

# Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón

J. Sánchez de Cos Escuín

Unidad de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

## Introducción

A diferencia de algunos grupos de enfermedades neoplásicas, como las leucemias, los linfomas, los tumores germinales y otros, en la mayoría de los tumores sólidos y especialmente en el cáncer de pulmón, pese a su elevadísima incidencia y a los innumerables ensayos clínicos realizados, no se han obtenido progresos terapéuticos espectaculares. Así, en el carcinoma broncogénico (CB), salvo la pequeña proporción de pacientes diagnosticados en etapas tempranas que son operables y reseccables, la mortalidad a corto plazo es aún muy elevada. Aunque las nuevas pautas de tratamiento combinado con poliquimioterapia (PQT) y radioterapia en el estadio limitado del carcinoma microcítico (CMP) están permitiendo alcanzar tasas de supervivencia cercanas al 50% a los 2 años y alrededor del 25% a los cinco<sup>1,2</sup>, es pequeña la proporción de pacientes con CMP que puede someterse a dichas pautas. Por otro lado, en la estirpe no microcítica (CNMP), y en los estadios IIIA y IIIB también se han registrado avances, con porcentajes de supervivencia del 15-25% a 5 años<sup>3,4</sup>, aunque, al igual que con el CMP, una sustancial mayoría de pacientes no es candidata a tales tratamientos combinados. En caso de metástasis a distancia (estadio IV), las nuevas pautas de PQT pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida, pero la supervivencia prolongada (5 años o más) es excepcional.

En este trabajo se pretende describir las características y los primeros resultados clínicos de una nueva generación de fármacos antineoplásicos con mecanismos de acción más específicos que los de la PQT tradicional.

Desde la obtención de los primeros éxitos de la PQT en el tratamiento del cáncer, los criterios o paradigmas tradicionales empleados para evaluar nuevos agentes antineoplásicos frente a la mayoría de los tumores sólidos han derivado en gran parte de los usados en la leucemia linfocítica aguda, linfomas y tumores trofoblásticos, en los que la premisa básica ha sido la necesidad de erradicar todas las células neoplásicas. Por ello, la estrategia en el desarrollo de fármacos se ha dirigido a maxi-

mizar la citorreducción y a minimizar la aparición de resistencias. Con ello, se obtuvieron fármacos de elevada potencia citotóxica, pero relativamente inespecíficos. Lamentablemente, al extrapolar estos criterios a la mayoría de los tumores sólidos, los mismos agentes han demostrado una utilidad limitada, y sólo muy recientemente se está comenzando a sacar provecho de las diferencias biológicas existentes entre células malignas y normales<sup>5</sup>.

Por otro lado, hoy día se admite que muchos de los rasgos biológicos que caracterizan los tumores que han servido de modelo para el desarrollo de fármacos (leucemias, linfomas, etc.), como su relativa simplicidad genética, su cinética de crecimiento exponencial, su baja tasa de mutaciones y su relativamente escasa propensión a la aparición de resistencias no son compartidos por buena parte de los tumores sólidos más comunes. Éstos suelen presentar una curva de crecimiento gompertziana y una mayor inestabilidad genética que favorece la aparición y el desarrollo de resistencia a fármacos, tanto intrínseca como adquirida<sup>5</sup>. El conocimiento de estos hechos vuelve más evidente la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas.

Durante las últimas 2 décadas, desde el descubrimiento de los primeros oncogenes humanos, han tenido lugar avances extraordinarios en el conocimiento de la biología del cáncer: junto con la identificación, cada vez más detallada y completa, de numerosos oncogenes y genes supresores implicados en la transformación neoplásica y en el crecimiento del tumor ya formado, se están conociendo con mayor profundidad los mecanismos de acción y las vías o rutas metabólicas que, al ser activadas o bloqueadas por la alteración de aquellos genes, transmiten señales que conducen a la proliferación y el desarrollo del tumor.

