

"Tobias Healing the Blindness of His Father". Jacques Blanchard.



Cáncer de pulmón de células no pequeñas: tratamiento neoadyuvante

Luis Más López¹

RESUMEN

El cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. En este artículo se discute el rol de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de esta neoplasia.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the main causes of death due to cancer worldwide. This article discusses the role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of this neoplasia.

¹ Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con cifras que describen de más de 1.1 millón de muertes por año¹. En EEUU, esta neoplasia es la primera causa de muerte. Se han reportado 219,440 casos nuevos (116,090 en varones y 103,350 en mujeres) y 159,390 muertes (88,900 varones y 70,490 mujeres) en el año 2009.

En el Perú, de acuerdo al Registro del Cáncer de Lima Metropolitana (1994-1997), el cáncer de pulmón ocupa el tercer lugar de incidencia de cáncer en varones y el quinto lugar en mujeres, con una tasa de incidencia cruda en varones de 11.24 x 100,000 habitantes y en mujeres de 6.74 x 100,000 habitantes. Los datos del Registro del Cáncer Poblacional de Trujillo (1996-2002), muestran una tasa de incidencia de 3.3 casos x 100,000 en varones y 2.90 x 100,000 en mujeres. Según el Registro de Cáncer de Arequipa (2002-2003), la tasa de incidencia en ambos sexos es de 6.90 x 100,000 habitantes.

La cirugía es el tratamiento de elección para el cáncer de pulmón en estadios tempranos, la supervivencia a los cinco años de los pacientes operados que no reciben tratamiento complementario varía desde el 67% al 23% (para pacientes con estadio clínico IA y IIIA, respectivamente)¹. Las recurrencias se presentan principalmente en sitios extratorácicos, por lo que el objetivo del tratamiento adyuvante es erradicar la en-

fermedad micrometastásica. El tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas puede resumirse en el contexto de los estudios previos a la publicación de los resultados del grupo cooperativo IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group), que marca el inicio de la era del tratamiento adyuvante en el cáncer de pulmón resecaado quirúrgicamente.

INICIOS DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN NSCLC

En el año 1991, un consenso internacional recomendó que la quimioterapia postoperatoria para el NSCLC no había demostrado beneficios y debería ser considerada experimental. Se analizaron 50 estudios clínicos de los 30 años previos que reclutaron un total de 10,000 pacientes. Sin embargo, estos estudios eran con poco número de pacientes, de diseño inadecuado y esquemas que contenían drogas con poca o nula actividad en cáncer de pulmón¹⁰.

En 1995 se publicó un meta-análisis realizado por el Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (NSCLCCG) que evaluó el rol de la quimioterapia en NSCLC. Catorce estudios con un total de 4,357 pacientes

Tabla 1. Patrones de recurrencia luego de cirugía para cáncer de pulmón

Autor	Estadio clínico	N° pacientes	Patron de recurrencia %	
			Loco-regional	Distancia
Feld <i>et al.</i>	T1 N0	162	9	17
	T2 N0	196	11	30
	T1 N1	32	9	22
Martini <i>et al.</i>	T1-2 N1 (epid)	93	16	31
	T1-1 N1 (adeno)	114	8	54
	T2-3 N2 (Epid)	46	13	52
	T2-3 N2 (adeno)	103	17	61
Pairolero <i>et al.</i>	T1 N0	170	6	15
	T2 N0	158	6	23
	T1 N1	18	28	39
Thomas <i>et al.</i>	T1 N0 (epid)	226	5	7
	T1 N0 (No epid)	346	9	17

evalúan el rol de la quimioterapia luego de la cirugía. Cinco estudios con 2,145 pacientes evalúan esquemas que contienen agentes alquilantes, estos pacientes presentaron una menor supervivencia hazard ratio HR a los 5 años, 1.15; intervalo de confianza del 95% [CI], 1.04–1.27; $P = 0.05$). Ocho estudios con un total de 1,394 pacientes usaron regímenes basados en platino y se demostró un 5% de mejora en la supervivencia en los pacientes que recibieron quimioterapia (HR, 0.87; 95% CI, 0.74–1.02; $P = 0.08$), pero sin significancia estadística; aunque estos estudios no brindaron suficiente evidencia para la práctica clínica diaria permitieron el interés en el desarrollo de modalidades de tratamiento con quimioterapia adyuvante del NSCLC operado¹¹.

