



Revisión

Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza?

Isaura Parente Lamelas^{a,*}, José Abal Arca^a y José Luis Fírvida Pérez^b^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España^b Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de noviembre de 2011

Aceptado el 7 de marzo de 2012

On-line el 30 de abril de 2012

Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Receptor del factor de crecimiento epidérmico

Factor de crecimiento endotelial vascular

Cinasa del linfoma anaplásico

Erlotinib

Gefitinib

Bevacizumab

Crizotinib

RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es un grave problema sanitario debido a su elevada incidencia y mortalidad. La cirugía es la más eficaz de las estrategias terapéuticas en este tipo de tumor, pero en los últimos años se están investigando nuevos fármacos contra componentes diana específicos de las células tumorales, que mejoran la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada y recurrencias. Presentamos una revisión de los tratamientos individualizados en el CP, en particular las terapias inhibitoras del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Lung cancer

Epidermal growth factor receptor

Vascular endothelial growth factor

Anaplastic lymphoma kinase

Erlotinib

Gefitinib

Bevacizumab

Crizotinib

Directed Therapies in Lung Cancer: New Hope?

ABSTRACT

Lung cancer (LC) is a serious health problem due to its high incidence and mortality. Surgery is the most effective therapeutic strategy in this type of tumor, but in recent years new drugs are being investigated that target specific components of the tumor cells, improving survival in patients with advanced disease and relapse. We present a review of individualized treatments in LC, particularly therapies that inhibit epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF) and anaplastic lymphoma kinase (ALK).

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo^{1,2}, provocando 1,3 millones de muertes al año (el 29% de los fallecimientos por cáncer)³. Más del 80% de los CP son carcinomas no microcíticos (CPNM) y, dentro de estos, se diferencian varias estirpes histológicas, como el adenocarcinoma –el más frecuente de forma global, con el 38% de los casos–, el carcinoma escamoso o epidermoide y el carcinoma de célula grande, entre otros⁴. Su supervivencia a largo plazo es baja, y oscila entre el 7 y el 15% a los 5 años^{1,2}. Esto se debe a que la mayoría de los

pacientes se diagnostican en estadios avanzados, donde la opción del tratamiento quirúrgico –que es, hasta el momento, la más eficaz de las estrategias terapéuticas– ya no existe⁵⁻⁸.

En los últimos años se están investigando numerosas alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones génicas), responsables de la supervivencia tumoral, y por tanto, con influencia en el pronóstico vital de los pacientes. Los tratamientos que actúan sobre estas alteraciones son las llamadas terapias dirigidas o individualizadas (*target therapy*), que se basan en el reconocimiento de alteraciones clínicas o moleculares comunes y que pueden suponer una esperanza para mejorar la supervivencia de los estadios no quirúrgicos.

Uno de los mediadores más estudiados, por sus implicaciones terapéuticas, es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parentelamelas@gmail.com (I. Parente Lamelas).

la motilidad celulares⁹. Se han desarrollado fármacos inhibidores del EGFR (anti-EGFR), tales como erlotinib y gefitinib, que han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada y recurrencias.

Otra molécula en investigación es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en el proceso de angiogénesis tumoral. Altos niveles en el tumor o en el suero se han relacionado con estadios avanzados y peor supervivencia¹⁰. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante la unión y la neutralización del VEGF¹¹.

Recientemente se ha aprobado el uso de un nuevo fármaco en el CPNM, el crizotinib, un inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), un oncogén que es positivo en alrededor del 5 al 13% de los pacientes con CPNM, y su inhibición tiene un impacto beneficioso en la supervivencia¹².

En este artículo haremos una revisión de la evidencia científica actual sobre estos tratamientos.

Inhibidores del EGFR

El EGFR es una glucoproteína transmembrana con actividad tirosina cinasa (TK) que está codificada por un gen localizado en el cromosoma 7p12. Es uno de los 4 miembros de la familia de receptores TK HER (*human epidermal receptor*)¹³. El EGFR juega un considerable papel en la carcinogénesis y su sobreexpresión ha sido relacionada con enfermedad avanzada y peor pronóstico¹⁴. Las mutaciones que afectan al dominio TK solo se han descrito en el CPNM, y las más frecuentes se encuentran en el exón 19 y en el exón 21^{15,16}. Estas mutaciones se determinan en tejido tumoral introducido en parafina y están especialmente asociadas con el subtipo adenocarcinoma, sobre todo los bronquioloalveolares, y con las mujeres de origen oriental y no fumadoras^{17,18}. Los pacientes con estas mutaciones tienen alta probabilidad de responder a las terapias anti-EGFR. Actualmente, los fármacos de este grupo con los que se tiene más experiencia son el erlotinib y el gefitinib; ambos inhiben de forma reversible la actividad catalítica del receptor, interrumpen la transducción de la señal de crecimiento y producen un efecto antitumoral. Son los que más estrechamente se han asociado con la respuesta parcial o mejoría clínica de los pacientes con mutaciones en el gen EGFR¹⁹.

