frente a 2,3 meses (IC 95%=1,5-2,8).

1.8.4. Mantenimiento cruzado con erlotinib

Fue estudiado fundamentalmente por el ensayo clínico SATURN [145-148]. El doctorando fue el investigador principal local por lo que será descrito y discutido en los capítulos correspondientes.

1.9. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel

Aunque el CNMP metastásico es una enfermedad con un pronóstico por lo general sombrío, la investigación clínica de estos últimos años ha permitido ganar progresivamente supervivencia [150-151]. Algunas de las novedades han sido comentadas en capítulos anteriores: estrategias novedosas de tratamiento como el mantenimiento, incorporación de nuevos fármacos, medicina personalizada, etc.

Sin tratamiento, la mediana de supervivencia del CNMP avanzado es de 4,0-4,5 meses y la supervivencia a un año del 15-20% [81,104]. Tomando estas cifras como referencia, los resultados obtenidos por algunos estudios recientes son netamente favorables. En el ensayo clínico PRONOUNCE [137] se comparó carboplatino + pemetrexed seguido de pemetrexed de mantenimiento con carboplatino + paclitaxel + bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento: las medianas de supervivencia fueron, respectivamente, de 10,5 meses y 11,7 meses, y las supervivencias a un año del 43,7% y 48,8%. En el estudio de Fidias *et al* [138] la mediana de supervivencia de los pacientes aleatorizados a docetaxel inmediato (mantenimiento cruzado) fue de 12,5 meses y la supervivencia a un año del 51,1%. En los enfermos con delección del exón 19 del *EGFR*, en un análisis exploratorio que combinó los datos individuales de los pacientes incluidos en los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 [30], la mediana de supervivencia con afatinib fue de 31,7 meses y la supervivencia a un año superior al 80%. En definitiva, los avances en el conocimiento molecular de los tumores y la creciente farmacopea posibilitan la administración de líneas sucesivas de tratamiento que, figuradamente, “cronifican” la enfermedad prolongando la supervivencia.

Lo cierto es que un porcentaje considerable de enfermos finalizan la primera línea de tratamiento con buen estado general, con escasa sintomatología y con la posibilidad de recibir fármacos adicionales sin resistencia cruzada: bien de manera inmediata como en el mantenimiento o tras la progresión como segunda línea. En el estudio JMEN, por ejemplo, el 71,8% de los pacientes tenía un índice bajo de afectación sintomática [140]. En los

ensayos clínicos que investigaron el mantenimiento cruzado: entre el 57,1% y el 83,9% de los pacientes aleatorizados a placebo recibieron a la progresión un tratamiento sistémico.

Los enfermos con una mutación sensibilizadora de *EGFR* o *ALK* recibirán el oportuno ITQ inicialmente no indicado. En un meta-análisis publicado por Li *et al* [152] se examinó específicamente la segunda línea en relación con el estado mutacional del *EGFR*. Para ser incluido en el meta-análisis los ensayos tuvieron que cumplir con los siguientes criterios de selección: (1) comparación de un ITQ (gefitinib o erlotinib) con una quimioterapia estándar (docetaxel o pemetrexed); (2) estudios prospectivos; y (3) tratamiento previo con compuestos de platino. Se incluyeron 10 estudios que aleatorizaron a 3.825 pacientes. Los ITQ aumentaron la SLP de los pacientes *EGFR* mutados (HR=0,28; IC 95%=0,15-0,53; p<0,001) mientras que la quimioterapia lo hizo en los *EGFR* nativos (HR=1,35; IC 95%=1,09-1,66; p=0,01). Otros dos meta-análisis han confirmado la primacía de la quimioterapia en los enfermos con tumores *EGFR* nativos [153-154]. En ninguno de ellos, sin embargo, la ganancia en la SLP se trasladó a la SG.

El docetaxel, como se detallará más adelante por interesar a la presente tesis doctoral, fue el primer quimioterápico recomendado en la segunda línea [13] y el pemetrexed, en base a un ensayo comparativo de no inferioridad con el taxano [155], el segundo. También el erlotinib, en virtud de los resultados favorables en supervivencia del estudio BR.21 [156], ha sido autorizado por las agencias reguladoras y es una opción contemplada por las sociedades científicas [111,157].

1.9.1. Segunda línea con docetaxel: pauta estándar de administración (75 mg/m² cada tres semanas)

En el año 2000 se publicaron dos ensayos clínicos que investigaron la eficacia y la seguridad del docetaxel en pacientes que habían progresado al menos a una línea de quimioterapia basada en platino [158-159].

En el estudio de Shepherd *et al* [158] se compararon dos dosis de docetaxel, 75 mg/m² (DTX75) y 100 mg/m² (DTX100) cada tres semanas, con al mejor tratamiento de soporte en 204 pacientes. El 24% tenía un ECOG=2 y el 26% había recibido más de una línea de quimioterapia. Fueron excluidos los enfermos previamente tratados con paclitaxel. La tasa de respuestas con la quimioterapia, que comprendió tanto a la enfermedad medible como evaluable, fue del 5,8% (DTX75=5,5%; DTX100=6,3%). En su conjunto, respecto al brazo control, el tratamiento con docetaxel aumentó significativamente la SLP (10,6 semanas frente a 6,7 semanas; p=0,001) y la SG (7,0 meses frente a 4,6 meses; p=0,047). Sin embargo, cuando el análisis se circunscribió a cada una de las dosis de docetaxel, la SLP mejoró tanto con DTX75 (p=0,004) como con DTX100 (p=0,037), pero la SG sólo aumentó con DTX75 (7,5 meses frente a 4,6 meses; p=0,01) y no con DTX100 (5,9 meses frente a 4,6 meses; p=0,780). Las supervivencias a un año con docetaxel en conjunto, DTX75, DTX100 y tratamiento de soporte fueron del 29%, 37%, 19% y 19% respectivamente. La toxicidad fue superior con docetaxel a dosis altas: tres pacientes fallecieron (de shock séptico) frente a ninguno con DTX75, y la incidencia de neutropenia febril fue del 22,4% y 1,8% respectivamente. La consecuencia fue una enmienda en el protocolo que discontinuó el brazo con DTX 100. Los estudios de calidad de vida demostraron con la quimioterapia una mejoría de la astenia (p=0,06) y del dolor (p=0,006), una reducción en el consumo de analgésicos opioides (p=0,01) y no opioides (p=0,03), y una disminución en la prescripción de medicación no analgésica (p<0,01).

En el segundo de los ensayos clínicos Fossella *et al* [159] compararon, en 373 pacientes, nuevamente las dosis altas (DTX100) y las dosis bajas de docetaxel (DTX75), pero el brazo control consistió en vinorelbina (30 mg/m² días 1, 8 y 15) o ifosfamida (2 g/m² días 1-3) administrados cada tres semanas. Menos del 20% de los enfermos tenía un ECOG=2 y entre el 26% y el 35% había recibido más de una línea de quimioterapia. Los pacientes previamente tratados con paclitaxel no fueron excluidos. La tasa de respuestas, que también comprendió a la enfermedad medible y evaluable, fue significativamente superior con DTX100 (10,8%; p=0,001) y DTX75 (6,7%; p=0,036) que en el brazo control (0,8%), y no influyó negativamente en el resultado la exposición previa al paclitaxel (7,9%,

12,2% y 2,0% respectivamente). El tiempo a la progresión mejoró significativamente con el taxano en su conjunto ($p=0,046$) y con DTX100 (8,4 semanas frente a 7,9 semanas del brazo control; $p=0,044$), pero no con DTX75 (8,5 semanas; $p=0,093$). La SG fue similar en los tres brazos: 5,5 meses, 5,7 meses y 5,6 meses para DTX100, DTX75 y vinorelbina/ifosfamida respectivamente. Sin embargo, la supervivencia a un año, respecto al brazo control, fue significativamente superior sólo con DTX75 (32% frente a 19%; $p=0,025$) y no con DTX100 (21%). Se observaron cuatro muertes tóxicas, dos con DTX100 y dos en el brazo control. La incidencia de neutropenia febril fue del 12%, 8% y 1% para DTX100, DTX75 y vinorelbina/ifosfamida respectivamente.

La conclusión de ambos estudios fue similar: el docetaxel ofreció un beneficio clínico significativo a los pacientes que progresaron a una quimioterapia basada en platino y, por su mejor tolerancia, la dosis aconsejada fue la de 75 mg/m^2 cada tres semanas. Los dos abrieron la puerta para que el docetaxel fuese recomendado por las sociedades científicas [111,157]. La pauta entonces establecida continúa siendo hoy un brazo control de referencia en muchos ensayos clínicos comparativos.

1.9.2. Segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración

La toxicidad con DTX75, sin embargo, no es baladí. En los dos estudios previamente descritos más del 50% de los enfermos presentó neutropenia grado 3-4 y hasta un 8% neutropenia febril. Teniendo en cuenta que la calidad de vida es un punto cardinal en la enfermedad metastásica, se han investigado pautas alternativas de administración del docetaxel que, manteniendo la intensidad del tratamiento ($25 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$), fraccionan la dosis con el propósito de reducir la toxicidad y mejorar la tolerancia. Con este objetivo, tres ensayos clínicos de fase III compararon el esquema clásico de docetaxel (75 mg/m^2 cada tres semanas) con pautas de administración semanal ($33,3 \text{ mg/m}^2$ ó 36 mg/m^2 por 6 semanas cada 8 semanas [160-161], ó 35 mg/m^2 por 3 semanas cada 4 semanas [162]).

Ninguno de ellos demostró diferencias significativas en los parámetros de eficacia (tabla 13). Con el tratamiento experimental la tasa de repuestas se situó entre el 4,8% y el 10,5%, la SLP entre los 2,8 meses y los 3,3 meses, la SG entre los 5,4 meses y los 9,2 meses, y la supervivencia a un año entre el 22,0% y el 39,5%.

Tabla 13. Docetaxel (75 mg/m²) cada tres semanas (3s) frente a docetaxel (33,3-36 mg/m²) semanal (s): eficacia clínica.

ESTUDIO	n	RESPUESTAS (%)			SLP (meses)			SG (meses)			SUPERVIVENCIA 1 AÑO (%)	
		3s	s	p	3s	s	p	3s	s	p	3s	s
		SHEPHERD	55	5,5			10,6 s*			7,5		
FOSELLA	125	6,7			8,5 s			5,7			32	
GRIDELLI	220	2,7	5,5	0,50				29 s	25 s	0,80	21	31
CAMPS	259	9,3	4,8	>0,05	2,7	2,8	0,204	6,6	5,4	0,076	27	22,0
SCHUETTE	215	12,6	10,5	>0,05	3,4	3,3	0,68	6,3	9,2	0,07	26,9	39,5

s: semanas.

*Los dos niveles de dosis de docetaxel (75 y 100 mg/m²) combinados.

Sin embargo, las pautas de administración semanal presentaron menos toxicidad hematológica grado 3-4 y menos alopecia (tabla 14). En concreto, en el estudio de Gridelli *et al* [160] se observó una disminución significativa en el conjunto de la toxicidad grado 3-4 (38% frente a un 20%; p=0,006) que fue resultado de una reducción significativa de la toxicidad hematológica (25% frente a un 6%; p=0,0003) pero no de la toxicidad no hematológica (20% frente a un 16%; p=0,48).

Tabla 14. Docetaxel (75 mg/m²) cada tres semanas (3s) frente a docetaxel (33,3-36 mg/m²) semanal (s): toxicidad grado 3-4 y alopecia.

ESTUDIO	CONJUNTO GRADO 3-4 (%)			ANEMIA (%)			NEUTROPENIA (%)			NEUTROPENIA FEBRIL (%)			ALOPECIA (%)		
	3s	s	p	3s	s	p	3s	s	p	3s	s	p	3s	s	p
SHEPHERD				5,5			67,3			1,8					
FOSELLA				0*			54*			8,0*					
GRIDELLI	38	20	0,006	3,0	0,0	0,03 [†]	19,0	2,0	0,0001 [†]	5,0	0,0	0,06 [†]	37	21	0,004 [†]
CAMPS [#]				2,3	4,8	>0,05	9,3	3,2	>0,05	7,8	0,8	0,01	62,0	38,4	<0,05
SCHUETTE			≤0,05	5,9	1,0	≤0,05	20,6	4,8	≤0,001	2,0	1,0	>0,05	22,5	11,4	0,03

*toxicidad grado 4.

[†]todos los grados.

[#]Sólo en el estudio de Camps *et al* [161] se observó una diferencia significativa en la mucositis grado 3-4 en perjuicio de la pauta semanal (1,6% frente a un 7,2%; p=0,032).

Dos de los ensayos no demostraron, con cuestionarios de la EORTC, diferencias en la calidad de vida global (tabla 15). No obstante, en el estudio de Gridelli *et al* [160] la pauta fraccionada mejoró significativamente aspectos concretos como la tos (p=0,007), el dolor (p=0,04) y la alopecia (p<0,001), pero empeoró la diarrea (p=0,01).

Tabla 15. Docetaxel (75 mg/m²) cada tres semanas (3s) frente a docetaxel (33,3-36 mg/m²) semanal (s): calidad de vida.

ESTUDIO	GLOBALMENTE MEJOR (s vs 3s)	TOS MEJOR (s vs 3s)	DOLOR MEJOR (s vs 3s)	ALOPECIA MEJOR (s vs 3s)	DIARREA PEOR (s vs 3s)
GRIDELLI	P=0,09	p=0,007	p=0,04	p<0,001	p=0,01
SCHUETTE	p>0,05				

En conclusión, de estos tres estudios aleatorios se deduce que la administración semanal (33,3-36 mg/m²) del docetaxel puede ser una alternativa válida al esquema estándar (75 mg/m²) cada tres semanas. La eficacia clínica es comparable, pero el esquema fraccionado ocasiona menos toxicidad y puede mejorar aspectos concretos de la calidad de vida.

2. OBJETIVOS

La oncología clínica como unidad de investigación hospitalaria está constituida por dos áreas claramente definidas: la investigación clínica y la investigación traslacional. Ambas han de encontrar un marco organizativo adecuado para su fomento y desarrollo. Una de estas estructuras puede ser el Instituto de Investigación Biomédica de La Coruña (INIBIC) que integra a grupos de investigación del Hospital, de Atención Primaria y de la Universidad.

Pero la investigación clínica precisa cada vez más de la colaboración de múltiples instituciones a nivel autonómico, nacional e internacional. Sin la colaboración activa de diferentes investigadores de distintos hospitales no sería posible hoy en día avanzar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los tumores y, en concreto, del CNMP.

El objetivo global de la presente tesis doctoral es poner en valor la imprescindible colaboración institucional que precisa la investigación clínica actual y, particularmente, la contribución de una unidad asistencial de la EOXI de La Coruña. Subrayar el quehacer diario del investigador médico como elemento indispensable para el correcto desarrollo de los estudios multicéntricos. Recaltar su papel como nexo de unión necesario entre el desarrollo científico-técnico y el enfermo que, a su vez, es fuente de adquisición de conocimientos adicionales y origen de valor añadido que retroalimentan el circuito I+D+I.

A tal fin, en la presente tesis doctoral se exponen los resultados de cinco estudios multicéntricos, publicados en revistas internacionales, en los cuales el doctorando fue el investigador principal a nivel del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Los objetivos de investigación planteados, que asistencialmente interesan a grupos concretos de pacientes, fueron los siguientes:

- Grupo I. Investigar si la quimioterapia preoperatoria o posoperatoria prolonga la supervivencia de los pacientes con un CNMP operable.
- Grupo II. Investigar si los niveles de expresión del ARNm del *ERCCI* o el SNP C118T del *ERCCI*, entre otros, tienen un valor predictivo en

los pacientes con enfermedad avanzada tratados con un doblete de platino.

- Grupo III. Investigar la eficacia y seguridad de un doblete sin platino en el tratamiento de primera línea de los pacientes con enfermedad avanzada.
- Grupo IV. Investigar si el mantenimiento cruzado con erlotinib prolonga la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada después haber recibido cuatro ciclos de inducción con un doblete de platino.
- Grupo V. Investigar la eficacia y seguridad de una pauta alternativa de administración del docetaxel como segunda línea de tratamiento de la enfermedad avanzada.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

A continuación se resumen los diseños de los cinco estudios, las características generales de los pacientes incluidos –ordenados y agrupados según el estadio y la situación clínica– y el tratamiento propuesto:

3.1. Grupo I. Estadios quirúrgicos: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante

Con respecto al grupo de enfermos con tumores precoces, se investigó en un estudio de fase III (NATCH) el beneficio en supervivencia de la quimioterapia preoperatoria o posoperatoria en 624 pacientes. El estudio constó, por tanto, de tres brazos, siendo el brazo control exclusivamente quirúrgico.

Todos los pacientes tenían que ser considerados médicamente operables y quirúrgicamente resecables por el equipo multidisciplinar local. Los estadios clínicos incluibles fueron el IA (>2 cm), IB, IIA, IIB y IIIA (T3N1) de la antigua clasificación TNM-6 (tablas 5 y 6) [63]. Por tanto, la afectación ganglionar mediastínica (N2) fue un criterio de exclusión, pero sólo se exigió una mediastinoscopia diagnóstica cuando las adenopatías en las pruebas de imagen eran mayores de un centímetro. Tampoco fue imperativo realizar un PET o un PET/TAC.

La quimioterapia consistió en tres ciclos, cada tres semanas, de paclitaxel (200 mg/m²) y carboplatino (AUC=6 mg/ml/min). La toxicidad se graduó según la versión 2.0. de la clasificación NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) y, en el brazo de neoadyuvancia, la valoración de respuesta se realizó conforme a las normas de la OMS (Organización Mundial de la Salud). La cirugía debió realizarse a las tres o cuatro semanas de concluir la quimioterapia preoperatoria, y la adyuvancia comenzar entre la tercera y quinta semana después de la cirugía. Se permitió la radioterapia posoperatoria sólo en los casos de metástasis ganglionares mediastínicas en la pieza quirúrgica (N2 patológico).

Los seguimientos incluyeron la exploración física y un TAC. El primero se realizó un mes después de la cirugía, luego cada tres meses los dos primeros años, y finalmente cada seis meses hasta completar cinco años.

El objetivo principal fue la SLE, y los objetivos secundarios la SG y la toxicidad de la quimioterapia.

Estadísticamente el estudio fue diseñado para demostrar, con la administración de quimioterapia, un incremento absoluto de la SLE a los cinco años de un 15% (del 30% al 45%), lo que equivaldría a una HR=0,67. Un tamaño muestral de 624 pacientes le proporcionaría una potencia del 80% con un nivel de significación de 0,05 en el test de log-rank de dos colas. Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar y los tiempos se determinaron desde el momento de la aleatorización.

3.2. Grupo II. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1

Respecto al grupo de enfermos con tumores avanzados, en 62 pacientes tratados con un doblete de platino se investigó (estudio GECP 01/02) el valor predictivo de la expresión del ARNm del *ERCC1* y la de algunos SNPs de *ERCC1* (118C/T), *XPD* (751T/G y 312G/A), *RRM1* (-37C/A) y *MDR1* (3435C/T). Las determinaciones se realizaron mediante PCR a partir muestras de sangre periférica de los pacientes.

La quimioterapia consistió en el doblete clásico de docetaxel, 75 mg/m², y cisplatino, 75 mg/m², administrado cada tres semanas. El número máximo de ciclos permitidos, en ausencia de progresión o toxicidad, fue de ocho. La toxicidad se graduó según los criterios de la OMS y la valoración de respuesta se realizó cada dos ciclos siguiendo las normas RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

3.3. Grupo III. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento

También en el grupo de enfermos con tumores avanzados se investigó en 108 pacientes, en un estudio aleatorio de fase II (TAX.ES1.6), un doblete de quimioterapia sin compuestos de platino en la primera línea de tratamiento.

La combinación experimental consistió en gemcitabina, 1.000 mg/m² días 1 y 8, y docetaxel, 85 mg/m² día 8; mientras que en el brazo control se administró el doblete clásico de gemcitabina, 1.250 mg/m² días 1 y 8, y cisplatino, 75 mg/m² día 1. Ambos esquemas se repitieron cada 21 días. En ausencia de progresión o toxicidad el número máximo de ciclos administrados fue de seis. La valoración de respuesta se realizó según los criterios RECIST.

El objetivo principal fue la tasa de respuestas. Un tamaño muestral de 54 pacientes por brazo permitiría detectar una diferencia del 10% (40% frente a 50%) en la tasa de respuestas con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%. Los objetivos secundarios fueron el tiempo a la progresión, la SLP, la SG y el análisis de las toxicidades. Los tiempos se evaluaron a partir del momento de la aleatorización.

3.4. Grupo IV. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado con erlotinib

Siguiendo con la enfermedad avanzada, en un estudio de fase III (SATURN) 1.949 pacientes iniciaron una primera línea de quimioterapia con un doblete estándar de platino (sin pemetrexed o bevacizumab). Los 889 enfermos que completaron los cuatro ciclos previstos de tratamiento sin progresión tumoral, toxicidad relevante o deterioro funcional significativo fueron aleatorizados a recibir mantenimiento cruzado con erlotinib, 150 mg/m², o placebo.

Los pacientes fueron estratificados según el estado inmunohistoquímico del EGFR (positivo, negativo o indeterminado), el estadio clínico (IIIB o IV), el ECOG (0 ó 1), la historia tabáquica (activo, pasado o nunca), el régimen de quimioterapia administrado

(cisplatino + gemcitabina, carboplatino + docetaxel, u otros) y el área geográfica de origen (América del Norte, América del Sur, Europa Occidental, Europa del Este, África y sureste de Asia).

Los seguimientos se realizaron cada seis semanas hasta la semana 48, y a partir de entonces cada 12 semanas. La toxicidad se graduó según la versión 3.0. de la clasificación NCI-CTCAE, la respuesta se evaluó conforme a la versión 1.0. de los criterios RECIST y la calidad de vida se estudió con el cuestionario FACT-L.

Los objetivos principales fueron dos: la SLP de toda la población analizable, con independencia del estado del EGFR, y la SLP de los pacientes con tumores EGFR inmunohistoquímicamente positivos. Se calculó un tamaño muestral de 427 pacientes por brazo, asumiendo una tasa de abandonos del 5%, un periodo de reclutamiento de 18 meses y un seguimiento de seis meses. Los objetivos secundarios fueron las SG de las dos poblaciones referidas, la SLP de los pacientes con tumores EGFR inmunohistoquímicamente negativos, el tiempo a la progresión, la tasa de respuestas, el tiempo al deterioro de síntomas y la calidad de vida. Los tiempos se evaluaron desde el momento de la aleatorización.

3.5. Grupo V. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración

En el grupo de enfermos en progresión a una primera línea de quimioterapia se exploró en 45 pacientes, en un estudio de fase II (GGCP 06-00), una segunda línea de tratamiento con una pauta de administración de docetaxel distinta a la estándar de 75 mg/m² cada tres semanas. El esquema consistió en docetaxel, 50 mg/m² los días 1 y 14, cada cuatro semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o revocación del consentimiento.

La toxicidad se graduó según la clasificación NCI-CTCAE y la valoración de respuesta se realizó cada dos ciclos siguiendo las normas de la OMS. El seguimiento tras la finalización del tratamiento se realizó cada dos meses.

El objetivo principal fue la tasa de respuestas. El tamaño muestral se determinó asumiendo una tasa mínima de respuestas del 21%, una tasa de abandonos del 10%, una potencia del 80% y un valor α de 0,05. Los objetivos secundarios fueron el tiempo a la progresión y la supervivencia. La evaluación de los tiempos se calculó a partir del inicio del tratamiento.

4. RESULTADOS

4.1. Grupo I. Estadios quirúrgicos: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante

El NATCH fue un ensayo clínico de fase III en el cual se comparó un brazo exclusivamente quirúrgico con otros dos en los que se administró quimioterapia, adyuvante o neoadyuvante (tres ciclos de carboplatino y paclitaxel), en pacientes con tumores reseables pero sin evidencia clínica de afectación ganglionar mediastínica (N2) [101]. El objetivo principal fue la SLE.

El reclutamiento comenzó en abril del 2000 y finalizó en marzo del 2007. Se incluyeron 624 pacientes procedentes de 42 instituciones de España, Alemania, Portugal, Suecia y Suiza. En nuestro centro participaron 44 enfermos (7,1%).

El 50,9% de los pacientes tenía un carcinoma escamoso y el 75,1% eran estadios I (T1-T2 N0).

En el brazo de neoadyuvancia el 97,0% de los pacientes comenzó la quimioterapia prevista, mientras que sólo lo hizo el 66,2% de aquellos a los que les correspondió la adyuvancia ($p < 0,0001$). En cualquier caso, más del 90% de los enfermos que iniciaron el tratamiento, bien adyuvante o neoadyuvante, completaron los tres ciclos programados.

La tasa de respuestas radiológicas en el brazo preoperatorio fue del 53,3% (9,0% de respuestas completas y 44,2% de respuestas parciales) y la tasa de respuestas patológicas completas del 10,5%.

La quimioterapia fue bien tolerada. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes presentó toxicidad grado 3-4. En cada uno de los brazos falleció un paciente por toxicidad atribuida a la quimioterapia: uno de un shock hipovolémico en el transcurso de una aplasia medular y otro de una reacción anafiláctica ocasionada por el carboplatino.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos no se observaron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento y tampoco en la mortalidad posoperatoria. La lobectomía, con más de dos tercios de los casos registrados, fue la resección pulmonar mayoritaria. Aproximadamente el 5% de las toracotomías fueron exploradoras.

Aunque la afectación ganglionar mediastínica fue un criterio de exclusión, en casi el 25% de los enfermos se identificaron adenopatías metastásicas en la pieza quirúrgica (N2 patológico).

Con una mediana de seguimiento de 51 meses, no se demostraron diferencias significativas en la SLE, que fue a los cinco años del 34,1%, 38,3% (HR=0,92; IC 95%=0,81-1,04; p=0,176) y 36,6% (HR=0,96; IC 95%=0,75-1,22; p=0,74) en los brazos de cirugía, neoadyuvancia y adyuvancia respectivamente. En los pacientes con una respuesta patológica completa la SLE a los 5 años fue del 59%. Tampoco se observaron diferencias en la SG: 44,0%, 46,6% y 45,5% respectivamente.

En congresos nacionales e internacionales se comunicaron investigaciones preliminares sobre el gen *XPD* (*Xeroderma pigmentosum group D*), implicado en la reparación del ADN a través de la vía *NER* (*Nucleotide excision repair*: reparación por escisión de nucleótidos) [166-167]. En un análisis exploratorio realizado en el brazo quirúrgico de control, la mediana de supervivencia de los enfermos con los polimorfismos del *XPD* Lys751Gln y Asp312Asn fue de 13,8 meses y 23,4 meses respectivamente, mientras que con los demás polimorfismos (Lys751Lys, Gln751Gln, Asp312Asp y Asn312Asn) la mediana no fue alcanzada.

Véase a continuación el artículo que se reproduce con la autorización de la “Sociedad Americana de Oncología Médica[®]”: “*Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 3138-3145*”.

Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer

Enriqueta Felip, Rafael Rosell, José Antonio Maestre, José Manuel Rodríguez-Paniagua, Teresa Morán, Julio Astudillo, Guillermo Alonso, José Manuel Borro, José Luis González-Larriba, Antonio Torres, Carlos Camps, Ricardo Guijarro, Dolores Isla, Rafael Aguiló, Vicente Alberola, José Padilla, Abel Sánchez-Palencia, José Javier Sánchez, Eduardo Hermsilla, and Bartomeu Massuti

From the Vall d'Hebron University Hospital; Catalan Institute of Oncology and Autonomous University of Barcelona, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; Hospital General Universitario de Alicante, Alicante; Hospital Juan Canalejo, La Coruña; Hospital Clínico San Carlos, Autonomous University of Madrid, Madrid; Hospital General Universitario de Valencia; Hospital Arzu de Vilanova, Valencia; Hospital Lozano Blesa, Zaragoza; and Hospital Virgen de Las Nieves, Granada, Spain.

Submitted December 21, 2009; accepted April 13, 2010; published online ahead of print at www.jco.org on June 1, 2010.

Written on behalf of the Spanish Lung Cancer Group.

Supported in part by a grant from Bristol Myers Squibb, which had no role in the design of the study, the collection, analysis, and interpretation of the data, the decision to submit the manuscript, or the writing of the manuscript itself.

Presented in part at the 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 29-June 2, 2008, Orlando, Florida; 13th World Conference on Lung Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, July 31-August 4, 2009, San Francisco, California; and European Cancer Organisation 16-34th European Society for Medical Oncology Multidisciplinary Congress, September 20-24, 2008, Berlin, Germany.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

ClinicalTrials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: Rafael Rosell, MD, Catalan Institute of Oncology and Autonomous University of Barcelona, Hospital Germans Trias i Pujol, Ctra Canyet, 08916 Badalona, Spain; e-mail: rrosell@ico.es.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2819-3138/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6204

ABSTRACT

Purpose

To address whether preoperative chemotherapy plus surgery or surgery plus adjuvant chemotherapy prolongs disease-free survival compared with surgery alone among patients with resectable non–small-cell lung cancer.

Patients and Methods

In this phase III trial, 624 patients with stage IA (tumor size > 2 cm), IB, II, or T3N1 were randomly assigned to surgery alone (212 patients), three cycles of preoperative paclitaxel-carboplatin followed by surgery (201 patients), or surgery followed by three cycles of adjuvant paclitaxel-carboplatin (211 patients). The primary end point was disease-free survival.

Results

In the preoperative arm, 97% of patients started the planned chemotherapy, and radiologic response rate was 53.3%. In the adjuvant arm, 66.2% started the planned chemotherapy. Ninety-four percent of patients underwent surgery; surgical procedures and postoperative mortality were similar across the three arms. Patients in the preoperative arm had a nonsignificant trend toward longer disease-free survival than those assigned to surgery alone (5-year disease-free survival 38.3% v 34.1%; hazard ratio [HR] for progression or death, 0.92; $P = .176$). Five-year disease-free survival rates were 36.6% in the adjuvant arm versus 34.1% in the surgery arm (HR 0.96; $P = .74$).

Conclusion

In early-stage patients, no statistically significant differences in disease-free survival were found with the addition of preoperative or adjuvant chemotherapy to surgery. In this trial, in which the treatment decision was made before surgery, more patients were able to receive preoperative than adjuvant treatment.

J Clin Oncol 28:3138-3145. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

In early-stage non–small-cell lung cancer (NSCLC), complete surgical resection is recognized as the most effective treatment. However, 30% to 70% of patients with completely resected disease experience relapse.^{1,2}

Adjuvant chemotherapy is now standard treatment in patients with completely resected stage II to III disease. Since the 1995 meta-analysis showing a 5% increase in 5-year survival with adjuvant cisplatin-based chemotherapy (hazard ratio [HR], 0.87; $P = .08$),³ three trials have reported significant overall survival benefit using cisplatin-based doublets.⁴⁻⁸ Furthermore, the Lung Adju-

vant Cisplatin Evaluation,⁹ a pooled analysis of five randomized trials,^{4,6,8,10,11} also found a significant survival advantage with adjuvant cisplatin-based chemotherapy (5.4% 5-year absolute survival benefit). However, some findings relating to the use of adjuvant chemotherapy pose moot points. The Cancer and Leukemia Group B 9633 trial, comparing adjuvant paclitaxel-carboplatin with observation in patients with stage IB disease, failed to demonstrate an improvement in overall survival with chemotherapy.¹² Some concern has also arisen regarding adjuvant chemotherapy compliance, with most trials using cisplatin doublets reporting delivery of only 60% of planned treatment.^{4,6,10}

Preoperative chemotherapy has been associated with improvements in overall survival in resectable stage IIIA, albeit in studies with small sample sizes.^{13,14} The efficacy of preoperative chemotherapy in patients with earlier stage disease has been analyzed in randomized trials, and although available data suggest a trend in survival benefit in favor of preoperative chemotherapy, the majority of individual trials have found no statistically significant differences.¹⁵⁻¹⁹ In an update of a previous systematic review,²⁰ which included 1,507 patients randomly assigned to preoperative chemotherapy or surgery alone, there was HR of death of 0.88 ($P = .07$), with an absolute benefit of 5% with preoperative chemotherapy.¹⁶ Studies addressing the role of preoperative chemotherapy found chemotherapy compliance to be favorable in the preoperative setting.

The main objective of this trial was to compare the effect on disease-free survival of preoperative or adjuvant chemotherapy using paclitaxel-carboplatin with that of observation in patients with early-stage NSCLCs. Although overall survival has long been the gold standard of testing new treatments in early-stage NSCLC, disease-free survival is being used increasingly as the primary end point in early-stage NSCLC randomized trials. Despite the fact that the reliability of disease-free survival as a predictor of overall survival has yet to be formally validated in early-stage NSCLC, the benefit of chemotherapy in randomized trials in terms of disease-free survival seems to be similar to that of overall survival.^{6-9,13-15,17-19,21} Furthermore, in early-stage disease, the majority of patients receive treatment at disease relapse, which may influence overall survival results.

PATIENTS AND METHODS

Study Design and Patients

This study was a multicenter, phase III, randomized trial of preoperative chemotherapy or adjuvant chemotherapy in patients with early-stage NSCLC. The primary end point was disease-free survival.

Eligible patients had to have clinical stage IA with tumor size more than 2 cm, IB, II, or T3N1 NSCLC considered resectable by the local multidisciplinary team. Other inclusion criteria were age ≥ 18 years, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 2, absence of previous chemotherapy or radiotherapy, and adequate hematologic, hepatic, and renal function. All patients had a baseline fiberoptic bronchoscopy and a computed tomography scan of the chest and upper abdomen. Mediastinal lymph node biopsy was mandatory in those patients with lymph nodes more than 1 cm on computed tomography scan. Patients had to be deemed fit for chemotherapy and for the proposed surgical resection. Patients with previous cancer other than nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ of the cervix were ineligible, as were patients with clinically significant cardiac dysfunction, active infection, or neurologic or psychiatric disorders.

The protocol was approved by the institutional review boards and the ethics committees at all participating institutions, and all patients provided written informed consent. The investigators met yearly to monitor the progress of the trial. Data were collected, managed, and analyzed by the Spanish Lung Cancer Group.

Study Treatment

Eligible patients were randomly assigned to surgery alone as the control arm, preoperative chemotherapy followed by surgery, or surgery followed by adjuvant chemotherapy. Randomization was carried out by fax through a centralized randomization system at the Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain. Patients were stratified according to tumor size ($< 3 \times 3$ to 5×5 cm) and age (≤ 60 years $\nu > 60$ years).

Chemotherapy consisted of paclitaxel (200 mg per square meter of body-surface area, administered intravenously over 3 hours) followed immediately

by carboplatin (at an area under the curve dose of 6.0 mg/mL/min, administered intravenously over a period of 30 to 60 minutes). Treatment was repeated every 3 weeks for three cycles. Chemotherapy treatment had to start as soon as possible after randomization in those patients allocated to the preoperative arm and within 3 to 5 weeks after surgery in those allocated to the adjuvant arm. During chemotherapy, physical examination and blood analyses were performed every 3 weeks. Chemotherapy adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0. Chemotherapy was modified according to toxicity as necessary.

In the preoperative arm, a computed tomography scan of the chest was performed after the third chemotherapy cycle. Chemotherapy response was evaluated according to the WHO criteria.

Surgery had to take place as soon as possible after randomization in patients allocated to both the adjuvant and the surgery alone arms and within 3 to 4 weeks after the third chemotherapy cycle for those allocated to the preoperative arm. Surgical procedures—lobectomy, bilobectomy, or pneumonectomy—were performed according to findings in the baseline computed tomography scan of the chest. The resection of at least six hila-mediastinal lymph nodes was recommended, although no uniform policy on nodal assessment was mandated.

Postoperative thoracic radiotherapy was allowed in patients with pathologic N2 disease at surgery. In all three arms, follow-up procedures included physical examinations and computed tomography scan of the chest and upper abdomen 1 month after surgery and then every 3 months for the first 2 years, then every 6 months up to 5 years, and then once yearly.

Statistical Considerations

The primary objective of the study was to determine whether preoperative or adjuvant chemotherapy improved disease-free survival in patients with clinically early staged NSCLC. The secondary end points were overall survival and the assessment of chemotherapy adverse events.

The trial was designed to demonstrate an absolute increase of 15% in 5-year disease-free survival with preoperative or adjuvant chemotherapy (from 30% to 45%).^{1,21} With the assumption that disease-free survival was exponentially distributed, this improvement corresponded to an HR of 0.67. A sample size of 624 patients was required to provide the study with 80% power and with a two-sided log-rank test conducted at the .05 significance level.

All analyses were performed according to the intention-to-treat principle and included all randomized patients, eligible or not. The primary end point, disease-free survival, was defined as time from random assignment to recurrence for patients who underwent resection, to date of surgery for those with unresectable disease at thoracotomy, to first progression for patients not undergoing surgery, or to death for those who died without relapse. Second cancer was not considered as an event, except if the patient died of the second cancer. Recurrence or progression was assessed according to the WHO criteria, and biopsy was not required. Patients alive and disease-free were censored at the date they were last known to be alive. Survival was calculated from the date of random assignment to the date of death from any cause, survivors being censored at the date they were last known to be alive. Disease-free survival and overall survival curves were constructed by the Kaplan-Meier method and compared with the use of the log-rank test and the Cox proportional hazards model. All reported P values are two-sided. Analysis reflects the database as of March 1, 2009.

Chemotherapy adverse events were summarized for all patients who received at least one cycle of the assigned chemotherapy treatment. All statistical calculations were performed using STATA (version 10.0; STATA, College Station, TX).

RESULTS

Between April 2000 and March 2007, a total of 624 patients from 42 centers in Spain, Germany, Portugal, Sweden, and Switzerland were randomly assigned to one of the three arms (Fig 1). A total of 212 patients were assigned to the surgery arm, 201 to the preoperative chemotherapy group, and 211 to the adjuvant group. Among the 624

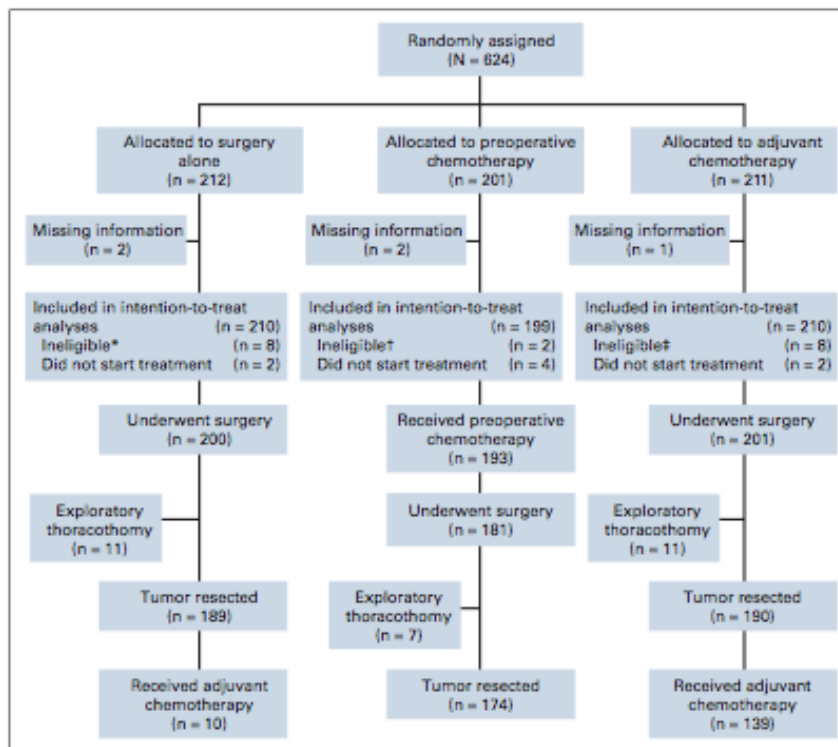


Fig 1. Enrollment and outcomes. (*) Eight patients were ineligible in the control group: five had more advanced disease than allowed, one had another histology, one had lower performance status than allowed, and one was inoperable. (†) Two patients were ineligible in the preoperative chemotherapy group: both had more advanced disease than allowed. (‡) Eight patients were ineligible in the adjuvant chemotherapy arm: three had more advanced disease than allowed, two had other histologies, two were inoperable, and one had a second cancer.

patients, there were five patients with no available information; they were excluded from analyses. Thus 619 patients were included in the intention-to-treat analyses. Eighteen patients were retrospectively found to be ineligible.

The demographic and baseline patient characteristics were well balanced across the three groups (Table 1). The median follow-up was 51 months.

Chemotherapy Treatment

In the preoperative group, 180 patients (90.4%) completed all three planned chemotherapy cycles, a further nine patients (4.5%) had two cycles, and four patients (2%) received one cycle. Among those patients receiving chemotherapy, 9.3% had dose reductions at some point, and 11.4% required one dose delay or more. Among the 199 patients in the preoperative arm, the overall response rate was 53.3%, including 18 patients (9%) with complete response, 88 (44.2%) with partial response, 63 (31.7%) with stable disease, and 11 (5.5%) with progressive disease. Nineteen patients (9.5%) were not evaluable, including the six patients who did not start chemotherapy.