Por otro lado, junto con la progresiva comprensión de las alteraciones genéticas y moleculares de la célula neoplásica, se ha ido conociendo cada vez mejor la trascendencia que el microambiente tisular desempeña en el desarrollo tumoral, especialmente de los tumores sólidos. Así, desde que Folkman sugirió, en 1971, la necesidad de la formación de nuevos vasos a partir de los esbozos endoteliales preexistentes (angiogénesis), diversos estudios experimentales en modelos animales y en clínica humana han confirmado la importancia de la

Correspondencia: Dr. Julio Sánchez de Cos Escuín.  
Isla de Hierro, 2, 3.º C. 10001 Cáceres.

angiogénesis en el progreso tumoral<sup>6</sup>. Hoy día se conoce una gran cantidad de sustancias, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del que se han descrito diversas isoformas con distinto valor pronóstico en el CNMP<sup>7,8</sup>, o sus receptores (VEGFR), las metaloproteasas (MP), enzimas que degradan la matriz extracelular o sus inhibidores tisulares (IMP), que tienen efectos a menudo contrapuestos e interaccionan entre sí y con otras moléculas, y de cuyo balance final depende el crecimiento, la invasión de estructuras adyacentes y metástasis a distancia<sup>9-11</sup>.

Esta gran acumulación de nuevos conocimientos biológicos ha abierto amplias perspectivas y está permitiendo la identificación de una multitud de nuevos blancos o dianas terapéuticas mucho más específicas de la célula tumoral, de potencial utilidad clínica. Hoy día se dispone ya de numerosos agentes que han recibido denominaciones diversas, como "citostáticos específicos", "sustancias antiproliferativas", "fármacos antineoplásicos de diseño", "antioncoproteínas", "sustancias antiangiogénicas", etc. Aunque, efectivamente, hay una enorme variedad de dianas terapéuticas y mecanismos de acción, se puede señalar también algunos rasgos comunes que comparten la mayoría de estos nuevos fármacos<sup>12</sup> (tabla I):

1. Sus efectos, más que provocar lisis celular, son inhibitorios del crecimiento. Es decir, son más citostáticos que citotóxicos. Aunque algunos de estos nuevos agentes han demostrado capacidad para reducir y casi erradicar tumores voluminosos en estudios preclínicos, lo habitual es que, después de suspender su administración, se observe pronto una nueva proliferación a partir de residuos tumorales. En teoría, la combinación de estos agentes con los citotóxicos tradicionales podría deparar una mayor citorreducción<sup>5</sup>.

2. Al haberse diseñado como dianas ciertas características biologicomoleculares específicamente alteradas en la célula neoplásica, tienen una mayor especificidad que los agentes quimioterápicos tradicionales.

TABLA I  
Características de los nuevos fármacos antineoplásicos

Efecto citostático más que citotóxico
Especificidad frente a las células neoplásicas
Posibilidad de administración por vía oral
Posibilidad de administración asociada con la PQT tradicional
Escasa toxicidad
Requieren nuevos criterios para la valoración de su eficacia

3. La curva dosis-toxicidad tiene una pendiente menos acentuada, por lo que son menos tóxicos, a las dosis efectivas, que las pautas de PQT clásica.

4. Pueden ser administrados de forma crónica, y se emplean en combinación con las pautas de PQT habituales. En principio, más que sustitutorio, su papel parece ser complementario del tratamiento tradicional. La posibilidad de administración oral para muchos de estos fármacos, además de la mayor comodidad, facilita este esquema de tratamiento.

5. Los criterios comunes de respuesta (remisión completa, parcial, etc.) son aquí de menos utilidad que con la PQT clásica. Dado que su efecto parece más citostático que citotóxico, la obtención de una estabilización prolongada de la enfermedad puede acompañarse de alivio de los síntomas, mejoría en la calidad de vida y aumento de la supervivencia, objetivos últimos que se debe perseguir en la clínica.

6. Las indicaciones podrían ser organoespecíficas y, por tanto, más orientadas a los lugares metastásicos que al tipo de tumor primario.

7. La aparición de resistencias, parece, en principio, tener una trascendencia mucho menor.

A continuación, se comenta brevemente algunos de los nuevos grupos de fármacos que han sido examinados en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón, y que se muestran clasificados esquemáticamente en la tabla II.