Shepherd et al.²⁰ demostraron que el erlotinib, como agente único, prolongaba la supervivencia en pacientes con CPNM después de quimioterapia (QT) de primera o segunda línea ($p=0,001$). La supervivencia al año mejoró del 21 al 31%, sobre todo en los pacientes que nunca habían fumado. Este es el primer estudio que confirmó que un anti-EGFR prolonga la supervivencia después de QT de primera o segunda línea, y su uso clínico fue aprobado en

Estados Unidos en 2004. Sin embargo, en el estudio IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer (ISEL)²¹, el gefitinib en pacientes con CPNM avanzado no mejoró la supervivencia frente a placebo ($p=0,08$), aunque, en el grupo de tratamiento, esta fue significativamente más larga en los nunca fumadores y en la población asiática.

En un estudio prospectivo del Spanish Lung Cancer Group²², que incluyó 2.105 pacientes, la mutación EGFR estaba presente en el 16,6%, recibiendo 217 pacientes tratamiento con erlotinib, que en 113 de ellos fue la primera línea de tratamiento. En estos pacientes el tiempo medio de supervivencia fue de 14 meses y la mediana de supervivencia global, de 27 meses. Este estudio de cohortes demostró, que el cribado a gran escala de pacientes para mutaciones EGFR y el tratamiento con anti-EGFR era factible. Los resultados de estos trabajos también apoyan el concepto de que, en un subgrupo de pacientes particular, el tratamiento de primera línea con fármacos anti-EGFR puede ser la opción más efectiva.

En otro estudio reciente, el Iressa Pan-Asia Study (IPASS)²³, se comparó gefitinib en primera línea versus carboplatino/paclitaxel en 1.217 pacientes con CPNM avanzado, y los pacientes elegibles fueron no fumadores o ligeramente ex fumadores, con histología de adenocarcinoma. La frecuencia de mutaciones EGFR fue del 59,7%. El análisis demostró que los pacientes con mutaciones EGFR tenían un tiempo medio superior de supervivencia en la rama de gefitinib comparada con la rama de QT estándar (HR, 0,48; $p<0,001$). Esto argumenta a favor de que el test mutacional debe ser una práctica de obligada realización al diagnóstico del CPNM, al menos para los pacientes con adenocarcinoma, nunca fumadores o escasamente fumadores. Esos pacientes deberían ser tratados con fármacos anti-EGFR si sus tumores expresan la mutación, dado el beneficio demostrado. De todas formas, es importante observar que el estudio IPASS se realizó en Asia, y que las mutaciones EGFR se dan con menor frecuencia en poblaciones caucásicas (40 y 10%, respectivamente). En la tabla 1 se resumen los resultados de los principales estudios en fase III con erlotinib y gefitinib²³⁻²⁸.

Por otra parte, un metaanálisis de 4 estudios en fase III que comparan gefitinib con QT estándar concluye que no hay diferencias en la supervivencia media entre los 2 grupos, pero en el grupo de pacientes tratados con gefitinib se observan menos efectos secundarios y una mejor calidad de vida que en los que reciben QT estándar²⁹.

En nuestro medio, la mutación del gen del EGFR se observa en aproximadamente el 15% de los CPNM^{30,31}. Alrededor del 75% de los casos con esta mutación responden al tratamiento con erlotinib/gefitinib, mientras que entre los no mutados solo responde el 10%³². Sin embargo, casi todos los pacientes inicialmente respondedores acaban desarrollando progresión de la enfermedad. Las