Among the 210 patients allocated to the adjuvant arm, 128 patients (60.9%) received the planned three chemotherapy cycles, a further eight patients (3.8%) had two cycles, and three patients (1.4%) received one cycle. Among the 139 patients receiving adjuvant chemotherapy, 10.8% had at least one dose reduction, and 15.8% required one dose delay or more. A total of 71 patients (33.8%) did not start the planned chemotherapy treatment (eight patients were ineligible and two refused to start treatment at study entry, 15 patients died postop-

eratively, 12 patients had stage IIIB/IV at surgery, long-lasting surgical complications arose in nine patients, two patients were diagnosed with other histologies at surgery, 11 patients refused chemotherapy, physician did not allow chemotherapy in four patients, three patients had early progression, and five patients did not start planned chemotherapy for other causes).

Overall, more patients allocated to the preoperative arm started the planned chemotherapy treatment when compared with those allocated to the adjuvant arm (97% v 66.2%; $P < .0001$).

Both the preoperative and adjuvant chemotherapy treatments were well tolerated. The incidence of \geq grade 3 adverse events was similar in both arms (Table 2). Two patients (0.6%), one in each chemotherapy treatment group, died because of chemotherapy-related toxicity: one from bone marrow aplasia and hypovolemic shock and one from anaphylaxis to carboplatin.

Among the 210 patients in the surgery alone group, 10 of those with pathologic N2 disease received adjuvant chemotherapy after discussion between patient and investigator.

Surgery

Overall, 582 patients (94%) underwent surgery, 200 (95.2%) in the surgery arm, 181 (91%) in the preoperative arm, and 201 (95.7%) in the adjuvant group. Similar proportions of patients underwent lobectomy-bilobectomy, pneumonectomy, or exploratory thoracotomy across the three arms (Appendix Table A1, online only).

Thirty-five patients (6%) died postoperatively: 11 (5.5%) in the surgery arm, nine (5%) in the preoperative group, and 15 (7.5%) in

Preoperative or Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage NSCLC

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics

Characteristic	Surgery Alone (n = 210)		Preoperative Chemotherapy (n = 199)		Adjuvant Chemotherapy (n = 210)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years						
Median	64		65		64	
Range	36-89		35-80		33-81	
Sex						
Male	184	87.6	175	87.9	181	86.2
Female	26	12.4	24	12.1	29	13.8
ECOG performance status						
0	102	48.6	88	44.2	95	45.2
1	105	50.0	108	54.3	111	52.9
2	3	1.4	1	0.5	3	1.4
Missing data	—	—	2	1.0	1	0.5
Histologic features						
Squamous-cell carcinoma	105	50.0	107	53.8	103	49.0
Adenocarcinoma	71	33.8	57	28.6	69	32.9
Large-cell carcinoma	21	10.0	21	10.6	24	11.4
Other	13	6.2	14	7.0	14	6.7
Clinical stage						
T1N0	20	9.5	16	8.0	30	14.3
T2N0	134	63.8	132	66.3	133	63.3
T1N1	1	0.5	4	2.0	3	1.4
T2N1	25	11.9	24	12.1	25	11.9
T3N0	26	12.4	18	9.1	18	8.6
T3N1	4	1.9	4	2.0	1	0.5
T4N0*	—	—	1	0.5	—	—

Abbreviation: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.
*Patient ineligible.

the adjuvant arm. Postoperative mortality after a pneumonectomy was 7.0% and after a lobectomy-bilobectomy 5.7%.

In the preoperative arm, 19 patients (10.5%) attained pathologic complete response. The proportion of patients with stage \geq IIIA/N2 at surgery was 19.3% in the preoperative arm and 25.9% in those who had surgery up front.

Disease-Free Survival

Overall, there were 374 events (disease progression or death); 132 in the surgery group, 117 in the preoperative group, and 125 in the adjuvant arm. The 3-year disease-free survival rates were 41.9% in the surgery arm, 48.4% in the preoperative arm, and 44.9% in the adjuvant group; the 5-year disease-free survival rates were 34.1%, 38.3%,

Table 2. Worst Grade of Chemotherapy Toxicity per Patient by Treatment Arm

Adverse Event	Preoperative Chemotherapy (n = 193)						Adjuvant Chemotherapy (n = 139)						Grade 3 to 4 P*
	All Grades		Grade 3		Grade 4		All Grades		Grade 3		Grade 4		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Neutropenia	62	32.1	18	9.3	6	3.1	38	27.3	9	6.5	1	0.7	.14
Thrombocytopenia	21	10.8	2	1.0	—	—	22	15.8	2	1.4	—	—	1.00
Anemia	76	39.4	1	0.5	—	—	59	42.4	2	1.4	—	—	.57
Nausea & vomiting	38	19.7	3	1.6	—	—	44	31.7	4	2.9	—	—	.48
Febrile neutropenia	4	2.1	1	0.5	—	—	1	0.7	—	—	1	0.7	1.00
Diarrhea	14	7.3	1	0.5	—	—	16	11.5	5	3.6	—	—	.09
Hyperglycemia	25	13.0	4	2.1	—	—	22	15.8	4	2.9	—	—	.72
Arthralgias	47	24.4	3	1.6	—	—	33	23.7	3	2.2	—	—	.70
Myalgias	45	23.3	2	1.0	—	—	40	28.8	1	0.7	—	—	1.00
Fatigue	57	29.5	5	2.6	—	—	47	33.8	3	2.2	—	—	1.00
Sensory neuropathy	54	28.0	1	0.5	1	0.5	45	32.4	2	1.4	—	—	1.00
Allergic reaction	5	2.6	1	0.5	—	—	3	2.2	1	0.7	—	—	1.00

NOTE. Chemotherapy toxicity was graded and reported according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0. Percentages are calculated for patients who received at least one cycle of the protocol chemotherapy treatment.
*Fisher's exact test was used to calculate P values.

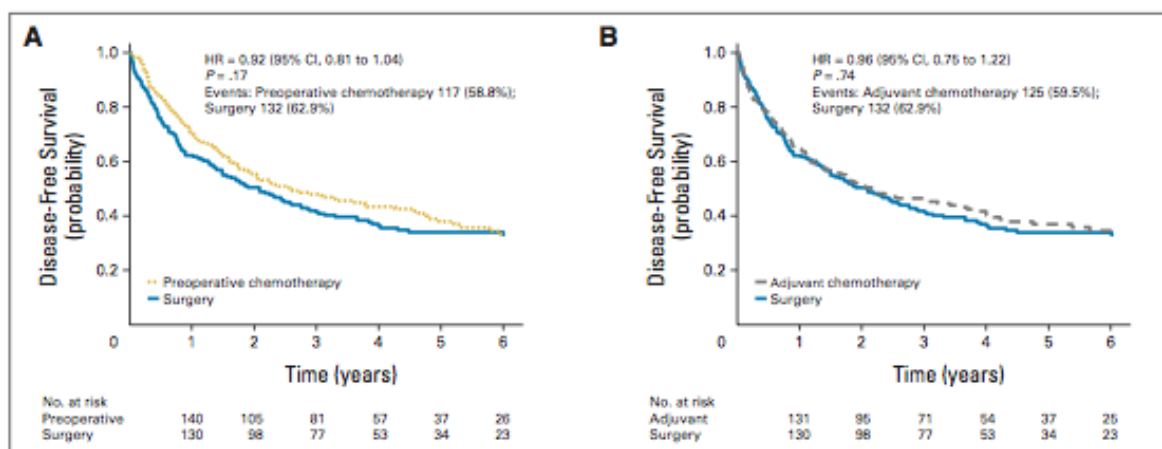


Fig 2. Kaplan-Meier curves for disease-free survival for (A) the preoperative chemotherapy arm compared with the surgery-alone group, and (B) the adjuvant chemotherapy arm compared with the surgery-alone arm. HR, hazard ratio.

and 36.6%, respectively. The HR for progression or death in the preoperative group as compared with the surgery group was 0.92 (95% CI, 0.81 to 1.04; $P = .17$; Fig 2A). The HR for progression or death in the adjuvant group as compared with the surgery group was 0.96 (95% CI, 0.75 to 1.22; $P = .74$; Fig 2B).

Variations in HRs were analyzed according to subgroups of patients (Figs 3A and 3B). In patients with stage II-T3N1, the 5-year disease-free survival rates were 25% in the surgery group, 36.6% in the preoperative group, and 31% in the adjuvant arm. The HR for progression or death in the preoperative group as compared with the surgery group was 0.81 (95% CI, 0.64 to 1.02; $P = .07$; Appendix Fig A1A, online only); the HR for progression or death in the adjuvant group as compared with the surgery group was 0.87 (95% CI, 0.54 to 1.38; $P = .54$; Appendix Fig A1B).

In the preoperative arm, the 5-year disease-free survival rate for the 106 patients achieving radiologic response was 51% (Appendix Fig A2A, online only). The 5-year disease-free survival rate for the 19 patients with pathologic complete response was 59% (Appendix Fig A2B).

Overall Survival

Among the randomly assigned patients, 310 died; 109 in the surgery arm, 99 in the preoperative group, and 102 in the adjuvant arm. The 5-year survival rates were 44%, 46.6%, and 45.5%, respectively (Fig 4). No differences in overall survival were seen across the three arms.

In stage II-T3N1 patients, the 5-year survival rates were 34.5% in the surgery group, 41.3% in the preoperative arm, and 36.6% in the adjuvant group. The HR for death in the preoperative group as compared with the surgery group was 0.88 (95% CI, 0.69 to 1.12; $P = .31$); the HR for death in the adjuvant group as compared with the surgery group was 1.01 (95% CI, 0.62 to 1.65; $P = .97$).

DISCUSSION

This multicenter, randomized trial in early-stage NSCLC found that there were no statistically significant differences in disease-free sur-

vival with the addition of preoperative or adjuvant chemotherapy to surgery. There was a nonsignificant absolute 5-year benefit in disease-free survival of 4.2% with preoperative chemotherapy. The study did not reach the primary end point to demonstrate an absolute improvement in disease-free survival of 15% at 5 years with the addition of chemotherapy. The statistical assumption was probably too optimistic, and the study is underpowered to detect small but meaningful improvements. When the study was conceived, preoperative chemotherapy was considered a promising strategy in early-stage disease, and the efficacy of adjuvant chemotherapy had not yet been established. The present study is the first to have preoperative and adjuvant chemotherapy arms in its design and to allocate patients to the adjuvant arm before surgery. With this design, more patients allocated to the preoperative arm received the planned chemotherapy treatment when compared with those allocated to the adjuvant arm.

Ninety percent of the patients received the three cycles of preoperative paclitaxel-carboplatin, thus augmenting a growing body of evidence that preoperative chemotherapy compliance is excellent in patients with early-stage NSCLC. The 53.3% response rate achieved in our study is akin to that reported in prospective studies using preoperative chemotherapy in early-stage disease.¹³⁻¹⁹ Interestingly, patients with radiologic response to preoperative chemotherapy had favorable disease-free survival outcome, with a 51% 5-year disease-free survival rate.

In the present trial, the overall postoperative mortality is 6%, and in agreement with other similar trials,^{16,18} preoperative chemotherapy was not found to increase postoperative mortality. The 5.7% postoperative mortality after a lobectomy-bilobectomy is higher than expected. This may be explained in part by the fact that this is a multicenter trial with a large number of participating centers, that the postoperative mortality rate reported is that observed not only at 30 days after surgery, but beyond, and that a considerable number of patients had advanced disease at surgery (23.8% of patients who underwent surgery had \geq IIIAN2 stage at surgery). The fact that positron emission tomography scan was not mandatory at study entry and mediastinoscopy was performed in only 12.6% of patients at baseline, without differences across the three arms, may have further influenced

Preoperative or Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage NSCLC

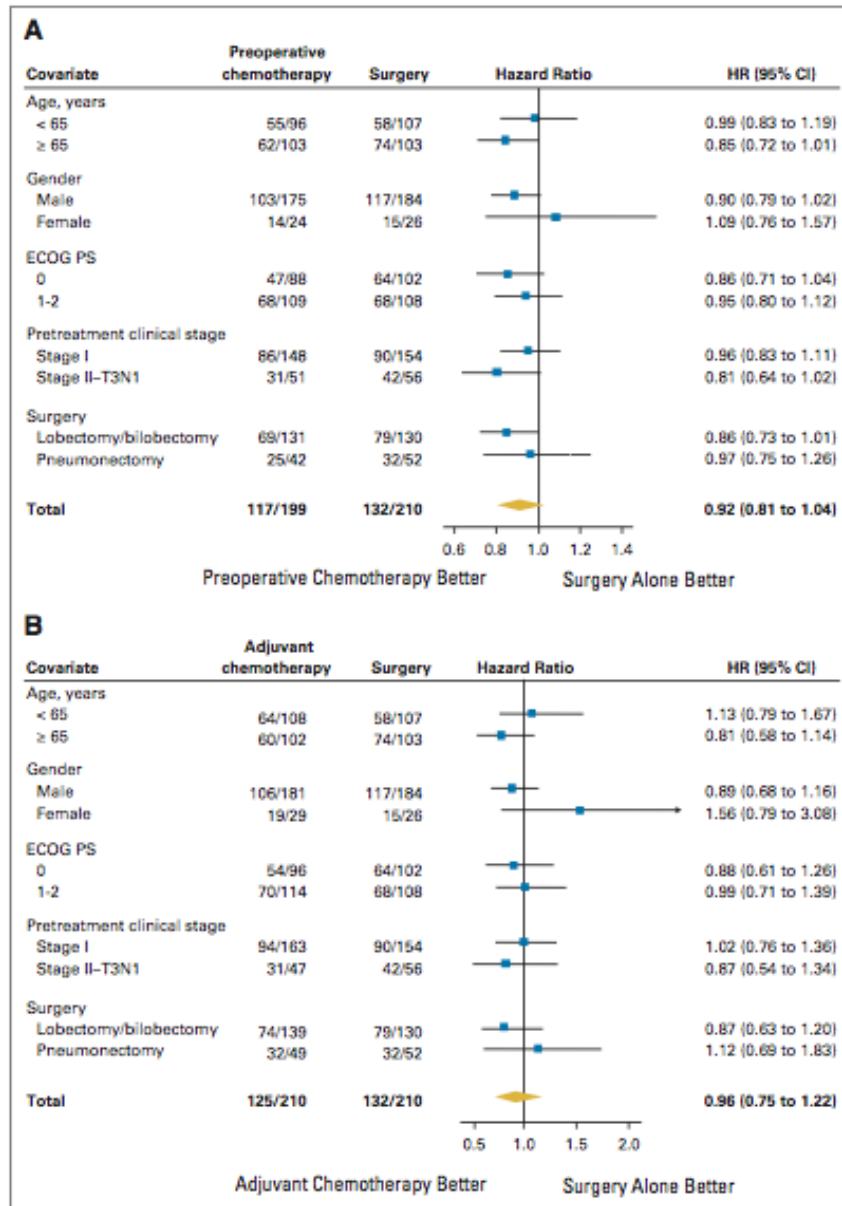


Fig 3. Hazard ratios (HRs) for disease progression or death in subgroups of patients for (A) the preoperative chemotherapy arm compared with the surgery-alone group, and (B) the adjuvant chemotherapy arm compared with the surgery-alone arm. ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

the surgical results. The 10.5% pathologic complete response obtained in patients who underwent resection is comparable to that reported in the Southwest Oncology Group trials.^{18,22}

Randomized trials and meta-analyses have shown that adjuvant chemotherapy improves survival in patients with complete resection and stage II to III disease.³⁻⁹ In the current trial, patients were allocated to the adjuvant arm before surgery, but 33.8% did not start the planned treatment, 15.5% due to patient refusal, 12.7% to surgical complications, and 5.3% due to physician's recommendation. Only

139 patients who underwent resection received the planned adjuvant treatment, thus indicating that the study was not powered to address the benefit of adjuvant chemotherapy in patients who underwent resection.

A secondary objective of the trial was to assess paclitaxel-carboplatin adverse events; there were no differences in adverse events between the preoperative and the adjuvant arms. There is some concern regarding the use of carboplatin combinations in early-stage NSCLC. However, in the Intergroupe Francophone de Cancerologie

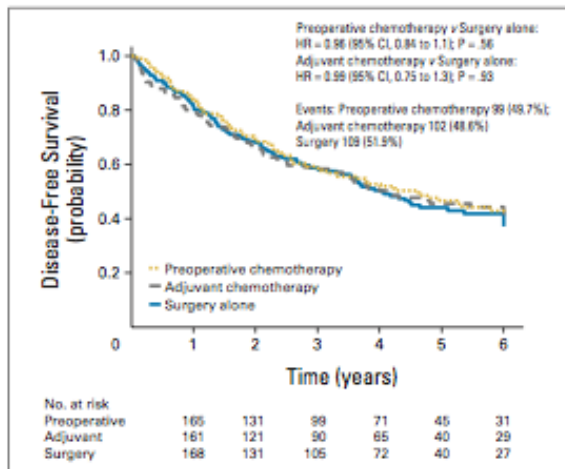


Fig 4. Kaplan-Meier curves for overall survival for the overall population. HR, hazard ratio.

Thoracic 0002 phase III study in resectable NSCLC comparing preoperative and perioperative chemotherapy using paclitaxel-carboplatin or gemcitabine-cisplatin, no difference in survival was observed according to the chemotherapy regimen used.²³

One factor that may have contributed to the negative survival results is that the study included a large proportion of patients with stage I disease who are not known to benefit from chemotherapy^{6,8,12}; 75.1% of patients had clinical stage I disease, and 49.8% of surgically explored patients had pathologic stage I disease. In a post hoc subgroup analysis, which should be interpreted with caution, patients with clinical stage II-T3N1 had greater benefit from chemotherapy. The results of this analysis concur with those obtained in the Chemotherapy for Early Stages Trial, in which a subset analysis pointed to better results with preoperative chemotherapy in patients with stage IIB to IIIA disease.¹⁹ However, in the French trial, an exploratory analysis showed that preoperative chemotherapy seems to be more beneficial for patients with stage I to II disease than for those with stage IIIA disease.¹⁵ A meta-analysis of randomized preoperative chemotherapy studies in early-stage NSCLC, including individual patient data and addressing the chemotherapy benefit according to stage, is required.

In summary, in this randomized trial in early-stage NSCLC in which the treatment decision was made at clinical staging, no differences were found in disease-free survival when preoperative or adjuvant chemotherapy was added to surgery. This may well be due to the fact the study included a large proportion of patients with stage I disease and that it was underpowered to show smaller but meaningful clinical differences. In the light of all available data, there is at present

clear evidence for adjuvant strategies in patients undergoing resection. In clinically staged disease, a considerable proportion of patients do not receive adjuvant chemotherapy treatment; further investigation into a preoperative chemotherapy approach should therefore be pursued.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: None **Consultant or Advisory Role:** Bartomeu Massuti, Merck (C), Roche (C), Eli Lilly (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Bartomeu Massuti, Eli Lilly **Research Funding:** Bartomeu Massuti, Merck **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Enriqueta Felip, Rafael Rosell, José Javier Sánchez, Bartomeu Massuti

Financial support: Rafael Rosell

Administrative support: Enriqueta Felip, Rafael Rosell, José Antonio Maestre, José Manuel Rodríguez-Paniagua, Teresa Morán, Julio Astudillo, Guillermo Alonso, José Manuel Borro, José Luis González-Larriba, Antonio Torres, Carlos Camps, Ricardo Guijarro, Dolores Isla, Rafael Aguiló, Vicente Alberola, José Padilla, Abel Sánchez-Palencia, José Javier Sánchez, Eduardo Hermsilla, Bartomeu Massuti

Provision of study materials or patients: Enriqueta Felip, Rafael Rosell, José Antonio Maestre, José Manuel Rodríguez-Paniagua, Teresa Morán, Julio Astudillo, Guillermo Alonso, José Manuel Borro, José Luis González-Larriba, Antonio Torres, Carlos Camps, Ricardo Guijarro, Dolores Isla, Rafael Aguiló, Vicente Alberola, José Padilla, Abel Sánchez-Palencia, José Javier Sánchez, Eduardo Hermsilla, Bartomeu Massuti

Collection and assembly of data: Enriqueta Felip, Rafael Rosell, Teresa Morán, Guillermo Alonso, José Luis González-Larriba, Carlos Camps, Dolores Isla, Vicente Alberola, Eduardo Hermsilla, Bartomeu Massuti

Data analysis and interpretation: Enriqueta Felip, Rafael Rosell, José Javier Sánchez, Eduardo Hermsilla, Bartomeu Massuti

Manuscript writing: Enriqueta Felip, Rafael Rosell

Final approval of manuscript: Enriqueta Felip, Rafael Rosell, José Antonio Maestre, José Manuel Rodríguez-Paniagua, Teresa Morán, Julio Astudillo, Guillermo Alonso, José Manuel Borro, José Luis González-Larriba, Antonio Torres, Carlos Camps, Ricardo Guijarro, Dolores Isla, Rafael Aguiló, Vicente Alberola, José Padilla, Abel Sánchez-Palencia, José Javier Sánchez, Eduardo Hermsilla, Bartomeu Massuti

REFERENCES

- Mountain CF: Revision of the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcom-

ing (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2:706-714, 2007

3. 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 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995

4. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients

with completely resected non-small-cell lung cancer: The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004

5. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al: Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 28:35-42, 2010

Preoperative or Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage NSCLC

6. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352:2589-2597, 2005
7. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al: Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 28:29-34, 2010
8. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
9. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al: Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26:3552-3559, 2008
10. Scagliotti GV, Roldano F, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
11. Waller D, Peake RJ, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
12. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al: Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 26:5043-5051, 2008
13. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673-680, 1994
14. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, 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* 330:153-158, 1994
15. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, 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* 20:247-253, 2002
16. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al: Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of the MRC LU22/NCIC 2/EORTC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review. *Lancet* 369:1929-1937, 2007
17. Sorensen J, Riske H, Ravn J, et al: Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol* 23:656s, 2005 (suppl; abstr 7146)
18. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, et al: Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an Inter-group, Randomized, Phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1843-1849, 2010
19. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al: A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 26:399s, 2008 (suppl; abstr 7508)
20. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L: A systematic review and meta-analysis of the literature: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 1:611-621, 2006
21. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al: Preoperative chemotherapy in stage IIIa non-small-cell lung cancer: A 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 26:7-14, 1999
22. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al: Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach—Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:429-439, 2000
23. Westeel V, Milleron B, Quoix E, et al: Results of the IFCT 0002 phase III study comparing a preoperative and a perioperative chemotherapy (CT) with two different CT regimens in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:369s, 2009 (suppl; abstr 7530)

4.2. Grupo II. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1

El ensayo clínico GECP 01/02 [163] investigó, en pacientes con un CNMP avanzado tratados con un doblete de platino, el valor predictivo de la expresión del ARNm del *ERCC1* y la de algunos SNPs de *ERCC1* (118C/T), *XPD* (751T/G y 312G/A), *RRM1* (-37C/A) y *MDR1* (3435C/T). Las determinaciones se realizaron mediante PCR a partir muestras de sangre periférica de los pacientes.

El reclutamiento comenzó en septiembre del 2001 y finalizó en julio del 2002. Se incluyeron 62 enfermos, de los cuales 15 (24,2%) procedieron de nuestro centro. La mediana de edad fue de 62 años. El 76,7% eran hombres y el 46,8% tenía un carcinoma escamoso. La distribución de los SNPs del *ERCC1* fue: 17,7% C/C, 54,8% C/T y 27,4% T/T. La mediana de expresión del ARNm del *ERCC1* fue de 0,20 (rango: 0,07-0,58).

No se observaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes, tales como la edad ($p=0,318$), el sexo ($p=1,00$) y la histología ($p=0,913$), según al genotipo del *ERCC1* (salvaje frente a no salvaje).

El tratamiento consistió en docetaxel, 75 mg/m^2 , y cisplatino, 75 mg/m^2 , administrados cada tres semanas. Veintiún pacientes (33,9%) completaron los ocho ciclos de quimioterapia previstos. La mediana de ciclos administrados fue de seis.

Se objetivaron 24 respuestas parciales (37,8%), 19 estabilizaciones (30,6%) y 18 progresiones de la enfermedad (29,0%). No se demostraron diferencias en función de los SNPs estudiados. Tampoco respecto a los polimorfismos del *ERCC1*: el genotipo salvaje (C/C) presentó un 54,5% de respuestas parciales y el conjunto de los alelos no salvajes (C/T + T/T) un 35,3% ($p=0,643$).

Tampoco se observó una toxicidad diferenciada de la quimioterapia en función de los polimorfismos del *ERCC1*.

La mediana de supervivencia de toda la población a estudio fue de 10,26 meses (IC 95%=8,6-12,0). En el análisis de regresión multivariante la única variable que presentó

una correlación significativa con la supervivencia fue el genotipo del *ERCCI*: la mediana de supervivencia de los pacientes *ERCCI* C/C no fue alcanzada, mientras que la de los heterocigóticos *ERCCI* C/T fue de 9,67 meses (IC 95%=7,2-12,1; HR=3,73; p=0,016) y la de los homocigóticos *ERCCI* T/T de 9,74 meses (IC 95%=6,4-13,1; HR=3,25; p=0,041). La mediana de supervivencia para el conjunto de los alelos no salvajes (C/T + T/T) fue de 9,74 meses (IC 95%=7,5-12,0; p=0,01).

La SLP de la población incluida fue de 5,33 meses (IC 95%=4,2-5,6). También se observaron diferencias significativas en función de los polimorfismos del *ERCCI*: la SLP de los pacientes *ERCCI* C/C fue de 8,4 meses (IC 95%=3,2-13,6; p=0,03), la de los *ERCCI* C/T de 4,1 meses (IC 95%=1,2-6,9) y la de los *ERCCI* T/T de 5,8 meses (IC 95%=3,8-7,8). La SLP de los 51 pacientes con genotipos no salvajes (C/T + T/T) fue de 5,3 meses (IC 95%=4,0-6,6; p=0,02).

Los niveles de expresión del ARNm del *ERCCI* ($\leq 0,20$ ó $> 0,20$) no influyeron en la SLP (6,12 meses frente a 4,8 meses; p=0,19) ni en la SG (10,72 meses frente a 10,56 meses; p=0,60). Asimismo, no se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de expresión según los genotipos del *ERCCI*.

Véase a continuación el artículo que se reproduce con la autorización de “Oxford University Press[®]”: “*Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1194-1203*”.

Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel–cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer

D. Isla¹, C. Sarries², R. Rosell^{2*}, G. Alonso³, M. Domine⁴, M. Taron², G. Lopez-Vivanco⁵, C. Camps⁶, M. Botia², L. Nuñez², M. Sanchez-Ronco⁷, J. J. Sanchez⁷, M. Lopez-Brea⁸, I. Barneto⁹, A. Paredes¹⁰, B. Medina¹¹, A. Artal¹² & P. Lianes¹³

On behalf of the Spanish Lung Cancer Group†

¹Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza; ²Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona; ³Hospital Juan Canalejo, La Coruña; ⁴Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁵Hospital de Cruces, Bilbao; ⁶Hospital General de Valencia, Valencia; ⁷Facultad de Medicina, Autonomous University of Madrid, Madrid; ⁸Hospital Valdecilla, Santander; ⁹Hospital Reina Sofía, Córdoba; ¹⁰Hospital de Donostia, San Sebastián; ¹¹Hospital Ciudad de Jaén, Jaén; ¹²Hospital Miguel Servet, Zaragoza; ¹³Hospital de Mataró, Mataró, Spain

Received 25 March 2004; accepted 21 April 2004

Background: Platinum-based doublets are the standard chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Excision-repair cross-complementing 1 (*ERCC1*), xeroderma pigmentosum group D (*XPB*) and ribonucleotide reductase subunit M1 (*RRM1*) are essential to the repair of cisplatin DNA adducts. Multidrug resistance 1 (*MDR1*) has been related to antimicrotubule resistance. We assessed whether single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *ERCC1*, *XPB*, *RRM1* and *MDR1*, and *ERCC1* mRNA expression, predicted survival in docetaxel–cisplatin-treated stage IV NSCLC patients.

Patients and methods: Using the TaqMan 5' nuclease assay, we examined *ERCC1* 118, *XPB* 751 and 312, *RRM1* –37C/A, and *MDR1* C3435T SNPs in peripheral blood lymphocytes (PBLs) obtained from 62 docetaxel–cisplatin-treated advanced NSCLC patients. *ERCC1* expression was measured in RNA isolated from PBLs using real-time reverse transcriptase PCR.

Results: Overall median survival was 10.26 months. Median survival was 9.67 months for 34 patients with *ERCC1* 118 C/T, 9.74 months for 17 patients with T/T, and not reached for 11 patients with C/C ($P=0.04$). Similar significant differences in time to progression were observed according to *ERCC1* 118 genotype ($P=0.03$). No other significant differences were observed.

Conclusions: Patients homozygous for the *ERCC1* 118 C allele demonstrated a significantly better survival. *ERCC1* SNP assessment could be an important component of tailored chemotherapy trials.

Key words: cisplatin, docetaxel, *ERCC1*, non-small-cell lung cancer, single nucleotide polymorphisms

Introduction

In a large randomized study of 1218 advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients, those in the docetaxel–cisplatin arm attained a median survival of 11.3 months, with a response rate of 31.6% and a 2-year survival rate of 21% [1]. Cisplatin activity is mediated through the formation of cisplatin DNA adducts, which block replication and inhibit transcription. Removal of these cisplatin adducts, which leads to chemoresistance, is mainly carried out through nucleotide

excision repair (NER), and NER-deficient cells are hypersensitive to cisplatin [2]. The repairosome responsible for excision involves more than 16 genes, including excision repair cross-complementing 1 (*ERCC1*), which forms a heterodimer with xeroderma pigmentosum group F (*XPF*) to execute the incision into the DNA strand, 5' of the site of damage. Several studies have shown coordinate expression of xeroderma pigmentosum group D (*XPB*) with *ERCC1* and other genes in the NER repairosome complex [3].

Loss of heterozygosity of NER genes has been observed in lung carcinomas [4], and reduced mRNA expression levels of NER genes have been observed in peripheral blood lymphocytes (PBLs) from lung cancer patients [5]. It has also been demonstrated that the expression of NER genes in PBLs may be used as a surrogate for estimating expression levels of these genes in proliferating tissues [6]. In a host-cell

*Correspondence to: Dr R. Rosell, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Ctra Canyet, s/n, 08916 Barcelona, Spain.
Tel: +34-93-497-89-25; Fax: +34-93-497-89-50;
E-mail: rrosell@ns.hugtip.scs.es

†D. Isla and C. Sarries contributed equally to this work

reactivation assay, *ERCC1* and *XPD* mRNA levels in PBLs correlated both with each other and with DNA repair capacity (DRC) [7]. Reduced DRC has been shown to be related to lung oncogenesis [8], while elevated DRC has been related to chemoresistance in NSCLC [9, 10]. High *ERCC1* expression in tumor tissue has been related to cisplatin resistance in ovarian [11, 12] and gastric [13] cancer. Colorectal cancer patients whose tumors showed low levels of *ERCC1* gene expression had superior overall survival when treated with second-line fluorouracil–oxaliplatin [14], and low levels of *ERCC1* expression also correlated with significantly longer survival in gemcitabine–cisplatin-treated advanced NSCLC patients [15].

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in any of the NER genes may modulate DRC and contribute to individual variations in chemotherapy response. About 20–32% of non-synonymous SNPs in coding regions of NER genes [16] may alter protein structure, function, stability or folding [17]. At codon 118 of *ERCC1*, 42 bases prior to the beginning of the helix–turn–helix sites at exon 4, a nucleotide alteration AAC to AAT resulted in the same amino acid (asparagine). *ERCC1* 118C/T SNP has been associated with diminished mRNA and protein levels [18], which can lead to differential cisplatin sensitivity [19]. SNPs at the *XPD* locus have also been associated with suboptimal DRC in lymphocytes. In a case-control study of 316 lung cancer cases and 316 healthy controls, a greater reduction in DRC was observed in patients who were homozygous for two wild-type *XPD* SNPs, Asp312Asn at exon 10 and Lys751Gln at exon 23 [20]. Other studies have indicated that cell lines homozygous for the *XPD* Asn allele at codon 312 showed higher DRC [21]. A significant association has also been observed between homozygosity for the wild-type *XPD* 751 allele (Lys/Lys) and better response to fluorouracil–oxaliplatin in metastatic colorectal cancer [22].

Ribonucleotide reductase is a highly regulated enzyme in the deoxyribonucleotide synthesis pathway, and alterations in ribonucleotide reductase levels can affect tumor progression [23, 24]. An adenine→cytosine substitution in the 5′ non-coding region of the ribonucleotide reductase subunit M1 (*RRM1*) gene, located 37 nucleotides upstream of the start codon has been associated with higher *RRM1* expression levels [25]. The multidrug resistance (*MDR1*) gene product P-glycoprotein is a membrane protein that functions as an ATP-dependent exporter of drugs from cells. Subjects homozygous for the C in position 3435 (SNP C3435T at exon 26) of the *MDR1* gene had higher *MDR1* mRNA expression in leukocytes than subjects with the TT genotype [26]. This *MDR1* SNP has been associated with outcome in acute myeloid leukemia [27] and with drug-responsive epilepsy [28].

In order to elucidate the discriminant role of SNPs and gene expression in cisplatin and docetaxel sensitivity, we used the TaqMan 5′ nuclease assay to test *ERCC1*, *XPD*, *RRM1* and *MDR1* SNPs in genomic DNA from PBLs. The TaqMan 5′ nuclease assay combines target DNA amplification with allele discrimination in a single reaction, relying on the hybridization of two doubly labeled allele-specific fluorescence probes

to the target SNPs. We also examined *ERCC1* mRNA expression in PBLs by real-time reverse transcription PCR (RT–PCR). All analyses were performed at baseline in 62 advanced NSCLC patients treated with docetaxel–cisplatin.

Patients and methods

Eligibility

Eligible patients had histologically or cytologically confirmed stage IV or IIIB (with pleural effusion) NSCLC; World Health Organization (WHO) performance status (PS) of 0–1; age >18 years; and adequate organ function. Patients with brain metastases and those who had received previous chemotherapy were excluded. The ethics committees of participating institutions approved the protocol, and written informed consent was obtained from each participant. Enrollment was opened September 2001 and closed July 2002.

Patient evaluation

All patients underwent a complete history and physical examination, including routine hematology and biochemistry analyses, and staging with chest radiographs and computed tomography of the thorax and abdomen. Bone scan or computed tomography of the brain was required only for patients with suspected bone or brain metastases. Hematology and biochemistry analyses were repeated at the end of each cycle. Toxicity was classified according to WHO criteria at each cycle for each patient. Response was assessed after two cycles of chemotherapy and every two cycles thereafter, using Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group (RECIST) guidelines [29].

Treatment plan

Patients received intravenous doses of cisplatin 75 mg/m² plus docetaxel 75 mg/m² on day 1, every 3 weeks, for a maximum of eight cycles, unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. Chemotherapy was given only if the patient had a minimum neutrophil count of $1.5 \times 10^9/L$, a minimum platelet count of $100 \times 10^9/L$, a hemoglobin level of ≥ 8 g/dl and no sign of organ toxicity. Antiemetics and mannitol diuresis were undertaken according to individual institutional protocols. Second-line treatment was not planned.

Sample collection and SNP genotyping

Venous blood (10 ml) was collected from each subject into tubes containing 50 mmol of EDTA per liter, and genomic DNA was isolated with the QIAmp[®] DNA blood Mini kit (Qiagen, Hilden, Germany), according to the manufacturer's instructions. SNPs in *ERCC1* (C/T in codon 118), *XPD* (T/G in codon 751 and G/A in codon 312), *RRM1* (–37C/A; the minus sign refers to the 5′ upstream region relative to the transcription-initiation site) and *MDR1* (C3435T) were assessed using the 5′ nuclease allelic discrimination assay. In this method, the region flanking the polymorphism is amplified by PCR in the presence of two probes, each specific for one or the other allele. Each oligonucleotide probe is 5′-labeled with a different fluorescent reporter dye (typically FAM or VIC) to differentiate the amplification of each allele, and with a quencher dye. During PCR, each probe anneals specifically to complementary sequences between the forward and reverse primer sites. DNA polymerase can cleave only probes that fully hybridize to the allele. Cleavage separates the reporter dye from the quencher dye, which results in increased fluorescence by the reporter dye. The PCR-generated fluorescent signal(s) indicates which alleles are present in the sample. The PrimerExpress program (Applied Biosystems) was used to design probes and primers for the analysis of each SNP.

All oligonucleotide sequences were checked in the BLAST search program (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/BLAST/>) (primer and probe sequences are available as supplementary data at <http://annonc.oupjournals.org>). Each PCR reaction mixture (25 µl) contained 50 ng of DNA, 900 nM of each forward and reverse primer, 300 nM of each allele specific probe, and 12.5 µl of Taqman Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Amplification was carried out under the following conditions: 50°C for 2 min and 95°C for 10 min, followed by 40 cycles of 92°C for 15 s and 60°C for 1 min. Fluorescence in each sample well was measured before and after PCR using the ABI Prism 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems). Data were analyzed using the Allelic Discrimination Program (Applied Biosystems). For each SNP, a minimum of 20 randomly selected DNA samples were genotyped at least twice to confirm the results. In addition, to ensure the accuracy of this method, 20 randomly selected DNA samples were subjected to PCR and direct DNA sequencing in an ABI Prism 310 Sequence Detection System (Applied Biosystems). In all cases, the genotype determined by the 5' nuclease allelic discrimination assay was identical to that determined by DNA sequencing.

RNA, cDNA and RT-PCR

Blood samples for RNA expression analysis were collected in K3/EDTA-containing tubes. Since participating hospitals were located throughout Spain, special containers were used for permanent sample refrigeration at 4°C, and a special express courier delivered the samples to the central laboratory in <24 h. After standard erythrocyte lyses, RNA was isolated from PBLs using the RNeasy Blood Mini Kit (Qiagen) according to manufacturer's instructions. Between 50 and 500 ng of total RNA was reverse transcribed into cDNA using regular M-MLV Reverse Transcriptase (Gibco, Cambridge, UK) following the manufacturer's instructions.

ERCC1 cDNA and reference cDNA (β -actin) were amplified separately with the Taqman using an oligonucleotide probe with 5' fluorescent reporter dye (6FAM) and 3' quencher dye (TAMRA). Template cDNA was added to Universal Master Mix (Applied Biosystems) in a 25 µl reaction with 900 nM primers and 300 nM probe for each gene. The primer and probe sets were designed using Primer Express 2.0 Software (Applied Biosystems) and are described in the Supplementary Appendix.

Relative quantitation was carried out using the comparative CT method. The CT is defined as the fractional cycle number at which the fluorescence generated by cleavage of the probe exceeds a fixed threshold above the baseline; at a given threshold, a higher CT value indicates a lower starting copy number. Since the precise amount of total RNA added to each reaction mix is difficult to assess, transcripts of the target genes and of the endogenous control β -actin gene were quantified in the same plate. The relative target gene expression level was also normalized to the expression in RNA controls (UPE, Applied Biosystems; human normal liver, Stratagene, La Jolla, CA, USA) used as calibrators.

Final results, expressed as N-fold differences in target gene expression relative to the β -actin gene and the calibrators, were determined as follows: $2^{-(\Delta CT_{\text{sample}} - \Delta CT_{\text{calibrator}})}$, where ΔCT values of the calibrator and sample are determined by subtracting the CT value of the target gene from the value of the β -actin gene.

Statistical analyses

Survival curves were drawn with the Kaplan–Meier product limit method for each of the different genotypes. Comparisons were made with the log-rank or Tarone–Ware test. Hazard ratios of both death and progression with 95% confidence intervals (CIs) were estimated by using the Cox model, with genotype, sex, age, stage of disease, histological type and WHO PS as covariates. Student's *t*-test and the χ^2 -test were used to

Table 1A. Baseline characteristics and response for all 62 patients

Characteristics	n (%)
Age (years)	
Median (range)	62 (35–78)
Gender	
Male	48 (76.7)
Female	14 (23.3)
WHO PS	
0	23 (37.1)
1	39 (62.9)
Histology	
Squamous cell carcinoma	29 (46.8)
Adenocarcinoma	24 (38.7)
Large cell carcinoma	9 (14.5)
Stage	
IIIB	13 (21)
IV	49 (79)
Weight loss	
Yes	17 (27.9) ^a
No	44 (72.1)
Response	
PR	24 (37.8) ^b
SD	19 (30.6)
PD	18 (29)
NE	1 (1.6)
Number of cycles	
1	2 (3.2)
2	12 (19.4)
3	1 (1.6)
4	7 (11.3)
5	3 (4.8)
6	13 (21)
7	3 (4.8)
8	21 (33.9)
Median number of cycles	6

^aWeight loss was not recorded in one patient.

^bOne patient refused further chemotherapy after one cycle.

WHO PS, World Health Organization performance status; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable.

compare response rates according to genotype. The Spearman correlation coefficient analysis was used to determine the correlation between different genotypes. All analyses were performed with the SPSS software package, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Patient characteristics and SNP genotyping

Baseline characteristics and response for the 62 patients are shown in Table 1A. Median age was 62 years; 77% were

Table 1B. Single nucleotide polymorphism (SNP) genotype distribution, allele frequencies and mRNA expression

SNP genotyping	n (%)	Allele frequencies
<i>ERCC1</i>		
C/C	11 (17.7)	C (0.45)
C/T	34 (54.8)	T (0.55)
T/T	17 (27.4)	
<i>XPD 751</i>		
Lys/Lys	27 (43.5)	Lys (0.66)
Lys/Gln	28 (45.2)	Gln (0.34)
Gln/Gln	7 (11.3)	
<i>XPD 312</i>		
Asp/Asp	30 (48.4)	Asp (0.68)
Asp/Asn	24 (38.7)	Asn (0.32)
Asn/Asn	8 (12.9)	
<i>RRM1</i>		
C/C	31 (50)	C (0.74)
C/A	30 (48.4)	A (0.26)
A/A	1 (1.6)	
<i>MDR1</i>		
C/C	20 (32.8) ^a	C (0.54)
C/T	26 (42.6)	T (0.45)
T/T	15 (24.6)	
<i>ERCC1</i> mRNA expression		
Median (range)	0.20 (0.07–0.58)	

^a*MDR1* was not assessed in one patient.

male; WHO PS was 0 in 37%; and 79% of patients had stage IV disease. The median number of cycles was six. Two patients received only one cycle and 21 completed eight cycles. No relation between number of cycles and SNP genotype was observed (data not shown).

