

MÓDULO: “CÁNCER DE PULMÓN”

Maria Josep Carreras Soler

Hospital Universitari Vall d’Hebron

Servicio de Farmacia

Farmacéutico Adjunto, BCOP

Email: mj carreras@vhebron.net

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón (CP) es la segunda neoplasia más frecuente tras el cáncer de piel no melanocítico. Constituye la causa más frecuente de mortalidad relacionada con el cáncer a nivel mundial, en hombres desde 1960, y en las mujeres igualando la mortalidad por cáncer de mama desde 1990. Su incidencia y mortalidad siguen aumentando. Supone el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de las muertes por cáncer en España. Debido a su letalidad (>90%), las tasas de incidencia y mortalidad son similares y las tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico son globalmente inferiores al 15%.¹

El tabaquismo es responsable del 80% de los cánceres de pulmón en todo el mundo en los hombres y de al menos el 50% en las mujeres. Hasta la fecha la prevención y el cese del hábito tabáquico son aún los principales métodos para reducir el número de muertes. En países con medidas de control del tabaquismo la incidencia ha empezado a declinar en hombres y está llegando a una estabilización en mujeres. En la Unión Europea en 2013 la mortalidad por cáncer de pulmón descendió un 6% en hombres comparando con la del 2009, mientras que en mujeres se incrementó un 7% y se aproximó a la de los hombres². En USA la incidencia global para todos los grupos de edad combinados ha disminuido un 2,6% por año entre los hombres y 1,1% por año entre las mujeres (2005-2009), lo cual refleja una disminución de las tasas de tabaquismo en los últimos 30 años.³

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

Se describen varias anormalidades moleculares en la patogénesis del cáncer de pulmón, como la metilación aberrante del promotor, la activación de proto-oncogenes,

factores de crecimiento y receptores, la expresión de actividad telomerasa (inmortalidad celular), la pérdida funcional de genes supresores tumorales (con el consiguiente aumento de actividad quinasa dependiente de ciclina y proliferación incontrolada), alteración de las vías de la apoptosis favoreciendo la anti-apoptosis, y la potencial pérdida de mecanismos de reparación del ADN.⁴ Entre las anomalías cromosómicas descritas en las células cancerosas de pulmón se incluyen:

- A. Mutaciones activadoras de EGFR (Her-1, erb-B1), originando proliferación celular incrementada, motilidad e invasión. Su frecuencia en CPNM en la población caucásica es del 10%, y más alta en no fumadores, mujeres y subtipo adenocarcinoma. La prevalencia es mayor (hasta el 50%) en población asiática. Son predictivas de respuesta a los inhibidores tirosin quinasa del EGFR (ITK-EGFR). Sin embargo, hoy se sabe que las mutaciones del exón 19 (pequeñas deleciones) y del 21 (mutaciones puntuales que suponen una modificación en la secuencia proteica L858R) muestran una sensibilidad diferente a los inhibidores de la tirosin quinasa y que hay mutaciones en el exón 20 (T790M/L858R, G719A y L861Q) que ofrecen una resistencia de novo o adquirida a los mismos.⁵
- B. Mutaciones KRAS en un 30% de adenocarcinomas y un 5% de carcinomas epidermoides. Están asociadas al hábito tabáquico. Tienen un papel pronóstico negativo en estudios retrospectivos. Su auténtico valor como factor pronóstico y predictivo de respuesta a la QT no ha sido totalmente confirmado. Por el contrario, la presencia de mutaciones de KRAS sí se asocia significativamente con la ausencia de mutaciones de EGFR (son mutuamente excluyentes) y con la resistencia a los ITK-EGFR.⁶

- C. EML4-ALK, reordenamiento y fusión de dos fragmentos del cromosoma 2 (ALK y EML4). Resulta en el oncogén de fusión EML4-ALK, que es un evento oncogénico responsable de proliferación celular en el 2-7% de los pacientes con CPNM. Las características clínicas incluyen: histología adenocarcinoma (97%), no fumadores o débilmente fumadores, jóvenes (media de edad 52 años).⁷
- D. Otras mutaciones genéticas