### Inhibidores de la angiogénesis

Como se ha señalado anteriormente, la angiogénesis tumoral tiene una gran importancia para la progresión del tumor. Es conocido que una lesión preneoplásica específica, llamada displasia angiogénica, es un índice de alto riesgo de desarrollo de CB, y el aumento de la angiogénesis en pacientes con CB se ha asociado con peor pronóstico y mayor crecimiento de las metástasis. Por ello, la inhibición de la angiogénesis es un importante objetivo terapéutico, para el que se han diseñado y ensayado numerosas estrategias<sup>13</sup>. El método más empleado para evaluar el grado de angiogénesis ha sido la cuantificación de microvasos mediante observación histológica, a menudo asociada con técnicas de inmunohistoquímica, como la tinción del endotelio con anticuerpos anti-CD31. También se ha usado la medición del VEGF, o de sus receptores (VEGF-R<sub>1</sub> y VEGF-R<sub>2</sub>) como medida indirecta<sup>6,13,14</sup>.

TABLA II  
Nuevos objetivos terapéuticos y fármacos antineoplásicos ensayados en el carcinoma broncopulmonar

Estrategia terapéutica	Diana específica	Agente terapéutico
Inhibición de la angiogénesis, invasión y metástasis	VEGF MPME	Anticuerpos anti-VEGF Inhibidores de las MPME ("Marimastat", "Prinomastat")
Inhibición de señales de proliferación (en el receptor)	EGFR	Anticuerpos monoclonal anti-HER2 EGFR-T-Kis (ZD1389, OSI774, STI574)
Inhibición de transmisión de señales (intracelulares)	RAS (enzima farnesil-transferasa, FT)	Inhibidores de FT (FTI) (R115777, BMS-214662)
Otros (inhibidores del ciclo celular, sustancias autocrinas)	Ciclinas (CDK), péptido liberador de gastrina (GRP)	Inhibidores de CDK, anticuerpos anti-GRP

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; MPME: metaloproteasas de matriz extracelular; EGFR: receptores de factores de crecimiento epitelial.

*Anticuerpos anti-VEGF*

En pacientes con CNMP avanzado, se efectuó un ensayo aleatorizado fase II en el que se compararon tres brazos: en dos de ellos se emplearon dos dosis (7,5 y 15 mg/kg de peso) de anti-VEGF asociadas desde el comienzo con una pauta común de PQT a base de paclitaxel y carboplatino, y en el tercero se aplicó sólo PQT (la misma pauta), aunque se añadió anti-VEGF en el momento de la progresión<sup>15</sup>. Aunque en todos los brazos se registró una supervivencia más larga de lo habitual en este tipo de pacientes, el grupo con la dosis más elevada de anti-VEGF, aplicada desde el inicio, obtuvo una mayor tasa de respuestas favorables (el 51 frente al 31% y el 25% en los grupos de PQT aislada y de dosis inferior de anti-VEGF, respectivamente) y una supervivencia significativamente mayor (mediana de 17,7 meses frente a 14,6 y 11,6 en los otros grupos). No obstante, dado el diseño del ensayo, que permitía usar el fármaco en estudio a todos los pacientes en algún momento del tratamiento, es difícil inferir la influencia ejercida por esta sustancia en los resultados. Sorprendentemente, entre los dos grupos que recibieron anti-VEGF desde el principio, se observaron 6 casos de hemoptisis grave que resultó fatal en cuatro de ellos. Pese a estos datos positivos, se necesitan nuevos ensayos con un diseño diferente que permita obviar estas incertidumbres en la interpretación de los resultados.

*Inhibidores de las metaloproteasas (IMP)*

Las metaloproteasas de matriz extracelular (MPME), enzimas que contienen metales en su estructura molecular, son los componentes centrales en una de las etapas clave del proceso metastásico: la degradación de la matriz extracelular adyacente a las células tumorales, que posibilita su migración y diseminación. Este proceso proteolítico es complejo y se realiza a través de la acción concertada de numerosas enzimas que actúan mediante sistemas en cascada. Esta amplia familia de sustancias enzimáticas participa normalmente en muchos procesos fisiológicos que implican remodelación tisular, como el desarrollo embrionario, el crecimiento óseo, etc. Se conocen además otras sustancias que son inhibidoras endógenas específicas de las MPME, los IMP, de los que se han descrito cuatro tipos en células humanas<sup>9</sup>, y que pueden inhibir la invasión tumoral en varios sistemas experimentales. En los últimos años se han desarrollado numerosos IMP, activos por vía oral, con el objetivo de enlentecer el crecimiento del tumor más que provocar su lisis<sup>11</sup>.