Table 1B displays the SNP genotyping frequencies for *ERCC1*, *XPD*, *RRM1* and *MDR1*, and expression levels for *ERCC1*. SNPs were analyzed in all 62 patients. *ERCC1* mRNA expression was analyzed in 41 out of 62 patients, since only high-quality RNA samples were used for *ERCC1* expression analysis.

Survival, time to progression, response and SNP genotyping

Figure 1 shows median survival overall and according to SNP genotype. Overall median survival was 10.26 months (95% CI 8.6–12). Median survival according to *ERCC1* genotype was 9.67 months (95% CI 7.2–12.1) for 34 patients heterozygous for C/T and 9.74 months (95% CI 6.4–13.1) for 17 patients homozygous for the rare alleles T/T, while it was not reached for 11 patients homozygous for the wild-type C/C ($P=0.04$). Median survival was 9.74 months (95% CI 7.5–12) for all 51 patients with non-wild-type genotypes considered as one group ($P=0.01$). No other significant differences in median

survival were observed according to SNP genotype. A multivariate regression analysis of the SNP genotypes showed that *ERCC1* genotype was the only significant variable for survival. The hazard ratio for the heterozygous C/T genotype versus the wild-type C/C was 3.73 ($P=0.016$). The hazard ratio for the homozygous T/T versus the wild-type C/C was 3.25 ($P=0.041$).

Figure 2 shows time to progression, overall and according to SNP genotype. Overall time to progression was 5.33 months (95% CI 4.2–5.6). Time to progression according to *ERCC1* SNP genotype was 4.1 months (95% CI 1.2–6.9) for 34 patients heterozygous for C/T and 5.8 months (95% CI 3.8–7.8) for 17 patients homozygous for the rare alleles T/T, while it was 8.4 months (95% CI 3.2–13.6) for 11 patients homozygous for the wild-type C/C ($P=0.03$). Time to progression was 5.3 months (95% CI 4–6.6) for all 51 patients with non-wild-type genotypes considered as one group ($P=0.02$). No other significant differences in time to progression were observed according to SNP genotype.

A partial response was attained in 24 patients (37.8%) (Table 1A). One patient was not evaluable for response because he refused treatment after one cycle. There were no significant differences in response according to SNP genotype (Table 2).

Table 2. Response according to SNP genotypes

	PR [n (%)]	SD [n (%)]	PD [n (%)]	P
<i>ERCC1</i> ^a				
C/C	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (18.2)	0.389
C/T	10 (30.3)	10 (30.3)	13 (39.4)	
T/T	8 (47.1)	6 (35.3)	3 (17.6)	
<i>XPD 751</i> ^a				
Lys/Lys	11 (40.7)	7 (25.9)	9 (33.3)	0.899
Lys/Gln	11 (40.7)	9 (33.3)	7 (25.9)	
Gln/Gln	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	
<i>XPD 312</i> ^a				
Asp/Asp	13 (43.3)	8 (26.7)	9 (30)	0.341
Asp/Asn	6 (26.1)	10 (43.5)	7 (30.4)	
Asn/Asn	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25)	
<i>RRM1</i> ^a				
C/C	14 (45.2)	9 (29)	8 (25.8)	0.544
C/A	10 (34.5)	9 (31)	10 (34.5)	
A/A	0	0	0	
<i>MDR1</i> ^b				
C/C	8 (42.1)	5 (26.3)	6 (31.6)	0.697
C/T	11 (42.3)	7 (26.9)	8 (30.8)	
T/T	4 (26.7)	7 (46.7)	4 (26.7)	

^{a,b}Total number of patients for whom SNPs could be correlated with response: ^an=61; ^bn=60.

SNP, single nucleotide polymorphism; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

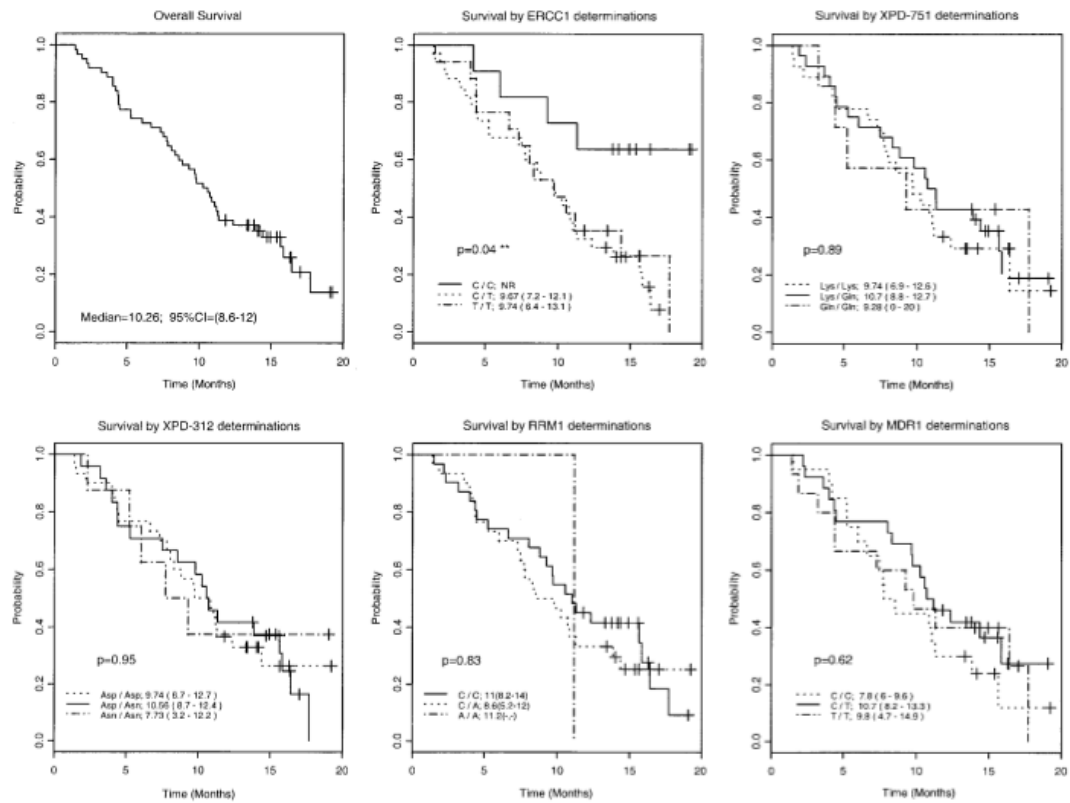


Figure 1. Survival according to single nucleotide polymorphism genotype.

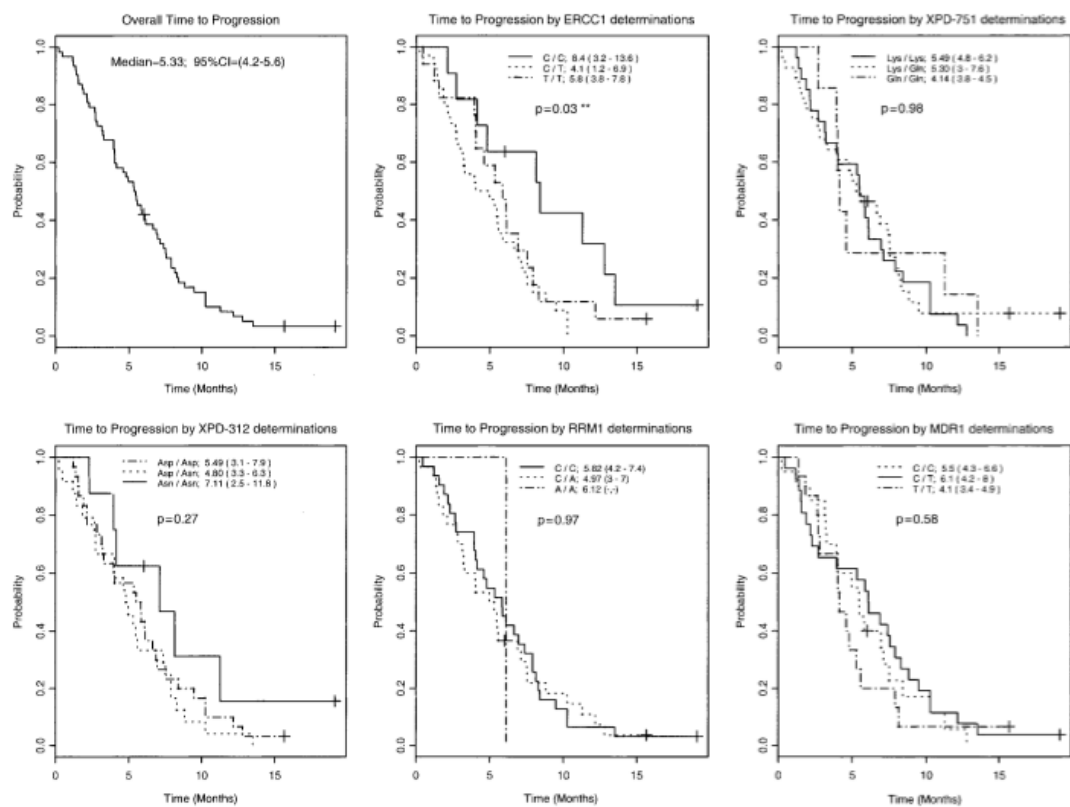


Figure 2. Time to progression (TTP) according to single nucleotide polymorphism genotype.

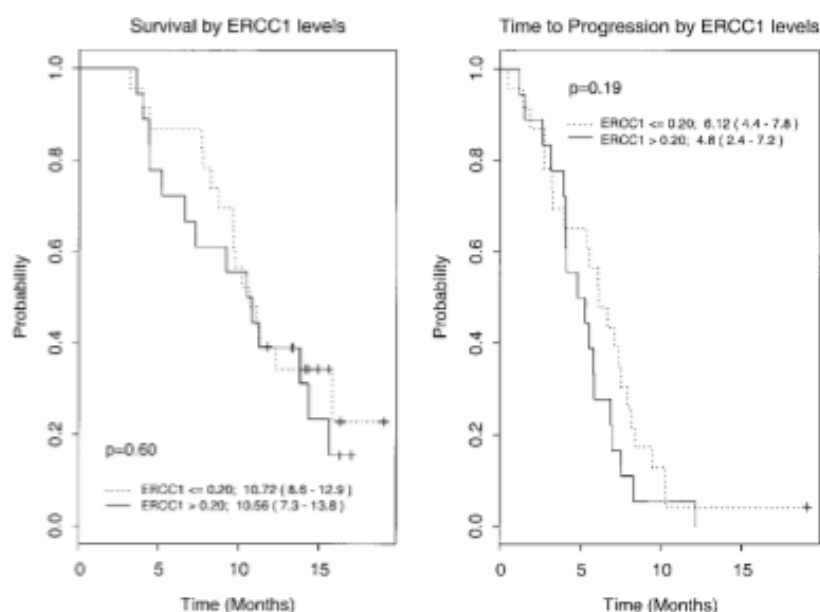


Figure 3. Survival and time to progression according to *ERCC1* mRNA expression levels.

Survival, time to progression and mRNA expression levels

There were no significant differences in survival according to *ERCC1* mRNA levels (Figure 3). There were no significant differences in time to progression according to *ERCC1* mRNA levels, although patients with low levels had a slightly longer time to progression (6.12 versus 4.8 months) (Figure 3).

Comparison of patient characteristics, response, SNPs and mRNA expression levels in PBLs according to *ERCC1* genotype

No differences were observed in clinical characteristics or median number of chemotherapy cycles according to *ERCC1* genotype (Table 3A). Partial responses were observed in 54.5% of patients with wild-type (*C/C*) and in 35.3% of those with non-wild-type (*C/T* and *T/T*) *ERCC1* genotype ($P =$ not significant). There were no significant differences in *ERCC1* expression levels according to *ERCC1* genotype, although patients with non-wild-type *ERCC1* (*C/T* plus *T/T*) had higher levels of *ERCC1* mRNA (Table 3B).

Toxicity and SNP genotyping

All patients received at least one chemotherapy cycle and were included in the toxicity analysis (Table 4). Neutropenia grade ≥ 2 was observed in 48% of patients homozygous for the wild-type *XPD* 751 allele (*Lys/Lys*), in contrast to 19% of those heterozygous (*Lys/Gln*) and 14% of those homozygous (*Gln/Gln*) for the rare allele ($P=0.04$). Diarrhea grade ≥ 2 was observed in 33% of patients homozygous for the rare *MDR1* allele (*T/T*), in contrast to 4% of those heterozygous (*C/T*)

and 11% of those homozygous (*C/C*) for the wild-type allele ($P=0.03$). No other significant differences were found according to SNP genotype.

Discussion

We have shown that there are survival differences in docetaxel-cisplatin-treated NSCLC patients according to *ERCC1* polymorphic variants at codon 118 (*C/T*). Patients with wild-type *ERCC1* (*C/C*) had a significantly longer survival and time to progression than those harboring non-wild-type *ERCC1*. In light of these findings, two issues become paramount. Why have survival differences between genotypes escaped notice for so long? How can this knowledge be used to tailor chemotherapy?

To date, few studies have addressed the issue of the impact of SNPs on chemotherapy efficacy. The 5' tandem repeat polymorphism on the thymidylate synthase (*TS*) gene has been identified as a predictor of clinical outcome for 5-fluorouracil-based chemotherapy in both adjuvant and metastatic settings in colorectal cancer [30], and in acute lymphoblastic leukemia [31]. However, the molecular mechanisms to explain why differences in nucleotide sequences of SNPs or tandem repeats enhance transcription of genes such as *ERCC1* remain largely unknown. It is known that a novel SNP within the 5' tandem repeat polymorphism of the *TS* gene alters the enhancer function of an extra repeat. A single G→C base transition found at the 12th nucleotide of the second repeat in the 3-tandem genotype changes a critical residue in the upstream stimulatory factor (USF) E-box consensus element (5'-CACGTG-3') [32, 33]. The same sequence at a different exon is found in *ERCC1*, but at present there is no evidence that USF stimulates *ERCC1* gene expression.

Table 3A. Comparison of baseline characteristics and response according to *ERCC1* genotype (wild-type versus non-wild-type)

	C/C [n (%)]	C/T+T/T [n (%)]	<i>P</i>
Age (years)			0.318
Median, range	68 (44–45)	60 (35–78)	
Mean±SD	63.18±3.05	59.55±1.54	
Gender			1
Male	9 (80)	39 (76)	
Female	2 (20)	12 (24)	
WHO PS			0.732
0	5 (45.5)	18 (35.3)	
1	6 (54.5)	33 (64.7)	
Histology			0.913
Squamous cell carcinoma	5 (45.5)	24 (47.1)	
Adenocarcinoma	5 (45.5)	19 (37.3)	
Large cell carcinoma	1 (9.1)	8 (15.7)	
Stage			0.221
IIIB	4 (36.4)	9 (17.6)	
IV	7 (63.6)	42 (82.4)	
Weight loss ^a			0.481
Yes	4 (36.4)	13 (26)	
No	7 (63.6)	37 (74)	
Response			0.643
PR	6 (54.5)	18 (35.3)	
SD	3 (27.3)	16 (31.4)	
PD	2 (18.2)	16 (31.4)	
NE	0	1 (2)	
Number of cycles			0.189
1	0	2 (3.9)	
2	1 (9.1)	11 (21.6)	
3	0	1 (2)	
4	2 (18.2)	5 (9.8)	
5	0	3 (5.9)	
6	4 (36.4)	9 (17.6)	
7	2 (18.2)	1 (2)	
8	2 (18.2)	19 (37.3)	
Median number of cycles	6	6	

^aWeight loss was not recorded in one patient.

WHO PS, World Health Organization performance status; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable.

ERCC1 and *XPB* are separated by <250 kbp on chromosome 19q 13.2-13.3, suggesting a close link in DNA repair function [34]. A significant relationship between survival and *XPB* Lys751Gln was found in colorectal cancer patients treated with fluorouracil-oxaliplatin. Patients with the Lys751Lys genotype had the longest median survival (17.4 months), followed by those with Lys751Gln (12.8 months) and those with Gln751Gln (3.3 months) [22]. Significant differences

Table 3B. Comparison of single nucleotide polymorphism genotyping and mRNA expression levels according to *ERCC1* genotype (wild-type versus non-wild-type)

	C/C [n (%)]	C/T+T/T [n (%)]	<i>P</i>
<i>XPB</i> 751			0.181
Lys/Lys	4 (36.4)	23 (45.1)	
Lys/Gln	4 (36.4)	24 (47.1)	
Gln/Gln	3 (27.3)	4 (7.8)	
<i>XPB</i> 312			0.002
Asp/Asp	3 (27.3)	27 (52.9)	
Asp/Asn	3 (27.3)	21 (41.2)	
Asn/Asn	5 (45.5)	3 (5.9)	
<i>RRM1</i>			0.863
C/C	6 (54.5)	25 (49)	
C/A	5 (45.5)	25 (49)	
A/A	0	1 (2)	
<i>MDR1</i> ^a			0.487
C/C	5 (45.5)	15 (30)	
C/T	3 (27.3)	23 (46)	
T/T	3 (27.3)	12 (24)	
<i>ERCC1</i> mRNA			0.403
Median (range)	0.18 (0.07–0.36)	0.31 (0.04–1.14)	
Mean±SD	0.20±0.04	0.25±0.02	

^a*MDR1* was not assessed in one patient.

according to the *XPB* 312 genotype have also been found in a retrospective study of 100 NSCLC patients treated with cisplatin-based chemotherapy [35]. In the present study, we found the same frequencies of *XPB* SNPs as in other studies [20, 36, 37]. However, no significant differences in survival were observed either for *XPB*, *RRM1* or *MDR1* SNPs, perhaps due to the small number of patients included.

Upregulation of *ERCC1* mRNA expression has been observed in malignant and non-malignant tissue after exposure to platinum compounds [34]. A positive correlation between *ERCC1* mRNA levels in PBLs and DRC has been reported, indicating that *ERCC1* mRNA levels can be used as a proxy when tissue is not available [7].

In a large, randomized study, the median survival of 406 patients treated with docetaxel-cisplatin was 11.3 months [1]. If the *ERCC1* 118 SNP had been analyzed in this study, ~73 patients may have been identified as carrying wild-type *ERCC1* and having a substantially better potential for survival. In the present study, *ERCC1* 118 C/T SNP correlated with time to progression and survival in docetaxel-cisplatin-treated NSCLC patients. Patients harboring one or two copies of the T allele may attain better survival when treated with non-cisplatin combinations. An ongoing prospective study, which has so far included 320 patients of a planned total of 480, will further examine the role of the *ERCC1* 118 SNP in docetaxel-cisplatin-treated NSCLC, and may validate its predictive value.

Table 4. Grade 2–4 toxicity according to single nucleotide polymorphism genotype (presented as percent)

	<i>ERCC1</i>				<i>XPB 751</i>				<i>XPB 312</i>				<i>RRM1</i>				<i>MDR1</i>			
	C/C	C/T	T/T	P	Lys/Lys	Lys/Gln	Gln/Gln	P	Asp/Asp	Asp/Asn	Asn/Asn	P	C/C	C/A	A/A	P	C/C	C/T	T/T	P
Anemia	46	30	25	0.52	22	46	14	0.10	23	41	38	0.38	37	28	0	0.60	26	28	47	0.38
Leukopenia	27	18	31	0.56	26	19	29	0.80	17	36	13	0.19	37	10	0	0.05*	26	24	20	0.91
Neutropenia	55	27	25	0.19	48	19	14	0.04*	33	32	25	0.90	30	35	0	0.74	42	28	27	0.53
Thrombocytopenia	9	3	0	0.43	0	8	0	0.26	0	5	13	0.20	3	3	0	0.98	11	0	0	0.11
Nausea/vomiting	55	46	35	0.59	44	52	14	0.20	40	57	25	0.24	45	45	0	0.69	58	39	40	0.39
Diarrhea	18	21	0	0.13	7	26	0	0.08	7	22	25	0.21	16	14	0	0.89	11	4	33	0.03*
Renal	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-
Hepatic	0	6	18	0.21	4	12	14	0.49	10	9	0	0.65	3	14	0	0.33	5	8	13	0.70
Cutaneous	9	6	0	0.50	0	12	0	0.13	0	9	13	0.19	3	7	0	0.80	0	8	7	0.46
Alopecia	55	61	41	0.43	52	59	43	0.70	50	57	63	0.79	61	48	0	0.33	53	58	53	0.93
Constipation	0	3	0	0.64	4	0	0	0.54	3	0	0	0.60	3	0	0	0.60	5	0	0	0.34
Neurological	9	15	12	0.86	11	19	0	0.40	13	17	0	0.45	16	10	0	0.74	11	15	13	0.89

*Significant P values.

Acknowledgements

This study was partially supported by the Spanish Ministry of Health grants provided through Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer (CO-010) and Red de Centros de Epidemiología y Salud Pública (RCESP), and by funding from La Fundació Badalona Contra el Càncer. Preliminary results of this study were presented at the International Association for the Study of Lung Cancer 10th World Conference on Lung Cancer, Vancouver, Canada, August 2003.

References

- Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016–3024.
- Furuta T, Ueda T, Aune G et al. Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* 2002; 62: 4899–4902.
- Reed E, Yu JJ, Davies A et al. Clear cell tumors have higher mRNA levels of ERCC1 and XPB than other histological types of epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5299–5305.
- Takebayashi Y, Nakayama K, Kanzaki A et al. Loss of heterozygosity of nucleotide excision repair factors in sporadic ovarian, colon and lung carcinomas: implication for their roles of carcinogenesis in human solid tumors. *Cancer Lett* 2001; 174: 115–125.
- Cheng L, Spitz MR, Hong WK et al. Reduced expression levels of nucleotide excision repair genes in lung cancer: a case-control analysis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1527–1530.
- Cheng L, Guan Y, Li L et al. Expression in normal human tissues of five nucleotide excision repair genes measured simultaneously by multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 801–807.
- Vogel U, Dybdahl M, Frenz G et al. DNA repair capacity: inconsistency between effect of over-expression of five NER genes and the correlation to mRNA levels in primary lymphocytes. *Mutat Res* 2000; 461: 197–210.
- Wei Q, Cheng L, Hong WK et al. Reduced DNA repair capacity in lung cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4103–4107.
- Zeng-Rong N, Paterson J, Alpert L et al. Elevated DNA repair capacity is associated with intrinsic resistance of lung cancer to chemotherapy. *Cancer Res* 1995; 55: 4760–4764.
- Bosken CH, Wei Q, Amos CI et al. An analysis of DNA repair as a determinant of survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1091–1099.
- Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Bruton F et al. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest* 1994; 94: 703–708.
- Li Q, Yu JJ, Mu C et al. Association between the level of ERCC1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 645–652.
- Metzger R, Leichman G, Danenberg KD et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 309–316.
- Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4298–4304.
- Lord RVN, Brabender J, Gandara D et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286–2291.
- Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998; 58: 604–608.
- Hu G, Modrek B, Stensland HMFR et al. Efficient discovery of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 236–242.
- Yu JJ, Mu C, Lee KB et al. A nucleotide polymorphism in ERCC1 in human ovarian cancer cell lines and tumor tissues. *Mutat Res* 1997; 382: 13–20.
- Ford BN, Ruttan CC, Kyle VL et al. Identification of single nucleotide polymorphisms in human DNA repair genes. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1977–1981.

20. Spitz MR, Wu X, Wang Y et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 1354–1357.
21. Seker H, Butkiewicz D, Bowman ED et al. Functional significance of XPD polymorphic variants: attenuated apoptosis in human lymphoblastoid cells with the XPD 312 Asp/Asp genotype. *Cancer Res* 2001; 61: 7430–7434.
22. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W et al. A xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8654–8658.
23. Xue L, Zhou B, Liu X et al. Wild-type p53 regulates human ribonucleotide reductase by protein-protein interaction with p3R2 as well as hRRM2 subunits. *Cancer Res* 2003; 63: 980–986.
24. Pitterle DM, Kim Y-C, Jolicœur EMC et al. Lung cancer and the human gene for ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1). *Mamm Genome* 1999; 10: 916–922.
25. Bepler G, Sharma S, Gautam A et al. Tumor genotype, RRM1 expression and outcome of patients with lung cancer. *Eur J Cancer* 2003; 38 (Suppl 7): S82 (Abstr 265).
26. Hitzl M, Drescher S, Van Der Kuip H et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56⁺ natural killer cells. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 293–298.
27. Illmer T, Schuler UL, Thiede C et al. MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res* 2002; 62: 4955–4962.
28. Siddiqui A, Kerb R, Weale M et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442–1448.
29. Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216.
30. Stoehlmacher J, Lenz HJ. Implications of genetic testing in the management of colorectal cancer. *Am J Pharmacogenomics* 2003; 3: 73–88.
31. Krajinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2002; 359: 1033–1035.
32. Goueli BS, Janknecht R. Regulation of telomerase reverse transcriptase gene activity by upstream stimulatory factor. *Oncogene* 2003; 22: 8042–8047.
33. Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S et al. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003; 63: 2898–2904.
34. Dabholkar MD, Berger MS, Vionnet JA et al. Malignant and nonmalignant brain tissues differ in their messenger RNA expression patterns for ERCC1 and ERCC2. *Cancer Res* 1995; 55: 1261–1266.
35. Gurubhagavatula S, Liu G, Park S et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are associated with overall survival in advanced NCLC patients treated with platinum chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 123 (Abstr).
36. Zhou W, Liu G, Miller DP et al. Gene-environment interaction for the ERCC2 polymorphisms and cumulative cigarette smoking exposure in lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1377–1381.
37. Booton R, Ward TH, Ashcroft L et al. Randomised phase III trial of docetaxel/carboplatin vs. MIC/MVP chemotherapy in inoperable advanced non-small cell lung cancer. Do XPD polymorphisms predict for sensitivity or resistance to platinum based chemotherapy. *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl 2): S101–S102.

4.3. Grupo III. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento

El ensayo clínico aleatorio de fase II TAX.ES1.6 [164] investigó, en la primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada, un doblete de quimioterapia sin compuestos de platino. El objetivo principal fue la tasa de respuestas.

Se incluyeron 108 pacientes procedentes de ocho hospitales gallegos. La mediana de edad rondó los 60 años, más del 80% fueron hombres y la histología predominante, con más del 40% de los diagnósticos, fue el adenocarcinoma.

El tratamiento de quimioterapia consistió en el doblete clásico de gemcitabina, 1.250 mg/m² días 1 y 8, y cisplatino, 75 mg/m² día 1 (GC); o bien la combinación sin cisplatino de gemcitabina, 1.000 mg/m² días 1 y 8, y docetaxel, 85 mg/m² día 8 (GD).

Se administraron una mediana de cinco ciclos de GC y cuatro ciclos de GD. La tasa de respuestas (suma de respuesta completas y respuestas parciales) fue del 34,5% para GC y del 40,0% para GD: la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,59).

Tampoco se observaron diferencias en el tiempo a la progresión (6,2 meses frente a 5,5 meses; p=0,61), la SLP (161 días frente a 126 días; p=0,31) y la SG (8,9 meses en ambos brazos; p=0,53).

Respecto a la seguridad, el doblete con cisplatino (GC) fue peor tolerado, especialmente en lo referente a las toxicidades grado 3-4 hematológica (anemia y trombopenia), gastrointestinal (náuseas y vómitos) y renal.

Véase a continuación el artículo que se reproduce con la autorización de “Springer[®]”: “*A phase II randomized trial of gemcitabine-docetaxel versus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64: 379-384*”.

A phase II randomized trial of gemcitabine-docetaxel versus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma

Joaquín Casal Rubio · S. Vázquez · F. Vázquez · M. Amenedo · J. L. Fírvida · J. R. Mel · G. Huidobro · E. Álvarez · M. Lázaro · G. Alonso · I. Fernández · As representatives of the Galician Group of Lung Cancer (GGCP in the Spanish acronym)

Received: 17 July 2008 / Accepted: 21 November 2008 / Published online: 13 January 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose To test efficacy and tolerability of non-platinum regimens for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methods Chemo-naïve patients with measurable stage IIIB/IV NSCLC treated with gemcitabine and cisplatin (GC), or gemcitabine and docetaxel (GD), maximum six cycles in a phase II trial.

Results A total of 108 patients were randomized. Response rates (GC vs. GD, respectively): complete 3.6/2.0%, Partial 30.9/38.0%. Median Overall Survival (OS): 8.9 months in both groups ($P = 0.53$); and median time to progression (TTP): 6.2/5.5 months respectively ($P = 0.61$). Toxicities included (GC vs. GD, respectively): grade 3–4 neutropenia 49.1/41.2%; grade 3 thrombocytopenia 30.9/3.9%; grade 3 anemia 14.5/3.9%. Non-haematological toxicity was similar, except for nausea and vomiting,

(16.3/2%); renal toxicity (3.7/0%) and hepatic toxicity (5.6/12.7%).

Conclusions With a higher overall response rate and lower toxicity, GD is a good first treatment option for advanced NSCLC.

Keywords Chemotherapy · Cisplatin · Docetaxel · Gemcitabine · Non-small cell lung cancer · Phase II trial

J. C. Rubio (✉) · G. Huidobro · M. Lázaro
Department of Medical Oncology, Hospital do Meixoeiro,
C/Meixoeiro, s/n, 36200 Vigo (Pontevedra), Spain
e-mail: joaquin.casal.rubio@sergas.es

S. Vázquez · J. R. Mel · E. Álvarez
Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo, Spain

F. Vázquez
Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, Spain

M. Amenedo
Centro Oncológico de Galicia, A Coruña, Spain

J. L. Fírvida
Complejo Hospitalario, Ourense, Spain

G. Alonso
Hospital Juan Canalejo, A Coruña, Spain

I. Fernández
Hospital Montecelo, Pontevedra, Spain

Introduction

Lung cancer is the most frequent leading cause of cancer-related mortality in the world. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 80% of lung cancer cases and shows a 5-year overall survival rate of 15%. Most of patients with NSCLC (80%) show advanced or metastatic disease either at the diagnosis or as the result of a relapse or a progression of previous I–III stages. Chemotherapy is generally indicated for patients with advanced NSCLC, specifically platinum-based chemotherapy which has been traditionally considered the best treatment for the advanced disease as it has shown a higher rate of objective response compared to the non-platinum combinations [1] and a higher 1-year overall survival rate [2, 3], although associated to severe toxicities [4, 5]. Therefore, non-platinum agents such as gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, irinotecan and vinorelbine have been developed and have proven their efficacies. Among the new agents, the combination of gemcitabine and docetaxel has emerged as one of the most promising, showing equivalent efficacy with, and less toxicity than platinum-based therapies [6, 7].

Several studies have been conducted to evaluate the therapeutic benefits of gemcitabine and docetaxel [8–10]. The

efficacy of gemcitabine-docetaxel is similar to platinum based regimens, but their combination produces toxicities more tolerable than platinum-based regimens [6] due to their non-overlapping toxicities, mainly in patients with a good performance status.

Gemcitabine is a nucleoside antimetabolite against deoxycytidine internally metabolized to gemcitabine triphosphate, which inhibits DNA synthesis with a good safety profile (basically neutropenia). Several phase II studies with gemcitabine as a single treatment administered on a weekly basis during 3 weeks at a dose between 800 and 1,250 mg/m² have shown a response rate around 20% in advanced NSCLC [11], and over 45% when used in combination with cisplatin [12–16].

On the other hand, docetaxel has proven activity and documented survival benefit in the second-line treatment of advanced/refractory NSCLC [17] in addition to pemetrexed [18, 19] and erlotinib [20, 21], and docetaxel in combination with cisplatin is indicated for the treatment of patients with unresectable, locally advanced or metastatic NSCLC who have not previously received chemotherapy for this condition [22, 23].

Based on the published data and on the experience of the Galician Group of Lung Cancer (GGCP in the Spanish acronym), the present study was designed to assess the efficacy and safety of docetaxel and gemcitabine in combination at the standard dose and schema compared to the conventional schema of gemcitabine and cisplatin.

Patients and method

Patient eligibility

Chemonaive patients with histological or cytologically confirmed unresectable TNM stage IIIB or IV NSCLC, who met the following criteria were eligible for the study: advanced or metastatic disease not suitable for surgery or radiotherapy; measurable lesions at least in one dimension (RECIST criteria), not previously radiated; no CNS symptomatic metastases; age between 18 and 75 years; at least 4 weeks from last radiotherapy with acute toxicity resolved; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–2; a life expectancy of at least 3 months; and adequate organ functions as indicated by absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/l$, platelets $\geq 100 \times 10^9/l$, haemoglobin ≥ 10.0 g/dl, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ≤ 2.5 times the upper limit of normal, total bilirubin ≤ 1.5 times the upper limit of normal, serum creatinine ≤ 2 mg/dL or creatinine clearance ≥ 60 ml/min; alkaline phosphatase ≤ 5 times the upper limit of normal, with the exception of single bone metastases and without any other hepatic disease).

Patients were excluded from the study if they had any other histological type apart from NSCLC; pregnancy or breastfeeding; active concurrent malignancy; any major surgery within the two previous weeks or any major bone marrow radiotherapy within the four previous weeks; peripheral grade ≥ 2 neuropathy of a non-mechanical etiology; any serious concurrent illness (e.g. myocardial infarction within 6 months before onset; angina pectoris; uncontrolled arrhythmia, uncontrolled hypertension; uncontrolled diabetes mellitus, hepatopathy, dementia, severe infection, peptic ulcer or gastrointestinal haemorrhage, acute thrombosis or anticoagulant treatment prescribed); history of serious drug allergy to the TWEEN-80[®] excipient; or any condition that, in the opinion of the investigator, disqualified the patient based on safety issues.

This study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (Hong Kong 1989), the Spanish regulation about clinical trials and the good clinical practice. All patients who entered into the study were previously required for a written informed consent.

Study design and treatment

This was a randomized, open-label, multicenter phase II study of gemcitabine-docetaxel (GD) compared to gemcitabine-cisplatin (GC) in patients with advanced or metastatic stage IIIB/IV NSCLC performed by the Galician Group of Lung Cancer (GGCP in the Spanish acronym).

Patients were randomized by site, ECOG (0–1/2) and tumour stage (IIIB/IV) [24] to either GD (Gemcitabine 1,000 mg/m², and Docetaxel 85 mg/m²) or to GC (Gemcitabine 1,250 mg/m² and Cisplatin 75 mg/m²). Gemcitabine was administered in intravenous infusion for 30 min on days 1 and 8 of every cycle, docetaxel in intravenous infusion during 1 h on day 8, and cisplatin in intravenous infusion during 1 h on day 1; all cycles were repeated every 21 days in a maximum of 6 consecutive cycles per patient.

Patients were discontinued from the study in case of progressive disease, occurrence of any event that required discontinuation according to the investigator's opinion, non-acceptable toxicity, and patient's request to withdraw from the study, and any pregnancy or inadequate birth control.

Statistical considerations

Since the primary endpoint of the study was to compare response rates between the two treatment groups [25], the sample size was estimated to be 54 patients per treatment group to provide a power of 80% to detect a 10% difference in response rates (40 vs. 50%) at the 5% level.

Response rates were presented with a 95% confidence interval calculated with the binomial method and compared with the Fisher's exact test.

Time to disease progression was defined as the time from the date of randomization to the date of the first progression, or to the date of the last follow-up in case of no disease progression. Survival was defined as the time from the date of randomization to the date the patient died or to the date of the last follow-up in case of no death. Progression free survival was defined as the time from the date of randomization to the date of the first progression or to the date the patient died whichever occurred first. Kaplan–Meier estimates were used, and all comparisons were done with the log-rank test.

Adverse events and toxicity incidences were compared using Chi-squared tests.

Results

Patient characteristics

The expected 108 patients were enrolled in 8 centres between January 2002 and December 2004. One patient did not receive any treatment infusion and so was not considered for the safety population which consisted of 107 patients. The intention to treat population consisted of 105 patients: two patients were excluded as they did not receive a complete treatment cycle (one died due to an acute gastrointestinal haemorrhage, and the other was withdrawn for an oesophageal prosthesis surgical placement). Both groups were well balanced for all of the baseline characteristics (Table 1).

Table 1 Patient characteristics and tumour histology

Patients characteristics (N = 108)	GC (N = 56)	GD (N = 52)
Median age (range), years	59.9 (50.1, 69.7)	61.4 (52.4, 70.4)
ECOG performance status		
0–1 (%)	83.3	84.0
2 (%)	16.7	16.0
Disease stage		
IIIB (%)	18.2	14.0
IV (%)	81.8	86.0
Gender		
Men (%)	80.0	90.0
Women (%)	20.0	10.0
Histology		
Adenocarcinoma (%)	40.0	48.0
Epidermoid (%)	36.4	34.0
Large cells (%)	12.7	12.0
Anaplastic (%)	1.8	2.0
Others (%)	9.1	4.0

GC gemcitabine + cisplatin, GD gemcitabine + docetaxel

Treatment administration

A treatment cycle was considered complete if the patient received the whole medication expected for that period. The median number of completed cycles per patient was four for GD and five for GC, with a compliance median of 100.0% in GD and 99.4% in GC. The mean dose per infusion of each drug was close to the planned dose.

Response

The analysis was performed according to the intent-to-treat population. There were no differences between groups (Fisher's exact test; $P = 0.59$), with two complete responders in the GC arm [3.6, 95% confidence interval (CI) 0.4–2.5%] and 17 partial responders (30.9, 95% CI 19.1–44.8%). In the GD arm there was one complete responder (2.0, 95% CI 0.1–10.6%) and 19 partial responders (38.0, 95% CI 24.7–52.8%). Table 2 lists all the response rates.

Survival

No differences were observed in the median time to progressive disease (Log rank test $P = 0.61$): 188 days in GC compared to 166 days in GD (Fig. 1), or in the median progression free survival time either (Log rank test $P = 0.31$): 161 days in GC compared to 126 days in GD.

Overall survival was 267 days with both treatment regimens and 1-year survival was also similar (Fig. 2).

Safety

Drug-related haematological toxicities were observed less frequently in the GD arm (Table 3). Grade 3/4 thrombocytopenia was seen eight times more frequently with GC, and also was anaemia (almost four times more with GC). Although not so evidently, leukopenia and neutropenia were more frequently seen also with GC. With respect to the non-haematological grade 3/4 toxicities, Nausea,

Table 2 Clinical response

Clinical Response (N = 105)	GC (N = 55)	GD (N = 50)
Complete response	2 (3.6%)	1 (2.0%)
Partial response	17 (30.9%)	19 (38.0%)
Stable disease	17 (30.9%)	9 (18.0%)
Progressive disease	16 (29.1%)	14 (28.0%)
Not analysed	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Not done*	2 (3.6%)	7 (14.0%)

GC gemcitabine + cisplatin, GD gemcitabine + docetaxel

* Except one (patient/investigator's decision), all the "not-done" responses were from patients who died before the response assessment

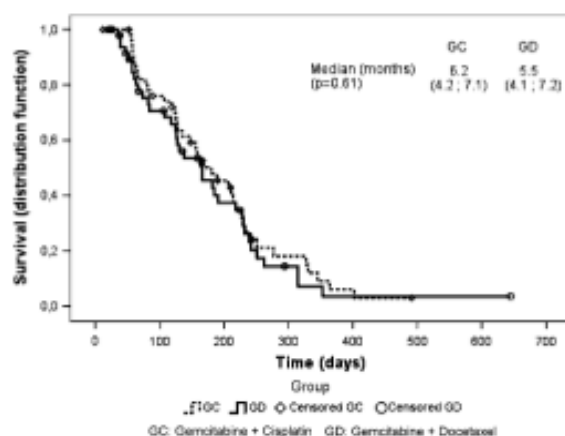


Fig. 1 Time to progressive disease

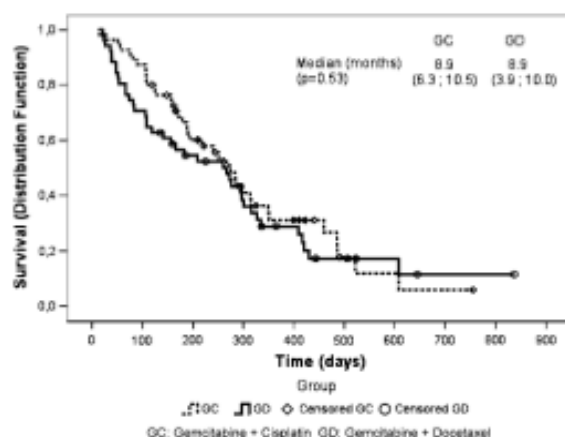


Fig. 2 Overall survival

Vomiting, and Fatigue were more frequently observed with GC (Table 3).

