

ANGIOGENESIS INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC).

Enric Carcereny Costa, Nuria Viñolas Segarra, Pere Gascón Vilaplana. Clin Trans Oncol (2008)10:198-203.

En este artículo, se hace una revisión sobre el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis en el cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP).

Aunque los avances en el conocimiento de la biología de los tumores, han permitido incluir tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares, pocos de estos tratamientos ofrecen impacto real sobre la historia natural de la enfermedad.

Con respecto a la angiogénesis, es bien conocido que el crecimiento tumoral depende de ella, y que se requiere neovascularización para que el tumor crezca más de 2 mm. Además, los vasos formados permiten la migración de las células y por tanto la producción de metástasis. Se han identificado muchos factores proangiogénicos, el más potente y específico para las células endoteliales es el VEGF (factor de crecimiento vasculoendotelial), que existe como 4 isoformas. La familia de VEGF actúa como ligando 3 receptores mediados por tirosinquinasa VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Tanto VEGF como VEGFR están expresados en muchos tumores.

Se han evaluado muchas estrategias para bloquear la vía VEGF/VEGFR, pero las más estudiadas en CPNCP son los anticuerpos monoclonales y los inhibidores del dominio tirosinquinasa del receptor.

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al receptor de VEGF. Es la primera terapia dirigida que ha mejorado los resultados al combinarse con QT frente a QT sola. Uno de los problemas del fármaco es que no se recomienda en pacientes con carcinoma epidermoide o en pacientes con metástasis cerebrales.

Se han publicado tres estudios importantes que avalan el uso de bevacizumab:

1) un estudio fase II en pacientes con CPNCP avanzado en el que se utilizó bevacizumab a dosis de 7.5 o 15 mg/kg en combinación con taxol 200mg/m² y carboplatino AUC6 cada tres semanas o el mismo esquema de quimioterapia (QT) solo. Los pacientes que no progresaron durante la QT continuaron con bevacizumab hasta 18 ciclos. Las

tasas de respuesta fueron: 31.5% para el grupo de altas dosis de bevacizumab, 28.1% para el grupo con bajas dosis y 18.8% para el grupo de QT sola. La adición de dosis altas de bevacizumab se tradujo en un aumento del tiempo hasta progresión frente a QT sola (7.4 meses vs 4.2 meses $p=0.0023$). No hubo diferencias significativas en supervivencia global.

2) un estudio fase III por el grupo ECOG en el que participaron 878 pacientes con CPNCP estadio IIIB o IV. Se randomizaron a taxol 200mg/m² y carboplatino AUC 6 con o sin bevacizumab 15mg/kg cada tres semanas por 6 ciclos (bevacizumab se continuó hasta progresión). La tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron mejores con bevacizumab. Tasa de respuesta: 15% frente a 35%; supervivencia libre de progresión 4.5 frente a 6.2 meses ($p<0.001$); supervivencia global 10.3 frente a 12.3 meses ($p=0.003$). La toxicidad fue mayor en el brazo de bevacizumab (neutropenia, trombocitopenia, hiponatremia).

mia, rash, hipertensión, cefalea y hemorragia).

- 3) el estudio AVAIL, en el que la QT utilizada fue cisplatino más gemcitabina. Los resultados muestran también un aumento en tasa de respuestas y en supervivencia libre de progresión para los dos brazos con bevacizumab (dosis de 7.5 o 15mg/kg), estadísticamente significativo. Los principales efectos secundarios fueron la hipertensión y la hemoptisis.

Una cuestión sin resolver es el papel de la terapia de mantenimiento.

SORAFENIB

Es una pequeña molécula inhibidora de tirosinkinasa. En un estudio fase II en pacientes con CPNCP en segunda línea se aplicó a los pacientes sorafenib 400mg/12 horas (n=52). No hubo respuestas parciales pero un 59% presentaron estabilidad de enfermedad, y estos, tuvieron una supervivencia libre de progresión de 23.7 semanas frente a las 11.9 semanas de todos los pacientes evaluables. Los principales efectos secundarios fueron: diarrea, síndrome mano pie, astenia, náuseas, hipertensión y sangrados. Se está llevando a cabo un estudio comparando taxol/carboplatino con o sin sorafenib en CPNCP avanzado.

SUNITINIB

Otra pequeña molécula inhibidora de tirosinkinasa inhibidora de la angiogénesis. Un ensayo fase II ha evaluado su actividad en segunda línea (n=63), aplicando el fármaco a dosis de 50mg/24h por 4 semanas cada 6 semanas. Se observaron un 11.1% de respuestas y un 28.6% de estabilizaciones. Los principales efectos adversos fueron: astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal e hipertensión. Actualmente están en marcha 2 estudios fase II uno en primera línea de CPNCP enfermedad avanzada en combinación con taxol/carboplatino y otro en segunda línea en combinación con erlotinib.

VALATANIB

Es otra pequeña molécula inhibidora de tirosinkinasa que está siendo testada en un estudio fase II, en monoterapia como segunda línea.

VANDETANIB

Pequeña molécula inhibidora de tirosinkinasa. En resultados preliminares de un estudio en que se comparó gefitinib con o sin vandetanib parece que vandetanib mejora los datos de supervivencia libre de progresión. También parece que mejora los datos de supervivencia libre de progresión al combinarlo con docetaxel frente a docetaxel en monoterapia.

VEGF Trap

Es un antagonista específico que inactiva VEGF. Se está estudiando en un fase II de pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado en progresión a cisplatino y erlotinib.

Otras moléculas inhibidoras de tirosinkinasa que también están siendo evaluadas son: el AMG 706, el CP547,632, el Axitinib o el AZD2171.

Con respecto a la Talidomida, es un inhibidor directo de la proliferación endotelial aunque su mecanismo de acción no es bien conocido. En un ensayo fase III para valorar si añadía beneficio a la QT (carboplatino/gemcitabina), no se observaron diferencias significativas ni en tiempo hasta la progresión ni en supervivencia global.