Recientemente, en el congreso de la ASCO del año 2001, se han comunicado los resultados de dos amplios ensayos aleatorizados en pacientes con cáncer de pulmón: uno de ellos en casos con CMP y otro en CNMP. En ambos se examinó la utilidad de los IMP comparando la combinación de éstos con PQT estándar frente a PQT aislada. El primero, realizado en 555 pacientes con CMP que habían obtenido remisión parcial o completa tras una pauta de PQT de primera línea (incluyendo 283 casos con enfermedad limitada y 272 en fase extendida), comparó la toma de dos cápsulas diarias de "Mari-

mastat", después de finalizada la pauta inicial, hasta un máximo de 2 años, frente a placebo<sup>16</sup>. Si bien no se registraron efectos adversos graves, fue necesario suspender el tratamiento en el 23% de los casos por toxicidad, especialmente musculoesquelética. Los porcentajes de supervivencia global al cabo de uno y 2 años fueron del 38 y el 20%, respectivamente, y no se obtuvieron ventajas significativas de supervivencia en el grupo experimental. En el otro ensayo, de 686 pacientes con CNMP avanzado, se incluyeron cuatro brazos: en uno (grupo control) se dio PQT con paclitaxel y carboplatino asociada a placebo y en los otros tres (grupos experimentales), la misma pauta de PQT asociada a tres dosis diferentes de un IMP oral ("Prinomastat")<sup>17</sup>. Tampoco se apreciaron diferencias entre los grupos: así, las medianas de supervivencia global fueron 10,2 meses en el grupo control, y 9,3, 8,6 y 9,1 meses en los que recibieron el IMP; el porcentaje de supervivencia a un año fue de 29% en el control, y en los grupos experimentales del 30, el 35 y el 40%, sin que tales diferencias alcanzaran significación estadística; igualmente, la tasa de respuestas y los tiempos de supervivencia libre de progresión de la enfermedad o libre de síntomas no fueron diferentes. Al igual que en el otro estudio comentado, se observaron alteraciones musculoesqueléticas, aunque en general poco importantes.

Por tanto, pese a las expectativas suscitadas, los resultados de estos primeros ensayos aleatorizados con el objetivo de evaluar la eficacia de los IMP han sido desalentadores.

*Inhibidores del receptor tirosina-cinasa (T-K) del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*

El EGFR, producto del protooncogén *c-erbB-1/HER*, está presente en la mayoría de los tipos celulares, aunque no en las células hematopoyéticas. La respuesta biológica global a las señales bioquímicas transmitidas por el EGFR son múltiples, e incluyen mitogénesis, apoptosis, aumento de la motilidad celular y de la secreción de proteínas, así como diferenciación y pérdida de la misma. Además de estar implicado en la morfogénesis, la sobreexpresión de EGFR se ha asociado con el proceso de invasión y metástasis en una gran variedad de tumores. En el CNMP, se ha comprobado dicha sobreexpresión en el 40-80% de los casos, especialmente en la estirpe epidermoide, en la que dicho porcentaje es de 57-92%<sup>18-20</sup>.

El EGFR es una compleja glucoproteína de membrana en la que se puede distinguir tres componentes: *a*) un dominio extracelular, al que se unen los posibles ligandos, como el factor de crecimiento epidérmico, EGF u otros similares (factor transformador del crecimiento, TGF- $\alpha$ , etc.); *b*) un segmento transmembrana lipofílico, y *c*) un dominio intracelular de estructura T-K, con un segmento regulatorio carboxiterminal. Tras la unión del ligando al dominio extracelular, se produce una unión o dimerización de dos moléculas del receptor que da lugar a una activación de la T-K, con autofosforilación de la misma, cambios que, a su vez, desencadenan una cascada de respuestas bioquímicas que son transmitidas al

núcleo celular. Según el tipo de unión ligando-receptor y las zonas internas que son fosforiladas, las señales transmitidas pueden diferir, aunque se conoce claramente su implicación en la transducción de señales mitogénicas en las células cancerosas<sup>20,21</sup>. De ahí que se hayan diseñado diversas estrategias para bloquear la activación de esta vía de transmisión de señales. Entre ellas, destacan el desarrollo de anticuerpos monoclonales frente al dominio extracelular, la fabricación de toxinas capaces de unirse al ligando de modo que se impida su unión al receptor y, sobre todo, la producción de pequeñas moléculas capaces de inhibir la T-K intracelular<sup>9,20-22</sup> (fig. 1).