Discussion

Lung cancer remains the most common cause of cancer-related death. Meta-analysis studies have reported a significant survival benefit in NSCLC with platinum-based regimens [2, 26], but these combinations have also reported severe toxicities [27]. The combination of gemcitabine and docetaxel, as one of the most well examined regimen of the new effective non-platinum-based therapies, has shown response rates of 25–50% [6, 8, 17, 28–30] and time-to-progression of 106–132 days.

In our study, the overall response rate (Complete + Partial) was 40.0% for GD, higher than the 34.5% obtained for GC, although not significantly. Time-to-progression was

Table 3 Grade 3/4 toxicities (per patient)

Haematologic toxicities (N = 107)	GC (N = 56)	GD (N = 51)
Platelets	17 (30.9%)	2 (3.9%)
Anaemia	8 (14.5%)	2 (3.9%)
Leukopenia	17 (30.9%)	13 (25.4%)
Neutropenia	27 (49.1%)	21 (41.2%)
Non-haematologic toxicities (N = 107)		
Fatigue	6 (11.0%)	4 (7.8%)
Other constitutional symptoms	0 (0.0%)	2 (3.9%)
Anorexia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Dysphagia, oesophagitis, odynophagia	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nausea	2 (3.6%)	0 (0.0%)
Vomiting	7 (12.7%)	1 (2.0%)
Bilirubin elevation	0 (0.0%)	1 (2.0%)
GGT elevation	3 (5.6%)	3 (6.4%)
Alkaline phosphatase elevation	0 (0.0%)	1 (2.1%)
SGPT elevation	0 (0.0%)	2 (4.2%)
Creatinine elevation	2 (3.7%)	0 (0.0%)
Febrile neutropenia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Infection with G3/4 neutropenia	2 (3.6%)	1 (2.0%)
Infection without neutropenia	2 (3.6%)	2 (4.0%)

GC Gemcitabine + Cisplatin, GD Gemcitabine + Docetaxel

166 days, progression free survival time was 126 days, and overall survival was 267 days with no differences with respect to GC. Treatment-related toxicity in GD was clearly lower than that in GC; being the thrombocytopenia and anaemia in GD almost eight and four times lower than in GC, respectively. Leukopenia and neutropenia rates were also lower with GD.

This study confirms the results recently published by our group [28] from a non-comparative phase II study with the same treatment regimen, and shows better results than the 30% overall response published by Matsui [7] and Skarlos [31] (docetaxel 50 mg/m²), the 37 and 30% overall response published by Georgoulas [6, 32] (docetaxel 100 mg/m² and gemcitabine 900 and 1,100 mg/m², respectively), the 30% overall response published by Popa [30] (docetaxel 40 mg/m²), and the 31% overall response published by Pujol [8] (same treatment regimen).

Unlike the results from a metanalysis performed by D'Addario [26], we have obtained that our platinum-based chemotherapy has shown a lower overall response. Nevertheless, similarly as in that metanalysis, we found that the 1-year survival was not significantly prolonged with platinum-based chemotherapy and this last combination was associated to a higher toxicity.

The results support the suggestion from the last ASCO guidelines: first-line chemotherapy of advanced NSCLC should be a two-drug combination regimen, and

non-platinum-based chemotherapy may be used as alternative to platinum-based regimens.

Conclusion

The combination of gemcitabine 1,000 mg/m² on days 1 and 8 plus docetaxel 85 mg/m² on day 8 could be better tolerated with an equivalent efficacy to the standard cisplatin-based therapy. Nevertheless, the new frontier is represented by the pharmacogenomic approach, whose potential benefits are based on the potential of patient response prediction which could permit selecting the chemotherapeutic combinations with higher efficacy and lower toxicity.

Acknowledgments The authors would like to thank all members of the Galician Group of Lung Cancer (GGCP in the Spanish acronym) and the team members who participated in this study. They would also like to thank Dr. Ariadna Lloansí, Clinical Coordinator of the Oncology Business Unit of Sanofi-Aventis, and Dr. Carlos M Hortelano, Medical Writing Director of AAI Pharma for their technical contribution to this manuscript preparation. The authors would finally thank AAI Pharma, Madrid, Spain, for the data management and statistical analysis activities associated with this study. These results were in part presented at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, GE, USA, 2–6 June 2006 and at the 31st Annual Meeting of the European Society of Medical Oncology, Istanbul, Turkey, 29 September–03 Oct 2006. Funding and competing interest: This study was supported by the Galician Group of Lung Cancer (GGCP in the Spanish acronym).

References

- Donnadieu N, Paesmans M, Sculier JP (1991) Chemotherapy of non-small cell bronchial cancers. Meta-analysis of the literature as a function of the extent of the disease. *Rev Mal Respir* 8:197–204
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Brmj* 311:899–909
- Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB (1991) Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest oncology group experience. *J Clin Oncol* 9:1618–1626
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al (2004) American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22:330–353
- Pujol JL, Barlesi F, Daires JP (2006) Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 51:335–345
- Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A et al (2001) Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 357:1478–1484
- Matsui K, Hirashima T, Nitta T et al (2005) A phase I/II study comparing regimen schedules of gemcitabine and docetaxel in Japanese patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35:181–187
- Pujol JL, Breton JL, Gervais R et al (2005) Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 16:602–610
- Rigas JR (2001) Non-platinum based combination chemotherapy: phase I and II trials of docetaxel plus gemcitabine, vinorelbine, or irinotecan. *Semin Oncol* 28:15–20
- Spiridonidis CH, Laufman LR, Carman L et al (2001) Second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer with monthly docetaxel and weekly gemcitabine: a phase II trial. *Ann Oncol* 12:89–94
- Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G et al (1994) Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1535–1540
- Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, Hacking DJ (1997) Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: effective chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:744–749
- Anton A, Diaz-Fernandez N, Gonzalez Larrriba JL et al (1998) Phase II trial assessing the combination of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 22:139–148
- Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A et al (1999) Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:12–18
- Crino L, Scagliotti G, Marangolo M et al (1997) Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 15:297–303
- Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al (2005) Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47:69–80
- Kosmas C, Tsavaris N, Mylonakis N, Kalofonos HP (2003) An overview of current results with the gemcitabine and docetaxel combination as initial and salvage chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 45:265–275
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589–1597
- Smit EF, Mattson K, von Pawel J et al (2003) ALIMTA (R) (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 14:455–460
- Brown ER, Shepherd FA (2005) Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 5:767–775
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123–132
- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al (2003) Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21:3016–3024
- Fossella FV (2002) Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 3(suppl 2):S23–S28
- Pocock SJ (1984) Clinical trials: a practical approach. Wiley Chichester
- Sekine I, Kubota K, Nishiwaki Y et al (1998) Response rate as an endpoint for evaluating new cytotoxic agents in phase II trials of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 9:1079–1084
- D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB et al (2005) Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23:2926–2936
- Georgoulas V, Scagliotti G, Miller V et al (2001) Challenging the platinum combinations: docetaxel (Taxotere) combined with gemcitabine or vinorelbine in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 28:15–21

28. Casal J, Amenedo M, Mel JR et al (2007) Gemcitabine plus docetaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a lung cancer Galician group phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 60:725–732
29. Hirsh V, Whittom R, Desjardins P et al (2004) Docetaxel and Gemcitabine administered on days 1 and 8 for metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a phase II multicenter trial. *Lung Cancer* 46:113–118
30. Popa IE, Stewart K, Smith FP, Rizvi NA (2002) A phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with chemotherapy-naive, advanced non-small-cell lung carcinoma. *Cancer* 95:1714–1719
31. Skarlos DV, Dimopoulos AM, Kosmidis P et al (2003) Docetaxel and gemcitabine combination, as first-line treatment, in patients with extensive disease small-cell lung cancer. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Lung Cancer* 41:107–111
32. Georgoulas V, Kouroussis C, Androulakis N et al (1999) Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 17:914–920

4.4. Grupo IV. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado con erlotinib

El ensayo clínico de fase III SATURN [145-148] investigó el mantenimiento cruzado con erlotinib, 150 mg/día, en pacientes que completaron cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con un doblete estándar de platino sin toxicidad relevante, deterioro funcional significativo o progresión tumoral. Los objetivos principales fueron dos: la SLP de toda la población analizable, con independencia del estado del EGFR, y la SLP de los pacientes con tumores EGFR inmunohistoquímicamente positivos (IHQp).

El estudio comenzó en diciembre del 2005 y finalizó en mayo del 2008. Iniciaron la quimioterapia de inducción 1.949 enfermos. Los dobletes de platino más utilizados fueron carboplatino + gemcitabina (29%), cisplatino + gemcitabina (27%) y carboplatino + paclitaxel (19%). Prosiguieron con el mantenimiento sólo 889 pacientes (45,6%). Las causas que motivaron los abandonos fueron: progresiones de la enfermedad (n=428; 22%), fallecimientos (n=162; 8%), revocaciones del consentimiento (n=89; 5%) y otras causas (n=381; 20%) como el deterioro del estado general (ECOG>1), la no disponibilidad de tejido tumoral y la presencia de enfermedades concurrentes. La mediana de edad fue de 60 años; los varones un 74,1%; de origen asiático un 14,7%; no fumadores un 17,1%; con ECOG=0 un 31,5%; y de histología escamosa un 40,5%. El 69,9% de los tumores fue EGFR IHQp y en 49 muestras (5,5%) se identificó una mutación activadora del *EGFR*. Por lo que respecta a nuestro centro: 17 enfermos comenzaron la fase de inducción y ocho continuaron con el mantenimiento. El 70,5% de los pacientes asignados a erlotinib y el 72,1% a placebo recibió tras la progresión algún tratamiento sistémico.

La tasa de respuestas (suma de respuestas completas y respuestas parciales) fue con erlotinib y placebo del 11,9% y 5,4% respectivamente (p=0,0006).

Con una mediana de seguimiento superior a 11 meses, el mantenimiento cruzado aumentó significativamente la SLP de toda la población analizable (12,3 semanas frente a 11,1 semanas; HR=0,71; IC 95%=0,62-0,82; p<0,0001) y también la de los pacientes con tumores EGFR IHQp (12,3 semanas frente a 11,1 semanas; HR=0,69; IC 95%=0,58-0,82; p<0,0001). Todos los subgrupos se beneficiaron del erlotinib, independientemente del

ECOG, la raza, el sexo, la histología (escamosos o adenocarcinomas), la historia tabáquica y el estado mutacional del *EGFR* (tabla 16).

Tabla 16. SATURN: supervivencia libre de progresión (en semanas) de toda la población analizable y la de algunos subgrupos.

SUBGRUPOS	ERLOTINIB (n=437)	PLACEBO (n=447)	HR IC (95%)	p
POBLACIÓN GLOBAL	12,3	11,1	0,71 (0,62-0,82)	<0,0001
EGFR IHQp	12,3	11,1	0,69 (0,58-0,82)	<0,0001
HISTOLOGÍA				
Adenocarcinomas			0,60 (0,48-0,75)	
Escamosos			0,76 (0,60-0,95)	
ESTADO DEL <i>EGFR</i>				
Mutado			0,10 (0,04-0,25)	<0,0001
Nativo			0,78 (0,63-0,96)	0,0185

El mantenimiento con erlotinib también mejoró la SG de toda la población analizable (12,0 meses frente a 11,0 meses; HR=0,81; IC 95%=0,70-0,95; p=0,0088) y la de los enfermos con tumores EGFR IHQp (HR=0,77; IC 95%=0,64-0,93; p=0,0063). Sin embargo, el beneficio observado en los distintos subgrupos no fue tan evidente como en el caso de la SLP. Aumentó la SG de los pacientes *EGFR* nativos pero no la de los *EGFR*

mutados, posiblemente porque el 67% de éstos acabó recibiendo tras la progresión al placebo un ITQ como segunda línea de tratamiento (tabla 17). También mejoró la SG de los pacientes ECOG 1 (HR=0,78; IC 95%=0,65-0,94) y la de los adenocarcinomas (HR=0,77; IC 95%=0,61-0,97), pero no la de los ECOG 0 (HR=0,86; IC 95%=0,65-1,13) y la de los tumores escamosos (HR=0,86; IC 95%=0,68-1,10) (tabla 17). Asimismo, se beneficiaron los pacientes con enfermedad estable tras la quimioterapia de inducción (11,9 meses frente a 9,6 meses; HR=0,72; IC 95%=0,59-0,89; p=0,0019), pero no aquellos con una respuesta objetiva previa (12,5 meses frente a 12,0 meses; HR=0,94; IC 95%=0,74-1,20; p=0,618).

Tabla 17. SATURN: supervivencia global (en meses) de toda la población analizable y la de algunos subgrupos.

SUBGRUPOS	ERLOTINIB (n=437)	PLACEBO (n=447)	HR IC (95%)	p
POBLACIÓN GLOBAL	12,0	11,0	0,81 (0,70-0,95)	0,0088
EGFR IHQp			0,77 (0,64-0,93)	0,0063
HISTOLOGÍA				
Adenocarcinomas			0,77 (0,61-0,97)	
Escamosos			0,86 (0,68-1,10)	
ESTADO DEL EGFR				
Mutado			0,83 (0,34-2,02)	0,6810
Nativo			0,77 (0,61-0,97)	0,0243

La tolerancia fue acorde a lo esperado. El 12% de los pacientes con erlotinib, frente al 1% del placebo, presentó algún tipo de toxicidad de grado ≥ 3 , sobre todo exantema y diarrea. Como consecuencia, el 16% precisó de reducciones u omisiones de dosis (3% con el placebo) y el 5% la suspensión definitiva (2% con el placebo).

No se observaron diferencias significativas en la calidad de vida. Sólo en un análisis *post hoc* se evidenció con el ITQ un retraso significativo en el tiempo a la aparición de dolor (HR=0,61; IC 95%=0,42-0,88; p=0,008) y en el tiempo a la utilización de analgésicos (HR=0,66; IC 95%=0,46-0,94; p=0,02).

Véase a continuación el artículo que se reproduce con la autorización de “Elsevier[®]”: “*Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11: 521-529*”.

En el anexo I se muestra la lista de los investigadores del ensayo clínico SATURN, y en los anexos II y II se muestran dos comunicaciones a congresos donde el doctorando fue uno de los autores firmantes.

Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study



Federico Cappuzzo, Tudor Ciuleanu, Lilia Stelmakh, Saulius Cienas, Aleksandra Szczesna, Erzsébet Juhász, Emilio Esteban, Olivier Molinier, Wolfram Brugger, Ivan Melezínek, Gaëlle Klingelschmitt, Barbara Klughammer, Giuseppe Giaccone

Summary

Background First-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) is usually limited to four to six cycles. Maintenance therapy can delay progression and prolong survival. The oral epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine-kinase inhibitor erlotinib has proven efficacy and tolerability in second-line NSCLC. We designed the phase 3, placebo-controlled Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC (SATURN; BO18192) study to assess use of erlotinib as maintenance therapy in patients with non-progressive disease following first-line platinum-doublet chemotherapy.

Methods Between December, 2005, and May, 2008, 1949 patients were included in the run-in phase (four cycles of platinum-based chemotherapy). At the end of the run-in phase, 889 patients who did not have progressive disease were entered into the main study, and were randomly allocated using a 1:1 adaptive randomisation method through a third-party interactive voice response system to receive erlotinib (150 mg/day; n=438) or placebo (n=451) until progression or unacceptable toxicity. Patients were stratified by EGFR immunohistochemistry status, stage, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, chemotherapy regimen, smoking history, and region. Co-primary endpoints were progression-free survival (PFS) in all analysable patients irrespective of EGFR status, and PFS in patients whose tumours had EGFR protein overexpression, as determined by immunohistochemistry. This study is registered with www.ClinicalTrials.gov, number NCT00556712.

Findings 884 patients were analysable for PFS; 437 in the erlotinib group and 447 in the placebo group. After a median follow-up of 11.4 months for the erlotinib group and 11.5 months for the placebo group, median PFS was significantly longer with erlotinib than with placebo: 12.3 weeks for patients in the erlotinib group versus 11.1 weeks for those in the placebo group (HR 0.71, 95% CI 0.62–0.82; p<0.0001). PFS was also significantly longer in patients with EGFR-positive immunohistochemistry who were treated with erlotinib (n=307) compared with EGFR-positive patients given placebo (n=311; median PFS 12.3 weeks in the erlotinib group vs 11.1 weeks in the placebo group; HR 0.69, 0.58–0.82; p<0.0001). The most common grade 3 or higher adverse events were rash (37 [9%] of 443 patients in the erlotinib group vs none of 445 in the placebo group) and diarrhoea (seven [2%] of 443 patients vs none of 445). Serious adverse events were reported in 47 patients (11%) on erlotinib compared with 34 patients (8%) on placebo. The most common serious adverse event was pneumonia (seven cases [2%] with erlotinib and four [$<$ 1%] with placebo).

Interpretation Maintenance therapy with erlotinib for patients with NSCLC is well tolerated and significantly prolongs PFS compared with placebo. First-line maintenance with erlotinib could be considered in patients who do not progress after four cycles of chemotherapy.

Funding F Hoffmann-La Roche Ltd.

Introduction

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for most cases of lung cancer, and is often diagnosed at an advanced stage when treatment options are limited. First-line treatment of advanced NSCLC is based on the backbone of platinum-doublet chemotherapy, with a median overall survival of 8–11 months.¹

Although around 70 to 80% of patients who receive first-line chemotherapy will experience clinical benefit in terms of response or stable disease,^{2,3} subsequent disease progression is often rapid, with most patients experiencing progressive disease within 2–3 months of their final chemotherapy cycle.^{3,4} Several trials have investigated

prolonged-duration platinum-based chemotherapy in the first-line setting, but longer treatment periods had modest or no incremental overall survival benefit and increased toxicity.^{5–13}

Second-line treatments are indicated after disease progression, but studies suggest that around 30–50% of patients do not receive second-line therapy.^{14–17} Rapid progression, declining performance status, and increased symptom burden can render patients unsuitable to receive further treatment.⁷ This means that a large proportion of patients might lose the opportunity to receive effective therapy after first-line treatment. The effect of active maintenance therapy on disease

Lancet Oncol 2010; 11: 521–29

Published Online
May 20, 2010
DOI:10.1016/S1470-2045(10)70112-1

See Reflection and Reaction
page 500

Department of Medical Oncology, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy (F Cappuzzo MD); Institute of Oncology Ion Chiriacuta, Cluj-Napoca, Romania (T Ciuleanu MD); Laboratory of Thoracic Oncology, Research and Scientific Institute of Pulmonology, Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia (L Stelmakh MD); Department of Thoracic Surgery and Oncology, Vilnius University, Vilnius, Lithuania (Prof S Cienas MD); Mazowieckie Centrum Leczenia Chorob Pluc i Gruźlicy, Otwock, Poland (A Szczesna MD); Koranyi National Institute of TR and Pulmonology I and XIV, Budapest, Hungary (E Juhász MD); Department of Medical Oncology, Hospital University Central De Asturias, Oviedo, Spain (E Esteban MD); Respiratory Diseases Department, Centre Hospitalier du Mans, Le Mans, France (O Molinier MD); Department of Hematology/Oncology, Schwarzwald-Baar Clinic, Teaching Hospital, University of Freiburg, Villingen-Schwenningen, Germany (W Brugger MD); Clinical Science, Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK (I Melezínek MUDr CSc); Statistics, F Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (G Klingelschmitt MSc); Biomarkers, F Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (B Klughammer PhD); Medical Oncology Branch, National Institutes of Health,

Bethesda MD, USA
(Prof G Giaccone MD); on behalf
of the SATURN investigators
Correspondence to:
Dr Federico Cappuzzo, Ospedale
Civile di Livorno, Viale Alfieri 35,
57100 Livorno, Italy
f.cappuzzo@usl5.toscana.it

See Online for webappendix

progression when introduced immediately after first-line platinum-doublet chemotherapy has therefore been investigated for patients with advanced NSCLC.¹⁷ A precedent already exists for this approach, with first-line biological agents such as bevacizumab and cetuximab being continued until disease progression.^{21,28} Recent trials of maintenance chemotherapy given immediately after first-line treatment regimens have shown improvements in progression-free survival (PFS)^{6,7} and overall survival.⁸

The oral epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine-kinase inhibitor (TKI) erlotinib is an established second-line treatment for advanced NSCLC.^{18,20} Significant improvements in overall survival, time to symptom deterioration, and quality of life (QoL) were noted with erlotinib versus placebo in patients who had received at least one previous line of therapy,^{21,22} with similar efficacy to second-line chemotherapy.²³ Erlotinib has shown efficacy in a broad patient population, regardless of age, sex, ethnic origin, or histology, with benefits in both adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma.²⁴ A first-line trial of erlotinib with concurrent chemotherapy showed a significantly increased ($p=0.045$) duration of response among patients receiving erlotinib in combination with chemotherapy followed by maintenance erlotinib (compared with placebo in combination and maintenance).²⁴ This proven efficacy, combined with oral administration and acceptable tolerability, make erlotinib a strong candidate for investigation in the maintenance setting.

We designed the phase 3, placebo-controlled Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC (SATURN; BO18192) study to investigate the effect of erlotinib as maintenance therapy on PFS in patients with non-progressive disease following first-line platinum-doublet chemotherapy. We assessed PFS in the overall population and in patients with tumours that over-express EGFR.

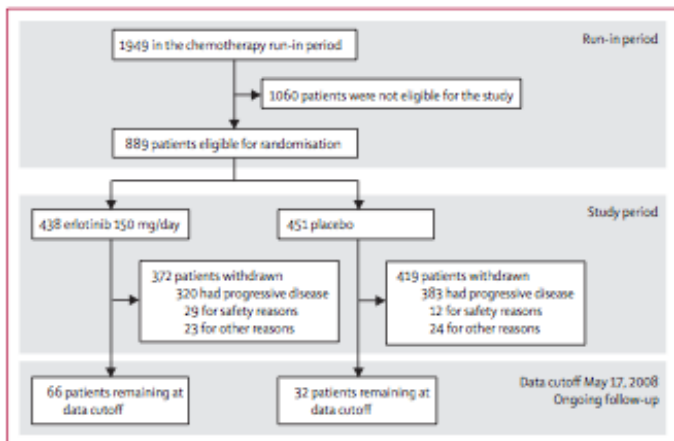


Figure 1: Trial design and profile

Methods

Patients

The SATURN study was done at 110 sites in 26 countries. Patients entering the chemotherapy run-in phase of the study had to be aged 18 years or over, with histologically documented, measurable (according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumours [RECIST] 1.0²⁵), unresectable or metastatic NSCLC. The main exclusion criteria were previous exposure to anti-EGFR agents; uncontrolled, symptomatic brain metastases; and any other malignancies within the previous 5 years (excluding carcinoma in situ; for full inclusion and exclusion experience see webappendix).

Following initial screening and enrolment, patients received four cycles of platinum-doublet chemotherapy (the investigator could select one of seven standard chemotherapy regimens). In the absence of unacceptable toxicity, patients who met the following criteria—completion of four cycles of standard platinum-doublet chemotherapy without disease progression (ie, complete response, partial response, or stable disease); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1; adequate renal, hepatic, and haematological function; a negative pregnancy test for females of child-bearing age—were randomly allocated to receive oral erlotinib 150 mg/day or placebo until disease progression, unacceptable toxicity, or death.

The study was done in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The protocol was approved by local ethics committees at each investigating centre. All enrolled patients gave informed written consent, both for study participation and the provision of tumour samples.

Randomisation and masking

Randomisation was done using a 1:1 adaptive randomisation method (using minimisation as proposed by Pocock and Simon²⁶) via a third-party interactive voice response system. Patients were stratified by EGFR immunohistochemistry status (positive; negative; indeterminate), disease stage (IIIb; IV), ECOG performance status (0; 1), chemotherapy regimen (cisplatin and gemcitabine; carboplatin and docetaxel; other), smoking history (current; former; never smokers) and region (North America, South America, western Europe, eastern Europe, southeast Asia, and Africa). The randomisation list was not made available to the study centres, trial monitors, statisticians, or study sponsor.

Procedures

Collection of tumour tissue for biomarker assessment was mandatory at screening. EGFR immunohistochemistry status was determined using the Dako EGFR pharmDx kit (DakoCytomation, Glostrup, Denmark); tumours were considered EGFR immunohistochemistry-positive if 10% or more of tumour cells showed membranous staining of any intensity. EGFR mutation

analyses were done using DNA lysates from macrodissected or microdissected tissue samples with a minimum tumour-cell content of 60%. Exons 18–21 of the *EGFR* gene were amplified by PCR using nested primers, and multiple independent products were sequenced on both strands. Mutations had to be confirmed on both strands of at least two PCR products.

Baseline characteristics were collected at the time of randomisation (ie, following completion of the initial chemotherapy phase). Asian ethnic origin included patients from both the east Asian and southeast Asian region, and the Indian subcontinent. Smoking status was analysed as follows: patients who had smoked less than 100 cigarettes in their lifetime were designated never smokers; those who had smoked 100 or more cigarettes but had not smoked within the last year were classed as former smokers; the remaining patients were classed as current smokers.

Tumour assessments were done by CT scan, spiral CT scan, or MRI at initial screening, after completion of chemotherapy (study baseline), then at 6-week intervals until week 48, and every 12 weeks thereafter; assessments ceased after confirmation of disease progression. Tumour response was classified by RECIST 1.0.

Adverse events and serious adverse events were classified according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0. QoL was assessed using the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FACT–L) questionnaire at 6-week intervals until week 48, and every 12 weeks thereafter. In case of adverse events, dose reductions (in decrements of 50 mg) and interruptions (for ≤ 2 weeks) were permitted, at the investigator's discretion. On disease progression, the choice of further therapy was at the investigator's discretion, and unblinding was permitted only if the investigator judged that an EGFR TKI was the only possible second-line treatment option. The sponsor remained blinded to this information.

Statistical analysis

The co-primary endpoints were PFS in all analysable patients irrespective of EGFR status, and PFS in patients with EGFR immunohistochemistry-positive tumours. Assessment of PFS considered both objective progression and clinical progression, and a two-sided log-rank test was used for a basic comparison of the two treatment groups (erlotinib versus placebo). Median PFS was estimated by the Kaplan-Meier method. Hazard ratios (HRs) and 95% CI were estimated using Cox regression analysis. Statistical analyses were done using SAS (version 8.2).

The alpha level of 5% was split between the two co-primary endpoints: 3% for all patients and 2% for patients with EGFR immunohistochemistry-positive tumours. A total of 731 events were required to detect a HR of 0.8 for erlotinib versus placebo, with 80% power at a two-sided

3% significance level. Assuming an 18-month accrual period, 6-month follow-up, and a 5% dropout rate, this required 427 patients per group in the maintenance phase of the study. A dropout rate of 50% was assumed between the start of chemotherapy and randomisation, meaning that 854 patients needed to be screened per group. The trial was controlled for alpha-spend due to interim analysis (for efficacy at approximately 54% of required

	Erlotinib (N=438)	Placebo (N=451)
Median age (range; years)	60.0 (33–83)	60.0 (30–81)
Sex		
Male	321 (73)	338 (75)
Female	117 (27)	113 (25)
Stage		
IIIB	116 (26)	109 (24)
IV	322 (74)	342 (76)
Ethnic origin		
Caucasian	370 (84)	376 (83)
Asian	62 (14)	69 (15)
Other	6 (1)	6 (1)
ECOG performance status		
0	135 (31)	145 (32)
1	303 (69)	306 (68)
Smoking status		
Current smoker	239 (55)	254 (56)
Former smoker	122 (28)	122 (27)
Never smoker	77 (18)	75 (17)
Histology		
Adenocarcinoma/bronchoalveolar carcinoma	205 (47)	198 (44)
Squamous-cell carcinoma	166 (38)	194 (43)
Other	67 (15)	59 (13)
Response to previous chemotherapy		
Complete response	1 (<1)	1 (<1)
Partial response	183 (42)	209 (47)
Stable disease	252 (58)	235 (52)
Other/unknown	2 (<1)	6 (1)
EGFR IHC status		
Positive	308 (70)	313 (69)
Negative	62 (14)	59 (13)
Indeterminate	16 (4)	24 (5)
Missing	52 (12)	55 (12)
EGFR mutation status		
Activating mutation	22 (5)	27 (6)
Other mutation (including resistance mutations)	7 (2)	2 (<1)
Wild-type	199 (45)	189 (42)
Indeterminate	33 (8)	39 (9)
Missing	177 (40)	194 (43)

Data are n (%) unless stated otherwise. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IHC=immunohistochemistry.

Table 1: Baseline characteristics of the overall population (maintenance phase)

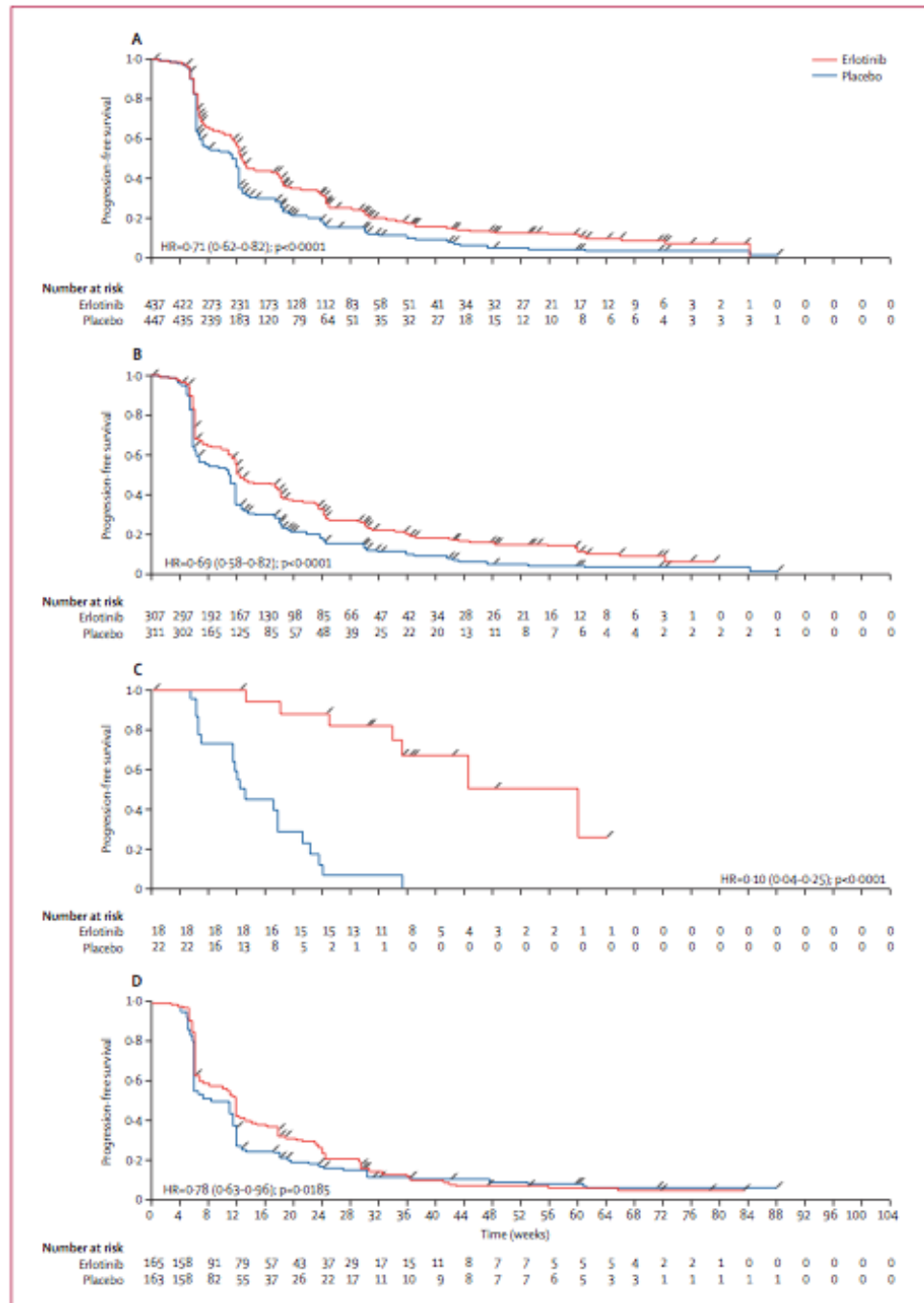


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival in the intention-to-treat population (A), progression-free survival in patients with EGFR immunohistochemistry-positive tumours (B), progression-free survival in patients with EGFR mutation-positive tumours (C), and progression-free survival in patients with EGFR wild-type tumours (D)

PFS events in the intention-to-treat population) by the Lan-DeMets alpha-spending function with an O'Brien-Fleming boundary. An independent data safety monitoring board reviewed safety data every 3 months, and reviewed interim efficacy and safety analyses. The sponsor remained blinded to the treatment groups until the primary PFS analysis was complete. At the interim analysis, the data safety monitoring board recommended to continue the trial.

Secondary endpoints were overall survival in the intention-to-treat population and in patients with EGFR immunohistochemistry-positive tumours; PFS in patients with EGFR-negative tumours; time to progression (TTP); tumour response; time to deterioration of symptoms, and QoL. All time-to-event endpoints were measured from randomisation. For overall survival, TTP, time to symptom deterioration, QoL, and PFS in the EGFR-negative subgroup, two-sided log-rank tests were used to compare the treatment groups. Estimates of the treatment effect were expressed as HRs including 95% CI, which were estimated by the Kaplan-Meier method. Best response in each treatment group was summarised by presenting the rate and 95% CI according to Pearson-Clopper for each response category.

Pre-planned analyses of PFS according to predefined clinical subgroups and candidate biomarkers were also carried out.

This study is registered with the ClinicalTrials.gov, number NCT00556712.

Role of the funding source

This trial was designed and funded by the study sponsor and monitored by a clinical research organisation (Covance, Basel, Switzerland). Data were collected by the clinical research organisation and all data analysis and interpretation was done by the trial sponsor, with input from the authors and investigators. The initial draft of the manuscript was reviewed and commented on by all authors, and by employees of F Hoffmann-La Roche. The corresponding author had full access to the study data and took full responsibility for the final decision to submit the paper.

Results

The study design and trial profile are shown in figure 1. Between December, 2005, and May, 2008, 1949 patients were screened and received first-line platinum doublet chemotherapy. The specific regimen used was at the discretion of individual investigators and reflective of normal clinical practice, with the exception that bevacizumab and pemetrexed were not permitted. Details of regimens were not recorded for the pre-randomisation population; however, the most common regimens recorded among the 878 patients in the safety analysis population were carboplatin plus gemcitabine (252 patients; 29%), cisplatin plus gemcitabine (235 patients; 27%) and carboplatin plus paclitaxel (165 patients; 19%). Following

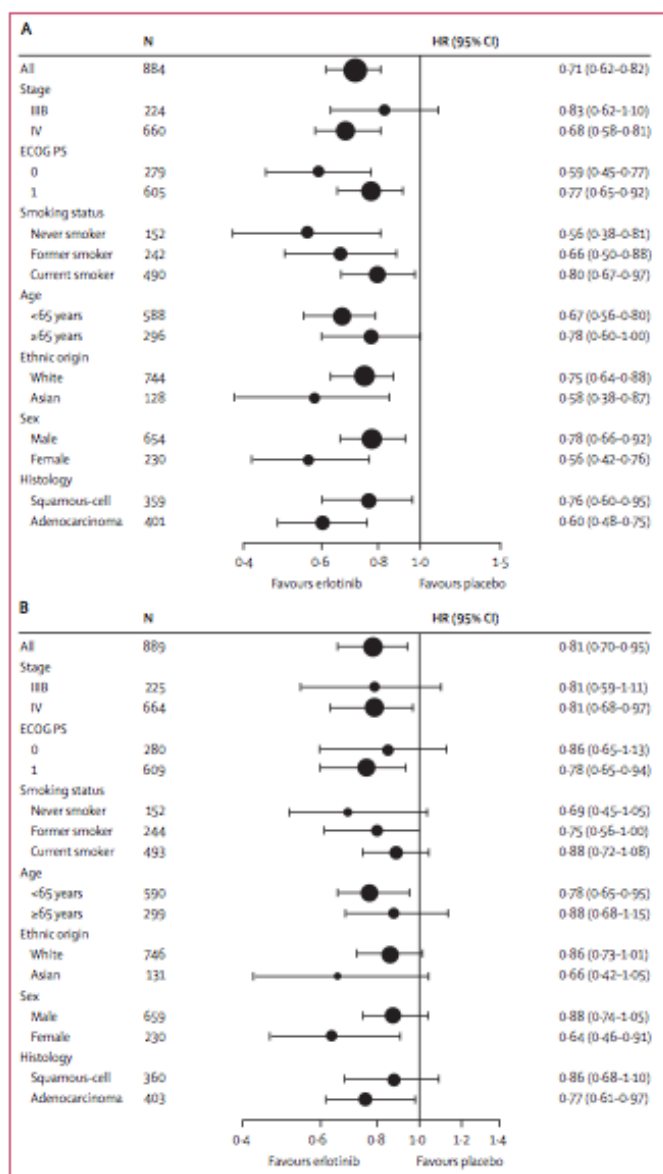


Figure 3: Subgroup analyses of progression-free survival (A) and overall survival (B)

For progression-free survival, only the interactions between treatment effect and ethnic origin ($p=0.01$) and treatment effect and sex ($p=0.04$) were significant. For overall survival, only the interaction between treatment effect and ethnic origin ($p=0.03$) was significant. The size of the circles are proportional to the number of patients in each group. HR=hazard ratio. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

first-line chemotherapy, 428 patients (22%) had progressive disease, 162 (8%) had died and 89 (5%) withdrew consent to participate in the study. 381 patients (20%) were

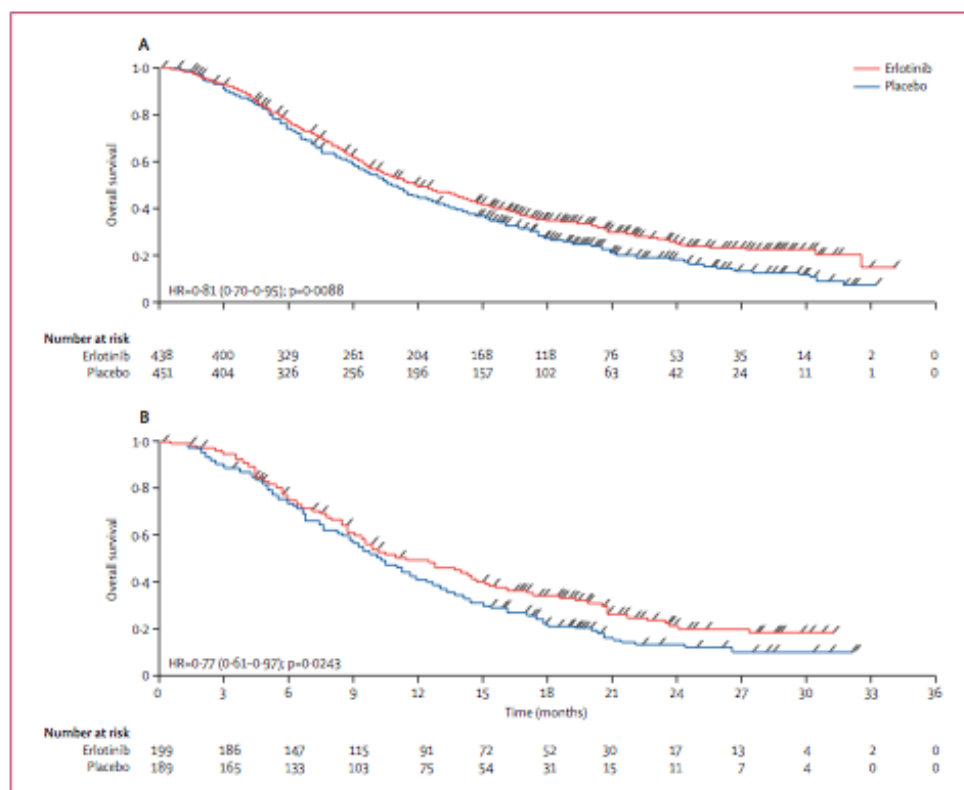


Figure 4: Kaplan-Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population (A) and in patients with EGFR wild-type tumours (B)

ineligible for randomisation, with the main reasons being ECOG performance status deterioration to greater than 1 (90 patients), no tumour sample available (37 patients), and concomitant disease (26 patients); the webappendix contains complete details of reasons for ineligibility.

A total of 889 patients (45%) had a complete response, partial response, or stable disease after chemotherapy and were suitable for randomisation; 438 were randomly assigned to the erlotinib group and 451 to the placebo group). The baseline characteristics of randomised patients were well balanced between the study groups (table 1). At data cutoff for the primary endpoints on May 17, 2008, 749 events had occurred. The median follow-up period was 11.4 months for the erlotinib group and 11.5 months for the placebo group.

Five patients progressed before randomisation, and were not included in the PFS analysis. Overall, 884 patients were analysable for PFS; 437 in the erlotinib group and 447 in the placebo group. PFS was significantly prolonged with erlotinib versus placebo in all analysable patients, irrespective of EGFR status (median PFS 12.3 vs 11.1 weeks; HR 0.71, 95% CI 0.62-0.82; p<0.0001; figure 2A), and in

patients with EGFR immunohistochemistry-positive tumours (median PFS 12.3 vs 11.1 weeks; HR 0.69, 0.58-0.82; p<0.0001; figure 2B). At 6 months, 83 patients receiving erlotinib versus 53 patients receiving placebo were still at risk for progression (ie, were still ongoing in the trial and had not yet experienced progressive disease or death). The proportion of patients with PFS at 6 months was 25% (95% CI 21%-29%) in patients receiving erlotinib, versus 15% (95% CI 12%-19%) in those receiving placebo. Biomarker analysis for EGFR mutation status showed that erlotinib was active in patients with EGFR-activating mutations (HR 0.10, 0.04-0.25; p<0.0001; figure 2C) and in those with wild-type EGFR (HR 0.78, 0.63-0.96; p=0.0185; figure 2D).²⁷ Subgroup analyses of PFS by clinical characteristics also suggested improved PFS with erlotinib compared with placebo across subgroups; of note, this benefit was seen irrespective of histology (figure 3).