lizada de acuerdo al criterio del médico tratante. Con un seguimiento de 34.6 meses, el Riesgo Relativo fue de 1.02 (95% CI, 0.77–1.35; $P = 0.90$), este estudio no tenía poder estadístico para demostrar beneficio de la adición de quimioterapia¹³.

Adjuvant Lung Project Italy (ALPI)

En este estudio, pacientes portadores de NSCLC EC I, II o IIIA operados fueron randomizados para recibir o tres ciclos de quimioterapia (mitomicina, vindesina y cisplatino) u observación. La radioterapia postoperatoria (PORT) fue utilizada de acuerdo al criterio del médico tratante. Con un seguimiento de 64.5 meses no se demostró diferencia estadística significativa entre los grupos de pacientes asignados a quimioterapia con el grupo de observación; con un RR para la supervivencia global de 0.96 (95% CI, 0.81–1.13; $P = 0.589$), y un RR para la Supervivencia Libre de Progresión de 0.89 (95% CI, 0.76–1.03; $P = 0.128$). El 43% de los pacientes recibieron tratamiento con PORT¹⁴.

ESTUDIOS PREVIOS AL IALT

North American Intergroup Trial INT0115 (ECOG 3590)

Es el único estudio que incluyó tratamiento con radioterapia postoperatoria en todos los pacientes, el diseño incluía cuatro ciclos de quimioterapia con cisplatino y etopósido en forma concurrente con la radioterapia torácica en pacientes con NSCLC operado con EC II y III¹². Se enrolaron 488 pacientes con una mediana de seguimiento de 44 meses, no se obtuvo diferencia significativa en la mediana de la supervivencia entre el grupo que recibió radioterapia torácica (39 meses; 95% CI, 30–52 meses) con el grupo que recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente (38 meses; 95% CI, 31–42 meses; $P = 0.56$). No se pudo demostrar disminución del riesgo de recurrencia entre el grupo de radioterapia sola y el grupo de quimioterapia y radioterapia concurrente (Riesgo Relativo de 0.98; 95% CI, 0.77–1.25); este estudio no ha sido incluido en el Meta-análisis del Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)⁵.

Big Lung Trial (BLT)

El Big Lung Trial (BLT) evalúa el rol de la quimioterapia basada en cisplatino en varias subpoblaciones de NSCLC. Pacientes con NSCLC EC I a III tratados con cirugía fueron randomizados para recibir quimioterapia u observación con esquemas basados en Platino: Cisplatino/Vindesine, Cisplatino/Ifosfamida/Mitomicina, Cisplatino/Vinblastina/Mitomicina o Vinorelbine/Cisplatino. La radioterapia postoperatoria (PORT) fue uti-

ESTUDIO IALT

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)

Luego del meta-análisis de 1995 del grupo NSCLCCG, el estudio IALT fue la primera prueba clínica que mostró evidencia del beneficio en supervivencia de los pacientes con NSCLC operados que recibían quimioterapia adyuvante. 1,867 pacientes operados adecuadamente en estadios clínicos I, II, o III fueron randomizados a observación o cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino (Cisplatino con Vindesine, Vinorelbine o Etoposido). La elección del esquema de tratamiento y la indicación de PORT fue a discreción de cada centro participante. Un promedio de 50 % de los pacientes recibieron la combinación de Cisplatino/Etopósido y PORT fue planificada en 31% de los pacientes, con un seguimiento medio de 56 meses se obtuvo una mejoría de la supervivencia en el grupo asignado a quimioterapia comparado al grupo de observación RR, 0.86; 95% CI, 0.76–0.98; $P < 0.03$. Este beneficio se traslada en una ventaja absoluta de 4% a los cinco años. Este trabajo no cambió los patrones de tratamiento de pacientes operados por cáncer pulmonar, pero permitió una investigación intensa del valor de la quimioterapia adyuvante en cáncer pulmonar operado². Este estudio fue actualizado en el congreso de 2008 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), con una mediana de segui-