#### *Inhibidores del EGFR-TK (OSI-774 y ZD1839)*

Entre los métodos empleados para inhibir al EGFR, parece especialmente atractiva la síntesis de pequeñas moléculas bloqueadoras de la enzima T-K, ya que su tamaño, mucho menor que el de los anticuerpos monoclonales, facilita su acceso a la célula en tumores voluminosos; además, no inducen formación de anticuerpos y pueden inhibir también a los EGFR mutados y cuya enzima T-K esté constitutivamente activa. Por último, pueden ser administrados por vía oral<sup>22</sup>.

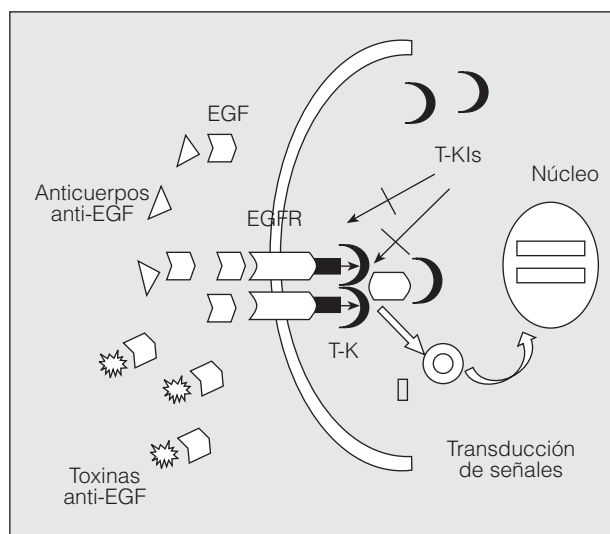
En los últimos 2 años se han comunicado los resultados de ensayos fase I en pacientes con neoplasias diversas, siendo más numerosos los casos con CNMP. Una sustancia, examinada en varios ensayos, ZD1839<sup>23</sup>, se ha usado por vía oral en pautas intermitente<sup>24</sup> y continua<sup>25</sup>. En uno de ellos con pauta intermitente se registraron 15 casos de remisión parcial o estabilización de la enfermedad de duración igual o superior a 4 meses, en una serie de 65 pacientes con CNMP<sup>25</sup>.

Otro inhibidor del EGFR-TK, llamado OSI-774, también ha producido resultados positivos en el CNMP<sup>26</sup>. En un ensayo fase II, que incluía a pacientes con estadios IIIB y IV, y que habían experimentado progresión o recidiva tras tratamiento previo con PQT basada en platino, se obtuvo remisión parcial en el 12,5% y estabilización de la enfermedad en el 34%<sup>27</sup>. Estos porcentajes adquieren especial relevancia al tener en cuenta que la mayoría de los enfermos habían recibido con anterioridad dos o más pautas de PQT.

En general, en estos estudios con escalada de dosis los efectos adversos han sido leves, y uno de los más comunes es la aparición de exantema cutáneo<sup>24-27</sup>.

Aunque algunos de estos ensayos exigían como criterio de inclusión la presencia de sobreexpresión del EGFR en las células tumorales, los análisis posteriores así como los de otros estudios sugieren que las respuestas favorables son independientes del grado de sobreexpresión del receptor<sup>27</sup>.

En la actualidad, se espera con interés los resultados de dos ensayos multicéntricos e internacionales fase III, aleatorizados y doble ciego, controlados con placebo. En uno de ellos, más de 1.000 pacientes con CNMP, sin tratamiento previo con PQT, son tratados con pautas estándar de PQT asociadas a placebo (grupo control) o a ZD1839 con dos diferentes dosis (grupos experimentales). El objetivo primario es demostrar un aumento de la



**Fig. 1. Receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR). Procedimientos para bloquear la señal de proliferación.**

supervivencia global en los pacientes tratados con el fármaco en estudio. En el otro, de diseño parecido, se incluye sólo a pacientes con CNMP que no han respondido a una o dos pautas de PQT previa, y que son aleatorizados para recibir solamente placebo o bien ZD1839 con dos dosis diferentes. En este caso, el objetivo primario es la tasa de respuestas y la mejoría de los síntomas<sup>23</sup>.