Tabla 1
Principales estudios en fase III con fármacos anti-EGFR

	Población diana	Objetivos	Resultados
IPASS trial ²⁴	Adenocarcinoma estadio avanzado y fumadores de menos de 10 paq/año N = 1.217 pacientes	Comparar SLP entre gefitinib vs. carboplatino+ paclitaxel	SLP fue mayor en el grupo de gefitinib (HR, 0,48) en los pacientes con mutación positiva
WJTOG3405 ²⁵	CPNM estadio IIIB/IV o recurrencias después de cirugía N = 172 pacientes	Comparar SLP entre gefitinib vs. cisplatino+ docetaxel	SLP fue mayor en el grupo de gefitinib (HR, 0,49)
North-East Japan Study Group trial ²⁶	CPNM estadio IV, mutación EGFR positiva N = 230 pacientes	Comparar SLP entre gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel	SLP fue mayor en el grupo de gefitinib (HR, 0,30)
Optimal trial ²⁷	CPNM estadio IIIB/IV, mutación EGFR positiva N = 165 pacientes	Comparar SLP entre erlotinib vs. gemcitabina+ carboplatino	SLP mayor en el grupo de erlotinib (HR, 0,16)
EURTAC trial ²⁸	CPNM estadio IIIB/IV, mutación EGFR positiva N = 174 pacientes	Comparar SLP entre erlotinib vs. quimioterapia con platino	SLP mayor en el grupo de erlotinib (HR, 0,37)

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio.

Tabla 2
Estudios en fase III con bevacizumab

	Población diana	Objetivos	Resultados
Eastern Cooperative Oncology Group trial E4599 ¹¹ AVAil trial ⁴⁰	CPNM (no escamoso) estadio IIIB o IV, ECOG 0 o 1 N = 878 pacientes	Comparar paclitaxel + carboplatino vs. paclitaxel + carboplatino + bevacizumab	Mejor índice de respuesta, supervivencia media en el grupo de bevacizumab (HR, 0,79) y SLP
PointBreak trial ⁴¹	CPNM (no escamoso) estadio IIIB o IV, ECOG 0 o 1 N = 1.043 pacientes	Comparar SLP entre gemcitabine + cisplatino + bevacizumab a dosis bajas (7,5 mg/kg) vs. bevacizumab a dosis altas (15 mg/kg) vs. placebo	SLP fue mejor en los grupos de bevacizumab (HR, 0,75 y 0,82). Mejor índice de respuesta en los grupos de bevacizumab
	CPNM (no escamosos) IIIB o IV N = 900 pacientes	Comparar índice de respuesta, supervivencia media y SLP entre pemetrexed + carboplatino + bevacizumab seguido de pemetrexed + bevacizumab vs. paclitaxel + carboplatino + bevacizumab seguido de bevacizumab	No publicados

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio.

causas de esta resistencia adquirida a los fármacos anti-EGFR no son del todo conocidas, pero parecen implicados diferentes mecanismos, como mutaciones secundarias del EGFR o amplificación del oncogén MET^{33,34}.

Inhibidores del VEGF

El gen VEGF está localizado en el cromosoma 6p21.3 y es un mediador clave en la angiogénesis¹⁰, ya que es el más potente factor angiogénico conocido¹¹. Un aumento de la expresión VEGF en el tumor o en el suero se ha asociado con tumores en estadio avanzado, y sus niveles son significativamente más altos en el adenocarcinoma que en el carcinoma escamoso³⁵. La familia VEGF está formada por distintas proteínas, llamadas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PIGF (*placental growth factor*)³⁶.

Entre los efectos de los VEGF se incluyen: aumento de la mitosis de las células endoteliales, control de la permeabilidad vascular y aumento de la supervivencia del endotelio vascular, entre otros³⁷. Los VEGF realizan estas funciones mediante la unión a sus receptores (VEGFR), que se encuentran en las células endoteliales. Hay 3 tipos de receptores: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, todos ellos con actividad TK³⁸.

Carrillo et al.³⁹ investigaron los VEGF y sus receptores en pacientes con CPNM y su correlación con el pronóstico. Los pacientes con moderada/alta expresión VEGF-C, VEGFR-1 y VEGFR-2 tenían peor supervivencia, mientras que en los pacientes con moderada/alta expresión de VEGF-D y VEGFR-3 la supervivencia era mejor. En el análisis multivariado, el estadio y la expresión VEGF-D y VEGFR-1 fueron factores significativos de pronóstico independientes. Por otra parte, un metaanálisis de 20 estudios, llevado a cabo por Delmotte et al.³⁵, puso de manifiesto que la expresión VEGF-A era un factor de pronóstico desfavorable en pacientes con CPNM. Los resultados de estos estudios sugieren que los perfiles de expresión de los VEGF y de los VEGFR pueden tener valor pronóstico en el CPNM y pueden ayudar a identificar pacientes que, potencialmente, puedan ser buenos respondedores a las terapias antiangiogénicas.