En la Tabla 1 se describen otros tipos de mutaciones genéticas descritas en la etiopatogenia de tumores de pulmón.^{4,6}

FACTORES DE RIESGO^{8,9}

- A. El tabaquismo constituye el factor de riesgo principal. El riesgo se incrementa con la cantidad (número de paquetes de cigarrillos fumados por día) y con la duración (número de años) de exposición. Se estima que el tabaco es responsable del 80-90% y del 55-87% de los cánceres de pulmón en hombres y mujeres, respectivamente. Las diferencias históricas en el hábito tabáquico entre hombres y mujeres explican la evolución de la mortalidad por CP a lo largo del tiempo en cada uno de los grupos. El riesgo es menor si se abandona el hábito y la magnitud de la disminución del riesgo aumenta con el período en que se dejó de fumar, a pesar de que se continúa teniendo mayor riesgo que si nunca se ha fumado. Los no fumadores expuestos (fumadores pasivos) también tienen un riesgo relativo aumentado (RR=1,24). Las mujeres presentan mayor riesgo que los hombres con niveles comparables de exposición al tabaco, posiblemente debido a diferencias en el metabolismo de la nicotina y/o factores hormonales.

- B. Radón, radiación ionizante. La radiación ionizante constituye un carcinógeno pulmonar definido, como se demostró convincentemente con los datos de estudios que indicaron mayores cifras de CP entre quienes sobrevivieron al ataque con bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, y un exceso importante en trabajadores expuestos a la radiación α proveniente de radón en la extracción de uranio subterráneo (minería). La exposición prolongada a bajos niveles de radón en los hogares podría conllevar un riesgo de CP, igual o mayor que el del tabaquismo pasivo.
- C. Exposición ocupacional al asbesto, se estima que el 2-4% de los tumores de pulmón son causados por la exposición al mismo.
- D. Exposición ocupacional al petróleo, níquel, arsénico, cromo, haloéteres, hidrocarburos policíclicos aromáticos, cloruro de vinilo.
- E. Dieta. El riesgo de CP es mayor en personas que consumen pocas verduras y frutas, y bajos niveles de β -carotenos y vitamina E se asocian a CP. Tal observación motivó que se plantearan hipótesis de que nutrientes específicos y en particular retinoides y carotenoides pudieran tener efectos preventivos; sin embargo, las investigaciones realizadas en este sentido con asignación aleatoria no lo han corroborado. De hecho, en algunos estudios se advirtió que la incidencia de CP aumentaba en fumadores que complementaban su alimentación con frutas y verduras, y se recomendaba que los fumadores evitaran suplementos con β -carotenos.
- F. Enfermedad pulmonar coexistente. Neumopatías previas como la bronquitis crónica, el enfisema y la tuberculosis han sido vinculadas a mayor riesgo de CP.

G. Predisposición genética. El historial familiar de CP constituye un riesgo ligeramente aumentado, especialmente si el familiar afectado fue diagnosticado a edad joven. Se desconoce en qué medida los factores genéticos u otras causas de riesgo compartidas (exposición al tabaco, radón) pueden contribuir al mismo.

H. No está claro si la terapia de sustitución hormonal en mujeres puede afectar su riesgo de CP. Se han publicado más de 20 estudios, con resultados inconsistentes.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista microscópico, la clasificación de los cánceres epiteliales de pulmón más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se basa en criterios de microscopía óptica, actualizada en el año 2004^{10,11}, y más recientemente en el año 2015¹². La OMS los clasifica en cuatro subtipos, que desde el punto de vista histórico para fines terapéuticos y pronósticos se han agrupado en dos grandes tipos celulares principales, atendiendo a su evolución natural y enfoques terapéuticos diferentes:

1. Carcinomas de células no pequeñas o no microcítico (CPNM) (80-85%).
 - a. Adenocarcinoma (37-47%).
 - b. Carcinoma de células grandes (10-18%).
 - c. Carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%).
2. Carcinoma de células pequeñas o microcítico (CPM) (15-20%).