Otro fármaco, ya comercializado y usado con éxito en la clínica práctica en el carcinoma de mama, el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal frente a otro receptor muy similar (el HER-2), también está siendo objeto de estudio en pacientes con CNMP, dado que el 20-25% de estos, sobre todo el adenocarcinoma, sobreexpresan ese receptor. Los resultados preliminares de un ensayo fase II con dicho fármaco asociado a PQT (docetaxel o paclitaxel) mostraron una tasa de respuestas global del 26%<sup>28</sup>.

#### *Otros inhibidores T-K (STI571)*

Además del EGFR existen otros receptores y proteínas con componente T-K que son considerados importantes dianas terapéuticas en varias neoplasias. Así, entre los inhibidores de estructuras T-K de indudable eficacia clínica cabe destacar el STI571, que ha demostrado su capacidad para revertir con gran rapidez las anomalías clínicas y hematológicas en la leucemia mieloide crónica (LMC)<sup>29,30</sup>. Muy recientemente, se ha comunicado la obtención de respuestas espectaculares en la LMC (en fase crónica y en etapa de crisis blástica), en leucemia linfocítica aguda con cromosoma Filadelfia y en el sarcoma gastrointestinal de células del estroma<sup>29-32</sup>. Como es sabido, la translocación recíproca que caracteriza la LMC (cromosoma Filadelfia) da lugar a la fusión de dos genes (*BCR* y *ABL*), de modo que el gen resultante (*BCR-ABL*) codificará una proteína con actividad T-K descontrolada. Después de años de investigación, se consiguió elaborar una pequeña molécula,

STI571, anteriormente denominada CGP57148B, capaz de ocupar la región T-K de la proteína BCR-ABL, bloqueando así el acceso de ATP e impidiendo consecuentemente la fosforilación de cualquier sustrato. Los estudios preclínicos iniciales mostraron que el STI571 es muy efectivo para bloquear la actividad cinasa de BCR-ABL, pero también de otros dos receptores T-K, como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el receptor del factor de células madre hematopoyéticas o *stem-cell factor*, llamado c-kit. Este receptor y su ligando, el *stem cell factor* (SCF) son expresados por, al menos, el 70% de los CMP, de modo que la coexpresión de ambos constituye un sistema autocrino, cuyo bloqueo podría tener eficacia terapéutica<sup>33</sup>. A este respecto, un estudio reciente realizado en varias líneas celulares de CMP, cuyo crecimiento fue inhibido por STI571, sugiere la posible utilidad clínica de este fármaco, aplicado después de la PQT, con la finalidad de impedir o atrasar la recidiva<sup>33</sup>.

### Inhibidores de la farnesil transferasa

En las células eucariotas no neoplásicas los genes *Ras* regulan un gran número de procesos fisiológicos. Debido a cambios mutacionales, en el 30% de los tumores humanos las proteínas Ras están permanentemente activadas y transmiten señales proliferativas de forma incontrolada. En el CNMP se han observado tales mutaciones en el 20% de casos<sup>13</sup>.

Una vez sintetizada la proteína Ras, se requiere una serie de modificaciones postranslacionales que faciliten su fijación a la cara interna de la membrana celular. El primero de estos cambios es la adición de una molécula farnesil desde el farnesil difosfato (FDP), proceso que es catalizado por la enzima farnesil transferasa (FT), por lo que la inactivación de esta enzima puede bloquear las señales de proliferación. Hoy se dispone de numerosos compuestos inhibidores de la FT (FTI), que pueden clasificarse en: *a*) análogos de la FDP; *b*) peptidomiméticos, que compiten con una región de la proteína Ras al unirse a la FT; *c*) análogos bisustrato, que poseen características de los dos grupos anteriores, y *d*) compuestos no relacionados estructural ni funcionalmente<sup>11</sup>.