Best tumour response rate (ie, complete response plus partial response) was 11.9% (52 patients) with erlotinib versus 5.4% (24 patients) with placebo (p=0.0006). Additionally, the 12-week disease control rate (complete response, partial response, or stable disease maintained

for more than 12 weeks) was 40.8% (178 patients) with erlotinib compared with 27.4% (122 patients) with placebo ($p < 0.0001$).

Overall survival was significantly prolonged with erlotinib versus placebo in the intention-to-treat population (median 12.0 vs 11.0 months; HR 0.81, 95% CI 0.70–0.95; $p = 0.0088$; figure 4A) and the EGFR immunohistochemistry-positive population (HR 0.77, 0.64–0.93; $p = 0.0063$), as well as in patients whose tumours did not harbour activating EGFR mutations (HR 0.77, 0.61–0.97; $p = 0.0243$; figure 4B). Overall survival data for the EGFR mutation-positive population are highly censored (ie, most patients have not yet experienced an event), and there was extensive cross-over of placebo patients with EGFR mutation-positive status, most of whom (16 of 24 patients; 67%) went on to receive an EGFR TKI in second-line therapy; median overall survival has not yet been reached for this subgroup receiving erlotinib (HR 0.83, 0.34–2.02; $p = 0.6810$). Patients who had stable disease after first-line chemotherapy seemed to have a more pronounced overall survival benefit with maintenance erlotinib (median 11.9 vs 9.6 months with placebo; HR 0.72, 0.59–0.89; $p = 0.0019$) than those who had a previous complete response or partial response (median 12.5 vs 12.0 months with placebo; HR 0.94, 0.74–1.20; $p = 0.618$).

Erlotinib was well tolerated in the maintenance setting, with a tolerability profile similar to that seen in the phase 3 BR.21 study.²² Safety data were available for 878 patients (four patients in the placebo group and three in the erlotinib group received no trial treatment; two patients in each group had no safety follow-up, and one patient in the placebo group unblinded himself). No unexpected toxicities were noted. Treatment-related adverse events reported in more than 5% of patients are shown in table 2. The most commonly reported adverse events with erlotinib were rash and diarrhoea (predominantly grade 1 or 2 in severity); no grade 4 rash or diarrhoea was reported. Serious adverse events were reported in 47 patients (11%) on erlotinib, compared with 34 patients (8%) on placebo. 61 serious adverse events were reported with erlotinib, compared with 39 in the placebo group. The most frequently reported serious adverse event was pneumonia: seven cases (2%) were reported with erlotinib, compared with four (<1%) with placebo.

Most patients did not require dose reductions or interruptions. 70 patients (16%) receiving erlotinib required a dose reduction or interruption due to an adverse event, compared with 15 patients (3%) receiving placebo. Withdrawal due to adverse events occurred in 20 patients (5%) in the erlotinib group versus seven patients (2%) in the placebo group. Documented post-study treatments were similar across both treatment groups (table 3) with the exception of EGFR TKI therapy, which was reported in 95 (21%) patients in the placebo group compared with 50 (11%) patients in the erlotinib group.

	Erlotinib (N=433)		Placebo (N=445)	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Patients with one or more treatment-related adverse events	281 (65)	54 (12)	89 (20)	4 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	267 (62)	39 (9)	45 (10)	0 (0)
Rash	258 (60)	37 (9)	34 (8)	–
Pruritus	27 (6)	1 (<1)	9 (2)	–
Gastrointestinal disorders	101 (23)	9 (2)	37 (8)	1 (<1)
Diarrhoea	79 (18)	7 (2)	14 (3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	38 (9)	3 (1)	13 (3)	1 (<1)
Metabolism and nutrition disorders	23 (5)	1 (<1)	10 (2)	1 (<1)
Anorexia	22 (5)	1 (<1)	10 (2)	1 (<1)
Infections and infestations	23 (5)	4 (1)	1 (<1)	0 (0)

Data are n (%).

Table 2: Treatment-related adverse events (any grade and grade ≥ 3) by body system reported in more than 5% of patients

	Erlotinib (N=438)	Placebo (N=451)
All classes*	309 (71)	325 (72)
Taxanes (including docetaxel)	132 (30)	142 (31)
Antimetabolites (including pemetrexed)	105 (24)	103 (23)
Antineoplastic agents	72 (16)	80 (18)
EGFR TKIs	50 (11)	95 (21)
Platinum compounds	40 (9)	53 (12)

Data are n (%). *Number of cases with at least one treatment. TKI=tyrosine kinase inhibitor.

Table 3: Documented post-study treatments received

There was no statistically significant difference in QoL (assessed using the FACT-L QoL instrument) for patients receiving erlotinib compared with those receiving placebo (HR 0.96, 95% CI 0.79–1.16 for time to deterioration in QoL). A post-hoc analysis showed that time to pain (HR 0.61, 0.42–0.88; $p = 0.008$) and time to analgesic use (HR 0.66, 0.46–0.94; $p = 0.02$) were both significantly improved with erlotinib versus placebo, although time to cough (HR 0.77, 0.49–1.21; $p = 0.2546$) and time to dyspnoea (HR 0.75, 0.48–1.17; $p = 0.2054$) were not significantly affected.

Discussion

The SATURN trial is, to our knowledge, the first study to show that a targeted therapy, given as maintenance immediately after a standard first-line platinum-based chemotherapy regimen, can significantly improve the outcome of metastatic NSCLC. PFS was significantly improved with erlotinib in the overall population, irrespective of EGFR status, and in patients with EGFR immunohistochemistry-positive tumours; an improvement in PFS with erlotinib versus placebo was noted in all patient subgroups, irrespective of sex, ethnic origin, histology or smoking status. Furthermore, a PFS benefit

with erlotinib was noted in both *EGFR* mutation-positive and *EGFR* wild-type subgroups, with those with *EGFR* mutation-positive tumours obtaining the greatest benefit from erlotinib. Overall survival was also significantly longer with erlotinib than with placebo in the intention-to-treat population. The PFS benefit seen for patients with *EGFR* mutation-positive tumours did not translate into an equally impressive overall survival benefit, probably due to the high degree of censoring and the 67% cross-over rate to second-line *EGFR* TKI therapy in the placebo group for this population.

As expected, skin rash and diarrhoea were more often seen with erlotinib, although most cases were mild to moderate, and there were no unexpected toxicities. Overall, the incidence and severity of adverse events in SATURN were slightly lower than those observed in the BR.21 study of second-line and third-line erlotinib.²¹ This might be due to the better performance status of patients in the SATURN study, or perhaps improved awareness and management of erlotinib-related adverse events among investigators. Patients receiving erlotinib had similar QoL to those receiving placebo. Interestingly, both time to pain and time to analgesic use were longer with erlotinib than with placebo. The acceptable tolerability profile of erlotinib, together with proven efficacy in all patient subgroups and oral dosing, distinguishes erlotinib from other agents in this setting, and could provide greater treatment choice for clinicians.

Experience from clinical practice suggests that less than half of patients with advanced NSCLC receive a second-line therapy. Theoretically, maintenance therapy should improve survival not because these agents are more effective when given earlier, but simply because this approach enables us to give patients access to more lines of effective treatment and treat a greater number of patients, including those who might otherwise be unsuitable for additional lines of therapy. In the study of Fidias and colleagues,⁷ patients who received delayed docetaxel had the same survival as those who received immediate docetaxel; however, 37% of patients in the delayed group never received docetaxel, compared with only 5% of patients in the immediate group. A similar trend was seen in a trial of maintenance pemetrexed versus placebo, where about a third of patients in the placebo group received only a single line of treatment, while in the experimental group over half of all patients received at least three lines of anticancer therapy.⁶ This imbalance in treatment intensity might be the driving element in the improved PFS and survival seen in these maintenance trials.

However, the question of whether using an agent as first-line maintenance is better than using the same agent at progression remains unanswered. Overall, the data suggest that patients are likely to obtain a similar benefit from standard second-line options whether they are used immediately after first-line chemotherapy or delayed until disease progression. However, based on

the results of SATURN and other studies, we need to consider the risk of rapid progression after first-line chemotherapy more carefully and offer maintenance therapy to patients, since there is no way to predict which patients will have the opportunity to receive second-line therapy.

In conclusion, the SATURN study is, to our knowledge, the first trial to show that maintenance therapy with a targeted agent following conventional chemotherapy can significantly prolong PFS and overall survival in advanced NSCLC. These findings suggest that by offering treatment immediately after first-line chemotherapy, we can ensure that more patients have the opportunity to benefit from active therapy, delaying disease progression and prolonging survival times.

Contributors

All authors contributed to data analysis, data interpretation, and writing.

Conflicts of interest

FC has received honoraria from Roche, Eli-Lilly, AstraZeneca, and Boehringer, and payment for development of educational presentations including service on speakers' bureaus from Roche, Eli-Lilly, AstraZeneca, and Boehringer. TC has received payment for development of educational presentations including service on speakers' bureaus from Roche, Eli-Lilly, Pfizer, and Amgen. EJ has received honoraria and travel and accommodation expenses from Roche, and has patents planned, pending, or issued. WB has received support for travel to meetings for the study from F Hoffmann-La Roche and his institution received a supply of the study drug and support with clinical report form entries. WB has also received payment for local ad boards and oral presentations at meetings, and honoraria from Roche, Lilly, and AstraZeneca, and travel and accommodation expenses from Roche and Lilly. IM and GK are employees of F Hoffmann-La Roche. BK is an employee of F Hoffmann-La Roche and has stock options with F Hoffmann-La Roche. LS, SC, AS, EE, OM, and GG have no conflicts to declare.

Acknowledgments

The study was sponsored by F Hoffmann-La Roche and medical writing support was provided by Rhiannon Owen of Gardiner-Caldwell Communications; this support was funded by F Hoffmann-La Roche. We thank all the patients who participated in the SATURN study, and their families. The authors would also like to thank the late Ulrich Brennscheidt (formerly of F Hoffmann-La Roche) for his work in designing the protocol for the SATURN study.

References

- 1 Ramalingam S, Belani CP. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist* 2008; **13** (suppl 1): 5-13.
- 2 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1227-34.
- 3 Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; **52**: 155-63.
- 4 Leigh NB, Paz-Ares L, Douillard JY, et al. Randomized phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR.18. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2831-39.
- 5 Williamson SK, Crowley JJ, Lara PN Jr, et al. Phase III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without tirapazamine in advanced non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S0003. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 9097-104.
- 6 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; **374**: 1432-40.

- 7 Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 593–98.
- 8 Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, 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.
- 9 von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; **95**: 966–73.
- 10 Barata FJ, Parente B, Teixeira E, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small-cell lung cancer: multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. *J Thoracic Oncol* 2007; **2** (suppl 4): S666.
- 11 Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5233–39.
- 12 Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1336–43.
- 13 Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 330–53.
- 14 Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2933–39.
- 15 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; **373**: 1525–31.
- 16 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, 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.
- 17 Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. *J Thoracic Oncol* 2009; **4**: 243–50.
- 18 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2542–50.
- 19 Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 6251–66.
- 20 D'Addario G, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; **20** (suppl 4): 68–70.
- 21 Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 123–32.
- 22 Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3831–37.
- 23 Ramalingam S, Sandler AB. Salvage therapy for advanced non-small cell lung cancer: factors influencing treatment selection. *Oncologist* 2006; **11**: 655–65.
- 24 Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1545–52.
- 25 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 205–16.
- 26 Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trials. *Biometrics* 1975; **31**: 103–15.
- 27 Brugger W, Kim J-H, Hansen O, et al. Molecular markers and clinical outcome with erlotinib: results from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance therapy for advanced NSCLC. *J Thoracic Oncol* 2009; **4** (suppl 1): S348–49.

4.5. Grupo V. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración

El ensayo clínico de fase II GGCP 06-00 [165] exploró, en la segunda línea de tratamiento, una pauta de administración de docetaxel distinta a la estándar de 75 mg/m² cada tres semanas. El tratamiento consistió en docetaxel, 50 mg/m² los días 1 y 14, cada cuatro semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o revocación del consentimiento. El objetivo principal fue la tasa de respuestas.

Se incluyeron 45 pacientes procedentes de siete hospitales gallegos. La mediana de edad fue de 60 años, el 16% tenía un ECOG=2 y el 57% histología escamosa. Treinta y tres pacientes (73%) recibieron como primera línea de tratamiento un esquema de quimioterapia basado en compuestos del platino. La exposición previa al paclitaxel no fue un criterio de exclusión. Cuatro pacientes (10%) tenían un estadio IIIA y el resto enfermedad localmente avanzada o metastásica (90%).

La mediana de ciclos administrados fue de dos (rango: 1 a 8 ciclos). La intensidad de dosis absoluta y relativa fue de 24,2 mg/m²/semana y 0,97 respectivamente.

La tasa de respuestas en base a la población con intención de tratar fue del 20% (IC 95%=8-32): una respuesta completa (2%) y ocho respuestas parciales (18%). Siete pacientes presentaron enfermedad estable (16%) y 21 progresión de la enfermedad (47%). La exposición previa al paclitaxel (26% de respuestas objetivas) o a un derivado del platino (23% de respuestas objetivas) no influyó en el resultado.

Con una mediana de seguimiento de cuatro meses (rango: 0,2 a 26 meses), la mediana de tiempo a la progresión fue de 2,8 meses (IC 95%=1,9-3,7), la mediana de supervivencia de 4,0 meses (IC 95%=3,4-4,6) y la supervivencia a un año del 23% (IC 95%=9-37).

La quimioterapia fue aceptablemente bien tolerada, especialmente en lo referente a las toxicidades no hematológicas. El 16% de los pacientes (8% de los ciclos) presentó

neutropenia grado 3-4, pero no se registraron casos de neutropenia febril. Un paciente falleció de hemoptisis masiva en el transcurso de una neutropenia grado 4.

Véase a continuación el artículo que se reproduce con la autorización de “Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins[©]”: “*Biweekly docetaxel as second-line chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Galician Lung Cancer Group (GGCP 006-00). Anti-Cancer Drugs 2004; 15: 489-494*”.

Biweekly docetaxel as second-line chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Galician Lung Cancer Group (GGCP 006-00)

Sergio Vázquez^a, Carlos Grande^b, Margarita Amenedo^c, José Luis Firvida^d, Martín Lázaro^e, Guillermo Alonso^f, Teresa Curiel^g, Gerardo Huidobro^b, José Ramón Mel^a and Manuel Ramos^c

This phase II trial assessed the antitumoral activity and toxicity of docetaxel 50 mg/m² (1-h i.v. infusion) administered every 2 weeks as second-line treatment in 45 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A total of 251 infusions (median 4 per patient) were administered. The actual and relative median dose intensity values were 24.2 mg/m²/week and 0.97, respectively. Thirty-seven patients were evaluable for tumor response. The overall response rate was 20% [95% confidence interval (CI) 8–32%] and included one complete response (2%) and eight partial responses (18%). Stable disease was found in seven patients (16%). With a median follow-up of 4 months, the median time to disease progression was 2.8 months (95% CI 1.9–3.7), the median overall survival was 4.0 months (95% CI 3.4–4.6) and the 1-year survival rate was 23% (95% CI 9–37). The every-2-weeks docetaxel schedule was well tolerated. Grade 3/4 non-hematological toxicities showed rates of 5% or less of patients and 2% or less of cycles. The main grade 3/4 hematological toxicity was neutropenia (16% of patients and 8% of cycles). No febrile neutropenia was found. Nevertheless, one toxic death was reported. We conclude that the biweekly docetaxel schedule showed

an antitumoral activity similar to that found with the every-3-weeks or weekly docetaxel schedule in a second-line setting for advanced NSCLC. This antitumoral effect was associated with a marked reduction in hematological toxicity, therefore suggesting that this new docetaxel schedule might be useful in the design of combined second-line schedules for treating NSCLC. *Anti-Cancer Drugs* 15:489–494 © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Anti-Cancer Drugs 2004, 15:489–494

Keywords: biweekly, docetaxel, non-small cell lung cancer, second-line

^aC. Hospitalario Xeral-Calde, Lugo, Spain, ^bH. Do Meixoeiro, Vigo, Spain, ^cC. Oncológico de Galicia, A. Coruña, Spain, ^dC. Hospitalario de Ourense, Ourense, Spain, ^eH. Xeral Cies, Vigo, Spain, ^fH. Juan Canalejo, A. Coruña, Spain and ^gC. Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain.

Correspondence to S. Vázquez Estévez, Servicio de Oncología Médica, C. Hospitalario Xeral-Calde, C/ Severo Ochoa s/n, 27004 Lugo, Spain. Tel: +34 982 29 66 08; fax: +34 982 29 66 28; e-mail: sergio.vazquez.estevez@sergas.es

Received 1 December 2003 Revised form accepted 20 February 2004

Introduction

The role of second-line treatments following an initial first-line chemotherapy with a platinum- or a taxane-based regimen is extremely relevant in an aggressive, chemotherapy-resistant disease like non-small cell lung cancer (NSCLC) [1,2]. However, until recently no agents have been available for second-line chemotherapy in NSCLC [3]. Docetaxel is a chemotherapeutic agent that has been extensively studied in this setting. Several phase II trials evaluated docetaxel monotherapy in platinum-treated patients with NSCLC and showed response rates ranging from 14 to 24%, a median survival greater than 7 months and, when reported, 1-year survival rates ranging from 25 to 44% [4]. The regimen most studied in these phase II trials was docetaxel 100 mg/m² every 3 weeks and the promising results found promoted two phase III randomized trials (the TAX 317 study and the TAX 320 study) on docetaxel in second-line chemotherapy of NSCLC patients [5,6].

These two phase III trials confirmed docetaxel as an active second-line chemotherapy in NSCLC patients; in particular, the 75 mg/m² dose administered every 3 weeks showed an acceptable benefit:risk ratio. Response rates were low (around 7%), but survival was improved with respect to supportive care [5]. Moreover, an improvement in the 1-year survival rate was found (32–37 versus 19% with control regimens of vinorelbine or ifosfamide) [6]. Thus, docetaxel is the first cytotoxic agent to be registered in the US and Europe for second-line chemotherapy in NSCLC [7].

The goals of second-line treatment of patients with NSCLC are palliative [3]. Therefore, the decision to offer second-line chemotherapy should follow a balanced discussion of the potential risks and benefits of the proposed treatment. Docetaxel given every 3 weeks significantly prolongs survival and offers clinically meaningful benefits as second-line chemotherapy to NSCLC

patients [7]. However, other regimens need to be studied in order to improve the clinical benefit:toxicity ratio of second-line docetaxel chemotherapy. For example, weekly docetaxel has been studied in the second-line setting in phase II trials [8–10] and in several phase III randomized trials [11–13], and has shown a similar response rate and survival, but a more favorable toxicity profile. Weekly docetaxel has also been studied as third-line therapy for advanced NSCLC, with good results [14].

To our knowledge, no data is currently available on biweekly docetaxel monotherapy as second-line chemotherapy in NSCLC patients. Two Italian studies have reported the use of docetaxel every 2 weeks in advanced NSCLC patients, but combined with gemcitabine [15] or irinotecan [16]. This combined biweekly schedule was based on data obtained in phase I trials showing that the 2-week schedule was related to an increased tolerance compared to the combined 3-week schedule [17].

The present phase II trial assessed the antitumoral activity and toxicity of docetaxel 50 mg/m² administered every 2 weeks as second-line treatment of patients with advanced NSCLC.

Methods

Selection of patients

A total of seven Spanish hospitals participated in this study. The trial protocol was conducted following the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines, and all patients provided their written informed consent. Patients were included if they were > 18 years old and had histologically confirmed NSCLC, advanced or metastatic disease untreated with radiotherapy, progression after at least one prior chemotherapy regimen (no requirements for previous chemotherapy were considered), bidimensionally measurable disease, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 2, a life expectancy > 12 weeks and adequate organ function. The laboratory requirements before inclusion in the study were the following: absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1.5 × 10⁹/l, platelet count ≥ 100 × 10⁹/l, Hb ≥ 10 g/dl, serum creatinine ≤ 1.6 mg/dl [in limit values, creatinine clearance had to be ≥ 60 ml/min, bilirubin ≤ 1 × upper normal limit (UNL), transaminases (AST and ALT) ≤ 2.5 × UNL and alkaline phosphatase ≥ 2.5 × UNL; if AST and/or ALT ≥ 1.5 × UNL were concomitant with alkaline phosphatase ≥ 2.5 × UNL, the patients were excluded from the study]. Biochemical and hematological analyses were repeated before each infusion. Patients with clinically controlled cerebral metastases were also included.

The patients were excluded from the study if they showed other histological types different than NSCLC or

if they had prior neuropathy grade 2 or greater, other severe concurrent diseases (congestive heart failure below class II NYHA, myocardial infarction during the previous 6 months, uncontrolled hypertension or ventricular arrhythmia, ischemic cardiopathy requiring nitrate treatment, second- or third-degree cardiac blockage, or HIV infection), hypersensitivity to the study drug, hypercalcemia and other neoplasias except for resolved carcinoma of cervix uteri, cutaneous basal carcinoma or other tumors resolved for at least 10 years before inclusion. Other antitumoral concomitant treatments were not allowed and, if needed, corticosteroid therapy had to be started 6 months or more before inclusion and at low doses.

Chemotherapy regimen

The patients were treated with 50 mg/m² of docetaxel (Taxotere; Aventis, Spain) (1-h i.v. infusion) on days 1 and 14. All patients were given dexamethasone 8 mg p.o. 3 times: twice before (12 and 1 h) and once after (12 h) docetaxel infusion. Equivalent drugs (methylprednisolone 40 mg p.o. or prednisolone 50 mg p.o.) could also be administered. Each cycle included two infusions and was repeated every 4 weeks. Treatment was to be administered until disease progression, unacceptable toxicity or consent withdrawal. Except for prophylactic antiemetic treatment, other concomitant therapies (i.e. chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy or radiotherapy) were not allowed.

Both ANC ≥ 1.5 × 10⁹/l and platelet count ≥ 100 × 10⁹/l were required to administer a new chemotherapy cycle. Dose modifications were planned for severe toxicity. In those cases showing grade 3 toxicity (except for alopecia, nausea and vomiting), febrile neutropenia or grade 4 thrombocytopenia, the docetaxel dose was reduced to 75% of the initial dose. Doses reduced for toxicity could not be re-escalated and a delay higher than 2 weeks excluded the patient from the study. The treatment was also discontinued in those patients showing severe fluid retention (pleural, pericardial or ascites) or severe cutaneous toxicity.

Evaluation of efficacy and toxicity

Response to treatment was evaluated after the patients had received two chemotherapy cycles and classified according to WHO criteria [18]. All the patients were evaluated during each treatment cycle and upon completion of the treatment schedule for toxicity. The patients were monitored for clinical and laboratory toxicity, and were asked to report any occurrence of adverse experiences to the investigator. All toxicities were documented and graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria [19]. After the end of the study, the patients were evaluated in follow-up visits once every 2 months.

Data analysis

A sample size of 42 patients to be enrolled was determined assuming a minimal objective response rate of 21% with a power of 80%, an α value of 0.05, and a withdrawal rate of 10% (Fleming's single-stage procedure) [20].

The primary end-point for this study was overall response rate. Secondary end-points were time to disease progression and survival. Objective response rates were calculated with 95% confidence intervals (CI). Time to disease progression was defined as the period of time from the start of the treatment to the first progression or death. Survival was calculated from the date of first treatment administration to the date of death by any cause. Actuarial survival curves were constructed using the method of Kaplan and Meier [21]. Both, toxicity and efficacy analyses were performed on the intent-to-treat (ITT) population, i.e. on patients who received at least one dose of the study treatment.

Results

Patient characteristics

Forty-five patients were enrolled into the study. Their main baseline characteristics are shown in Table 1. Histological diagnosis showed epidermoid carcinoma (57%) and adenocarcinoma (38%) in most patients. The median baseline ECOG PS was 1 and most patients showed stage IV disease (61%). The median number of target lesions was 2 and the median number of metastatic sites was 1. Metastases were mainly located in lung (51%), bone (19%) and lymph nodes (12%). All patients received one prior chemotherapy regimen. Only one patient (2%) received single-agent, non-platinum chemotherapy. Thirty-three (73%) of the patients who

received prior combined chemotherapy regimens were treated with platinum-based chemotherapy. The prior chemotherapy regimens most often reported were paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (30%) and cisplatin/vinorelbine/gemcitabine (21%).

Chemotherapy

A total of 119 chemotherapy cycles (median 2, range 1–8) and 251 infusions (median 4, range 1–16) were administered during the study. Eleven infusions (4%) required dose reduction due to hematological toxicity (three patients in one infusion, two patients in two infusions and one patient in four infusions). Twenty-four infusions (20%) were delayed in 17 patients (38%) due to hematological toxicity (10 infusions), non-drug related causes (nine infusions) and non-hematologic toxicity (five infusions). The absolute and relative median dose intensity values (RDI) were 24.2 mg/m²/week and 0.97, respectively.

Response

On an ITT basis, all patients were included in the efficacy analysis (Table 2). One patient (2%) had a CR and eight (18%) had a PR, with an overall response rate of 20% (95% CI 8–32). The CR was found in a patient who had previously received paclitaxel and cisplatin, and four out of five PRs were found in patients who had previously received paclitaxel and cisplatin, respectively. Stable disease was observed in seven patients (15%) and 21 patients (47%) progressed during the period of active treatment studied. No clear differences in antitumoral response were found between patients previously treated with platinum compounds (23%, $n = 26$) or with paclitaxel (26%, $n = 19$).

Eight patients were considered no evaluable for efficacy. Five of these patients died during the study due to cardiorespiratory arrest ($n = 2$), pneumonia ($n = 1$), stroke ($n = 1$) and toxicity (grade 4 neutropenia and massive hemoptysis, $n = 1$). One patient died after receiving an infusion although the relationship with the study drug was unclear. The other two not evaluable patients showed non-measurable disease and withdrawal due to neurological worsening after the first chemotherapy cycle, respectively.

With a median follow-up of 4 months (range 0.2–26), the median time to disease progression was 2.8 months (95%

Table 1 Patient characteristics at baseline ($n = 43$)^a

Characteristic	<i>n</i>	%
Age (years)		
median	60	
range	40–74	
WHO performance status		
0	8	19
1	28	65
2	7	16
Disease stage		
IIIA	4	10
IIIB	12	29
IV	25	61
No. metastatic sites	36	86
No. of sites involved		
0	10	23
1	19	44
≥ 2	14	33
Disease sites ^b		
bone	8	19
liver	4	9
lung	22	51
lymph nodes	5	12

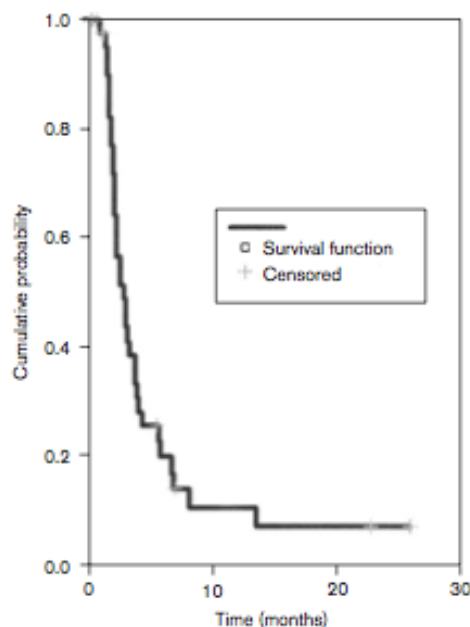
^aData available only for 43 patients out of 45 enrolled.

^bSome patients showed more than one metastatic site.

Table 2 Overall response rate (ORR) to treatment ($n = 45$)

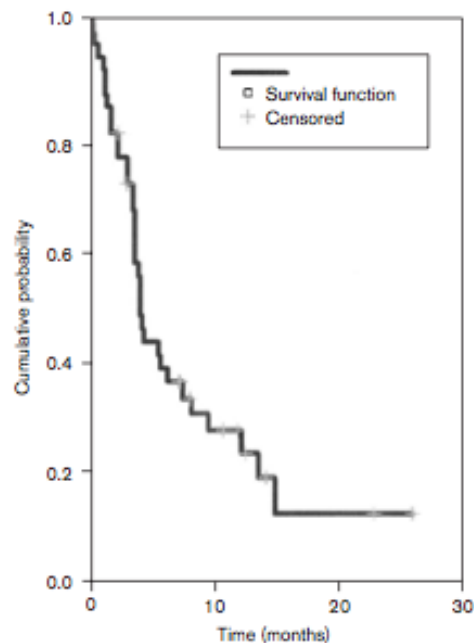
	<i>n</i>	%
Complete response	1	2
Partial response	8	18
Stable disease	7	15
Progressive disease	21	47
Not evaluable	8	18
ORR [% (95% CI)]	20 (8–32)	

Fig. 1



Time to progression (n=45).

Fig. 2



Overall survival (n=45).

CI 1.9–3.7) (Fig. 1) and the median overall survival was 4.0 months (95% CI 3.4–4.6) (Fig. 2). The 1-year survival rate was 23% (95% CI 9–37).

Toxicity

All patients were evaluated for safety. The toxicity profile revealed a good tolerance, especially for non-hematological toxicities (with rates of 5% or less of patients and 2% or less of cycles). Hematological and non-hematological toxicities per cycle and per patient are shown in Table 3. The main grade 3/4 hematological toxicity was neutropenia (16% of patients and 8% of cycles). No febrile neutropenia was reported. Nevertheless, one toxic death was found due to grade 4 neutropenia and massive hemoptysis.

Discussion

This study shows that docetaxel 50 mg/m² administered every 2 weeks is an active regimen for the second-line chemotherapy of advanced NSCLC patients. The overall response rate found was 20% and included one complete response. This response rate fell into the range found in previous phase II trials on docetaxel 75–100 mg/m² administered every 3 weeks (14–24%) [4] and was more than twice that found in phase III trials on docetaxel 75 mg/m² administered every 3 weeks: 7.1 [5] and 6.7% [6] (Table 4). Nevertheless, the patients in these two

phase III trials were heavily pretreated: 27 [5] and 35% of patients [6] had received more than two prior regimens whereas all patients treated here have only received one prior chemotherapy regimen. Response rate is very much influenced by the characteristics of prior therapy and the comparisons showed here must be taken with caution.

Docetaxel 25–43 mg/m² given weekly in the second-line setting of NSCLC has shown a lower response rate (10, 11 and 17%) in three phase II trials [8–10], but a similar response rate (23%) in a further phase II study in the third-line setting [14]. Several phase III trials have compared weekly docetaxel with the every-3-weeks schedule as second-line chemotherapy for NSCLC [11–13]. All these randomized trials have shown a reduced toxicity when docetaxel is given at a lower weekly dose, but the data from some of these studies suggest that efficacy (i.e. response rate or survival) could be also reduced [13].

The docetaxel doses studied in phase II trials conducted with the every-3-weeks schedule in the first-line setting ranged from 60 to 100 mg/m² and lower doses appeared to have less anticancer activity than higher doses [22,23]. Most phase II studies of docetaxel administered every 3 weeks for previously treated NSCLC patients were conducted in European and American countries using a

Table 3 Treatment-related toxicity

Toxicity	Patient (n=44) ^a		Cycle (n=123) ^b	
	Grade I/II	Grade III/IV	Grade I/II	Grade III/IV
ematological				
anemia	23 (52%)	3 (7%)	66 (54%)	4 (3%)
leukopenia	17 (39%)	3 (7%)	40 (33%)	5 (4%)
neutropenia	11 (25%)	7 (16%)	25 (20%)	10 (8%)
non-hematological				
asthenia	10 (23%)	1 (2%)	12 (10%)	1 (1%)
diarrhea	9 (21%)	2 (5%)	10 (8%)	2 (2%)
eye toxicity	2 (5%)	1 (2%)	5 (4%)	1 (1%)
nausea/vomiting	11 (25%)	1 (2%)	15 (12%)	1 (1%)
neuropathy	6 (14%)	2 (5%)	12 (10%)	2 (2%)
Pain	–	1 (2%)	–	1 (1%)

^aOne patient died after the first infusion and no toxicity data was available.

^bOne patient received 4 additional cycles after progression in cycle 4.

Table 4 Docetaxel in the second-line setting using different schedules

Reference	Regimen	n	OR (%)	TTP (weeks)	OS (months)	1-year survival (%)	Grade 3/4 neutropenia (% patients)
every 3 weeks ^a							
24	60 mg/m ² every 3 weeks	22	18	13.7	7.8	25	73
5	75 mg/m ² every 3 weeks	55	6	10.6	7.5	37	67
6	75 mg/m ² every 3 weeks	125	7	8.5	5.7	32	54
6	100 mg/m ² every 3 weeks	125	11	8.4	5.5	21	77
every week							
9	35 mg/m ² every week	36	11	NR	5.6	NR	0
8	36 mg/m ² every week	31	10	NR	6.0	31	3
10	43 mg/m ² every week	26	17	NR	12	46	0
every 2 weeks							
present study	50 mg/m ² every 2 weeks	45	20	12.2	4.0	23	16

OR, overall response; TTP, time to progression; OS, overall survival; NR, not reported.

^aOnly data from phase III trials are shown.

use of 100 mg/m², but further phase II trials confirmed 5 mg/m² as suitable for second-line setting [5,6]. A phase II study conducted in Japan showed a similar response rate (18%) with a low docetaxel dose (60 mg/m²) administered every 3 weeks as second-line chemotherapy in NSCLC patients [24]. Nevertheless, the results of this Japanese study must be interpreted with caution due to racial differences affecting docetaxel metabolism and response.

Overall, the response rate found in the present study suggest that docetaxel 50 mg/m² administered every 2 weeks show at least a similar antitumoral activity than other regimens used in second-line chemotherapy for NSCLC patients. No clear differences in antitumoral response were found between patients previously treated with platinum compounds (23%, n = 26) or with paclitaxel (26%, n = 19). Nevertheless, the low number of patients studied does not allow deriving any conclusions from these findings that should be confirmed in randomized, large-scale phase III trials.

The median time to disease progression (2.8 months, 2.2 weeks) fell in the range of 8.0–17.4 weeks found with other schedules (Table 4), but the overall survival (4.0 months) was closer to the lowest value of the range

previously found with other second-line docetaxel regimens in NSCLC (5.5–12.0 months) (Table 4). Due to the poor prognosis of advanced NSCLC patients, it is not surprising to find unclear survival differences in the early months or in the median survival between treatments. We found here a 1-year survival rate of 23%, which is higher than the 11% found with best supportive care [5] and fell into the range of 21–32% found with docetaxel administered every 3 weeks [6]. Therefore, the biweekly docetaxel schedule seems to offer a survival benefit like that found with the every 3 weeks docetaxel schedule.

The TAX 317 and TAX 320 phase III studies showed a modest non-hematological toxicity for docetaxel every 3 weeks [5,6]. In accordance with this finding, we report here that grade 3/4 diarrhea, nausea/vomiting or neuropathy appeared in less than 5% of patients. In contrast, whereas the TAX 317 and TAX 320 trials had reported grade 3/4 neutropenia in 54–77% of patients [5,6], only 16% of the patients in the present study showed grade 3/4 neutropenia. Moreover, no febrile neutropenia was found. This meaningful reduction in hematological toxicity agrees with the results of previous trials on weekly docetaxel second-line schedule, which maintained the antitumoral activity of the drug, but improved the hematological toxicity profile [8,9,11,14]. However, one

case of toxic death was reported in the present phase II study. The rate of toxic death found here (2%) is similar (2%) or lower (6%) to that found with docetaxel 100 mg/m² every 3 weeks [6]. Further trials conducted in a large number of patients are required to clarify whether this was an unusual finding, especially taking into account the excellent toxicity profile found in most patients studied.

In conclusion, docetaxel 50 mg/m² administered every 2 weeks as second-line chemotherapy in advanced NSCLC patients seems to show a similar antitumoral activity to that found with the every-3-weeks or the weekly docetaxel schedules. Similar survival benefit and a remarkable reduction in hematological toxicity were reported compared to the tri-weekly schedule, suggesting that this new schedule might be useful in designing second-line combination therapies for NSCLC. To date, the combination of biweekly docetaxel with gemcitabine or irinotecan has been evaluated. The lack of neutropenia and associated febrile episodes with this docetaxel schedule may be particularly important for previously treated patients or for patients at high risk for myelotoxic complications with chemotherapy. Nevertheless, the finding of one toxic death during the present phase II study requires additional clinical trials in order to confirm the good clinical benefit-toxicity relationship found for most patients included in the present study.

Acknowledgments

The authors acknowledge the work of Biométrica on the statistical analysis of the study, Vicente Alfaro (Prous Science SA) for editorial assistance with the article and Aventis Pharma for the general coordination of the project.

References

- Schiller JH. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001; **61**(suppl 1):3-13.
- Georgoulas VA. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; **38**:61-66.
- Lara JF, Lau DH, Gandara DR. Non-small-cell lung cancer progression after first-line chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol* 2002; **3**:53-58.
- Fossella FV, Lee JS, Berile J, Hong WK. Summary of phase II data of docetaxel (Taxotere), an active agent in the first- and second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; **22**:22-29.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramiau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; **18**:2095-2103.
- 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**:2354-2362.
- Manegold C. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: standards. *Lung Cancer* 2001; **34**(suppl 2):S165-S170.
- Lienbaum RC, Schwartz MA, Seigel L, Belette F, Blaustein A, Wittin FN, et al. Phase II trial of weekly docetaxel in second-line therapy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; **92**:2158-2163.
- Serke M, Argiropoulos D, Schönfeld N, Loddenkemper R. Second-line therapy with weekly docetaxel in resistant or relapsed non-small cell lung cancer (NSCLC): final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; abstr 2841.
- García-López JL, Domine M, Garrido P, Leon A, Crespo C, Lastra E, et al. Early phase II of docetaxel in second-line of advanced non small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; abstr 2113.
- Schütte W, Nagel S, Lautenschläger C, Wölschläger B, Serke M. Randomized phase III study of weekly versus three-weekly docetaxel as second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; abstr 1228.
- Gridelli C, Ilano A, Salvagni S, Piantadosi F, Palazzolo G, Caffo O, et al. Effect on quality-of-life (QoL) of weekly vs 3-weekly docetaxel (D) in second-line treatment of advanced non-small-lung cancer. The DISTAL randomized phase 3 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**:825 (abstr 2515).
- Camps C, Massuti B, Jimenez AM, Maestu I, Alménar D, Garcia R, et al. Second-line docetaxel administered every 3 weeks versus weekly in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Spanish Lung Cancer Group (SLCG) phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**:825 (abstr 2514).
- Petrioli R, Pozzessere D, Messinese S, Sabatino M, Ceciari F, Marsili S, et al. Weekly low-dose docetaxel in advanced non-small cell lung cancer previously treated with two chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2003; **39**:65-69.
- Galetta D, Gebbia V, Giotta F, Durini E, Romito S, Borsellino N, et al. Gemcitabine and docetaxel every 2 weeks in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2002; **38**:79-84.
- Frasci G, Comella P, Thomas R, Di Bonito M, Lapenta L, Capasso I, et al. Biweekly docetaxel-irinotecan with filgrastim support in pretreated breast and non-small-cell lung cancer patients. A phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; **53**:25-32.
- Rigas J, Rothenberg ML, Davis TH, Maurer LH, Perez R, Meyer L, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of docetaxel in combination with two gemcitabine infusion schedules. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**:226a (abstr 670).
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; **47**:207-214.
- NCI. Guidelines for the Reporting of Adverse Drug Reactions. Bethesda, MD: Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute; 1988.
- Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 1982; **38**:143-151.
- Kaplan ZL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; **53**:457-481.
- Khuri FR. Docetaxel for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Current data and future directions as front-line therapy. *Oncology (Huntingt)* 2002; **16**:53-62.
- Georgoulas V. Docetaxel (taxotere) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Curr Med Chem* 2002; **9**:869-877.
- Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, Takifuji N, Terakawa K, Negoro S. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/m²) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; **48**:356-360.

5. DISCUSIÓN

5.1. Grupo I. Estadios quirúrgicos: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante

El ensayo clínico NATCH [101] obtuvo un resultado negativo, es decir, el esquema de quimioterapia propuesto (tres ciclos, cada tres semanas, de carboplatino y paclitaxel antes o después de la cirugía) no logró el objetivo principal de aumentar la SLE respecto a un brazo control exclusivamente quirúrgico.

Estadísticamente el NATCH fue diseñado para demostrar, con la administración de quimioterapia, un incremento absoluto de la SLE a los cinco años de un 15% (del 30% al 45%), lo que equivaldría a una HR=0,67. Un tamaño muestral de 624 pacientes le proporcionaría una potencia del 80% con un nivel de significación de 0,05 en el test de log-rank de dos colas. Cuando se comparan indirectamente las expectativas del NATCH con los resultados publicados por los meta-análisis de adyuvancia LACE (beneficio absoluto de 5,8%; HR=0,84) [88] y LACE-VINORELBINA (beneficio absoluto de 9,2%; HR=0,75) [89], y también con el meta-análisis de neoadyuvancia del NSCLCCG (beneficio absoluto de 6,0%; HR=0,85) [102], se puede inferir que los objetivos fijados en el NATCH quizás fueron demasiado optimistas y, en consecuencia, que carece de la potencia estadística necesaria para demostrar incrementos más modestos de la supervivencia (tabla 18).