miento de 7 años, el RR para supervivencia global de los pacientes asignados a quimioterapia u observación fue de 0.91 (95% CI, 0.81–1.02; $P = 0.10$), la supervivencia libre de progresión fue 0.88 (95% CI, 0.78–0.98; $P = 0.02$). el beneficio de supervivencia global fue perdido durante el seguimiento en el tiempo¹⁵.

ESTUDIOS POST IALT

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) JBR.10

En este estudio, 482 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas EC IB o II completamente reseca-dos fueron randomizados a cuatro ciclos quimioterapia con el esquema Cisplatino/Vinorelbine u observación, no se permitió radioterapia postoperatoria. El Riesgo Relativo para supervivencia global fue RR, 0.69 (95% CI, 0.52–0.91; $P = 0.0009$, luego del ajuste de un análisis intermedio $P = 0.04$). El Riesgo Relativo para supervivencia libre de recurrencia fue RR 0.60 (95% CI, 0.45–0.79; $P < 0.001$), fue mejor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia comparado al grupo de observación⁴.

El análisis de subgrupos mostró que los pacientes con estadio clínico IB tratados con quimioterapia post-operatoria no obtenían beneficio en supervivencia comparado al grupo que solo recibió observación ($P = 0.79$). Una evaluación retrospectiva para evaluar el impacto de la edad en la supervivencia demostró que los pacientes mayores de 65 años de edad obtuvieron beneficio con quimioterapia (RR: 0.61; 95% CI, 0.38–0.98), un beneficio similar visto en toda la población de pacientes¹⁶.

Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)

ANITA es un estudio internacional donde se incluyeron 840 pacientes con NSCLC en estadios clínicos IB–IIIA operados de 101 centros en 14 países a recibir quimioterapia cuatro ciclos de cisplatino - vinorelbine postoperatoria comparado con solo observación. Luego de un periodo de seguimiento de 76 meses el riesgo relativo de muerte fue disminuido en una manera significativa en los pacientes que recibieron tratamiento comparado a los asignados a observación (RR = 0.80; 95% CI, 0.66–0.96; $P = 0.017$), esto se traduce en un 8.6% de beneficio absoluto a los 5 años el cual persiste en un seguimiento de 7 años 8.4%. Los riesgos relativos de cada

estadio clínico fueron: EC IB: RR, 1.10; 95% CI, 0.76–1.57. EC II: HR, 0.70; 95% CI, 0.49–1.03. EC IIIA: RR, 0.69; 95% CI, 0.52–0.90. este estudio confirmó el beneficio de la quimioterapia adyuvante³.

En este estudio el 33% de los pacientes en el grupo de observación y el 22% de los pacientes en el grupo de tratamiento activo recibieron tratamiento con radioterapia post operatoria, un análisis no planificado del subgrupo de pacientes que recibió radioterapia postoperatoria mostró que los pacientes con N2 se benefician de la adición de radioterapia a la quimioterapia, aunque el subgrupo de pacientes con N1 no se beneficiaron de la adición de radioterapia. Adicionalmente los pacientes del grupo de observación con enfermedad ganglionar N1 y N2 se beneficiaron de la radioterapia postoperatoria.