Hasta ahora se han comunicado resultados preliminares de varios ensayos fase I en grupos pequeños de pacientes con neoplasias diversas, entre las que se incluyen con frecuencia casos de CNMP. Los dos agentes más utilizados han sido el R115777 y el BMS-214662 y se han administrado por vía intravenosa y oral, aisladamente o en combinación con PQT<sup>34-41</sup>. Aunque las pautas y dosis han sido diferentes, los efectos adversos más frecuentes han sido de tipo gastrointestinal y medular. En cuanto a la traducción clínica de su potencia citotóxica, si bien se han descrito algunos resultados favorables, como cinco respuestas objetivas en un grupo de 15 pacientes evaluables<sup>41</sup>, todavía son necesarios ensayos más amplios y de otro tipo para conocer su posible utilidad.

Además de las descritas, se conocen muchas otras dianas moleculares para las que se han desarrollado nue-

vos fármacos capaces de inhibirlas, pero la experiencia con ellos es todavía muy escasa o se encuentran aún en fase de desarrollo muy preliminar. Entre ellos cabe citar los anticuerpos monoclonales frente al péptido liberador de gastrina<sup>13</sup>, molécula con actividad autocrina cuya inhibición puede frenar el crecimiento del CMP, los inhibidores "antisentido" de la proteína cinasa C-alfa<sup>42</sup> o los inhibidores de las ciclinas, que son enzimas que controlan las etapas clave del ciclo celular<sup>13</sup>.

Así pues, estamos en el comienzo de una nueva etapa de la terapéutica médica frente al cáncer en la que, como fruto de los avances en la biología molecular de las neoplasias, disponemos de fármacos de diseño más racional, con fundamento fisiopatológico y dirigidos a dianas moleculares precisas y específicas. Algunos de ellos han superado ya con éxito las primeras barreras en el largo camino hasta la clínica práctica. Es de esperar que en los próximos años se hagan los esfuerzos necesarios de colaboración multicéntrica y multiinstitucional para llevar a cabo los numerosos ensayos clínicos, aleatorizados y rigurosamente diseñados que serán el criterio definitivo para decidir sobre su incorporación al arsenal terapéutico de la clínica diaria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
2. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan ThG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2681-91.
3. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase II study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
4. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily carboplatin/etoposide for stage III non small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996;14:1065-70.
5. Rowinsky EK. The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agent. *Drugs* 2000;60(Suppl 1):1-14.
6. Angiogenesis and metastasis growth (written in consultation with Judah Folkman) [editorial]. *Advances in Oncology* 1996;12:2-7.
7. Yuan A, Yu CH-J, Kuo S-H, et al. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival and postoperative relapse in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:441-3.
8. Lund EL, Thorsen CH, Pedersen MWB, Junker N, Kristjansen PEG. Relationship between vessel density and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in small cell lung cancer in vivo and in vitro. *Clin Cancer Res* 2000;6:4287-91.
9. López Otín C. Metaloproteinasas y progresión tumoral. Encuentros en Oncología (Segovia, 25-26 de marzo de 1999). Madrid: Bristol-Myers, S.A., 1999; p. 15-6.
10. Passlick B, Siemel W, Seen-Hibler R, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:3944-8.
11. Birkhofer M. An overview of key compounds from the BMS oncology pipeline: matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 and epothilone analog BMS-187550. Encuentros en Oncología (Segovia, 5-6 de abril de 2001). Madrid: Bristol-Myers, S.A., 2001; p. 33-5.
12. Díaz Rubio E. Oncofarmacogenómica. Nuevos conceptos en los ensayos clínicos. Encuentros en Oncología; 2001, abril 5-6; Segovia.