Tabla 18. Meta-análisis de adyuvancia (LACE y LACE-VINORELBINA) y de neoadyuvancia (NSCLCCG): supervivencia libre de enfermedad (SLE).

META-ANÁLISIS	SLE HR (IC 95%)	SLE BENEFICIO ABSOLUTO (5 años)
LACE	0,84 (0,78-0,91)	5,8%
LACE-VINORELBINA	0,75 (0,67-0,85)	9,2%
NSCLCCG	0,85 (0,76-0,94)	6,0%

Pero además, los meta-análisis de adyuvancia demostraron una interacción significativa entre el efecto de la quimioterapia y el estadio de la enfermedad, de modo que el tratamiento sólo benefició a los estadios II y III. Incluso la quimioterapia podría ser perjudicial en el estadio IA (tabla 10). Pues bien, el 75,1% de los pacientes incluidos en el NATCH tenía un estadio I.

A diferencia del resto de ensayos clínicos de fase III que investigaron la adyuvancia, el NATCH fue el único donde la aleatorización se realizó antes de la cirugía. Además, el estudio de extensión no se acomodó a las exigencias que hoy son consideradas estándar: el PET o el PET/TAC no era entonces una exploración exigible y sólo en el 12,6% de los pacientes se realizó una mediastinoscopia diagnóstica. La estadificación, por tanto, fue eminentemente clínica (preoperatoria) y no patológica (posoperatoria) como en los demás ensayos de adyuvancia. Estas razones justifican sobradamente el alto porcentaje de pacientes N2 posquirúrgicos (23,8%), lo cual representa una desviación notable del criterio de exclusión que desestimaba el reclutamiento de pacientes con estadios IIIA-N2.

El esquema de quimioterapia elegido en el NATCH (tres ciclos de carboplatino y paclitaxel) quizá haya contribuido, también, al resultado negativo. Los ensayos de adyuvancia que demostraron un beneficio en la supervivencia administraron, en términos generales, cuatro ciclos de cisplatino y vinorelbina (tabla 9). En consecuencia, la intensidad de dosis teórica programada a cada paciente del NATCH fue de entrada un 25% menor. Además, el 33,8% de los enfermos incluidos en el brazo de quimioterapia posoperatoria nunca llegaron a iniciar el tratamiento previsto. Por último, la eficacia terapéutica del carboplatino ha demostrado ser inferior a la del cisplatino, al menos en el tratamiento de la enfermedad avanzada con esquemas de tercera generación [168]. En el ensayo CALGB 9633 [87], aunque se administraron cuatro ciclos de tratamiento adyuvante, se utilizó, al igual que en el NATCH, carboplatino en lugar de cisplatino, y la población a estudio quedó circunscrita exclusivamente al estadio IB, circunstancia que lo aproxima al NATCH. Tampoco en este estudio la quimioterapia posoperatoria mejoró la supervivencia.

El estado general del paciente es un factor determinante a la hora de indicar un posible tratamiento adyuvante, sobre todo cuando el esquema elegido incluye el cisplatino. De alguna manera, los enfermos intervenidos parten con la desventaja potencial de la morbilidad quirúrgica, eventualidad que es soslayada con la neoadyuvancia. No es incoherente, por tanto, que el cumplimiento terapéutico observado en el NATCH haya sido significativamente mayor en el brazo preoperatorio que en el posoperatorio (97,0% frente a 66,2%; $p < 0,0001$) (tabla 19). Bien es cierto, que más del 90% de los enfermos que llegaron a iniciar la quimioterapia, bien adyuvante como neoadyuvante, completaron los tres ciclos programados, sin evidenciarse entre las dos ramas de tratamiento diferencias relevantes en la toxicidad grado 3-4.

Tabla 19. NATCH: causas para no iniciar la quimioterapia posoperatoria.

CAUSAS	n (71)
Pacientes no incluibles	8
Paciente rechaza comenzar el tratamiento asignado	2
Muerte posoperatoria	15
Complicaciones posoperatorias	9
Estadio IIIB/IV tras cirugía	12
Otras histologías tras cirugía	2
Progresión precoz	3
Paciente rechaza quimioterapia	11
Médico desaconseja quimioterapia	4
Otras causas para no iniciar quimioterapia	5

Resultados muy similares al NATCH fueron obtenidos por el estudio francés IFCT0002 [169], en el cual 528 pacientes con estadios IA-II fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de tratamiento, neoadyuvante o perioperatorio, con dos esquemas de quimioterapia distintos (figura 4): gemcitabina, 1.250 mg/m² días 1 y 8, y cisplatino, 75 mg/m² día 1 (GP); o paclitaxel, 200 mg/m² día 1, y carboplatino, AUC=6 mg/ml/min (TC). No se observaron diferencias significativas en la SG a tres años (67,4% frente 67,7%; HR=1,01; IC 95%=0,79-1,30; p=0,92) ni en la SLE (56,1% frente 55,5%; HR=1,06; IC 95%=0,84-1,33; p=0,63). Tampoco se observaron diferencias entre los dos regímenes de quimioterapia administrados. Al igual que en el NATCH, el grado de cumplimiento terapéutico fue significativamente superior en el brazo preoperatorio respecto al perioperatorio (90,4% frente a 75,2%; p=0,001).

Figura 4. IFCT0002: diseño del estudio.

PERI	GP1	GP2	CIRUGÍA	GP3	GP4
	TC1	TC2		TC3	TC4
PRE	GP1	GP2	GP3	GP4	CIRUGÍA
	TC1	TC2	TC3	TC4	

En conclusión, el estudio NATCH [101], que estadificó clínicamente a los pacientes y los aleatorizó antes de cualquier decisión terapéutica (preoperatoriamente), no cumplió con sus expectativas. La administración de tres ciclos de paclitaxel y carboplatino, antes o después de la cirugía, a enfermos con estadios desde el IA al IIIA-N1 no mejoró la SLE (objetivo principal), si bien la población a estudio estaba mayoritariamente constituida

por estadios I. La quimioterapia fue bien tolerada y el cumplimiento terapéutico fue significativamente superior ($p < 0,0001$) cuando ésta se administró preoperatoriamente (neoadyuvancia).

5.2. Grupo II. Enfermedad metastásica: valor predictivo del ERCC1

El ERCC1 a través de la vía NER participa decisivamente en la reparación del daño causado por los derivados del platino al ADN. Siguiendo el razonamiento farmacogenético se ha especulado que las variaciones interpersonales de base genética en la expresión y/o la funcionalidad del ERCC1 podrían influir significativamente en la acción antitumoral de los compuestos del platino. De confirmarse esta hipótesis el ERCC1 se convertiría en un biomarcador predictivo muy útil de eficacia, con independencia del valor pronóstico que, además, pudiera tener en sí mismo.

Las líneas de investigación clínica que han estudiado la capacidad predictiva del ERCC1 respecto a los derivados del platino han seguido básicamente tres direcciones: (1) determinación de la expresión de la proteína mediante IHQ con el anticuerpo 8F1; (2) evaluación de su ARNm mediante qRT-PCR; y (3) estudio de los SNPs (figura 2).

En los estadios quirúrgicos del CNMP quizás el estudio más referido corresponda al análisis retrospectivo que Olausson *et al* [170] realizaron con muestras tumorales del ensayo IALT [83]. Aquel fue un estudio de fase III en el cual 1.867 pacientes fueron aleatorizados a recibir quimioterapia posoperatoria basada en cisplatino u observación. La adyuvancia demostró un aumento significativo de la SG (HR=0,86; IC 95%=0,76-0,98; $p<0,03$) y de la SLE (HR=0,83; IC 95%=0,74-0,94; $p<0,003$). En 761 pacientes fue posible estudiar la expresión IHQ del ERCC1 y, retrospectivamente, correlacionarla con la supervivencia. Sólo los enfermos ERCC1 negativos (56%), es decir, aquellos que potencialmente son más incompetentes para reparar el daño ocasionado por el cisplatino al ADN, se beneficiaron de la adyuvancia, mejorando tanto la SG (HR=0,65; IC 95%=0,50-0,86; $p=0,002$) como la SLE (HR=0,65; IC 95%=0,50-0,85; $p=0,001$). Por el contrario, la quimioterapia no tuvo una influencia significativa en los pacientes ERCC1 positivos (44%), o lo que es lo mismo, en aquellos que teóricamente son más competentes para reparar las lesiones inducidas al genoma; sin embargo, sí presentaron un mejor pronóstico en ausencia de tratamiento (HR=0,66; IC 95%=0,49-0,90; $p=0,009$).

En un segundo análisis, publicado años más tarde [171], también sobre la base de pacientes incluidos en el ensayo IALT, la evaluación IHQ del ERCC1 se efectuó en 769 muestras mediante un sistema digital automatizado de conteo, en lugar del método tradicional de puntuación manual utilizado en la publicación original de Olausen *et al.* En esta ocasión, no se observaron diferencias significativas en la SG. Sólo respecto a la SLE y exclusivamente en los tumores escamosos (no en los adenocarcinomas), los niveles altos de ERCC1 se asociaron con un mejor pronóstico en el brazo quirúrgico de control (HR=0,66; IC 95%=0,45-0,96; p=0,03) y los niveles bajos con un beneficio de la quimioterapia (HR=2,02; IC 95%=1,19-3,43; p=0,01).

Finalmente, en un tercer estudio [172], encuadrado dentro del *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) Biology Project*, se repitió la tinción IHQ del ERCC1 en 589 muestras todavía disponibles del estudio IALT. Se utilizó el mismo anticuerpo (8F1) que el empleado originalmente por Olausen *et al* y los resultados fueron posteriormente comparados. Además, en un grupo paralelo de validación se evaluaron 494 biopsias procedentes de los ensayos aleatorios de adyuvancia JBR.10 [85] y CALGB 9633 [87]. El porcentaje de tumores ERCC1 positivos en las muestras del estudio IALT y en las del grupo de validación fue del 77% y 78% respectivamente, marcadamente superior al 44% de la publicación original. Y no se ratificó en el presente estudio el valor pronóstico y predictivo de la expresión IHQ del ERCC1. Los investigadores atribuyeron estas discrepancias a diferencias en el rendimiento del anticuerpo 8F1 dependientes del lote y año de fabricación (años 2006 y 2011 respectivamente). Pero también, apoyándose en investigaciones propias de laboratorio, a que la isoforma ERCC1-202, de las cuatro descritas, es la única funcionalmente activa en la reparación de los aductos cisplatino-ADN. El anticuerpo 8F1, al igual que otros quince, fue incapaz de discriminar entre las distintas isoformas, de modo que un tumor puede erróneamente ser clasificado como ERCC1 positivo por la presencia de isoformas no funcionantes. Además, observaron que tanto en líneas celulares como en muestras tumorales la expresión de las isoformas es heterogénea. Tampoco identificaron una interacción significativa según los subtipos histológicos.

La poca fiabilidad y, en consecuencia, escasa utilidad del anticuerpo 8F1 para guiar el tratamiento ha sido subrayada por otros investigadores. Se ha descrito como los tests comercializados para evaluar el ERCC1 tienen criterios dispares para clasificar la positividad y la negatividad, prevalencias de positividad entre ellos muy variables, diferencias significativas en cuanto a los resultados para los mismos casos testados y sensibilidades, especificidades y valores predictivos difícilmente asumibles en la práctica asistencial [173]. Se han publicado inconsistencias entre la expresión de la proteína por IHQ y la de su ARNm por qRT-PCR [174-176]. Se ha demostrado que el anticuerpo 8F1 presenta reacción cruzada con la proteína nuclear de membrana PCYT1A, con la que comparte un epítipo común, ocasionando falsos positivos [177]. También la ausencia de estandarización en la manipulación y procesamiento de las muestras puede influir en su calidad y, secundariamente, afectar a los niveles de expresión de los biomarcadores [178].

En los estadios quirúrgicos del CNMP a sido posible diseñar estudios que personalizan el tratamiento adyuvante según los resultados de distintos biomarcadores, incluido el ERCC1 [179-180]. Sin embargo, hasta que las determinaciones estén perfectamente estandarizadas y apropiadamente validadas la aplicabilidad clínica no dejará de ser una quimera.

También en los estadios avanzados del CNMP ha sido investigada la expresión IHQ del ERCC1 con el anticuerpo 8F1. Vilmar *et al* [181] compararon en 443 pacientes la eficacia terapéutica del triplete formado por paclitaxel, cisplatino y gemcitabina con el doblete estándar de cisplatino y vinorelbina. Retrospectivamente estudiaron en 264 muestras la expresión IHQ del ERCC1. La mediana de supervivencia de los enfermos con tumores ERCC1 negativos (52,7%) fue significativamente superior ($p=0,028$) que la de los ERCC1 positivos: 11,8 meses (IC 95%=10,5-13,2) y 9,8 meses (IC 95%=8,0-11,6) respectivamente. Sin embargo, el valor predictivo se circunscribió exclusivamente a los adenocarcinomas: la SG de los pacientes ERCC1 negativos fue de 15,2 meses (IC 95%=9,9-20,5) frente a los 8,3 meses (IC 95%=5,5-11,1; $p=0,007$) de los ERCC1 positivos. También en los adenocarcinomas fue significativamente superior la SLP de los tumores ERCC1 negativos (7,4 meses; IC 95%=6,3-8,5) respecto de los ERCC1 positivos (5,6

meses; IC 95%=4,9-6,3; $p=0,026$), e igualmente el control radiológico de la enfermedad ($p=0,009$).

Holm *et al* [182] analizaron retrospectivamente la expresión IHQ del ERCC1 en 163 pacientes con enfermedad inoperable tratados con gemcitabina y carboplatino. La SG de los pacientes con tumores ERCC1 negativos (57%) fue significativamente superior que la de los ERCC1 positivos: 12,0 meses frente a 8,2 meses respectivamente ($p=0,02$). Sin embargo, este beneficio se limitó al sexo masculino (11,8 meses frente a 7,9 meses; $p=0,005$).

También Li *et al* [183] examinaron en 136 muestras de 487 pacientes que recibieron un doblete de platino y paclitaxel la expresión IHQ del ERCC1. El 45,59% de los tumores fueron positivos: la tasa de respuestas (19,35% frente a 41,89%; OR=0,33; IC 95%=0,15-0,73; $p=0,005$), la SLP (6,9 meses frente a 9,8 meses; $p=0,004$) y la SG (10,3 meses frente a 14,4 meses; $p=0,03$) fueron significativamente inferiores que la de los ERCC1 negativos. En el estudio multivariante el ERCC1 fue un factor predictivo independiente para la SLP (HR=1,66; IC 95%=1,19-3,32; $p=0,008$) y la SG (HR=1,64; IC 95%=1,02-2,62; $p=0,04$).

Por el contrario, en el estudio multicéntrico francés “*Pharmacogenoscan*”, Toffart *et al* [184] estudiaron mediante IHQ ocho biomarcadores (ERCC1, BRAC1, p53, p27kip1, TUBB3, Bax, Fas y FasL) en 460 muestras de 537 pacientes que fueron tratados con dobletes de platino. Ninguno de ellos se asoció con una mejor SLP o SG.

Bepler *et al* [176] publicaron el primer ensayo clínico prospectivo de fase III (NCT00499109) que aleatorizó a pacientes con un CNMP avanzado según los niveles proteicos de ERCC1 (con el anticuerpo 8F1) y RRM1. La expresión tumoral *in situ* de ambas proteínas se realizó mediante una innovación tecnológica denominada AQUA (*Accurate Quantitative Analysis*), en la cual se combina la IHQ con el análisis cuantitativo automatizado de la inmunofluorescencia. AQUA reduce la subjetividad del observador y abre la puerta a la estandarización y la reproducibilidad pues permite generar valores continuos para los biomarcadores. En el estudio fueron incluidos 275 enfermos. El

tratamiento en el brazo control consistió en carboplatino, AUC=5 día 1, y gemcitabina, 1.250 mg/m² días 1 y 8. Sin embargo, en la rama experimental el doblete de quimioterapia dependió de los niveles de ERCC1 y RRM1: carboplatino y gemcitabina para ERCC1 bajo/RRM1 bajo; carboplatino (AUC=6 día 1) y docetaxel (75 mg/m² día 1) para ERCC1 bajo/RRM1 alto; docetaxel (40 mg/m² días 1 y 8) y gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8) para ERCC1 alto/RRM1 bajo; y finalmente, vinorelbina (35 mg/m² días 1 y 15 cada 28 días) y docetaxel (50 mg/m² días 1 y 15 cada 28 días) para ERCC1 alto/RRM1 alto. El estudio no demostró diferencias significativas en la SLP (6,9 meses frente a 6,1 meses; p=0,181) ni en la SG (11,3 meses frente a 11,0 meses; p=0,66).

Chen y Bepler [185] revaluaron los resultados del ensayo previamente descrito (NCT00499109) [176] utilizando un novedoso modelo estadístico (ABMS: *Adaptive Bayesian Model Selection*) que pone en relación las variables continuas de los biomarcadores con los resultados clínicos obtenidos, lo cual reduce la arbitrariedad y permite identificar con más exactitud los umbrales de positividad/negatividad. En primer lugar, se estableció un valor de corte para el ERCC1 en un “estudio de aprendizaje” en el cual se habían aleatorizado pacientes con un CNMP avanzado a recibir gemcitabina o gemcitabina y carboplatino en función de los niveles proteicos de ERCC1 y RRM1 (NCT00190710) [186]. Este umbral fue entonces utilizado para estratificar a 256 pacientes del estudio revaluado (NCT00499109) –“estudio de validación”–. El 78,9% de los enfermos fue clasificado como ERCC1 alto, valor significativamente superior al 53% del estudio original (p<0,001). En el brazo control los pacientes habían recibido carboplatino y gemcitabina: la SG de los ERCC1 bajos fue significativamente superior que la de los ERCC1 altos (16,4 meses frente a 9,7 meses; HR=0,53; IC 95%=0,29-0,97; p=0,04). Cuando se agruparon a todos los pacientes que habían recibido carboplatino y gemcitabina, tanto del brazo control como del brazo experimental, los resultados fueron similares (15,6 meses frente a 9,5 meses; HR=0,598; IC 95%=0,394-0,908; p=0,016). También se analizó a los pacientes ERCC1 altos según hubiesen recibido o no carboplatino: no se demostraron diferencias significativas en la SG (9,7 meses frente a 11,2 meses; HR=1,04; IC 95%=0,76-

1,42; $p=0,799$), permitiendo a los autores concluir que los esquemas basados en carboplatino no prolongan la supervivencia de los pacientes con expresión alta del ERCC1.

Una segunda vía para investigar el valor predictivo del ERCC1 es analizar la expresión de su ARNm mediante qRT-PCR. Zhao *et al* [187] estudiaron 158 muestras tumorales de pacientes con enfermedad avanzada que habían recibido dobletes de platino. Observaron una relación inversa entre la expresión del *ERCC1* y la tasa de respuestas (OR=0,42; IC 95%=0,21-0,66; $p<0,001$), el riesgo de progresión (2,6 meses frente a 7,2 meses; HR=1,59; IC 95%=1,20-2,52; $p=0,002$) y el riesgo de muerte (7,3 meses frente a 14,9 meses; HR=1,62; IC 95%=1,19-2,54; $p=0,008$).

Qin *et al* [188] analizaron el valor predictivo del ARNm del *ERCC1* en muestras de sangre de 190 pacientes con enfermedad avanzada que recibieron dobletes de platino. La SLP (13,4 meses frente a 19,1 meses; HR=2,63; IC 95%=1,33-5,25; $p=0,003$) y la SG (20,6 meses frente a 27,7 meses; HR=2,25; IC 95%=1,18-4,39; $p=0,007$) fueron significativamente inferiores en los pacientes con niveles de *ERCC1* altos.

Cobo *et al* [189] publicaron el primer ensayo clínico prospectivo de fase III que trató de validar el papel predictivo de la expresión del *ERCC1* en los pacientes con enfermedad avanzada. Los niveles del ARNm se determinaron en la muestra tumoral antes de la aleatorización. Los pacientes asignados al brazo control recibieron el esquema clásico de docetaxel, 75 mg/m^2 , y cisplatino, 75 mg/m^2 , cada tres semanas. Sin embargo, en el brazo experimental –genotípico– el tratamiento dependió de los niveles del *ERCC1*: cuando eran bajos se administró igualmente docetaxel y cisplatino; pero cuando eran altos, y consecuentemente la capacidad para reparar el ADN era previsiblemente mayor, el cisplatino se eliminó de la combinación y el tratamiento consistió en docetaxel, 40 mg/m^2 , y gemcitabina, 1.000 mg/m^2 , administrados cada tres semanas los días 1 y 8. El objetivo principal fue la tasa de respuestas objetivas. Se reclutaron 444 pacientes en 24 centros, de los cuales 366 fueron evaluables para supervivencia y 346 para respuesta. Por tanto, el 17,6% de los enfermos fueron excluidos del estudio antes de comenzar la quimioterapia debido, fundamentalmente, a que la muestra tumoral no fue suficiente para realizar la

determinación molecular. La tasa de respuestas objetivas fue significativamente superior en la rama genotípica (51,2%; IC 95%=44,0%-57,5%; $p=0,02$) respecto al brazo control (39,3%; IC 95%=31,4%-47,8%). Sin embargo, este beneficio clínico no se trasladó a la SLP ($p=0,30$) ni a la SG ($p=0,59$).

Tras la lectura de todos estos estudios es evidente que el valor predictivo del ERCC1 está todavía por definir. Varios meta-análisis han intentado aclarar incertidumbres. Chen *et al* [190] examinaron 12 ensayos clínicos con 836 pacientes. La expresión del ERCC1 fue negativa/baja en el 50,2% de los tumores. La tasa de respuestas fue significativamente superior en los pacientes ERCC1 negativos/bajos respecto de los ERCC1 positivos/altos: 46,7% y 28,4% respectivamente (OR=0,48; IC 95%=0,35-0,64; $p<0,00001$). La técnica utilizada para determinar el ERCC1 no influyó en los resultados: IHQ (ocho estudios; OR=0,45; IC 95%=0,32-0,64; $p<0,00001$) o qRT-PCR (cuatro estudios; OR=0,55; IC 95%=0,32-0,95; $p=0,03$). La mediana de supervivencia también fue significativamente superior en los pacientes ERCC1 negativos/bajos: 73,7 semanas frente a 45,1 semanas de los ERCC1 positivos/altos (MR=0,77; IC 95%=0,47-1,07; $p<0,00001$).

Resultados similares fueron observados en el meta-análisis publicado por Roth *et al* [191]. Los enfermos con una expresión baja del ERCC1 presentaron un aumento significativo en la tasa de respuestas (RR=0,80; IC 95%=0,66-0,98; $p=0,03$) y en la SG (HR=2,04; IC 95%=1,48-2,80; $p<0,0001$), con independencia del método utilizado para determinar el ERCC1: IHQ (cinco estudios; HR=1,63; IC 95%=1,20-2,21; $p=0,002$) o qRT-PCR (tres estudios; HR=2,71; IC 95%=1,92-3,83; $p<0,00001$).

Por último, también se han investigado los polimorfismos del *ERCC1*, de los cuales el SNP C118T (rs11615) quizás sea el más estudiado. Se trata de una sustitución sinónima (Asn→Asn) que, aunque no modifica a la proteína, puede disminuir la velocidad de la traducción y, secundariamente, reducir la expresión del ERCC1.

En el estudio GECP 01/02 de Isla *et al* [163], en el cual contribuyó el doctorando, las determinaciones se realizaron en ADN genómico procedente de linfocitos de sangre periférica. Sesenta y dos pacientes con un CNMP avanzado fueron tratados con cisplatino y

docetaxel. La frecuencia de los genotipos C/C, C/T y T/T fue del 17,7%, 54,8% y 27,4% respectivamente. La SLP (8,4 meses frente a 5,3 meses; $p=0,02$) y la SG (mediana no alcanzada frente a 9,74 meses; $p=0,01$) fueron significativamente superiores en los pacientes con genotipo salvaje (C/C) respecto de aquellos con alelos no salvajes (C/T y T/T), y también fue superior, aunque no con una diferencia estadísticamente significativa, la tasa de respuestas (54,5% frente a 35,3%; $p=0,389$). Sin embargo, no se demostraron diferencias en la SLP (6,12 meses frente a 4,8 meses; $p=0,19$) ni en la SG (10,72 meses frente a 10,56 meses; $p=0,60$) según los niveles de expresión (bajos o altos) del ARNm del *ERCC1*.

Zhang *et al* [192], en un ensayo clínico prospectivo llevado a cabo en población china, trataron con cisplatino y gemcitabina a 632 pacientes con estadios del I al IV. La frecuencia en ADN genómico de los genotipos C/C, C/T y T/T fue del 18,5%, 45,3% y 36,2% respectivamente. La supervivencia a los cinco años del genotipo T/T fue significativamente inferior que la del genotipo C/C (20,9% frente a 48,3%; HR=1,65; IC 95%=1,17-2,43; $p<0,05$), pero no hubo diferencias con respecto al polimorfismo C/T (33,5%; HR=1.43; IC 95%=0.93-2.13; $p=0,11$).

Cheng *et al* [193] investigaron a 142 pacientes con un CNMP avanzado que recibieron dobletes de cisplatino. La determinación del SNP C118T se realizó en ADN genómico. La frecuencia de los genotipos C/C, C/T y T/T fue del 60,6%, 33,1% y 6,3% respectivamente. El genotipo C/C presentó, frente a la suma de los alelos no salvajes (C/T + T/T), un aumento significativo en la tasa de respuestas (35% frente a 12%; $p=0,038$), en la SLP (5,8 meses frente a 5,4 meses; $p=0,008$) y en la SG ($p=0,000$).

Tiseo *et al* [194], dentro del estudio italiano Bio-FAST, analizaron a 106 pacientes de 433 que habían participado en un ensayo clínico comparativo de dobletes y tripletes con o sin cisplatino. Tanto la expresión IHQ del ERCC1 (con el anticuerpo 8F1) como la evaluación del polimorfismo C118T se realizó en ADN tumoral. Los pacientes con tumores ERCC1 negativos (45,3%), respecto de los ERCC1 positivos, presentaron mayor tasa de respuestas (47,9% frente a 19,0%; OR=0,27; IC 95%=0,11-0,66; $p=0,004$), mayor SLP (7,2

meses frente a 4,3 meses; HR=1,61; IC 95%=1,07-2,44; p=0,023) y mayor SG (16,4 meses frente a 8,5 meses; HR=1,70; IC 95%=1,12-2,58; p=0,012). Al no observarse una interacción significativa entre el biomarcador y el tratamiento recibido (basado o no en cisplatino) no quedó demostrado el valor predictivo del ERCC1. Respecto a los polimorfismos, no se evidenciaron diferencias significativas entre el genotipo C/C y los T/- en la tasa de respuestas (36,4% frente a 33,3%; OR=1,26; IC 95%=0,45-3,51; p=0,662), en la SLP (7,4 meses frente a 6,3 meses; HR=0,85; IC 95%=0,52-1,39; p=0,523) y en la SG (16,3 meses frente a 11,3 meses; HR=0,62; IC 95%=0,37-1,03; p=0,062).

Shiraishi *et al* [195] investigaron 30 SNPs de 27 genes de reparación del ADN. El estudio se realizó retrospectivamente en 640 pacientes con tumores avanzados que fueron tratados con dobles de platino. Se utilizó ADN genómico procedente de sangre periférica. Tampoco objetivaron diferencias significativas en la tasa de respuestas en función de los polimorfismos C118T del *ERCC1*: C/C=37,5%, C/T=33,1% (p=0,27) y T/T=43,9% (p=0,37).

Al igual que con la expresión del ERCC1, varios meta-análisis han intentado aclarar incertidumbres respecto al valor predictivo del polimorfismo C118T. Yin *et al* [196] no demostraron diferencias en la tasa de respuestas (OR=0,82; IC 95%=0,47-1,43), en la SLP (HR=0,88; IC 95%=0,33-2,35) y en la SG (HR=1,08; IC 95%=0,75-1,56) entre los genotipos no salvajes (C/T + T/T) y el alelo salvaje (C/C). Tampoco Yang *et al* [197] observaron diferencias en la tasa de repuestas entre C/T + T/T y C/C (OR=0,94; IC 95%=0,72-1,23), aunque sí respecto a la SLP y a la SG en las comparaciones de C/T frente a C/C (SLP: HR=1,61; IC 95%=1,10-2,35. SG: HR=1,22; IC 95%=1,00-1,50) y T/T frente a C/C (SLP: HE=1,45; IC 95%=1,09-1,92. SG: HR=1,52; IC95%=1,24-1,86). Huang *et al* [198], analizando sólo los estudios publicados en población china, tampoco demostraron una asociación significativa entre los SNP C118T del *ERCC1* y la respuesta.

En conclusión, a pesar del entusiasmo suscitado por el ERCC1 como potencial factor predictivo de respuesta a los derivados del platino, los resultados publicados hasta la fecha son manifiestamente insuficientes como para generar el consenso necesario que

permita recomendar su uso en la práctica clínica asistencial [199]. La indicación de los platinos, por tanto, continuará siendo inespecífica, sin el apoyo de un biomarcador que permita anticipar la eficacia del quimioterápico. Durante estos últimos años la identificación de biomarcadores predictivos (EGFR, ALK, ROS1, etc) y el descubrimiento de fármacos dirigidos han revolucionado los horizontes y el tratamiento del CNMP. Con estos antecedentes y sabiendo el papel central que el ERCC1 juega en la reparación de los aductos platino-ADN es razonable que fuese investigado como biomarcador prometedor. Para determinar su expresión se han utilizado tanto la IHQ como la qRT-PCR, pero no ha quedado establecido la superioridad de una técnica sobre la otra, además de constatarse notables inconsistencias en y entre sus resultados. La IHQ evalúa la proteína directamente en el tejido tumoral soslayando, a diferencia de la PCR, los mecanismos de regulación postranscripcionales. La IHQ es el procedimiento más sencillo, más asequible, más coste-efectivo y, por tanto, más aplicable a la clínica diaria. Sin embargo, presenta varios inconvenientes que cuestionan la exactitud del resultado obtenido. La calidad de la muestra puede verse afectada por la ausencia de protocolos que estandaricen su manipulación y procesamiento. Los anticuerpos son inespecíficos. En concreto, el anticuerpo 8F1 está sujeto a variaciones en su rendimiento que dependen del lote y fecha de fabricación, identifica isoformas del ERCC1 no funcionantes y presenta reacción cruzada con otras proteínas que comparten un epítipo común. Además, el resultado depende del observador y, por tanto, está abierto a la subjetividad. Las tecnologías automatizadas, como el AQUA, que reducen la arbitrariedad y generan valores continuos para los biomarcadores quizás permitan la estandarización y la reproducibilidad de los resultados.

5.3. Grupo III. Enfermedad metastásica: dobletes sin platino en la primera línea de tratamiento

Dos preguntas esenciales relacionadas con el tratamiento del CNMP avanzado han sido reiteradamente formuladas por los investigadores clínicos. Ambas se recogen en la guía terapéutica publicada por ASCO en el año 2009 [111]. En la primera se interroga cuál es el esquema inicial de quimioterapia más apropiado y, concretamente, si los dobletes que no incluyen a los derivados del platino son iguales en eficacia que aquellos que sí lo hacen. Y en la segunda se cuestiona sobre la equivalencia terapéutica entre el cisplatino y el carboplatino. Las dos preguntas no son baladíes pues traslucen el compromiso médico de reducir al mínimo la toxicidad asociada al tratamiento, sin menoscabo de la eficacia, y de simplificar su administración.

El cisplatino posee una toxicidad potencial aguda y crónica que no sólo puede llegar a desaconsejar su indicación en pacientes que con frecuencia presentan, por su hábito tabáquico, comorbilidades asociadas, sino que puede impactar negativamente en una calidad de vida que en no pocos casos está anatómica y funcionalmente comprometida desde el mismo momento del diagnóstico. En una serie ya comentada del doctorando, el 43% de los enfermos valorados por primera vez en la consulta mostraban un franco deterioro del estado funcional (ECOG 2-4) [70]. Considerando, además, el pronóstico habitualmente sombrío de la enfermedad, cualquier tratamiento que pudiera estar indicado no debería influir negativamente en la calidad de vida del enfermo, sino todo lo contrario, en el horizonte asistencial siempre debe estar el propósito de aliviar y/o prevenir los síntomas para mejorar el bienestar y la autonomía personal. Por otro lado, para evitar la nefrotoxicidad del cisplatino se requiere de una hidratación intensiva que no siempre es clínicamente conveniente y que necesariamente prolonga la duración del tratamiento, importunando al enfermo e incrementando la utilización de los siempre limitados recursos humanos y materiales de los hospitales de día.

A lo largo de los años se han publicado un número más que considerable de ensayos clínicos de fase III que han investigado esquemas de tratamiento con o sin

derivados del platino. También se han realizado comparaciones directas entre las combinaciones de cisplatino y las de carboplatino. Varios meta-análisis resumen la situación actual [168,200-202]. En el publicado por D'Addario *et al* [200] se incluyeron ensayos clínicos que utilizaron protocolos de quimioterapia subóptimos para los estándares actuales. Circunscribiendo el análisis exclusivamente a la comparación entre los esquemas con platino (dobletes y tripletes basados en cisplatino o carboplatino) y los dobletes sin platino, pero constituidos por quimioterápicos de tercera generación, se observó con los primeros un incremento significativo en la tasa de respuestas (14 ensayos clínicos con 3.204 pacientes; OR=1,17; IC 95%=1,01-1,36; p=0,042) pero sin que ello se trasladara a la supervivencia a un año (14 ensayos con 3.307 pacientes; OR=1,11; IC 95%=0,96-1,28; p=0,17).

En el meta-análisis de Pujol *et al* [201] se examinaron 11 ensayos clínicos con 4.602 pacientes. Los enfermos que recibieron dobletes de cisplatino o carboplatino, respecto a los dobletes alternativos sin derivados del platino, presentaron una mayor probabilidad de respuesta (OR=0,87; IC 95%=0,73-0,99; p=0,049) y de supervivencia a un año (OR=0,88; IC 95%=0,78-0,99; p=0,044).

Por último, Rajeswaran *et al* [202] analizaron 17 ensayos clínicos que aleatorizaron a 4.792 pacientes. El tratamiento con dobletes de platino se asoció con un aumento significativo en la tasa de respuestas parciales (RR=1,11; IC 95%=1,02-1,21; p=0,02) y en la supervivencia a un año (RR=1,08; IC 95%=1,01-1,16; p=0,03). Sin embargo, el cisplatino y el carboplatino no fueron clínicamente equivalentes. Sólo con la administración de cisplatino se evidenció un incremento significativo en las tasas de respuestas completas (RR=2,29; IC 95%=1,08-4,88; p=0,03), en la tasa de respuestas parciales (RR=1,19; IC 95%=1,07-1,32; p=0,002) y en la supervivencia a un año (RR=1,16; IC 95%=1,06-1,27; p=0,001). Por el contrario, los esquemas con carboplatino no fueron superiores a los dobletes sin platino ni en la tasa de respuestas completas (RR=0,71; IC 95%=0,36-1,38; p=0,31), ni en la tasa de respuestas parciales (RR=0,97; IC 95%=0,83-1,13; p=0,74) ni en la supervivencia a un año (RR=0,95; IC 95%=0,85-1,07; p=0,43).

En definitiva, los tres meta-análisis parecen demostrar una mayor eficacia de los esquemas que utilizan derivados del platino frente a los que no lo hacen, y apuntan hacia una superioridad del cisplatino sobre el carboplatino. Precisamente, este último punto trató de ser aclarado por el meta-análisis CISCA (“*CIS*platin versus *CA*rboplatin”) [168]. A diferencia de las publicaciones anteriores que se basaron en datos extraídos de la literatura, en el meta-análisis CISCA se utilizaron los datos individuales de cada uno de los 2.968 pacientes incluidos. Se seleccionaron nueve ensayos clínicos comparativos en los que el único cambio permitido en el doblete o el triplete de segunda o tercera generación fue la sustitución del cisplatino por el carboplatino. La tasa de respuestas con la administración de cisplatino fue superior a la del carboplatino (30% y 24% respectivamente; OR=1,37; IC 95%=1,16-1,61; $p < 0,001$). Sin embargo, en el análisis por subgrupos, la histología fue la única variable que mostró una interacción significativa con el tratamiento ($p=0,046$), de modo que la tasa de respuestas fue mayor en los tumores no escamosos (OR=1,58; IC 95%=1,27-1,9) pero no en los escamosos (OR=1,10; IC 95%=0,85-1,43). No se observaron diferencias en la supervivencia (HR=1,07; IC 95%=0,99-1,15; $p=0,1$): con cisplatino la mediana de supervivencia y la supervivencia a un año fue de 9,1 meses y un 37% respectivamente, mientras que con carboplatino fue de 8,4 meses y un 34%. Pero en el análisis por subgrupos se objetivó, nuevamente, una interacción significativa con la histología ($p=0,098$) y, también, con el tipo de tratamiento (de segunda o tercera generación; $p=0,093$): el cisplatino mejoró la supervivencia de los pacientes con tumores no escamosos (HR=1,12; IC 95%=1,01-1,23) o cuando se les administró esquemas de tercera generación (HR=1,11, IC 95%=1,01-1,21), pero no en el caso de tumores escamosos (HR=0,97; IC 95%=0,85-1,10) o cuando el tratamiento recibido fue de segunda generación (HR=0,94; IC 95%=0,80-1,11).

No obstante, el tratamiento clínicamente más activo no siempre es el más idóneo para un paciente. El estado clínico de partida, las comorbilidades concurrentes, las preferencias del propio enfermo, las toxicidades específicas de cada uno de los fármacos que conforman el doblete y los recursos asistenciales, tanto ambulatorios como hospitalarios, pueden condicionar notablemente las opciones terapéuticas más válidas.

Tabla 20. Toxicidad comparativa grado 3-4 entre los esquemas que utilizan derivados del platino (CIS/CARBO) frente a los que no lo hacen; y también entre el carboplatino (CARBO) y el cisplatino (CIS).

TOXICIDAD	ESQUEMAS CON PLATINO FRENTE A ESQUEMAS SIN PLATINO					CARBO vs CIS (CISCA) CARBO
	(D'ADDARIO)	(PUJOL)	(RAJESWARAN)			
	CIS/CARBO	CIS/CARBO	CIS/CARBO	CIS	CARBO	
Muerte tóxica	3,34 (p=0,45)	1,53 (p=0,08)	1,55 (p=0,05)	1,43 (p=0,12)	2,5 (p=0,02)	
Anemia	1,54 (p=0,017)	1,97 (p<0,0001)	2,02 (p<0,001)	1,78 (p=0,01)	2,6 (p=0,01)	1,10 (0,87-1,40)
Trombopenia	3,1 (p<0,0001)	1,50 (p=0,007)	1,82 (p=0,03)	1,26 (p=0,42)	4,7 (p<0,001)	2,27 (1,71-3,01)
Neutropenia	1,23 (p=0,041)	1,41 (p<0,0001)	1,25 (p=0,04)	1,30 (p=0,03)	1,14 (p=0,637)	0,95 (0,80-1,12)
Neutropenia febril	0,66 (p=0,20)	1,23 (p=0,063)	0,98 (p=0,91)	1,09 (0,71)	0,84 (p=0,84)	
Gastrointestinal	1,92 (p=0,0003)	2,88 (p<0,0001)				
Náuseas y vómitos			2,16 (p=0,01)	5,17 (p<0,001)	1,00 (p=0,98)	0,42 (0,33-0,53)
Neurotoxicidad	1,42 (p=0,13)		1,99 (p=0,03)	2,09 (p=0,01)	2,26 (p=0,17)	0,96 (0,75-1,23)
Nefrotoxicidad	1,72 (p=0,31)		2,10 (p=0,09)	3,11 (p=0,05)	0,98 (p=0,98)	0,37 (0,15-0,88)

En la tabla 20 se resumen las toxicidades comparativas publicadas por los cuatro meta-análisis previamente descritos [168,200-202]. Los esquemas que incluyeron derivados

del platino, respecto a los que no lo hicieron, mostraron un aumento significativo de la toxicidad hematológica –afectando a las tres series– y de la no hematológica –gastrointestinal y neurológica–. Por otro lado, se reafirma la conocida toxicidad diferenciada entre el cisplatino y el carboplatino: mientras que el primero se asocia con más náuseas, vómitos y nefrotoxicidad, el segundo causa más trombopenia.

En el ensayo aleatorio de fase II TAX ES1.6 del GGCP [164], en el cual contribuyó el doctorando, se comparó un doblete estándar con platino (gemcitabina y cisplatino) con una combinación alternativa sin platino (gemcitabina y docetaxel). Se incluyeron 108 pacientes. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de eficacia estudiados: tasa de respuestas (34,5% frente a 40,0%; $p=0,59$), tiempo a la progresión (6,2 meses frente a 5,5 meses; $p=0,61$), SLP (161 días frente a 126 días; $p=0,31$) y SG (8,9 meses en ambos brazos; $p=0,53$). Sin embargo, el doblete de cisplatino y gemcitabina, conforme a lo esperado, mostró mayor toxicidad hematológica, gastrointestinal y renal.