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633 Trial

Este estudio enroló 344 pacientes con NSCLC estadio clínico IB a recibir quimioterapia con cuatro cursos de carboplatino-paclitaxel u observación. Los pacientes no recibieron radioterapia postoperatoria. El estudio fue cerrado tempranamente cuando un análisis intermedio mostro un beneficio absoluto del 12% de ventaja en la supervivencia del 71% contra el 59% en el grupo de tratamiento con quimioterapia comparado con el grupo en observación, el análisis a los cuatro años mostró un RR, 0.62 (95% CI, 0.41–0.95; $P = 0.028$)¹⁷. En la reunión del ASCO del 2006, los resultados del CALGB 9633 fueron actualizados con un seguimiento promedio de 57 meses, se observó que se perdía el beneficio en la supervivencia¹⁸. Cuando se realizó un seguimiento de más tiempo, la supervivencia no fue diferente en ambos grupos (RR = 0.80; 95% CI, 0.60–1.07; $P = 0.10$. la publicación final con un seguimiento de 74 meses encontró un RR: 0.83, 90% CI 0.64–1.08; $P = 0.12$)⁴⁶. En un análisis no planificado, los pacientes con tumores mayores de 4 cm. tuvieron un beneficio de mejora de supervivencia (RR: 0.69; 95% CI, 0.48–0.99; $P = 0.043$).

Meta-análisis: LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation)

El meta-análisis LACE fue desarrollado con la finalidad de poder identificar las opciones de tratamiento con mayor beneficio. Datos individuales de 4.584 pacientes que participaron en cinco estudios fueron analizados (BLT, ALPI, IALT, JBR.10, ANITA). Con un seguimiento medio de 5.2 años, el RR de muerte fue 0.89 (95% CI, 0.82–0.96; $P = 0.005$), que corresponde a un beneficio

absoluto a los cinco años de 5.4% para el grupo que recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante.

El beneficio de tratamiento varía según el estadio clínico de la enfermedad. RR de muerte para EC IA = 1.40 (95% CI, 0.95–2.06), EC IB = 0.93 (95% CI, 0.78–1.10), EC II = 0.83 (95% CI, 0.73–0.95), EC III = 0.83 (95% CI, 0.72–0.94). El beneficio del tratamiento no se afecta por la segunda droga que acompaña al platino (vinorelbine, etoposido, vinca-alcaloides). El RR con vinorelbine: 0.8 (95% CI, 0.70–0.91), con etoposido o vinca alcaloides 0.92 (95% CI, 0.80–1.07), Otras drogas: 0.97 (95% CI, 0.84–1.13).

El estado de actividad fue asociado con un mayor beneficio, los pacientes con estado de actividad ECOG 2 tuvieron un deterioro de la supervivencia con tratamiento adyuvante. En este estudio el efecto de la quimioterapia no fue alterado por edad, sexo, radioterapia o dosis de cisplatino, histología o tipo de cirugía⁵.

Estudios de tratamiento adyuvante basados en Uracil/Tegafur

Uracil/tegafur (UFT) ha sido evaluado en el tratamiento adyuvante de NSCLC en el Japón. Un meta-análisis de seis estudios clínicos randomizados que compara tratamiento adyuvante con UFT a la cirugía, Datos de 2,003 que participaron en estos estudios fueron evaluados. La supervivencia a los 5 y 7 años fue mayor en el grupo de UFT comparado con cirugía sola. RR: 0.74 (95% CI, 0.61–0.88; P = 0.001). No se han realizado estudios de UFT fuera de Japón²⁴.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Existe un constante debate del valor de la radioterapia postoperatoria en los pacientes con NSCLC operado. Estas controversias tienen su respaldo en el resultado negativo de la radioterapia como tratamiento complementario a la cirugía del resultado del meta-análisis publicado en 1995, se mostró en este estudio un efecto adverso que era evidente mayormente en los pacientes con N0 y N1²⁶ sin observarse el efecto adverso en los pacientes con N2.

Un análisis de la base de datos Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Lally y colaboradores no encontraron beneficio en el uso de PORT, este análisis mostró deterioro en la supervivencia de los pacientes tratados con PORT cuando el compromiso

ganglionar era N0 – N1, sin embargo, en los pacientes N2 se demostró beneficio de la supervivencia global²⁷. En un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo con pacientes con enfermedad N2, se observó una mejora en el control local de la enfermedad, así como en la supervivencia global a los cuatro años en pacientes que recibieron PORT²⁸.