Tabla 3
Estudios en fase III en marcha con crizotinib

	Población diana	Objetivos
NCT00932893 ⁵²	Oncogén EML4-ALK positivo, CPNM estadio IV que hayan recibido un esquema de quimioterapia previo con platino N = 318 pacientes	Comparar crizotinib con pemetrexed o docetaxel
NCT01154140 ⁵²	Oncogén EML4-ALK positivo, CPNM enfermedad avanzada o metastásica N = 334 pacientes	Comparar crizotinib con pemetrexed + platino

La importancia del VEGF hace que sea una diana atractiva para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante la unión y neutralización de todas las isoformas VEGF-A. La eficacia y la seguridad del bevacizumab han sido evaluadas en 3 estudios en fase III^{11,40,41}, cuyas características generales pueden consultarse en la tabla 2. En resumen, se comprobó que el tratamiento con bevacizumab aportaba un mayor tiempo medio de supervivencia y una tendencia al incremento de la misma. Sin embargo, se observó un aumento del riesgo de sangrado, sobre todo en tumores localizados centralmente, próximos a grandes vasos y con histología de carcinoma escamoso.

La inhibición dual de EGFR y VEGF está en investigación en la actualidad. Existen 2 estrategias: la primera es combinar 2 agentes con vías específicas anti-diana como erlotinib y bevacizumab⁴², y la otra es el uso de un agente con actividad dual como vandetanib, una pequeña molécula con actividad contra VEGFR-2, -3, y anti-EGFR⁴³. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico que incluyó 1.240 pacientes con CPNM en estadios IIIB y IV que ya habían recibido al menos una primera línea de QT; los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de tratamiento: uno recibió vandetanib y el otro erlotinib, y no se observaron diferencias de supervivencia entre los dos grupos ($p = 0,83$)⁴⁴.

Inhibidores del ALK

En un subgrupo de pacientes con CPNM, sus tumores presentan una mutación genética que consiste en la ruptura en los genes EML4 (*echinoderm microtubule-associated proteina-like4*) y ALK (*anaplastic lymphoma kinasa*), y posteriormente la fusión de los dos genes en dirección opuesta⁴⁵. El resultado final es el oncogén EML4-ALK, el cual inhibe la apoptosis y favorece la proliferación tumoral⁴⁵. Este oncogén está presente en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con CPNM (alrededor del 5%)⁴⁶⁻⁴⁸. Se ha comprobado que es más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores, o fumadores con un consumo acumulado de tabaco bajo, y de la

estirpe adenocarcinoma⁴⁶. En este tipo de población, la frecuencia del EML4-ALK puede llegar hasta el 13%⁴⁸.

En agosto de 2011 se aprobó la comercialización de un nuevo fármaco para el tratamiento del CPNM en estadio avanzado, el crizotinib, que inhibe el EML4-ALK⁴⁹. Su eficacia se demostró en 2 estudios multicéntricos con la dosis de 250 mg, 2 veces al día por vía oral⁵⁰. En total, en esos 2 estudios se incluyeron 255 pacientes cuyos tumores contenían el oncogén EML4-ALK, el 95% de ellos con enfermedad metastásica. Se comprobó que el tratamiento con crizotinib producía una respuesta completa o parcial en el 55% de los pacientes, y la mediana de duración de la respuesta estuvo entre 42 y 48 semanas^{50,51}. El tratamiento con este fármaco fue bien tolerado, y los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones visuales, molestias gastrointestinales y alteraciones en el perfil hepático⁵⁰.

Actualmente están en marcha 2 estudios en fase III sobre el papel del crizotinib en el tratamiento del CPNM⁵². Sus características pueden observarse en la tabla 3. Se ha descrito resistencia al tratamiento con crizotinib después de una buena respuesta inicial, lo cual se ha relacionado con mutaciones dentro del dominio TK del ALK⁵³.

En la actualidad se encuentran en investigación otras moléculas para el tratamiento del CP avanzado o recurrente. Un ejemplo es la amrubicina, un fármaco que ejerce su efecto antitumoral mediante la inhibición de la topoisomerasa II⁵⁴. Recientemente se ha publicado un estudio en fase I⁵⁴ en el que se administró este fármaco a pacientes con CPNM y microcítico, observándose un índice de respuesta del 15,4%. Así que, en los próximos años, seguiremos asistiendo al avance en el tratamiento médico del CP en estadios no quirúrgicos.

Conclusiones

Los fármacos anti-EGFR, los inhibidores del VEGF y del EML4-ALK mejoran la supervivencia libre de enfermedad en ciertos grupos de pacientes con CPNM avanzado o recurrente, con mejor tolerancia y calidad de vida, y menos efectos secundarios que la QT convencional. Por tanto, el estudio molecular del tejido tumoral es necesario para optimizar el manejo del CP y conseguir futuras mejoras de su pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. Arch Bronconeumol. 2004;40:268-74.
- Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer. 1995;75:191-202.
- Halmos B, Boiselle PM, Karp DD. Lung cancer. Prim Care Update Ob Gyns. 2003;10:87-94.
- National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results [consultado 25 Feb 2011]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf.
- Sánchez de Cos J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 2009;45 Suppl 7:341-8.
- Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol. 2003;39 Suppl 5:209-16.
- Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. Arch Bronconeumol. 2005;41:307-12.
- Hernández JR, Tapias JA, Moreno P, Rodríguez A, Paniagua S, Sánchez JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. Arch Bronconeumol. 2004;40:304-10.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304:1497-500.