En un meta-análisis publicado por Yu *et al* [203], circunscribiendo la investigación a los siete ensayos clínicos de fase II y de fase III que compararon dobletes de platino de tercera generación (cisplatino + gemcitabina: dos estudios; cisplatino + docetaxel: dos estudios; cisplatino + vinorelbina: dos estudios; y carboplatino + docetaxel: un estudio) con el doblete constituido por gemcitabina (intensidades de dosis teóricas: 533,33-833,33 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$) y docetaxel (intensidades de dosis teóricas: 20,00-33,33 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$), al igual que en el TAX ES1.6, no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuestas ($\text{RR}=0,89$; $\text{IC } 95\%=0,76-1,03$; $p=0,11$), en el tiempo a la progresión ($\text{HR}=1,06$; $\text{IC } 95\%=0,94-1,18$; $p=0,34$) y en la SG ($\text{HR}=1,01$; $\text{IC } 95\%=0,92-1,10$; $p=0,87$). Sin embargo, el doblete sin platino presentó menos toxicidad grado 3-4: anemia ($p=0,00$), neutropenia ($p=0,003$), neutropenia febril ($p=0,004$) y náuseas y vómitos ($p=0,02$).

En conclusión, en los pacientes con un CNMP avanzado, si el estado general y la comorbilidad lo permiten, los dobletes de quimioterapia de tercera generación basados en un derivado del platino, y como primera elección el cisplatino, son el tratamiento de

primera línea más recomendable [111,157]. Sin embargo, si por cualquier circunstancia su administración estuviese contraindicada, hay alternativas disponibles eficaces y con perfiles de toxicidad favorable como el doblete constituido por gemcitabina y docetaxel.

5.4. Grupo IV. Enfermedad metastásica: mantenimiento cruzado con erlotinib

El SATURN fue el primer estudio que investigó el mantenimiento cruzado con erlotinib [145-148]. Mil novecientos cuarenta y nueve enfermos comenzaron la inducción con un doblete de platino, pero sólo 889 (45,6%) pudieron proseguir con la aleatorización frente a placebo. El 40,5% tenía tumores escamosos. El 70,5% de los pacientes asignados a erlotinib y el 72,1% a placebo recibió tras la progresión algún tratamiento sistémico. Los objetivos principales fueron dos: la SLP de toda la población analizable y, específicamente, la de los pacientes con tumores EGFR inmunohistoquímicamente positivos (IHQp).

El mantenimiento cruzado aumentó significativamente la SLP de toda la población a estudio (12,3 semanas frente a 11,1 semanas; HR=0,71; IC 95%=0,62-0,82; $p<0,0001$) y también la de los pacientes con tumores EGFR IHQp (12,3 semanas frente a 11,1 semanas; HR=0,69; IC 95%=0,58-0,82; $p<0,0001$). El beneficio se extendió a todos los subgrupos, con independencia del ECOG, la raza, el sexo, la histología (escamosos o adenocarcinomas), la historia tabáquica y el estado mutacional del *EGFR* (tabla 16).

Asimismo, el erlotinib mejoró la SG de toda la población con intención de tratar (12,0 meses frente a 11,0 meses; HR=0,81; IC 95%=0,70-0,95; $p=0,0088$) y la de los enfermos con tumores EGFR IHQp (HR=0,77; IC 95%=0,64-0,93; $p=0,0063$). Incluso incrementó la SG de los pacientes *EGFR* nativos aunque no la de los *EGFR* mutados, posiblemente porque el 67% de éstos recibió un ITQ como segunda línea de tratamiento (tabla 17). También mejoró la SG de los pacientes ECOG 1 (HR=0,78; IC 95%=0,65-0,94) y la de aquellos con adenocarcinomas (HR=0,77; IC 95%=0,61-0,97), pero no la de los ECOG 0 (HR=0,86; IC 95%=0,65-1,13) o con tumores escamosos (HR=0,86; IC 95%=0,68-1,10) (tabla 17). Asimismo, se beneficiaron los pacientes con enfermedad estable tras la quimioterapia de inducción (11,9 meses frente a 9,6 meses; HR=0,72; IC 95%=0,59-0,89; $p=0,0019$), pero no aquellos con una respuesta objetiva previa (12,5 meses frente a 12,0 meses; HR=0,94; IC 95%=0,74-1,20; $p=0,618$).

El erlotinib mejoró aspectos concretos de la calidad de vida: retrasó el tiempo a la aparición de dolor (HR=0,61; IC 95%=0,42-0,88; p=0,008) y el tiempo a la utilización de analgésicos (HR=0,66; IC 95%=0,46-0,94; p=0,02).

Con posterioridad al SATURN se publicaron otros dos ensayos clínicos de fase III que también exploraron en la enfermedad avanzada el mantenimiento cruzado con erlotinib. En el ATLAS (“*Avastin Tarceva Lung Adenocarcinoma Study*”) participaron 187 centros de todo el mundo [149]. En la fase inicial de inducción 1.145 enfermos recibieron cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino con bevacizumab (15 mg/kg cada tres semanas). Los 743 pacientes (64,9%) que no progresaron y/o no presentaron toxicidad significativa fueron aleatorizados a recibir, además del bevacizumab, erlotinib, 150 mg/día, o placebo. Aunque la histología no fue un criterio estricto de exclusión, sólo se incluyeron 17 tumores escamosos (2,3%). El 50,8% de los pacientes asignados a erlotinib y el 57,1% a placebo recibió una segunda línea tras la progresión. El objetivo principal fue la SLP. La mediana de duración del tratamiento con erlotinib y placebo fue de 85 y 78 días respectivamente. El mantenimiento aumentó significativamente la SLP (4,8 meses frente a 3,7 meses; HR=0,71; IC 95%=0,58-0,86; p<0,001). Benefició a prácticamente todos los subgrupos, como el de los adenocarcinomas (HR=0,65; IC 95%=0,52-0,80) o el de los *EGFR* mutados (HR=0,44; IC 95%=0,22-0,86), pero no mejoró la SLP de los tumores escamosos (HR=1,21; IC 95%=0,36-4,08) o la de los *EGFR* nativos (HR=0,85; IC 95%=0,64-1,13). No se observaron diferencias en la SG (14,4 meses frente a 13,3 meses; HR=0,92; IC 95%=0,70-1,21; p=0,53): tampoco en los *EGFR* nativos o en los *EGFR* mutados. Al igual que en el SATURN, la toxicidad grado 3-4, sobre todo el exantema y la diarrea, fue mayor con erlotinib (46,2%) que con placebo (33,2%), y más pacientes precisaron de reducciones (25,8% frente al 1,9%) u omisiones de dosis (57,1% frente al 33,1%).

En el segundo ensayo clínico (IFCT-GFPC 0502) [129] la inducción se realizó con cuatro ciclos de cisplatino y gemcitabina y los pacientes que no progresaron fueron aleatorizados a tres brazos: (1) mantenimiento de continuación con gemcitabina, 1.250 mg/m², días 1 y 8 cada tres semanas; (2) mantenimiento cruzado con erlotinib, 150 mg/día; u (3) observación. Se estableció como tratamiento predefinido de segunda línea al

pemetrexed, que de hecho fue recibido por el 74,0%, 74,8% y 83,8% de los pacientes respectivamente. El objetivo principal fue la SLP. Fueron aleatorizados 464 enfermos (55,6%) de los 834 que iniciaron la inducción. El 19,6% tenía carcinomas escamosos. La mediana de ciclos administrados de gemcitabina fue de cuatro y la duración mediana del tratamiento con erlotinib fue de 12,1 semanas. La SLP mejoró significativamente con gemcitabina (3,8 meses frente a 1,9 meses; HR=0,56; IC 95%=0,44-0,72; $p<0,001$) y con erlotinib (2,9 meses frente a 1,9 meses; HR=0,69; IC 95%=0,54-0,88; $p=0,003$), sin embargo, la SG no fue superior ni con gemcitabina (12,1 meses frente a 10,8 meses; HR=0,89; IC 95%=0,69-1,15; $p=0,39$) ni con erlotinib (11,4 meses frente a 10,8 meses; HR=0,87; IC 95%=0,68-1,13; $p=0,30$). No obstante, en el análisis por subgrupos se identificaron dos excepciones: los pacientes ECOG 0 (gemcitabina: HR=0,65; IC 95%: 0,44-0,97; erlotinib: HR=0,63; IC 95%: 0,42-0,95) y aquellos que recibieron el pemetrexed preestablecido (gemcitabina: HR=0,78; IC 95%: 0,58-1,04; erlotinib: HR=0,71; IC 95%: 0,53-0,95). También se observó una tendencia favorable en los enfermos con respuesta a la quimioterapia de inducción (gemcitabina: HR=0,72; IC 95%: 0,51-1,04; erlotinib: HR=0,78; IC 95%: 0,55-1,12).

En la tabla 21 se recapitulan los ocho grandes ensayos clínicos de fase III que investigaron el mantenimiento cruzado. La inducción, salvo en el estudio japonés WJTOG0203, consistió en cuatro ciclos de quimioterapia con un doblete de platino (más bevacizumab en el caso del ATLAS). El mantenimiento se realizó con docetaxel (un estudio) [138-139], pemetrexed (un estudio) [54,140-141], gefitinib (tres estudios) [142-144] o erlotinib (tres estudios) [129,145-149]. Algo más del 50% de los enfermos que comenzaron la primera línea pudieron proseguir con el mantenimiento. Los ocho estudios demostraron un incremento estadísticamente significativo de la SLP, pero sólo en el JMEN (pemetrexed) y en el SATURN (erlotinib) se objetivó también un aumento de la SG, aunque sólo interesó, al igual que en el WJTOG0203 (gefitinib) y en el IFCT-GFPC 0502 (erlotinib), a determinados subgrupos. El tratamiento no comprometió, y es importante subrayarlo, la calidad de vida del enfermo, incluso mejoraron algunos de los parámetros analizados.

Tabla 21. Mantenimiento cruzado: objetivo principal (OP), tratamientos de inducción y tratamientos de mantenimiento, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y calidad de vida (CdV) en ocho ensayos clínicos de fase III.

ESTUDIO	OP	INDUCCIÓN		%*	MANTENIMIENTO		SLP HR (p)	SG HR (p)	CdV p
		ESQUEMA	n		ESQUEMA	n			
FIDIAS	SG	GCb x 4	566	54,6	DTX inmediato DTX diferido	153 156	(0,0001)	(0,0853)	0,76
JMEN	SLP	DdP x 4			Pemetrexed Placebo	441 222	0,60 (<0,0001)	0,79 (0,012)	<0,05 [#]
WJTOG0203	SG	DdP x 3 DdP x 6	300 298	57,3	Gefitinib	172	0,68 (<0,001)	0,86 (0,11)	0,10
EORTC 08021/ ILCP 01/03	SG	DdP x 4			Gefitinib Placebo	86 87	0,61 (0,0015)	0,83 (0,20)	
INFORM	SLP	DdP x 4			Gefitinib Placebo	148 148	0,42 (<0,0001)	0,84 (0,26)	<0,05 ^Ω
SATURN	SLP	DdP x 4	1.949	45,6	Erlotinib Placebo	438 451	0,71 (<0,0001)	0,81 (0,0088)	<0,05 [§]
ATLAS	SLP	DdP+ Beva x 4	1.145	64,9	Beva+Erlotinib Beva+Placebo	370 373	0,71 (<0,001)	0,92 (0,53)	
IFCT- GFPC 0502	SLP	GC x 4	834	55,6	Erlotinib Gemcitabina Observación	155 154 155	0,69 0,56 (<0,001)	0,87 0,89 (0,39)	

*Porcentaje de pacientes aleatorizados respecto a los que iniciaron la inducción.

[#]Retraso en el empeoramiento de síntomas como el dolor (p=0,041) y la hemoptisis (p=0,038).

^ΩMejoría sintomática sostenida (p=0,0009).

[§]Retraso en el tiempo a la aparición de dolor (p=0,008) y en el tiempo a la utilización de analgésicos (p=0,02).

GCb: Gemcitabina + carboplatino.

DdP: Doblete de platino.

Beva: Bevacizumab.

GC: Gemcitabina + cisplatino.

DTX: Docetaxel.

Tabla 22. Meta-análisis acerca del mantenimiento: supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en distintos subgrupos.

SUBGRUPO	SLP HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)
MANTENIMIENTO		
Global	0,62 (0,56-0,67)	0,84 (0,78-0,89)
Continuación	0,61 (0,55-0,68)	0,86 (0,76-0,97)
Cruzado	0,62 (0,54-0,71)	0,83 (0,77-0,90)
NÚMERO DE FÁRMACOS		
Uno	0,61 (0,55-0,68)	0,83 (0,77-0,89)
Dos	0,65 (0,52-0,80)	0,89 (0,76-1,05)
FÁRMACO		
Pemetrexed	0,55 (0,49-0,62)	0,80 (0,71-0,91)
Otro quimioterápico	0,63 (0,56-0,71)	0,87 (0,76-1,00)
Inhibidor tirosín quinasa	0,63 (0,52-0,75)	0,85 (0,77-0,94)
RESPUESTA PREVIA		
Respuesta	0,56 (0,48-0,67)	0,83 (0,73-0,95)
Enfermedad estable	0,63 (0,54-0,73)	0,84 (0,74-0,95)
ECOG		
0	0,52 (0,45-0,61)	0,73 (0,61-0,87)
1	0,69 (0,63-0,76)	0,83 (0,74-0,93)
2	0,49 (0,21-1,13)	1,55 (0,72-3,32)
HISTOLOGÍA		
Adenocarcinomas	0,54 (0,46-0,64)	0,82 (0,72-0,93)
Escamosos	0,85 (0,68-1,06)	0,93 (0,76-1,14)
EGFR MUTADO		
Positivo	0,20 (0,08-0,50)	0,53 (0,32-0,87)
Negativo	0,80 (0,69-0,95)	0,85 (0,69-1,03)

En un meta-análisis reciente, Zhou *et al* [204] examinaron los dos tipos de mantenimiento en 13 ensayos clínicos que aleatorizaron, frente a placebo u observación, a 4.960 pacientes. Los resultados se resumen en la tabla 22. El mantenimiento se asoció con un aumento significativo de la SLP (HR=0,62; IC 95%=0,56-0,67; p<0,001) que se manifestó tanto con el mantenimiento de continuación (HR=0,61; IC 95%=0,55-0,68; p<0,001) como con el mantenimiento cruzado (HR=0,62; IC 95%=0,54-0,71; p<0,001). Todos los subgrupos analizados mejoraron la SLP, a excepción de los pacientes con un ECOG 2 o con carcinomas escamosos. También aumentó la SG: con el mantenimiento en su conjunto (HR=0,84; IC 95%=0,78-0,89; p<0,001), con el mantenimiento de continuación (HR=0,86; IC 95%=0,76-0,97; p=0,013) y con el mantenimiento cruzado (HR=0,83; IC 95%=0,77-0,90; p<0,001). En un test de interacción las dos estrategias no demostraron diferencias significativas en la SG (p=0,631). Nuevamente, en el análisis por subgrupos la SG no mejoró en los pacientes ECOG 2 ni en aquellos con tumores escamosos, y tampoco cuando el mantenimiento consistió en un doblete o en el caso de los tumores *EGFR* nativos. La mejoría en la supervivencia fue independiente de la respuesta obtenida con la quimioterapia de inducción.

En resumen, el mantenimiento es una opción válida que ha sido consensuada y avalada por varias guías terapéuticas [112,157]. Sin embargo, la estrategia a seguir depende en gran medida del doblete elegido como primera línea [205-207], que a su vez está condicionado por la histología. Efectivamente, desde el mismo momento del diagnóstico el fenotipo histológico es un factor clínico determinante. En los carcinomas no escamosos –y en los pacientes no fumadores con independencia de la histología– la SEOM y la SEAP [208], como otras sociedades científicas, recomiendan el estudio mutacional del *EGFR* y *ALK* para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un ITQ específico [17-30,39-43]. Una vez descartado este subgrupo las decisiones terapéuticas son bastante más complejas.

Scagliotti *et al* [53] demostraron una mayor eficacia del pemetrexed en los tumores no escamosos y de la gemcitabina en los carcinomas epidermoides. Consiguientemente, si la primera línea de quimioterapia seleccionada para un

adenocarcinoma fue un doblete de platino con pemetrexed, el PARAMOUNT [130-133] apoyaría el mantenimiento de continuación con Alimta[®]. Una segunda opción podría ser un doblete de platino, preferiblemente carboplatino y paclitaxel, con bevacizumab, en cuyo caso los ensayos ECOG 4599 [209] y BEYOND [210] abogarían por continuar el antiangiogénico hasta la progresión de la enfermedad. Los estudios AVAPERL [134-135] y PointBreak [136] estudiaron el mantenimiento de continuación de pemetrexed y bevacizumab frente a bevacizumab. En ambos el doblete demostró un aumento de la SLP pero no de la SG, si bien es cierto que en el AVAPERL, cuyo objetivo principal fue la SLP, la diferencia observada en la mediana de supervivencia fue de casi cuatro meses (17,1 meses frente a 13,2 meses; HR=0,87; IC 95%=0,63-1,21; p=0,29). En los adenocarcinomas también es factible el mantenimiento cruzado. El estudio JMEN [54,140-141] respaldaría al pemetrexed cuando el Alimta[®] no formó parte de la primera línea, especialmente en los pacientes con baja carga sintomática, ECOG=0 y enfermedad estable tras la quimioterapia de inducción. El docetaxel, utilizado por Fidias *et al* [138-139], no demostró un beneficio en la SG salvo quizás en los pacientes con respuesta a la primera línea. También el erlotinib, como se deduce del SATURN [145-148], es una alternativa plausible, principalmente en los casos de enfermedad estable tras la inducción.

En los pacientes con un carcinoma escamoso las opciones son bastante más limitadas. Un esquema clásico de primera línea consiste en el doblete de cisplatino con gemcitabina. Sin embargo, en el estudio IFCT-GFPC 0502 [129] el mantenimiento de continuación con el antimetabolito, aunque mejoró la SLP, no aumentó la SG. El mantenimiento cruzado con docetaxel, al igual que en los adenocarcinomas, es una alternativa posible. También ha sido autorizado el erlotinib, aunque el SATURN sólo demostró beneficio en la SLP.

Un factor a tener muy en cuenta es la periodicidad con la que deben efectuarse las revaluaciones radiológicas cuando al completar la primera línea se da por concluido el tratamiento. En el estudio de Fidias *et al* la valoración de los pacientes aleatorizados a docetaxel diferido se realizó cada tres meses. Con esta cadencia sólo el 62,8% llegó a recibir la segunda línea de quimioterapia prevista, lo cual contrasta con el 94,8% de

aquellos que fueron asignados a docetaxel inmediato. Sin embargo, las SG de los pacientes que realmente recibieron el taxano (inmediato o diferido) fueron idénticas, lo cual apoya la idea de que la administración cierta del tratamiento, más que el momento concreto en el que se hace, es lo que procura el beneficio clínico. Es una realidad conocida que la progresión tumoral puede producir un deterioro clínico y funcional significativo que podría comprometer la indicación de tratamientos futuros. En los ensayos descritos de mantenimiento cruzado, entre el 16,1% y el 42,9% de los pacientes aleatorizados a placebo no recibió un tratamiento sistémico tras la progresión. En el estudio francés IFCT-GFPC 0502 las revaluaciones se realizaron cada seis semanas las primeras doce semanas y luego cada nueve semanas. El 74,0%, 74,8% y 83,8% de los pacientes aleatorizados a gemcitabina, erlotinib u observación recibió, respectivamente, el pemetrexed predefinido como segunda línea, lo cual significó una mejoría de la SG (brazo de gemcitabina: HR=0,78; IC 95%=0,58-1,04; brazo de erlotinib: HR=0,71; IC 95%=0,53-0,95) respecto de aquellos a los que no les fue administrado (brazo de gemcitabina: HR=1,30; IC 95%=0,71-2,36; brazo de erlotinib: HR=1,33; IC 95%=0,75-2,35). Parece razonable, en consecuencia, que los pacientes que opten por un descanso (“vacaciones terapéuticas”) después concluir la primera línea sean reevaluados periódicamente, con unos intervalos que permitan anticipar las consecuencias clínicas negativas de la progresión tumoral.

El tratamiento con erlotinib en el estudio SATURN aumentó la SLP en 1,2 semanas ($p < 0,0001$) y la SG en un mes ($p = 0,0088$). Con estos resultados el mantenimiento cruzado con el ITQ fue aprobado por la EMA [15] –en la enfermedad estable– y por la FDA [16] –en ausencia de progresión– tras cuatro ciclos de quimioterapia estándar con un derivado del platino. Sin embargo, la magnitud del beneficio no parece clínicamente relevante. Recientemente, ASCO [211] y ESMO [212] han publicado recomendaciones y herramientas para que el resultado estadísticamente significativo de un ensayo clínico sea a su vez considerado como clínicamente beneficioso.

5.5. Grupo V. Enfermedad metastásica: segunda línea con docetaxel: pautas fraccionadas de administración

En el CNMP avanzado cualquier planteamiento terapéutico debe ser considerado necesariamente con cautela. Si preservar la calidad de vida era algo preceptivo en el paciente diagnosticado *de novo*, donde la toxicidad potencial de la quimioterapia es cuidadosamente sopesada con los posibles beneficios, tanto más cuando las probabilidades de controlar la neoplasia disminuyen con las sucesivas progresiones de la enfermedad [213].

En el tratamiento de segunda línea normalmente no se contemplan los dobletes de quimioterapia pues no han demostrado una mejoría de la SG y porque, al presentar más efectos adversos, pueden impactar negativamente en la calidad vida del enfermo.

En este sentido, Qi y colaboradores [214] publicaron un meta-análisis con ocho ensayos clínicos de fase II y III que aleatorizaron a 2.126 pacientes a recibir docetaxel: solo o en combinación con vandetanib, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán, carboplatino o S-1. Los dobletes aumentaron la tasa de respuestas (OR=1,42; IC 95%=1,13-1,80; p=0,03) y la SLP (HR=0,81; IC 95%=0,69-0,96; p=0,013), pero no la SG (HR=0,93; IC 95%=0,80-1,07; p=0,308), y ocasionaron más toxicidad grado 3-4: neutropenia (OR=1,2; IC 95%=1,00-1,45; p=0,05), trombopenia (OR=4,53; IC 95%=1,75-11,75; p=0,002) y diarrea (OR=1,78; IC 95%=1,16-2,74; p=0,008).

Resultados similares fueron obtenidos por Di Maio *et al* [215]. En su meta-análisis se recogieron los datos individuales de los 847 pacientes que fueron aleatorizados, en seis ensayos clínicos, a recibir o un agente único (docetaxel, irinotecán, cisplatino o pemetrexed) o un doblete. Las combinaciones también aumentaron la tasa de respuestas (15,1% frente a 7,3%; OR=2,24; IC 95%=1,43-3,53; p=0,0004) y la SLP (14,0 semanas frente a 11,7 semanas; HR=0,79; IC 95%=0,68-0,91; p=0,0009), pero tampoco mejoraron la SG (37,3 semanas frente a 34,7 semanas; HR=0,92; IC 95%=0,79-1,08; p=0,32) e igualmente ocasionaron más toxicidad grado 3-4 hematológica (41% frente a 25%; p<0,0001) y no hematológica (28% frente a 22%; p=0,034).

En definitiva, en la segunda línea normalmente se recurre al docetaxel o al pemetrexed. El beneficio clínico del taxano quedó demostrado en dos ensayos clínicos de fase III publicados en el año 2000 [158-159]. La pauta entonces recomendada fue la de 75 mg/m² cada tres semanas, pauta que todavía hoy está vigente y que sirve de brazo control en muchos ensayos clínicos comparativos.

Sin embargo, los efectos adversos del docetaxel no son triviales y pueden impactar negativamente en la calidad de vida del enfermo [216]. Una alternativa menos tóxica lo constituye el pemetrexed. Hanna *et al* [155] compararon en 571 pacientes: 500 mg/m² de Alimta[®] con 75 mg/m² de docetaxel. Los parámetros de eficacia fueron similares: tasa de respuesta (9,1% frente a 8,8%; p=0,105), SLP (2,9 meses en ambos brazos; p=0,759) y SG (8,3 meses frente a 7,9 meses; p=0,226). Tampoco se observaron diferencias en la calidad de vida (p=0,1447). Sin embargo, el docetaxel presentó más alopecia (37,7% frente a 6,4%; p<0,001) y más toxicidad grado 3-4: neutropenia (40,2% frente a 5,3%; p<0,001), neutropenia febril (12,7% frente a 1,9%; p<0,001) y neutropenia con infección (3,3% frente a 0,0%; p=0,004); e incrementó el consumo de recursos sanitarios: hospitalizaciones por fiebre neutropénica (13,4% frente a 1,5%; p<0,001) e indicación de factores de crecimiento de colonias (19,2% frente a 2,6%; p<0,001).

También se trató de reducir la toxicidad asociada al docetaxel modificando la pauta clásicamente establecida (75 mg/m² cada tres semanas). Con este objetivo tres ensayos clínicos de fase III [160-162]), resumidos en la introducción, fraccionaron la administración del taxano (33,3 mg/m² ó 36 mg/m² por 6 semanas cada 8 semanas, ó 35 mg/m² por 3 semanas cada 4 semanas) pero sin modificar la intensidad de dosis teórica (25 mg/m²/semana). Ninguno de ellos mostró diferencias significativas en los parámetros de eficacia (tabla 13), sin embargo, la toxicidad hematológica grado 3-4 y la alopecia fue menor (tabla 14), e incluso mejoraron algunos aspectos de la calidad de vida (tabla 15).

En este contexto, Di Maio *et al* [217] publicaron un meta-análisis con los datos individuales de los pacientes que recibieron como segunda línea pautas fraccionadas del docetaxel. Además de los tres ensayos clínicos de fase III previamente comentados [160-

162], también se incluyeron dos estudios aleatorios de fase II [218-219]. Las características clínicas de los 865 pacientes analizados se muestran en la tabla 23.

Tabla 23. Meta-análisis de docetaxel cada tres semanas frente a docetaxel semanal: características clínicas de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CADA 3 SEMANAS n=433 (%)	SEMANAL n=432 (%)
EDAD		
Mediana (rango)	61 (26-80)	62 (26-80)
Sexo		
Hombre	358 (83%)	358 (83%)
ECOG		
0	110 (25%)	93 (22%)
1	246 (57%)	260 (60%)
2	69 (16%)	71 (16%)
Desconocido	8 (2%)	8 (2%)
HISTOLOGÍA		
Escamosa	105 (24%)	105 (24%)
Adenocarcinoma	127 (29%)	141 (33%)
Otras	201 (46%)	186 (43%)
QUIMIOTERAPIA PREVIA		
Platinos	387 (89%)	401 (93%)
Paclitaxel	51 (12%)	68 (16%)

No se evidenciaron diferencias significativas en la tasa de respuestas entre la pauta estándar cada tres semanas y los esquemas de administración semanal (8,1% frente a 6,7%;

p=0,43), y no influyó en los resultados la exposición previa al paclitaxel (13,7% frente a 7,4%). Tampoco se objetivaron diferencias en la SG (27,4 semanas frente a 26,1 semanas; HR=1,09; IC 95%=0,94-1,26; p=0,2449). La supervivencia a un año fue del 24,8% y 27,0% respectivamente.

Sin embargo, el esquema clásico cada tres semanas presentó más neutropenia grado 3-4 ($p < 0,00001$) y más neutropenia febril ($p < 0,00001$) (tabla 24).

Tabla 24. Meta-análisis de docetaxel cada tres semanas frente a docetaxel semanal: toxicidades grado 3-4.

TOXICIDAD GRADO 3-4	CADA 3 SEMANAS (%)	SEMANAL (%)	p
HEMATOLÓGICA			
Anemia	4	2	NS
Neutropenia	18	5	<0,00001
Neutropenia febril	6	<1	<0,00001
NO HEMATOLÓGICA			
Cualquiera	28	30	NS
Astenia	12	12	NS
Diarrea	4	4	NS
Neurológica	2,5	3	NS

NS: No significativo.

En el estudio de fase II, no aleatorio, del Grupo Gallego de Cáncer de pulmón (GGCP 006-00) [165] se exploró una pauta alternativa de administración del docetaxel (50 mg/m² cada dos semanas) que preservó, en consonancia con los esquemas previamente investigados, la intensidad de dosis teórica de 25 mg/m²/semana. Los resultados de eficacia clínica (tasa de respuestas del 20%, tiempo a la progresión de 2,8 meses, SG de 4,0 meses y

supervivencia a un año del 23%) son comparables a la pauta estándar cada tres semanas y a los esquemas de fraccionamiento semanal. Sin embargo, con un 16% de neutropenias grado 3-4, aunque sin episodios registrados de neutropenia febril, la toxicidad se aproxima más a la pauta clásica cada tres semanas.

En conclusión, el docetaxel en la segunda línea de tratamiento es una opción válida que ha sido aprobada por las diversas sociedades científicas [111,157]. Frente a la pauta convencional que administra 75 mg/m^2 cada tres semanas, los esquemas con un fraccionamiento semanal, que preservan la intensidad de dosis de $25 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$, son una alternativa potencial que ha mostrado una eficacia clínica comparable pero con un mejor perfil de toxicidad.

6. CONCLUSIONES

1. En los estadios clínicos precoces del CNMP la administración preoperatoria o posoperatoria de tres ciclos de carboplatino y paclitaxel no mejoró la SLE respecto a un brazo control exclusivamente quirúrgico. Sin embargo, el cumplimiento terapéutico fue significativamente superior con la neoadyuvancia que con la adyuvancia.

2. En pacientes con un CNMP avanzado tratados con cisplatino y docetaxel, sólo aquellos con el polimorfismo homocigótico salvaje (C/C) del *ERCC1* demostraron una mejoría significativa de la SG y de la SLP. De confirmarse su papel como biomarcador predictivo de eficacia, facilitaría la optimización individual de los tratamientos.

3. En el tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada, la combinación sin platino de gemcitabina y docetaxel, respecto al doblete estándar de gemcitabina y cisplatino, no presentó diferencias significativas en ninguno de los parámetros de eficacia estudiados (tasa de respuestas, tiempo a la progresión, SLP y SG). Sin embargo, el doblete con cisplatino mostró más toxicidad hematológica y no hematológica. En consecuencia, la combinación sin platino de gemcitabina y docetaxel puede ser una alternativa válida como tratamiento de primera línea.

4. En pacientes que completaron cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con un doblete estándar de platino sin progresión tumoral, el mantenimiento cruzado con erlotinib fue bien tolerado y prolongó significativamente la SLP y la SG. Por tanto, es una estrategia terapéutica a considerar en este subgrupo de pacientes.

5. En la segunda línea de tratamiento la pauta alternativa de docetaxel, 50 mg/m² los días 1 y 14, cada cuatro semanas, fue bien tolerada y la eficacia clínica comparable a la pauta clásica de 75 mg/m² cada tres semanas, lo cual la convierte en una opción válida de tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Danaei G, Vander Hoorn S, López A. D, Murray C. J. L, Ezzati M, and the Comparative Risk Assessment collaborating group. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet 2005; 366: 1784-1793.
2. Mortalidad por causas y sexo (2003-2012). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en:
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/mortalidad-cne.shtml>
3. Esperanza de vida. Instituto Nacional de Estadística. Madrid. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en:
http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
4. Non-small cell cancer of the lung and bronchus (invasive); 5-year relative and period survival by race, sex, diagnosis year, age and stage at diagnosis: 5-year relative survival (percent) by year of diagnosis (table 15.14). SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2009. National Cancer Institute. Bethesda. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en:
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/browse_csr.php?section=15&page=sect_15_table.14.html
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
6. Devesa S. S, Bray F, Vizcaino A. P, Parkin D. M. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. Int J Cancer 2005; 117: 294-299.
7. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. Respirology 2006; 11: 533-538.

8. Cancer of the lung and bronchus (invasive); percent distribution and counts by histology among histologically confirmed cases, 2005-2009: both sexes by race. Table 15.28. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2009. National Cancer Institute. Bethesda. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/browse_csr.php?section=15&page=sect_15_table.28.html
9. Alonso-Jáudenes G, García-Campelo R, Roldán A, Sande L, Fernández N, Antón Aparicio L. Carcinoma NOS (not otherwise specified) is a common histologic diagnosis in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients and is most frequently diagnosed cytologically: retrospective analysis in a community-based hospital. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (Suppl 2): S1523.
10. Schiller J. H, Harrington D, Belani C. P, 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: 92-98.
11. Scagliotti G. V, 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: 4285-4291.
12. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, *et al.* Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-323.
13. Pfister D. G, Johnson D. H, Azzoli C. G, Sause W, Smith T. J, Baker S. Jr, *et al.* American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353.

14. Hirsch F. R, Spreafico A, Novello S, Wood M. D, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1468-1481.
15. European Public Assessment Reports. European Medicines Agency (EMA). Londres. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
16. FDA Approved Drug Products. Food and Drug Administration (FDA). Maryland. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en:
<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/>
17. Mok T. S, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Eng J Med* 2009; 361: 947-957.
18. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, *et al.* Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866-2874.
19. 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: 121-128.
20. 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: 2380-2388.

21. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isoke H, *et al.* Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54-59.
22. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee D. H, Kim H. Y, Kim H. T, *et al.* First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1122-1128.
23. Rosell R, Morán T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-967.
24. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, 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: 735-742.
25. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-246.
26. Wu Y-L, Lee J. S, Thongprasert S, Yu C-J, Zhang L, Ladrera G, *et al.* Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 777-786.
27. Yang J. C-H, Shih J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-H. I, *et al.* Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539-548.

28. Sequist L. V, Yang J. C-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
29. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222.
30. Yang J. C-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, *et al.* Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-151.
31. Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, *et al.* Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2277-2285.
32. Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, *et al.* Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014; 9: e85245.
33. Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, Yamamoto S, Isa S-I, Saka H, *et al.* The role of smoking status on the progression-free survival of non-small-cell lung cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor versus platinum double chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *The Oncologist* 2015; 20: 1-9.
34. Haspinger E. R, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, *et al.* Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as

- first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94: 213-227.
35. Lee C. K, Wu Y-L, Ding P. N, Lord S. J, Inoue A, Zhou C, *et al.* Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33:1958-1965.
 36. Shigematsu H, Gazdar A. F. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006; 118: 257-262.
 37. D'Angelo S. P, Pietanza M. C, Johnson M. L, Riely G. J, Miller V. A, Sima C. S, *et al.* Incidence of *EGFR* exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2066-2070.
 38. Sequist L. V, Heist R. S, Shaw A. T, Fidias P, Rosovsky R, Temel J. S, *et al.* Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011; 22: 2616-2624.
 39. Kwak E. L, Bang Y-J, Camidge R, Shaw A. T, Solomon B, Maki R. G, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-1703.
 40. Shaw A. T, Yeap B. Y, Solomon B. J, Riely G. J, Gainor J, Engelman J. A, *et al.* Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004-1012.
 41. Camidge D. R, Bang Y-J, Kwak E. L, Iafrate A. J, Varella-Garcia M, Fox S. B, *et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell

- lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-1019.
42. Shaw A. T, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-2394.
 43. Solomon B. J, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, *et al.* First-Line crizotinib versus chemotherapy in *ALK*-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
 44. Alonso-Jáudenes Curbera G, García Campelo M. R, Carral Maseda A, Quindós Varela M, Dopico Vázquez D, París Bouzas L. Tratamiento médico del carcinoma epidermoide de pulmón. *Rev Cancer* 2009; 23: 197-204.
 45. Rizvi N. A, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe T. E, Dy G. K, Antonia S. J, *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-265.
 46. Garon E. B, Rizvi N. A, Hui R, Leighl N, Balmanoukian A. S, Eder J. P, *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028.
 47. Lynch T. J, Bell D. W, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto R. A, Brannigan B. W, *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: 2129-2139.
 48. Paez J. G, Jänne P. A, Lee J. C, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, *et al.* *EGFR* mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.

49. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-13311.
50. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, *et al.* Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589-1596.
51. Scagliotti G, Monica V, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Volante M, *et al.* Baseline thymidylate synthase expression according to histological subtypes of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Sup 15S): S387.
52. Tanaka F, Wada H, Fukui Y, Fukushima M. Thymidylate synthase (TS) gene expression in primary lung cancer patients: a large-scale study in Japanese population. *Ann Oncol* 2011; 22: 1791-1797.
53. Scagliotti G. V, 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-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
54. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim J. H, Krzakowski M, Laack E, *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.
55. Ignatius S-H. Carcinoma NOS is a common histologic diagnosis and is increasing in proportion among non-small cell lung cancer histologies. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1202-1211.

56. Field R. W, Smith B. J, Platz C. E, Robinson R. A, Neuberger J. S, Brus C. P, *et al.* Lung cancer histologic type in the surveillance, epidemiology, and end results registry versus independent review. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1105–1107.
57. Stang A, Pohlabein H, Müller K. M, Jahn I, Giersiepen K, Jöckel K-H. Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study. *Lung Cancer* 2006; 52: 29-36.
58. Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 384-396.
59. Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth F. J. F, Schirmacher P, *et al.* Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology* 2012; 61: 1017-1025.
60. Travis W. D, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A. G, Geisinger K. R, 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: 244-285.
61. Lung. En: Sobin L. H, Gospodarowicz M. K, Wittekind Ch, editores. TNM: classification of malignant tumours, seventh edition. Chichester (UK): Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 2010: 138-146.
62. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol* 2009; 4: 671-672.
63. Pulmón. En: Sobin L. H, Wittekind Ch, editores. TNM: clasificación de los tumores malignos, segunda edición en castellano. Sant Cugat del Vallès: Pulso ediciones s.a., 2002: 104-108.
64. Non-small cell cancer of the lung and bronchus (invasive); 5-year relative and period survival by race, sex, diagnosis year, age and stage at diagnosis: stage distribution (%) 2002-2008, case counts and percentages (table 15.14). SEER

Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2009. National Cancer Institute. Bethesda. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en:

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/browse_csr.php?section=15&page=sect_15_table.14.html

65. Alonso-Jáudenes Curbera G. Tratamiento de inducción del carcinoma no microcítico de pulmón (comunicación personal). SEPAR: XII Reunión del Área de Oncología Torácica. Madrid, 2010.
66. Alonso Curbera G, Antón Aparicio L. M, Calvo Martínez L, Marini Díaz M, Beraza Milicua A. Infiltración tumoral cutánea: paliación con quimioterapia intraarterial. Rev Clin Esp 1995; 195: 809-810. Fe de erratas en: Rev Clin Esp 1996; 196: 802.
67. Alonso-Jáudenes Curbera G, Quindós Varela M, García Campelo M. R, Reboredo López M, Gallegos Sancho I, Antón Aparicio L. M. Otros síndromes paraneoplásicos. En: López Vivanco G, editor. Monografías de Oncología Médica 2007: síndromes paraneoplásicos. Madrid: You & Us S.A.; 2007: 73-85.
68. Alonso-Jáudenes Curbera G, García Campelo M. R, Quindós Varela M. Carcinoma no microcítico de pulmón con invasión clínica del mediastino (estadio IIIB; T4N0M0): la cirugía está indicada. En: Cobo Dols M, coordinador. Avances en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico: experiencias clínicas con docetaxel: casos con más vida. Barcelona: Aureagràfic S.L.; 2008: 16-20.
69. Clarey J, Kao S. C, Clarke S. J, Vardy J. The eligibility of advanced non-small-cell lung cancer patients for targeted therapy clinical trials. Ann Oncol 2012; 23: 1229-1233.
70. Alonso-Jáudenes G, García Campelo R, Sande L, Roldán A, Antón Aparicio L, Fernández N. Clinical criteria that exclude metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients from participating in clinical trials: retrospective analysis in a community-based hospital. J Thorac Oncol 2011; 6 (Suppl 2): S1279.

71. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25-33.
72. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux D. J, Groome P. A, Rami-Porta R, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM Stage Groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
73. Rotolo F, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Arriagada R. Adjuvant cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer: new insights into the effect on failure type via a multistate approach. *Ann Oncol* 2014; 25: 2162-2166.
74. Mamon H. J, Yeap B. Y, Jänne P. A, Reblando J, Shragers S, Jaklitsch M. T, *et al.* High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1530-1537.
75. Alonso-Jáudenes Curbera G, García Campelo M. R, Quindós Varela M, Carral Maseda A, Fernández Prado R, Delgado Roel M, *et al.* Incidencia de metástasis cerebrales como primer lugar de fallo sistémico en pacientes (p) intervenidos de carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) y que han recibido quimioterapia adyuvante: un estudio retrospectivo. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (Suppl 43rd SEPAR congress): S54-S55.
76. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens R. J, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.
77. Patel S, Macdonald O. K, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115: 842-850.

78. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672.
79. Gore E. M, Bae K, Wong S. J, Sun A, Bonner J. A, Schild S. E, *et al.* Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29: 272-278.
80. Li N, Zeng Z-F, Wang S-Y, Ou W, Ye X, Li J, *et al.* Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with fully resected stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer and high risk of cerebral metastases after adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2015; 26: 504-509.
81. 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 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
82. Scagliotti G. V, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, *et al.* Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-1461.
83. The 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; 350: 351-360.
84. Waller D, Peake M. D, Stephens R. J, Gower N. H, Milroy R, Parmar M. K. B, *et al.* Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-182.
85. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, *et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-2597.