En un análisis no planificado del estudio ANITA de los pacientes con enfermedad N2 que recibieron PORT, se observó un beneficio en la supervivencia en los pacientes con N0 y N1 que no recibieron quimioterapia y recibieron PORT³. Un análisis reciente de pacientes enrolados en el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3590, mostró que el riesgo de muerte con enfermedad intercurrente en los pacientes con NSCLC resecaados con Estadios Clínicos II o IIIA, no se incrementó con el uso de PORT o asociado a quimioterapia²⁹.

Otro estudio de pacientes con NSCLC operado que recibieron PORT no mostró incremento en el riesgo de enfermedad intercurrente asociado a la radioterapia³⁰. Estos datos sugieren que se debe realizar una cuidadosa evaluación individual del paciente para definir el uso de PORT. El estudio clínico Lung Adjuvant Radiation Trial (LungART) es un estudio Fase III que se encuentra en fase de reclutamiento que revelará el valor de la radioterapia post-operatoria en pacientes con enfermedad N2.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Un factor pronóstico es una característica basal del paciente o del tumor que brinda información del resultado independiente del tratamiento que se indique al paciente. Un factor predictivo es una característica del tumor o del paciente que nos brinda información del resultado de un tratamiento específico. Es preciso definir adicionalmente que un biomarcador puede ser pronóstico y predictivo en forma simultánea, en la actualidad existe un interés creciente en el área de identificar biomarcadores pronóstico y predictivos con la finalidad de poder individualizar los tratamientos.

En el contexto del tratamiento adyuvante de los pacientes portadores de NSCLC operado se han realizado evaluaciones retrospectivas de estos biomarcadores los cuales detallaremos a continuación.

Excision repair cross-complementation Group 1

Los pacientes que participaron en el IALT fueron evaluados en forma retrospectiva usando pruebas de Inmunohistoquímica para la expresión de la proteína ERCC-1 (excision repair cross-complementation Group 1). Se evaluaron 761 muestras tumorales, 335 (44 %) fueron positivas y 426 (56%) negativas. La quimioterapia adyuvante basada en platino prolongó la supervivencia en los pacientes con ERCC1 negativos (RR=0.65, IC 95% 0.50-0.86) pero no en los casos ERCC1 positivos (RR: 1.14; 95% CI: 0.84-1.55). En los pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante los pacientes con tumores ERCC1 – positivos tuvieron una mejor supervivencia que los pacientes con tumores ERCC1 – negativo (RR: 0.66; 95% CI: 0.49-0.90)³¹.

Beta Tubulina-III β

Las tubulinas constituyen un grupo de proteínas que son vitales para la estructura de la célula, movimiento, mitosis y metabolismo. La alta expresión de β TubIII en NSCLC avanzado se correlaciona con menor tasa de respuestas y menor supervivencia cuando reciben tratamiento con agentes anti-microtúbulos.

Winton *et al.* publicó los resultados del estudio JBR10, donde muestras tumorales de 265 de los 482 pacientes incluidos fueron evaluados para la expresión de β TubIII por inmunohistoquímica. La alta expresión de β TubIII fue asociada con una pobre supervivencia libre de recurrencia (RR: 1.52; 95% CI: 1.05-2.22; P = 0.03), observándose una similar en la supervivencia global RR: 1.39; 95% CI: 0.96-2.01; p = 0.08. Sin embargo, en el grupo de alta expresión de β TubIII (n = 133) los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presentaron una tasa libre de recurrencia más favorable que el grupo control (RR: 0.45; 95% CI: 0.27-0.75; p = 0.002). Similares resultados fueron observados para la supervivencia global (RR: 0.64; 95% CI: 0.39-1.04; p = 0.007). Estos resultados muestran que la quimioterapia adyuvante mejora la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global en los pacientes con alta expresión de beta-tubulina.

Ribonucleotido reductasa RRM1

Bepler y colaboradores demostró que la expresión en los tumores del gen RRM1, que codifica para la subunidad regulatoria de la ribonucleótido reductasa es un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en la combinación Cisplatino/Gemcitabina, lo mismo que la expresión de ERCC-1 es predictivo de respuesta³².

