



## ¿Cómo los subtipos histológicos del cáncer pulmonar de células no pequeñas alteran las recomendaciones en el estadio avanzado?

*How can the histological subtypes of non-small cell lung cancer alter the recommendations in advanced stage?*

**Antonio Calles, MD, Medical Oncologist**  
Thoracic Oncology Program Hospital General Universitario Gregorio Marraron,  
Madrid, Spain

### Spanish TRANSCRIPT

Los patólogos se han convertido en un aliado principal a los oncólogos para el tratamiento del cancer de pulmón. Antiguamente, clasificábamos el cancer de pulmón en dos grandes grupos: cancer microcítico de pulmón y cancer no microcítico de pulmón. El no microcítico de pulmón, que es el más frecuente actualmente en países occidentales, en 85% de los casos se subdivide en los subgrupos histológicos: adenocarcinoma (el más frecuente), escamoso y células grandes.

Hasta hace poco, el subtipo histológico no tenía ninguna influencia en el tipo de quimioterapia administrada porque todos los pacientes lo hacían parecido con los esquemas que teníamos. Sin embargo, en los últimos años han aparecido agentes de quimioterapia en los que se han visto ciertas ventajas según el tipo histológico. En primer lugar, en el adenocarcinoma, que es el subtipo más frecuente, el tratamiento de elección de primera línea suele ser pemetrexed en combinación con cisplatino.

Aunque en general no hay grandes diferencias entre la combinación de cisplatino con otros agentes de quimioterapia, un análisis posterior que comparaba cisplatino-pemetrexed vs cisplatino-gemcitabina no mostraba diferencias en la población global, pero al analizar por su grupo histológico se vio que los pacientes que tenían histología de adenocarcinoma o de células grandes, tenían resultados mejores que aquellos que tenían histología epidermoide. De hecho, los pacientes que tenían histología de epidermoide tenían mejores resultados cuando recibían cisplatino y gemcitabina en vez de cisplatino-pemetrexed. Por tanto desde aquel estudio nosotros, los oncólogos, necesitamos que los patólogos nos informen sobre el tipo histológico porque puede impactar en la supervivencia de los pacientes. Para la histología escamosa, en carcinoma epidermoide, no hay grandes diferencias en cualquiera de los esquemas de quimioterapia. Tanto lo taxanos como el paclitaxel y el docetaxel o la vinorelbina o los anti metabolitos tipo

gemcitabina, obtienen resultados parecidos. Si bien, a través de ese ensayo clínico antes mencionado, cisplatino-gemcitabina suele ser el esquema que se utiliza en la actualidad.

El análisis de un estudio que comparaba la combinación de carboplatino y paclitaxel de manera trisemanal vs carboplatino y abraxane (paclitaxel unido a albúmina), se vio que los pacientes del subgrupo de histología epidermoide tenían una mejoría en los resultados sobre el paclitaxel. No se puede dar una recomendación a estas alturas porque es un análisis retrospectivo no dedicado y habría que confirmarlo de una manera prospectiva en un ensayo más grande, pero desde luego es una alternativa que los pacientes con carcinoma epidermoide de pulmón pueden tener.

En pacientes con histologías neuroendocrinas, esto es con diferenciación de células que tienen una producción de péptidos y que vienen de unas células especiales de la cresta neural, se les trata normalmente como si fuera un carcinoma microcítico. Su comportamiento biológico es más agresivo que el resto de tumores no microcítico. Está en el espectro de tumores neuroendocrinos de alto grado y las combinaciones de platino con etopósido se prefieren sobre el resto de combinaciones porque tiene una tasa de respuesta mayor, y en pacientes que tienen cáncer de pulmón con histología neuroendocrina preferimos el uso de etopósido en primera línea, si bien, otras combinaciones son también aceptables.

La quimioterapia también la utilizamos en pacientes que tienen alteraciones histológicas. Hay datos que nos dicen que pacientes que tienen adenocarcinoma con translocación de ALK se benefician de quimioterapia con pemetrexed, sobre otras quimioterapias. La inmunoterapia, que de momento ha demostrado un incremento de supervivencia cuando se utiliza en segundas líneas y sucesivas, es especialmente útil en pacientes que tienen histologías de cáncer epidermoide de pulmón. Aunque también, hemos visto que aumenta la supervivencia con histología no escamosa, pero la histología escamosa es la que más se beneficia de añadir inmunoterapia en segundas y terceras líneas de tratamiento.

En general, las quimioterapias tienen que ser consensuadas entre los oncólogos por los resultados del patólogo. Necesitamos buenos patólogos que nos digan que tipo histológico se tiene para poder optimizar y personalizar el uso de la quimioterapia.

---

## English TRANSCRIPT

Pathologists have become a principal ally to oncologists for lung cancer treatment. We used to classify lung cancer into two big groups: microcytic lung cancer and non-microcytic lung cancer. In the non-microcytic lung cancer, which is the most frequent in occidental countries, 85% of cases subdivide in histological subgroups: adenocarcinoma (most frequent), squamous and large cells.

Until recent, the histological subgroups did not have any influence in the type of chemotherapy selected because all patients had a very similar kind of treatment. However, in the last couple of years' new agents have appeared in which there are certain advantages depending on the histology. First of all, in adenocarcinoma (most frequent), the first line treatment of choice is usually pemetrexed combined with cisplatin.

In general, there are no big differences between combination of cisplatin with other chemotherapy agents. A recent comparative analysis between cisplatin-pemetrexed vs cisplatin-gemcitabine did not showed differences in global population, but when the analysis of histological group was done, it was observed that patients with adenocarcinoma or large cells histology had better results than those with epidermoid histology. In fact, patients with epidermoid histology had better response when they received cisplatin and gemcitabine instead of cisplatin-pemetrexed. Thus, we as oncologists need pathologists to inform about the histological features because it can impact in the patient's survival. For squamous histology in epidermoid carcinoma there are no big differences in the chemotherapies used. Several drugs like taxanes: paclitaxel and docetaxel, vinorelbine and anti-metabolites like gemcitabine get very similar results. Nowadays, based on the clinical trial discussed, cisplatin-gemcitabine is usually the chosen treatment.

In a comparative analysis between the combination of carboplatin-paclitaxel three times a week and abraxane (paclitaxel bind to albumin), patients from the epidermoid subgroup had a better improvement in the results over paclitaxel. So far, we cannot give a recommendation based on this, because this was a retrospective not dedicated analysis, and to be used, it would have to be confirmed prospectively in a bigger trial, however; it is still an alternative that epidermoid carcinoma patients could have.

In patients with neuroendocrine histologic features, which is a differentiation of cells that produce peptides and come from the neural crest, the approach is as it was a microcytic carcinoma. Its biological behavior is far more aggressive than the rest of the microcytic tumors. Since it is in the high stage of neuroendocrine tumors a combination of cisplatin with and etoposide is preferred than the rest of the higher response combinations. In patients with lung cancer and neuroendocrine histology, we preferred a first line etoposide, but other combinations are accepted.

Chemotherapy is also used in patients with histological malignances. There is data that proves that patients with adenocarcinoma and translocation of ALK beneficiate from chemotherapy with pemetrexed over others. Immunotherapy has shown an increase of survival when is used as second line treatment, especially in lung cancer patients with epidermoid histology.

In general, chemotherapies have to be consensual between oncologists based on the pathologists' results. We need great pathologists that can tell us the histological type to optimize and personalize the use of chemotherapy.