86. Douillard J-Y, Rosell R, de Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba J. L, *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-727.
87. Strauss G. M, Herndon II J. E, Maddaus M. A, Johnstone D. W, Johnson E. A, Harpole D. H, *et al.* Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non–small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043-5051.
88. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G. V, Douillard J-Y, Shepherd F. A, Stephens R. J, *et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.
89. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D, Shepherd F. A, Rosell R, Ding K, *et al.* Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 220-228.
90. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267-1277.
91. Butts C. A, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, *et al.* Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28: 29-34.
92. Malhotra J, Mhango G, Gomez J. E, Smith C, Galsky M. D, Strauss G. M, *et al.* Adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer ≥ 4 cm in size: an SEER–Medicare analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 768-773.

93. Arriagada R, Dunant A, Pignon J-P, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, *et al.* Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 35-42.
94. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol* 2013; 30: 641.
95. Booth C. M, Shepherd F. A, Peng Y, Darling G, Li G, Kong W, *et al.* Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Cancer* 2013; 119: 1243-1250.
96. Non-small cell lung cancer (versión 7. 2015). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Consulta: 27 agosto 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
97. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard J. Y, Faivre-Finn C, Lim E, *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25: 1462-1474.
98. Song W-A, Zhou N-K, Wang W, Chu X-Y, Liang C-Y, Tian X-D, *et al.* Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 510-516.
99. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1380-1388.
100. Scagliotti G. V, Pastorino U, Vansteenkiste J. F, Spaggiari L, Facciolo F, Orłowski T. M, *et al.* Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus

- preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 172-178.
101. Felip E, Rosell R, Maestre J. A, Rodríguez-Paniagua J. M, Morán T, Astudillo J, *et al.* Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3138-3145.
 102. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383: 1561-1571.
 103. Córdoba M, de la Torre M, Alonso G, Sobrido F, Miguélez C, Rivas J. J. Quimioterapia de inducción en estadios avanzados del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Suppl 2): S75.
 104. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-4625.
 105. Van Schil P. E, Hendriks J. M, Carp L, Lauwers P. R. Surgery for oligometastatic disease in non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1931–1938.
 106. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 251–258.
 107. Kalkanis S. N, Kondziolka D, Gaspar L. E, Burri S. H, Asher A. L, Cobbs C. S, *et al.* The role of surgical resection in the management on newly diagnosed brain metastases: a systemic review and evidence-based clinical practice guidelines. *J Neurooncol* 2010; 96: 33–43.

108. Linskey M. E, Andrews D. W, Asher A. L, Burri S. H, Kondziolka D, Robinson P. D, *et al.* The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systemic review and evidence-based clinical practice guidelines. *J Neurooncol* 2010; 96: 45–68.
109. Tanvetyanon T, Robinson L. A, Schell M. J, Strong V. E, Kapoor R, Coit D. G, *et al.* Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systemic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1142–1147.
110. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, *et al.* Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *The Oncologist* 2009; 14: 497-510.
111. Azzoli C. G, Baker Jr S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
112. Azzoli C. G, Temin S, Aliff T, Baker S. Jr, Brahmer J, Johnson D. H, *et al.* 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3825-3831.
113. Sève P, Dumontet C. Chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 73-88.
114. Custodio A. B, González-Larriba J. L, Bobokova J, Calles A, Álvarez R, Cuadrado E, *et al.* Prognostic and predictive markers of benefit from adjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 891-910.
115. Chang A. Chemotherapy, chemoresistance and the changing treatment landscape for NSCLC. *Lung Cancer* 2011; 71: 3-10.

116. Hanahan D, Weinberg R. A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
117. McNeil E. M, Melton D. W. DNA repair endonuclease ERCC1-XPF as a novel therapeutic target to overcome chemoresistance in cancer therapy. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 9990-10004.
118. Bergot E, Levallet G, Campbell K, Dubois F, Lechapt E, Zalcman G. Predictive biomarkers in patients with resected non-small cell lung cancer treated with perioperative chemotherapy. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 565-576.
119. Bonanno L. Predictive models for customizing chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2:160-171.
120. Massuti B, Sánchez J. M, Hernando-Trancho F, Karachaliou N, Rosell R. Are we ready to use biomarkers for staging, prognosis and treatment selection in early-stage non-small-cell lung cancer? *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2:208-221.
121. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat M-C, Daurès J-P, *et al.* A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer* 2005; 93: 1098-1105.
122. Smith I. E, O'Brien M. E. R, Talbot D. C, Nicolson M.C, Mansi J. L, Hickish T. F, *et al.* Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-1343.
123. Socinski M. A, Schell M. J, 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: 1335-1343.
124. Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes R. M, Sundstrøm S, Gilleryd M, *et al.* Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or

- consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 966-973.
125. Park J. O, Kim S-W, Ahn J. S, Suh C, Lee J. S, Jang J. S, *et al.* Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5233-5239.
126. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, O'Brien M. E. R, von Plessen C, Barata F, *et al.* Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1254-1262.
127. Belani C. P, Barstis J, Perry M. C, La Rocca R. V, Nattam S. R, Rinaldi D, *et al.* Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2933-2939.
128. Brodowicz T, Krzakowskib M, Zwitterc M, Tzekovad V, Ramlaue R, Ghilezanf N, *et al.* Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52: 155-163.
129. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, *et al.* Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3516-3524.
130. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for

- advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247-255.
131. Paz-Ares L. G, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, *et al.* PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-2902.
 132. Reck M, Paz-Ares L. G, de Marinis F, Molinier O, Sahoo T. P, Laack E, *et al.* PARAMOUNT: descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 205-213.
 133. Pujol J-L, Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, *et al.* Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 418-425.
 134. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, *et al.* Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3004-3011.
 135. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, *et al.* Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann*

Oncol 2014; 25: 1044-1052.

136. Patel J. D, Socinski M. A, Garon E. B, Reynolds C. H, Spigel D. R, Olsen M. R, *et al.* PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4349-4357.
137. Zinner R. G, Obasaju C. K, Spigel D. R, Weaver R. W, Beck J. T, Waterhouse D. M, *et al.* PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 134-142.
138. Fidias P. M, Dakhil S. R, Lyss A. P, Loesch D. M, Waterhouse D. M, Bromund J. L, *et al.* Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-598.
139. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5116-5123.
140. Obasaju C, Bowman L, Wang P, Shen W, Winfree K. B, Smyth E.N, *et al.* Identifying the target NSCLC patient for maintenance therapy: an analysis from a placebo-controlled, phase III trial of maintenance pemetrexed (H3E-MC-JMEN). *Ann Oncol* 2013; 24: 1534-1542.
141. Belani C. P, Brodowicz T, Ciuleanu T. E, Krzakowski M, Yang S. H, Franke F, *et al.* Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 292-299.

142. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, *et al.* Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28: 753-760.
143. Gaafar R. M, Surmont V. F, Scagliotti G. V, Van Klaveren R. J, Papamichael D, Welch J. J, *et al.* A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2331-2340.
144. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, *et al.* Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 466-475.
145. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczésna A, Juhász E, *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-529.
146. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, Park K, Custers F, Alonso Curbera G, *et al.* A phase III study of erlotinib as maintenance therapy in NSCLC to delay progression following first-line chemotherapy (SATURN). *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7 (2): S553.
147. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, Park K, Custers F, Alonso Curbera G, *et al.* Overall survival analysis from the SATURN phase III placebo-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7 (3): S13.

148. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu Y-L, Giaccone G, Brugger W, *et al.* Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 388-394.
149. Johnson B. E, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, *et al.* ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3926-3934.
150. Reck M, Heigener D. F, Mok T, Soria J-C, Rabe K. F. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013; 382: 709-719.
151. Carnio S, Novello S, Mele T, Levra M. G, Scagliotti G. V. Extending survival of stage IV non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2014; 41: 69-92.
152. Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang S-l, Wang S-y. Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e102777.
153. Zhao N, Zhang X-c, Yan H-h, Yang J-j, Wu Y-l. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 85: 66-73.
154. Lee J-K, Hahn S, Kim D-W, Suh K. J, Keam B, Kim T. M, *et al.* Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1430-1437.
155. Hanna N, Shepherd F. A, Fossella F. V, Pereira J. R, 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.
156. Shepherd F. A, Pereira J. R, Ciuleanu T, Tan E. H, Hirsh V, Thongprasert S, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
157. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25: 1475-1484.
158. Shepherd F. A, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
159. Fossella F. V, DeVore R, Kerr R. N, Crawford J, Natale R. R, 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. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
160. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, Barletta E, Illiano A, Maione P, *et al.* A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004; 91: 1996-2004.
161. Camps C, Massuti B, Jiménez A, Maestu I, García Gómez R, Isla D, *et al.* Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 467-472.

162. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt E-W, *et al.* Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005, 23: 8389-8395.
163. Isla D, Sàrries C, Rosell R, Alonso G, Dómine M, Tarón M, *et al.* Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel–cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1194-1203.
164. Casal Rubio J, Vázquez S, Vázquez F, Amenedo M, Fírvida J. L, Mel J. R, *et al.* A phase II randomized trial of gemcitabine-docetaxel versus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 379-384.
165. Vázquez S, Grande C, Amenedo M, Fírvida J. L, Lázaro M, Alonso G, *et al.* Biweekly docetaxel as second-line chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Galician Lung Cancer Group (GGCP 006-00). *Anti-Cancer Drugs* 2004; 15: 489-494.
166. Alonso Curbera G, Manzano J. L, Isla D, Sàrries C, Roig B, González-Larriba J. L, *et al.* Análisis del gen XPD (Xeroderma Pigmentosum Complementation Group D) en un ensayo aleatorio de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante con paclitaxel/carboplatino en estadios iniciales del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) (GECp 99/02). *Rev Oncol* 2003; 5 (Suppl 3): S39-S40.
167. Felip E, Massuti B, de Aguirre I, Alonso G, Maestre J, Torres A, *et al.* Analysis of xeroderma pigmentosum complementation group D (XPD) in the NATCH trial: a neoadjuvant/adjuvant paclitaxel/carboplatin trial in early non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl 2): S145-S146.
168. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella F. V, Schiller J. H, Paesmans M, *et al.* Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of

- advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
169. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavolé A, Braun D, Laporte S, *et al* . A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer* 2013; 49: 2654-2664.
170. Olaussen K. A, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, *et al*. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991.
171. Pierceall W. E, Olaussen K. A, Rousseau V, Brambilla E, Sprott K. M, Andre F, *et al*. Cisplatin benefit is predicted by immunohistochemical analysis of DNA repair proteins in squamous cell carcinoma but not adenocarcinoma: theranostic modeling by NSCLC constituent histological subclasses. *Ann Oncol* 2012; 23: 2245-2252.
172. Friboulet L, Olaussen K. A, Pignon J-P, Shepherd F. A, Tsao M-S, Graziano S, *et al*. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1101-1110.
173. Schneider J. G, Farhadfar N, Sivapiragasam S, Geller M, Islam S, Selbs E. Commercial laboratory testing of excision repair cross-complementation group 1 expression in non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2014; 19: 459-465.
174. Tepeli E, Caner V, Büyükpınarbaşı N, Çetin G. O, Düzcan F, Elmas L, *et al*. Expression of ERCC1 and its clinicopathological correlations in non-small cell lung cancer. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 335-341.
175. Friboulet L, Barrios-Gonzales D, Commo F, Olaussen K. A, Vagner S, Adam J, *et al*. Molecular characteristics of ERCC1-negative versus ERCC1-positive tumors in resected NSCLC. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5562-5572.

176. Bepler G, Williams C, Schell M. J, Chen W, Zheng Z, Simon G, *et al.* Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2404-2412.
177. Ma D, Baruch D, Shu Y, Yuan K, Sun Z, Ma K, *et al.* Using protein microarray technology to screen anti-ERCC1 monoclonal antibodies for specificity and applications in pathology. *BMC Biotechnology* 2012; 12: 88.
178. Bepler G, Olausson K. A, Vataire A-L, Soria J-C, Zheng Z, Dunant A, *et al.* ERCC1 and RRM1 in the International Adjuvant Lung Trial by automated quantitative *in situ* analysis. *Am J Pathol* 2011; 178: 69-78.
179. Bepler G, Zinner R. G, Moon J, Calhoun R, Kernstine K, Williams C. C, *et al.* A phase 2 cooperative group adjuvant trial using a biomarker-based decision algorithm in patients with stage I non-small cell lung cancer (SWOG-0720, NCT00792701). *Cancer* 2014; 120: 2343-2351.
180. Wislez M, Barlesi F, Besse B, Mazières J, Merle P, Cadranet J, *et al.* Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 TASTE. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1256-1261.
181. Vilmar A. C, Santoni-Rugiu E, Sørensen J. B. ERCC1 and histopathology in advanced NSCLC patients randomized in a large multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 2010; 21: 1817-1824.
182. Holm B, Mellempgaard A, Skov T, Skov B. G. Different impact of Excision Repair Cross-Complementation Group 1 on survival in male and female patients with Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer treated with carboplatin and gemcitabine. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4254-4259.
183. Li Z, Qing Y, Guan W, Li M, Peng Y, Zhang S, *et al.* Predictive value of APE1, BRCA1, ERCC1 and TUBB3 expression in patients with advanced non-small cell

- lung cancer (NSCLC) receiving first-line platinum-paclitaxel chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014, 74: 777-786.
184. Toffart A-C, Timsit J-F, Couraud S, Merle P, Moro-Sibilot D, Perol M, *et al.* Immunohistochemistry evaluation of biomarker expression in non-small cell lung cancer (Pharmacogenoscan study). *Lung Cancer* 2014; 83: 182-188.
185. Chen W, Bepler G. A method for biomarker directed survival prediction in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with carboplatin-based therapy. *J Pers Med* 2013; 3: 251-262.
186. Reynolds C, Obasaju C, Schell M. J, Li X, Zheng Z, Boulware D, *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5808-5815.
187. Zhao H, Zhang H, Du Y, Gu X. Prognostic significance of BRCA1, ERCC1, RRM1, and RRM2 in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Tumor Biol* 2014; 35: 12679-12688.
188. Qin X, Yao W, Li W, Feng X, Huo X, Yang S, *et al.* ERCC1 and BRCA1 mRNA expressions are associated with clinical outcome of non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Tumor Biol* 2014; 35: 4697-4704.
189. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sánchez J. M, Provencio M, *et al.* Customizing cisplatin based on quantitative Excision Repair Cross-Complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747-2754.
190. Chen S, Zhang J, Wang R, Luo X, Chen H. The platinum-based treatments for advanced non-small cell lung cancer, is low/negative ERCC1 expression better than high/positive ERCC1 expression? A meta-analysis. *Lung Cancer* 2010; 70: 63-70.

191. Roth J. A, Carlson J. J. The prognostic role of ERCC1 in advanced non-small cell lung cancer: a systemic review & meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2011; 12: 393-401.
192. Zhang Z-Y, Tian X, Wu R, Liang Y, Jin X-Y. Predictive role of ERCC1 and XPD genetic polymorphisms in survival of Chinese non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13: 2583-2586.
193. Chen J, Ha M, Wang Y, Sun J, Chen J, Wang Y, *et al.* A C118T polymorphism of *ERCC1* and response to cisplatin chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 231-238.
194. Tiseo M, Bordi P, Bortesi B, Boni L, Boni C, Baldini E, *et al.* ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin. *Br J Cancer* 2013; 108: 1695-1703.
195. Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, *et al.* Association of DNA repair gene polymorphisms with response to platinum-based doublet chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4945-4952.
196. Yin M, Yan J, Voutsina A, Tibaldi C, Christiani D. C, Heist R. S, *et al.* No evidence of an association of ERCC1 and ERCC2 polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapies in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2011; 72: 370-377.
197. Yang Y, Xian L. The association between the ERCC1/2 polymorphisms and the clinical outcomes of the platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Tumor Biol* 2014; 35: 2905-2921.
198. Huang D, Zhou Y. Nucleotide excision repair gene polymorphisms and prognosis

- of non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a meta-analysis based on 44 studies. *Biomed Rep* 2014; 2: 452-462.
199. Besse B, Olaussen K. A, Soria J-C. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1050-1060.
 200. D'Addario G, Pintilie M, Leigh N. B, Feld R, Cerny T, Shepherd F. A. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-2936.
 201. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335-345.
 202. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1-11.
 203. Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M. Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1265-1275.
 204. Zhou F, Jiang T, Ma W, Gao G, Chen X, Zhou C. The impact of clinical characteristics on outcomes from maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer* 2015; 89: 203-211.
 205. Gerber D. E. Maintenance therapy for advanced lung cancer: who, what, and when? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2983-2990.
 206. Polo V, Besse B. Maintenance strategies in stage IV non-small-cell lung cancer

- (NSCLC): in which patients, with which drugs? *Ann Oncol* 2014; 25: 1283-1293.
207. Gentzler R. D, Johnson M. L. Complex decisions for first-line and maintenance treatment of advanced wild-type non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2015; 20: 299-306.
208. Felip E, Concha Á, de Castro J, Gómez-Román J, Garrido P, Ramírez J, *et al.* Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 103-112.
209. Sandler A, Gray R, Perry M. C, Brahmer J, Schiller J. H, Dowlati A, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
210. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, *et al.* BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2197-2204.
211. Ellis L. M, Bernstein D. S, Voest E. E, Berlin J. D, Sargent D, Cortazar P, *et al.* American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1277-1280.
212. Cherny N. I, Sullivan R, Dafni U, Kerst J. M, Sobrero A, Zielinski C, *et al.* A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-1573.

213. Massarelli E, Andre F, Liu D. D, Lee J. J, Wolf M, Fandi A, *et al.* A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 55-61.
214. Qi W-X, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 99-106.
215. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors F. M, *et al.* Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836-1843.
216. Al-Batran S-E, Hozaeel W, Tauchert F. K, Hofheinz R-D, Hinke A, Windemuth-Kieselbach C, *et al.* The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Ann Oncol* 2015; 26: 1244-1248.
217. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, *et al.* Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1377-1382.
218. Gervais R, Ducolone A, Breton J-L, Braun D, Lebeau B, Vaylet F, *et al.* Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005; 16: 90-96.
219. Lai C-L, Tsai C-M, Chiu C-H, Wang G-S, Su W-J, Chen Y-M, *et al.* Phase II randomized trial of tri-weekly versus days 1 and 8 weekly docetaxel as a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 700-706.

ANEXOS

ANEXO I. Lista de investigadores del ensayo clínico SATURN.

THE LANCET **Oncology**

Supplementary webappendix

This webappendix formed part of the original submission and has been peer reviewed.
We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; published online May 20.
DOI:10.1016/S1470-2045(10)70112-1.

List of SATURN investigators

Vitezslav Kolek, Olomouc, Czech Republic
Bruno Coudert, Dijon, France
Wolfgang Schuette, Halle, Germany
Beatrex Balint, Deszk, Hungary
Marina Matrosova, Novgorod, Russia
Ivan Tudik, Poprad, Slovakia
Peter Berzinec, Nitra, Slovakia
Dirk Behringer, Bochum, Germany
Pal Magyar, Budapest, Hungary
Alexandru Calin Grigorescu, Bucharest, Romania
Emilio Esteban Gonzalez, Oviedo, Spain
Tudor Eliade Ciuleanu, Cluj-Napoca, Romania
Chris Karapetis, Adelaide, Australia
Jozsef Erfan, Nyiregyhaza, Hungary
Sergey Cheporov, Yaroslavl, Russia
Shane White, Melbourne, Australia
FLJ Custers, Heerlen, the Netherlands
Igor Palamarchuk, Zaporozhye, Ukraine
François-Xavier Lebas, Le Mans, France
Guillermo Alonso Curbera, La Coruna, Spain
Dmitry Uskov, Balashikha, Russia
Julien Mazières, Toulouse, France
Alexander Borisov, St Petersburg, Russia
Ivon Burns, Fitzroy, Australia
Edina Tolnay, Torokbalint, Hungary
Foat Akhmetzhanov, Kazan, Russia
Irina Davidenko, Krasnodar, Russia
Ivan Sergeev, Moscow, Russia
Georgy Manikhas, St Petersburg, Russia
Peter Briggs, Melbourne, Australia
Henri Janicot, Clermont-Ferrand, France
Adel Zaatari, Penang, Malaysia
Galina Fedotova, Arkhangelsk, Russia
Oleg Orlov, Perm, Russia
Andrey Vazhenin, Chelyabinsk, Russia
Guzel Mukhametshina, Kazan, Russia
Rustem Khasanov, Kazan, Russia
Longyun Li, Beijing, China
Li Zhang, Guangzhou, China
Stefan Curescu, Timisoara, Romania
Stefano Cascinu, Ancona, Italy
Jin Li, Shanghai, China
Joo-Hang Kim, Seoul, Korea
Yi-Long Wu, Guangzhou, China
Vaclav Snorek, Ceske Budejovice, Czech Republic
Lilia Stelmakh, St Petersburg, Russia
Erzsebet Juhasz, Budapest, Hungary
Wolfgang Eisterer, Innsbruck, Austria
Wolfgang Hilbe, Innsbruck, Austria
Miklos Zsiray, Budapest, Hungary
N Vetter, Vienna, Austria
Wolfram Brugger, Villingen-Schwenningen, Germany
Alvydas Cesas, Klaipeda, Lithuania
Lucian Miron, Iasi, Russia
Eugeniy Hotko, Uzhgorod, Ukraine
Eric Dansin, Lille, France
Iwona Grzelewska-Rzymowska, Lodz, Poland
Hoon-Kyo Kim, Suwon, Korea

Raimundas Sakalauskas, Kaunas, Lithuania
Alexey Smolin, Moscow, Russia
Fiona Abell, Waratah, Australia
Zoltan Baliko, Pecs, Hungary
Graham Cohen, Pretoria, South Africa
Vassilis Georgoulas, Heraklion, Greece
FMNH Schramel, Nieuwegein, the Netherlands
Bernardo Rapoport, Johannesburg, South Africa
Olfred Hansen, Odense, Denmark
Nadja Triller, Golnik, Slovenia
Jung Shin Lee, Seoul, Korea
Maria Blasinska-Morawiec, Lodz, Poland
Galina Kononova, Arkhangelsk, Russia
Sufiya Safina, Kazan, Russia
Nailya Sherman, Kirov, Russia
Dmitriy Udovica, Soshi, Russia
Igor Polyakov, Krasnodar, Russia
Elisabeth Fabre-Guillevin, Paris, France
Daeseog Heo, Seoul, Korea
Maciej Rotarski, Bayonne, France
Aleksandra Szczesna, Otwock, Poland
Nathalie Aucoin, Laval, Canada
Sergey Lasarev, St Petersburg, Russia
Christina Ng, Kuala Lumpur, Malaysia
Saulius Cicenias, Vilnius, Lithuania
Gilles Robinet, Brest, France
Clive Mulatero, Leicester, Great Britain
Richard Sullivan, Auckland, New Zealand
Greg Landers, Durban, South Africa
Irena Zbarskaya, Kuzmolovo, Russia
Jacinta Meharchand, Toronto, Canada
David Gibbs, Christchurch, New Zealand
Nick Pavlakis, St Leonards, Australia
Keunchil Park, Seoul, Korea
Sri Navaratnam, Winnipeg, Canada
Renaud Whittom, Montreal, Canada
Otto Burghuber, Vienna, Austria
Adam Broad, Geelong, Australia
Sung Hyun Yang, Seoul, Korea
PJG Pinson, Vlissingen, the Netherlands
Hong Suk Song, Daegu, Korea
Juraj Mazal, Banska Bystrica, Slovakia
A Vergnenegre, Limoges, France
Anders Mellegaard, Herlev, Denmark
Matjaz Zwitter, Ljubljana, Slovenia
Neville Davidson, Chelmsford, Great Britain
Carlo Barone, Rome, Italy
Danniella Galdermans, Antwerp, Belgium
Alba Brandes, Bologna, Italy
Rafal Wierzbicki, Oshawa, Canada
Gael Deplanque, Paris, France
Vera Gorbunova, Moscow, Russia
Dolores Isla Casado, Zaragoza, Spain
Marta Lopez-Brea, Santander, Spain

ANEXO II. Comunicación al congreso: “Joint ECCO 15 – 34th ESMO Multidisciplinary Congress”. Berlín. 20-24 de septiembre de 2009.

Lung cancer

553

9158 POSTER
A phase III study of erlotinib as maintenance therapy in NSCLC to delay progression following first-line chemotherapy (SATURN)

F. Cappuzzo¹, B. Coudert², R. Wierzbicki³, K. Park⁴, F. Custers⁵, G.A. Curbera⁶, G. Giaccone⁷, W. Hilbe⁸, G. Klingelschmitt⁹, T. Ciuleanu¹⁰, on behalf of the SATURN investigators. ¹Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Oncology, Rozzano, Italy; ²Centre George-François Leclerc, Medical Oncology, Dijon, France; ³RS McLaughlin Durham Regional Cancer Centre, Medical Oncology, Oshawa, Canada; ⁴Samsung Medical Centre, Hematology and Oncology, Seoul, Korea; ⁵Atrium Medisch Centrum, Lung Diseases, Heerlen, The Netherlands; ⁶Hospital Juan Canalejo, Medical Oncology, La Coruña, Spain; ⁷National Institutes of Health, Medical Oncology, Bethesda, USA; ⁸University Hospital, Clinical Oncology, Innsbruck, Austria; ⁹F Hoffmann-La Roche, Statistics, Basel, Switzerland; ¹⁰Institute of Oncology Ion Chiriacuta, Oncology, Cluj-Napoca, Romania

Background: Erlotinib (Tarceva[®]), a small molecule tyrosine-kinase inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR), has proven efficacy in second-line advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC; Shepherd et al. 2005). The phase III SATURN study (BO18192, Roche, complete) was initiated to determine the efficacy and tolerability of erlotinib as first-line maintenance immediately following non-progression with chemotherapy (CT).

Materials and Methods: Patients (pts) who received 4 cycles of CT without unacceptable toxicity and/or progressive disease were randomised to receive either erlotinib 150 mg/day or placebo until progression or unacceptable toxicity. Co-primary endpoints were progression-free survival (PFS) in all pts and PFS in pts with EGFR immunohistochemistry-positive (IHC+) disease.

Results: Of the 1,949 pts who were enrolled and received initial CT, 889 were subsequently randomised to erlotinib (n=438; median age 60yrs) or placebo (n=451; median age 60yrs). Baseline characteristics were similar in both arms; 14% of patients were Asian. EGFR IHC status (% +/-/unavailable) was 70/14/16 for erlotinib and 69/13/18 for placebo. Co-primary endpoints were met, with significantly prolonged PFS (as determined by investigator assessment) seen with erlotinib versus placebo in all pts (hazard ratio (HR) 0.71 [95% CI 0.62–0.82]; p=0.000003) and in pts with EGFR IHC+ disease (HR 0.69 [95% CI 0.58–0.82]; p=0.00002). Pre-planned subgroup analyses found that erlotinib maintenance provided a PFS benefit in all pts regardless of histology, smoking status, gender, ECOG PS, EGFR expression or ethnicity. Overall survival data will be presented. Quality of life (FACT-L questionnaire) was similar in both arms. Erlotinib significantly extended time to pain (HR 0.61; p=0.008) and time to analgesic use (HR 0.66; p=0.0199). Rash and diarrhoea were the most common treatment-related toxicities (TRTs); most cases were grade 1/2. Serious TRTs occurred in 10 pts (2.3%) in the erlotinib arm and one (0.2%) in the placebo arm, and 14 pts withdrew from the study due to a TRT (12 of whom received erlotinib).

Conclusions: Erlotinib is effective in significantly prolonging PFS as maintenance therapy following first-line CT. This approach allows us to maintain and improve the benefits of first-line therapy in advanced NSCLC without negatively impacting quality of life.

9159 POSTER
Influence of aromatase and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer

I. Kritikou¹, E. Giannopoulou¹, A.K. Koutras¹, H.P. Kalofonos¹. ¹University of Patras, Department of Medicine, Patras - Rio, Greece

Background: Estrogen and epidermal growth factor receptor (EGFR) pathways are important in the progression of non-small cell lung cancer (NSCLC). Aromatase is an enzyme complex that catalyses the final step in estrogen synthesis and is present in several tissues, including the lung. Deregulation of EGFR signaling may induce cell proliferation and metastasis. The aim of this study is to investigate whether the dual inhibition of aromatase and EGFR may improve the antitumor effect of each target alone.

Material and Methods: In the current study we used exemestane, an irreversible steroidal aromatase inactivator, and erlotinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor. *In vitro* experiments were performed using H23 and A549, two NSCLC cell lines with low and high levels of aromatase, respectively. Cell proliferation was measured by MTT assay. Zymography was used to detect metalloproteinase (MMP) levels and boyden chamber assay was used to determine cell migration. Immunofluorescence assay was performed to detect EGFR protein location.

Results: Exemestane and erlotinib inhibited H23 and A549 cell proliferation either alone or in combination, 48h after their application. However, the combination of exemestane and erlotinib had a synergistic effect on H23

cell proliferation. Additionally, exemestane decreased MMP-2 and MMP-9 levels in H23 cells while erlotinib did not affect the MMPs levels. The combination of both agents caused the same result as exemestane alone. The effect in cell migration was in line with the results in MMP levels. No change was found in MMP levels or cell migration in A549 cells. Moreover, we found that exemestane altered the location of EGFR protein in H23 cells without affecting EGFR protein location in A549 cells.

Conclusions: Although each agent alone exerted an antitumor effect on the proliferation of both cell lines, the combination had a synergistic effect in H23 cells. The sensitivity of cells with low levels of aromatase in the combination of exemestane and erlotinib might have an additive effect of exemestane on EGFR protein levels. Erlotinib did not enhance the effect of exemestane on MMPs secretion and migration in the same cells.

9160 POSTER
Molecular and clinical biomarkers of outcome with cetuximab: Data from the phase III FLEX study in non-small cell lung cancer (NSCLC)

K. O'Byrne¹, J. Rodrigues Pereira², J. von Pawel³, A. Szczesna⁴, C. Weller⁵, C. Barrios⁶, U. Gatzemeier⁷, I. Celik⁸, C. Stroh⁹, R. Pirker⁹, ¹St James's Hospital, Medical Oncology, Dublin, Ireland; ²Arnaldo Vieira de Carvalho Cancer Institute, Onco-Pneumology, São Paulo, Brazil; ³Asklepios Fachkliniken Muenchen-Gauting, Zentrum fuer Onkologie, Gauting, Germany; ⁴Mazowieckie Centrum Leczenia Chorob Pluc i Gruzylicy, Oddzial III Chorob Pluc, Otwock, Poland; ⁵Albert-Ludwigs-Universitaet Freiburg, Dept. of Hematology/Oncology, Freiburg, Germany; ⁶Hospital Sao Lucas PUCRS, Oncology, Porto Alegre, Brazil; ⁷Hospital Grosshansdorf, Department of Thoracic Oncology, Hamburg, Germany; ⁸Merck KGaA, Global Clinical Development Unit Oncology, Darmstadt, Germany; ⁹Medical University of Vienna, Division of Oncology Department of Internal Medicine I, Vienna, Austria

Background: The phase III FLEX study showed that adding cetuximab to a standard 1st-line platinum-based chemotherapy (CT) increases overall survival time (OS) compared to CT alone in patients (pts) with advanced NSCLC. This analysis investigated the potential of molecular and clinical markers to predict cetuximab efficacy.

Materials and Methods: KRAS mutations (codons 12/13) and EGFR kinase domain mutations (KDMs) were detected in genomic DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue using an LNA-mediated qPCR clamping assay and a mutation-specific real-time PCR assay, respectively. EGFR gene copy number status was determined by FISH, and PTEN expression by IHC. OS was estimated by the Kaplan-Meier method. All pts treated with CT + cetuximab and alive at 21 days were included in an analysis assessing the association between 1st-cycle rash (developing <21 days from treatment initiation) and OS.

Results: Of 395 pts for whom KRAS mutation status was evaluable, 75 (19%) had KRAS mutant (mt) tumors. No significant differences in OS were observed between pts with KRAS wild-type (wt) or mt tumors in either treatment arm. Of 293 pts for whom EGFR mutation status was evaluable, 49 (17%) had tumors with EGFR KDMs. OS was longer in pts with EGFR mt tumors compared with wt tumors in both treatment arms, indicating that EGFR KDMs are prognostic rather than predictive biomarkers for cetuximab in NSCLC. Of 279 pts for whom EGFR gene copy number status was evaluable, 102 (37%) had FISH+ tumors. No significant differences in OS were detected between pts with FISH+ or FISH- tumors in either treatment arm. Of 303 pts for whom PTEN expression was evaluable, 196 (65%) had PTEN-expressing tumors. OS was higher (but not significantly) in pts with PTEN-expressing tumors in both treatment arms, indicating potential prognostic rather than predictive value. Of 518 pts included in the landmark analysis (CT + cetuximab arm), 280 (56%) developed 1st-cycle rash (grade 1–3). Median OS was significantly longer for pts who developed 1st-cycle rash (15.0 mo) than those who did not (8.8 mo).

Conclusions: Adding cetuximab to a standard 1st-line platinum-based CT significantly increases OS. The biomarker analysis suggests that KRAS and EGFR mutations, EGFR gene copy number status, and PTEN expression are not predictive for outcome with cetuximab when added to CT. However, 1st-cycle rash is associated with improved outcome for pts receiving cetuximab added to CT.

ANEXO III. Comunicación al congreso: “Joint ECCO 15 – 34th ESMO Multidisciplinary Congress”. Berlín. 20-24 de septiembre de 2009.

Proffered Paper sessions

13

22LBA LATE BREAKING ABSTRACT

Overall survival analyses from the SATURN phase III placebo-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)

E. Cappuzzo¹, B. Coudert², R. Wierzbicki³, K. Park⁴, F. Custers⁵, G.A. Curbera⁶, G. Giaccone⁷, W. Hilbe⁸, G. Klingelschmitt⁹, T.E. Ciuleanu¹⁰, ¹ Istituto Clinico Humanitas, Oncology, Rozzano Milano, Italy; ² Centre George-François Leclerc, Medical oncology, Dijon, France; ³ RS McLaughlin Durham Regional Cancer Centre, Oncology, Oshawa, Canada; ⁴ Samsung Medical Centre, Oncology, Seoul, South Korea; ⁵ Atrium Medisch Centrum, Oncology, Heerlen, The Netherlands; ⁶ Medical Oncology Service Hospital Juan Canalejo, Oncology, La Coruña, Spain; ⁷ National Institutes of Health, Oncology, Bethesda, USA; ⁸ University Hospital, Oncology, Innsbruck, Austria; ⁹ E. Hoffmann-La Roche Ltd, Statistics, Basel, Switzerland; ¹⁰ Institute of Oncology Ion Chiriacu, Oncology, Cluj-Napoca, Romania

Background: Erlotinib is an established option for 2nd-line treatment of patients (pts) with advanced NSCLC. A substantial proportion of pts do not, however, receive 2nd-line therapy, possibly because of worsening overall condition. In the phase III, randomised, placebo-controlled SATURN study (BO18192; Roche), erlotinib was evaluated as 1st-line maintenance therapy in pts whose disease had not progressed after 1st-line chemotherapy.

Materials and Methods: Pts without progressive disease or residual toxicity following 4 cycles of 1st-line platinum-doublet chemotherapy were randomised to erlotinib 150 mg/day or placebo until progression or unacceptable toxicity. Co-primary endpoints were PFS in all pts and in pts with EGFR IHC+ tumours. OS was a secondary endpoint, and was measured from the time of randomisation. Tumour sampling was mandatory, with pre-planned biomarker analyses performed.

Results: 889 pts were randomised to maintenance therapy (erlotinib n=438; placebo n=451). Baseline characteristics were well balanced between arms. A diverse range of post-study therapies was received by 71% pts in the erlotinib group and 72% in the placebo group; the use of specific therapies was similar between arms, except for subsequent EGFR TKIs (11% and 21% pts in the erlotinib and placebo groups, respectively). The co-primary endpoints were met: HR for PFS: 0.71 in all pts, 0.69 in EGFR IHC+ (both p<0.0001). Erlotinib produced a significant OS benefit (HR 0.81; p=0.0088) in the ITT population, with a larger benefit obtained in the adenocarcinoma subgroup (HR 0.77). As observed for PFS, an OS benefit was obtained in both EGFR wild-type and EGFR mutation+ groups (see table); median OS has not been reached in the mutation+ group, and there was a high-degree of cross-over to 2nd-line EGFR TKI in the placebo arm of this group.

Conclusions: Erlotinib significantly prolongs both PFS and OS in the overall population when used as 1st-line maintenance therapy. The OS benefit was obtained against a background of high use of diverse subsequent therapies, and was particularly large in patients with adenocarcinoma histology. Furthermore, the OS benefit was not driven by the EGFR mutation-positive subgroup, with a significant improvement in OS observed in the EGFR wild-type group.

Group	n	HR for OS
All patients	889	0.81
Adenocarcinoma	403	0.77
Squamous-cell carcinoma	360	0.86
EGFR mutation+	49	0.83
EGFR wild-type	388	0.77

Melanoma and skin cancer

Wednesday 22 September 2009, 14:45–17:00

23LBA LATE BREAKING ABSTRACT

BEAM: A randomized phase II study evaluating the activity of BEvacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated Advanced Melanoma

S.J. O'Day¹, K.B. Kim², J.A. Sosman³, A.C. Peterson⁴, S. Feng⁵, D.R. Minor⁶, J.P. Fruehau⁷, G.P. Linette⁸, S.N. Markovic⁹, W.E. Carson¹⁰, ¹ The Angeles Clinic and Research Institute, Medicine, Santa Monica, USA; ² The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Medicine, Houston, USA; ³ Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Medicine, Nashville, USA; ⁴ Genentech, BioOncology, S. San Francisco, USA; ⁵ Genentech, BioStatistics, S. San Francisco, USA; ⁶ California Pacific Medical Center, Medicine, San Francisco, USA; ⁷ Chao Family Comprehensive Cancer Center, Medicine, Irvine, USA; ⁸ Washington University, Medicine, St. Louis, USA; ⁹ Mayo Clinic, Medicine, Rochester, USA; ¹⁰ The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Surgery, Columbus, USA

Background: Malignant melanoma (MM) is a highly vascular tumor and expression of VEGF has been associated with a worse overall prognosis. Bevacizumab (B) prevents the interaction of VEGF with its receptors and neutralizes its biological activity. The combination of carboplatin (C) and paclitaxel (P) has demonstrated activity in MM. As in other cancers, B may enhance the efficacy of this chemotherapy in MM.

Materials and Methods: AVF4096g is a phase II randomized, placebo-controlled Genentech sponsored study designed to estimate the clinical benefit and characterize the safety of B when added to CP in subjects with stage IV, treatment naïve MM. Randomization was 2:1 (CPB:CP) and stratified on ECOG PS (0,1) and disease stage (M1a,b, M1c). C (AUC = 5, maximum of 10 cycles), P (175 mg/m²) and B (15 mg/kg) were administered IV on Day 1 every 3 weeks. Evaluations for RECIST response were performed every 2 cycles. Progression free survival (PFS) was the primary endpoint, secondary endpoints included overall survival (OS), response rates (RR) and safety.

Results: 214 subjects were randomized from 2/07–8/08. Baseline characteristics were well balanced between treatment groups, 73% of subjects had M1c disease, 54% of M1c subjects had abnormal LDH levels. Median follow up at the time of analysis was approximately 13mos for each arm. There was a trending benefit in PFS with the addition of B (median 5.6 vs 4.2 mos, HR 0.78 with 95% CI 0.56–1.09, p=0.14). A statistically significant improvement in OS was observed with CPB vs CP, with median of 12.3 vs 8.6 months, HR 0.67 (95% CI 0.48, 0.98), and p=0.04. RR were also higher in the CPB arm (25.5% vs 16.4%, p=0.16). Grade 3–5 AEs occurring with 2% or more increase incidence over CP included febrile neutropenia, neutropenia, peripheral neuropathy, pulmonary embolism, hypertension, anorexia and musculoskeletal pain.

Conclusions: This is the first randomized placebo controlled trial in metastatic melanoma to demonstrate a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS. Similar trending benefits were seen in PFS and RR. The majority of subjects had M1c disease. The combination of CPB was well tolerated; no new safety events were observed and B-related safety events were in line with observations from other disease-based clinical studies using similar chemotherapy.

24LBA LATE BREAKING ABSTRACT

Temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma. A multicenter phase II trial (SAKK 50/07)

R. Von Moos¹, B. Seifert², A. Ochsenbein³, R. Cathomas⁴, M. Schläppli⁵, S. Gillissen⁶, J.C. Schuler⁷, O. Michielin⁸, S. Goldinger⁹, R. Dummer¹⁰, ¹ Kantonsspital Graubünden, Medical Oncology, Chur, Switzerland; ² University Hospital Basel, Medical Oncology, Basel, Switzerland; ³ University Hospital Bern, Medical Oncology, Bern, Switzerland; ⁴ Kantonsspital St. Gallen, Medical Oncology/Hematology, St. Gallen, Switzerland; ⁵ Swiss Group for clinical cancer research (SAKK), Headquarter, Bern, Switzerland; ⁶ Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Medical Oncology, Lausanne, Switzerland; ⁷ University Hospital Zürich, Department of Dermatology, Zürich, Switzerland

Background: Single agent DTIC is the standard therapy for metastatic melanoma (MM) with response rates of 5–20%. Temozolomide (Tem) as an oral drug has shown equal efficacy in phase III trials. Preclinical models have shown an inhibitory effect for bevacizumab (Bev) on the proliferation of melanoma cells as well as on sprouting endothelial cells. Therefore, a therapeutic approach that combines angiogenesis inhibitors with cytotoxic agents may provide clinical benefit in MM.