- Jain L, Vargo CA, Danesi R, Sissung TM, Price DK, Venzon D, et al. The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors. Mol Cancer Ther. 2009;8 Suppl 9:2496-508.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, 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 Suppl 11:1004-12.
- Arteaga C. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. Semin Oncol. 2002;29:3-9.
- Ciadiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med. 2008;358:1160-74.
- Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, et al. The role of EGFR expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with metaanalysis. Eur Respir J. 2002;20:975-81.
- 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 U S A. 2004;101 Suppl 36:13306-11.
- Pao W, Miller VA. EGFR mutations, small molecule kinase inhibitors, and non-small cell lung cancer: current knowledge and future directions. J Clin Oncol. 2005;23:2556-68.
- D'Angel SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR Exon 19 deletions and L858K in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2010;29:2066-70.
- Kelly K, Huang C. Biological agents in non-small cell lung cancer: a review of recent advances and clinical results with a focus on epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor. J Thorac Oncol. 2008;3:664-73.
- Shepherd FA, Rodríguez Pereira J, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirst V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353:123-32.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodríguez J, Ciuleanu T, Von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366:1527-37.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Campos C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009;361:958-67.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin/paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-57.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpawaravong P, Leong SS, 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). Clin Oncol. 2011;29 Suppl 21:2866-74.
- 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(Suppl 12):121-8.
- 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 Suppl 25:2380-8.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12 Suppl 8:735-42.
- Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti E, Felip F, Cardenal R, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURLAC) phase III randomized trial (abstract #7503). J Clin Oncol. 2011;29:476ss.
- Ku GY, Haaland BA, De Lima Lopes Jr. G. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. Lung Cancer. 2011;74 Suppl 3:469-73.
- Cortes-Funes H, Gómez C, Rosell R, Valero P, Garcia-Giron C, Velasco A, et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib treated non-small-cell lung cancer patients. Ann Oncol. 2005;16:1081-6.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Campos C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009;361:958-67.
- Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res. 2006;12:3908-14.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res. 2006;12 Suppl 19:5764-9.
- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science. 2007;316:1039-43.

35. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert AP, et al. VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Rev Mal Respir.* 2002;19:577-84.
36. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9 Suppl 6:669-76.
37. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146 Suppl 5:1029-39.
38. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol.* 1999;9 Suppl 3:211-20.
39. Carrillo E, Arias FC, Caso E, Muñoz GM, Sánchez I, Muguruza I, et al. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factors A, B, C and D, and their receptors R1, R2 and R3 in patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2009;115:1701-12.
40. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, 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 Suppl 8:1227-34.
41. Patel JD, Bonomi P, Socinski MA, Govindan R, Hong S, Obasaju C, et al. Treatment rationale and study design for the pointbreak study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2009;10 Suppl 4:252-6.
42. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4743-50.
43. Heymach J, Paz-Ares L, De Braud F, Sebastian M, Stewart DJ, Eberhardt WEE, et al. Randomized phase II study of vandetanib (VAN) alone or in combination with carboplatin and paclitaxel (CP) as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2007;25 Suppl:7544.
44. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, Thomas M, Tsai CM, Sunpaweravong P, et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29 Suppl 8:1059-66.
45. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-6.
46. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion onco-kinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15 Suppl 9:3143-9.
47. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115 Suppl 8:1723-33.
48. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27 Suppl 26:4247-53.
49. Li R, Morris SW. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) small-molecule inhibitors for cancer therapy. *Med Res Rev.* 2008;28 Suppl 3:372-412.
50. Food and Drug Administration [consultado 26 Ago 2011]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s000lbl.pdf.
51. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363 Suppl 18:1693-703.
52. NIH clinical trials database [consultado 10 Dic 2011]. <http://clinicaltrials.gov>
53. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med.* 2010;363 Suppl 18:1734-9.
54. Kitagawa C, Saka H, Kajikawa S, Mori K, Oki M, Suzuki R. Phase I and pharmacologic study of weekly amrubicin in patients with refractory or relapsed lung cancer: Central Japan Lung Study Group (CJLSG) 0601 trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 Jan 12. [Epub ahead of print].