13. Bunn P. Translation of the biology of lung cancer to targeted therapies. Educational Book. ASCO 2001. 31<sup>st</sup> Annual Meeting; 2001, mayo 12-15; San Francisco; 395, 406.
14. Cortés Funes H. Antiangiogenesis agents. Encuentros en Oncología (Segovia, 5-6 de abril de 2001). Madrid: Bristol-Myers, S.A., 2001; p. 29-32.
15. De Vore KF, Fehrenbacher L, Herbst RS, et al. A randomized phase II trial comparing Rhumab VEGF plus carboplatin and paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV NSCLC. Proc Am. Soc Clin Oncol 2000;19:485.
16. Shepherd FA, Giaccone G, Debruyne C, et al. Randomized double-blind placebo controlled trial of marimastat in patients with small cell lung cancer following response to first line chemotherapy: an NCI-CTG and EORTC study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:4.
17. Smylie M, Mercier R, Aboualfia D, et al. Phase III study of the matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor Prinomastat in patients having advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:307.
18. Kris MG, Laurie SA, Miller VA. Integrating new agents and approaches into chemotherapy regimens for non-small cell lung cancers. Educational Book. ASCO 2000. 30<sup>th</sup> Annual Meeting. 2000, mayo 19-23; Los Angeles; 368, 374.
19. Mendelsohn J. Epidermal growth factor receptor blockade as anticancer therapy. Educational Book. ASCO 2001. 31<sup>st</sup> Annual Meeting. 2001, mayo 12-15; San Francisco; 39-41.
20. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. Drugs 2000;60(Suppl 1):15-23.
21. Baselga J. New therapeutic agents targeting the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2000;18(Suppl):S54-9.
22. Ciardello F. Epidermal growth factor receptor Tyrosine Kinase inhibitors as anticancer agents. Drugs 2000;60(Suppl 1):25-32.
23. Baselga J, Averbuch SD. ZD1839 ("Iressa") as an anticancer agent. Drugs 2000;60(Suppl 1):33-40.
24. Nakagawa K, Yamamoto N, Kudoh S, et al. A phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 in Japanese Patients with solid malignant tumours. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:183.
25. Baselga J, Herbst R, LoRusso P, et al. Continuous administration of ZD1839 (Iressa), a novel oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (Egfr-TKI) in patients with five selected tumor types: Evidence of activity and good tolerability. Proc Am. Soc Clin Oncol 2000;19:177.
26. Ferry D, Hammond L, Ranson M, et al. Intermittent oral ZD1839, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (Egfr-Tki), shows evidence of good tolerability and activity: Final results from a phase I study. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:3.
27. Pérez Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. A phase II trial of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor OSI-774, following platinum-base chemotherapy in patients with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:310.
28. Krug LM, Miller VA, Crapanzano J, et al. Randomized phase II trial of Trastuzumab plus either Docetaxel or Paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:333.
29. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in chronic myeloid leukemia [editorial]. N Engl J Med 2001;344:1084-6.
30. Druker BJ, Talpaz M, Resta DR, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344:1031-7.
31. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001;344:1038-42.
32. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001;344:1052-6.
33. Krystal GW, Honsawek S, Litz J, Buchdunger E. The Selective tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits small cell lung cancer growth. Clin Cancer Res 2000;6:3319-26.
34. Camacho LH, Soignet SL, Pezzulli S, et al. Dose escalation of oral Farnesyl transferase inhibitor (FTI) BMS-214662 in patients with solid tumors. Proc Am. Soc Clin Oncol 2001;20:79.
35. Kim KB, Shin DM, Summey CC, et al. Phase I study of Farnesyl transferase inhibitor, BMS-214662 in solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:79.
36. Voi M, Tabernero J, Cooper MR, et al. A phase I study of the Farnesyl transferase (FT) inhibitor BMS-214662 administered as a weekly 1-hour infusion in patients with advanced solid tumors: clinical findings. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:79.
37. Mackay HJ, Hoekstra R, Eskens F, et al. A phase I dose escalating study of BMS-214662 with cisplatin in patients with advanced solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:80.
38. Nakagawa K, Yamamoto N, Nishio K, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the Farnesyl transferase inhibitor (FTI) R115777 in Japanese patients with advanced non-hematological malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:80.
39. Piccart-Gebhart MJ, Branle F, De Valerola D, et al. A phase I, clinical and pharmacokinetic trial of the Farnesyl transferase inhibitor (FTI) R115777 + Docetaxel: a promising combination in patients with solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:80.
40. Liebes L, Hochster H, Speyer J, et al. Enhanced myelosuppression of Topotecan when combined with the Farnesyl transferase inhibitor, R115777: a phase I & pharmacodynamic study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:81.
41. Adjer AA, Erlichman C, Marks RS, et al. A phase I trial of the Farnesyl transferase inhibitor, R115777, in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:81.
42. Fisher G, Advani R, Moore M, et al. Phase I/II trial of ISIS 3521, an antisense inhibitor of PKC-alpha, with Carboplatin and Paclitaxel in non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:309.