PERFILES MOLECULARES

Los estudios han confirmado el beneficio del tratamiento adyuvante en mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón operado. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con estadios clínicos I tienen un supervivencia de 70%, lo cual indica que existe una subpoblación de pacientes que presentan un peor pronóstico, así como subpoblaciones de pacientes con estadios II y III en donde el beneficio de la quimioterapia adyuvante sería no beneficiosa.

Los perfiles de expresión de mRNA de los tumores resecaados están siendo estudiados usando dos métodos. Las plataformas de microarreglos de alta densidad, que no es clínicamente aplicable por la necesidad de laboratorios altamente especializados y análisis estadísticos complejos. Modelos pronósticos basados en la expresión de un número limitados de genes usando reacción de la cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) tendría mayor utilidad clínica se considera actualmente como el estándar para evaluar las plataformas genéticas por su relativa facilidad de reproducción y relativa simpleza de su metodología.

Existen muchos estudios publicados y ninguno de ellos hasta la actualidad muestra una plataforma que disponible para su aplicación clínica. Los puntos críticos son la reproducibilidad y la validación estadística.

ROL DE LOS NUEVOS AGENTES EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Demostrado el valor de los agentes anti blanco-específico en el tratamiento de NSCLC avanzado, existe un gran interés en de la evaluación de estos agentes en el tratamiento adyuvante.

Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal

El estudio Fase III JBR.19 ha sido diseñado para evaluar el rol de Gefitinib en pacientes con NSCLC opera-

do Estadios Clínicos IB–IIIA. Este estudio fue cerrado tempranamente luego de observarse los resultados negativos del estudio ISEL (Iressa Survival Evaluation in Advanced Lung Cancer)³⁸. El estudio SWOG 0023 (the Southwest Oncology Group trial 0023)³⁹, incluyó pacientes portadores de NSCLC operados EC III-B que fueron randomizados a recibir Gefitinib o placebo por dos años luego de haber completado quimioterapia y radioterapia adyuvante, los resultados fueron negativos y se observó un deterioro de la supervivencia.

El estudio RADIANT (Randomized Double-blind Trial in Adjuvant NSCLC with Tarceva) se encuentra en reclutamiento de pacientes portadores de NSCLC estadios I-B a IIIA, luego de recibir cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino, los pacientes con sobre-expresión del EGFR ya sea por inmunohistoquímica o FISH serán randomizados a recibir erlotinib 150 mg diarios por dos años o placebo.

Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

El estudio fase III ECOG 1505, ha sido diseñado para evaluar el rol de bevacizumab en adyuvancia. Pacientes con NSCLC EC I-B con tumores 4 cm y tumores con EC II y IIIA serán randomizados a recibir cuatro cursos de quimioterapia basada en platino: cisplatino/vinorelbine, cisplatino/docetaxel o cisplatino/gemcitabina con o sin bevacizumab, los pacientes asignados al grupo de tratamiento recibirán en forma concomitante bevacizumab a 15 mg por kilogramo de peso corporal cada tres

semanas en forma concurrente con la quimioterapia, culminado dicho tratamiento los pacientes continuarán con bevacizumab a la misma dosis por espacio de 1 año. Es necesario que los pacientes para ingresar al estudio tengan una adecuada evaluación de los grupos ganglionares mediastinales, Grupo ganglionar 7 en todos los pacientes, Grupo ganglionar 4 en los tumores del lado derecho y grupos ganglionares 5 o 6 en los tumores del lado izquierdo, se piensa reclutar 1500 pacientes.

Vacunas tumorales

El estudio MAGRIT (MAGE-A3 Adjuvant Non–Small Cell Lung Cancer ImmunoTherapy) investiga el rol de la vacuna MAGE-A3 en pacientes operados en Estadios Clínicos IB/II cuyos tumores expresen el antígeno MAGE-A3. Se espera reclutar 2000 pacientes.

CONCLUSIONES

- El tratamiento adyuvante es recomendado en pacientes portadores de NSCLC operado, EC II-III.
- Los beneficios son modestos con una mejora absoluta en la supervivencia de un 5%.
- Deben identificarse biomarcadores para poder personalizar el tratamiento.
- El rol de la radioterapia postoperatoria está por definirse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–1717.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351–360.
3. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage Ib–IIa non-small-cell lung cancer (adjuvant navelbine international trialist association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–727.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incullet R, Vallieres E, *et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–2597.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, *et al.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–3559.
6. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD006157.
7. 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* 2006;1:611–621.
8. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orłowski T, Maiorino A, Hetzel M, Visseren-Grul C, Torri V. 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. [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):399s.
9. The lung cancer study group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377–1381.
10. Holmes EC, Bleehen NM, Le Chevalier T, Ettinger D, Jett JR, Johnson D, Komaki R, Saijo N, Sause W, Trovo M, Van Houtte P, Wulfrank D. Postoperative adjuvant treatments for non-small cell lung cancers: a consensus report. *Lung Cancer* 1991;7:11–13.
11. 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.
12. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, Perry MC, Livingston RB, Johnson DH. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer: Eastern cooperative oncology group. *N Engl J Med* 2000;343:1217–1222.
13. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MK, Rudd RM, Spiro SG. 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.
14. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M. 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.
15. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, Bergman B, Chabowski M, LePechoux C, Kozłowski M, Tarayre M, Pignon JP; IALT Collaborative Group. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):399s.
16. Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB, Johnson DH, Rigas JR, Ding K, Shepherd FA. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: national cancer institute of Canada and intergroup study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25:1553–1561.
17. Strauss GMHJ, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Green MR. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633; abstr 7019. *J Clin Oncol* 2004;22.
18. Strauss GMHJ, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RA, Vokes EE, Green MR. Adjuvant chemotherapy in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): update of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633; abstr 7007. *J Clin Oncol* 2006;24.
19. Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, Pignon J; NSCLC Collaborative Group. Surgery and adjuvant chemotherapy (CT) compared to surgery alone in non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCT); abstr 7552. *J Clin Oncol* 2007;25.
20. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, Cuppone F, Milella M, Sperduti I, Carlini P, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2008;63:50–57.
21. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lafitte JJ, Sculier JP. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005;49:13–23.
22. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852–3859.

23. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:414–419.
24. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, Wada H. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999–5006.
25. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P, *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.
26. PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998;352:257–263.
27. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998–3006.
28. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC, Allen MS, Shaw EG, Marks RS, *et al*. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997;80:1399–1408.
29. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Marks RS, Perry MC, Livingston RB, Johnson DH. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern cooperative oncology group (ECOG) trial e3590. *Lung Cancer* 2005;48:389–397.
30. Machtay M, Lee JH, Shrager JB, Kaiser LR, Glatstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3912–3917.
31. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, *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.
32. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, Simon G. Rrm1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731–4737.
33. Steels E, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lemaitre F, Mascaux C, Meert AP, Vallot F, Lafitte JJ, Sculier JP. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J* 2001;18:705–719.
34. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, Whitehead M, Zhu CQ, Livingston R, Johnson DH, *et al*. Prognostic and predictive importance of p53 and ras for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240–5247.
35. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978–983.
36. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800–808.
37. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J, Kratzke R, Watson MA, Kelley M, Ginsburg GS, *et al*. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:570–580.
38. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, *et al*. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (IRESSA survival evaluation in lung cancer). *Lancet* 2005;366:1527–1537.
39. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, Lau DH, Crowley JJ, Gandara DR. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG s0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450–2456.
40. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–2550.
41. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsch V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Reck M. Randomised, double-blind multicentre phase iii study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (nscl): B017704; abstr Iba7514. *J Clin Oncol* 2007;25.
42. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. 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.
43. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, *et al*. Cancer care Ontario and American society of clinical oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506–5518.
44. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:2345–2425.
45. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIa: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:2435–2655.
46. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, *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.