Estas cuatro variedades histológicas (Figura 1) comprenden el 90% de todos los cánceres epiteliales de pulmón; el resto son carcinomas indiferenciados, tumores

carcinoides, tumores de glándulas bronquiales y tipos tumorales más raros. La arquitectura histológica de los tumores puede incluir un sólo tipo de células, o tipos mixtos.

El CPNM es una neoplasia de crecimiento más lento que el CPM, moderadamente sensible a la RT, y con baja sensibilidad a la QT. Los adenocarcinomas son el tipo más frecuente en no fumadores. Suelen surgir en sitios más periféricos en el pulmón. El carcinoma broncoalveolar es un subtipo de adenocarcinoma que prolifera en los alveolos sin invadirlos y en las tomografías computarizadas se detecta como una opacidad en “vidrio esmerilado”. Los tumores epidermoides tienden a aparecer en sentido central, en el árbol traqueo bronquial, de forma clásica están vinculados con el antecedente de fumar, y presentan mejor pronóstico que el adenocarcinoma. El carcinoma de células grandes presenta una histología pobremente diferenciada, su diagnóstico es por exclusión y su incidencia está disminuyendo debido a una mejor discriminación de la histología por una mejoría en las técnicas histológicas.

El CPM es el tipo de CP de curso clínico más agresivo si no se trata. Es inicialmente altamente sensible a la QT y a la RT, si bien en la mayoría de pacientes aparecerá recurrencia. Está claramente relacionado con el tabaquismo. Es una neoplasia neuroendocrina poco diferenciada que tiende a asumir la forma de una masa central con proliferación endobronquial. Con mayor frecuencia que el CPNM tiende a producir hormonas peptídicas específicas, como la adrenocorticotrópica (ADTH), arginina vasopresina (AVP), factor natriurético auricular (ANF) y péptido liberador de gastrina (GRP), y son frecuentes los síndromes paraneoplásicos.

PREVENCIÓN/SCREENING

La prevención más importante es evitar el inicio y la continuación del hábito tabáquico.

Las intervenciones más eficaces combinan técnicas de consejo médico en consultas de deshabituación, terapias sustitutorias y campañas de salud pública.

No se conoce hasta el momento ningún método efectivo de quimioprevención. Ninguno de los ensayos fase III con β -carotenos, retinol, ácido cis-retinoico, α -tocoferol, N-acetilcisteína, ácido acetilsalicílico o selenio ha mostrado resultados beneficiosos y reproducibles.¹³

El screening o cribado masivo de población con riesgo de CP permitiría reducir la mortalidad relacionada con el CP mediante la detección precoz en estadios potencialmente curables. Los ensayos históricos aleatorizados controlados sobre el uso de radiografías torácicas y/o citología de esputo han sido negativos, de modo que el screening basado en estas técnicas no está actualmente recomendado.¹⁴

En 2010 se dieron a conocer los resultados iniciales del estudio del NCI National Lung Screening Trial (NSLT), que mostraron en una población (n=53454) de edad comprendida entre 55 a 74 años y de alto riesgo (grandes fumadores con historia de tabaquismo de al menos 30 paquetes/año y ex-fumadores que debían haber dejado de fumar en los últimos 15 años) una reducción del riesgo relativo de muerte por CP del 20% en los que se hicieron pruebas de detección mediante una tomografía computarizada (TC) de baja dosis o de baja radiación (LDTC) respecto a aquellos que se sometieron a una radiografía de tórax convencional¹⁵. A pesar de esta evidencia objetiva de beneficio que ha llevado a su inclusión en las guías de cribado de distintas sociedades internacionales, la LDTC aún no está plenamente implantada a gran escala en la población debido a dudas respecto a la definición de población de alto riesgo,

tiempo, intervalos y método de TC, riesgos inherentes, manejo de los falsos positivos y aspectos de coste-eficacia cuando se compara con otros métodos como la discontinuación tabáquica sola.

Entre las guías comentadas, la American Cancer Society (ACS)^{16,17} no recomienda realizar screening en población de riesgo moderado o bajo, y la American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁸ añade que tampoco se debe realizar en individuos con severas comorbilidades que pudieran dificultar un tratamiento potencialmente curativo y/o limitar la expectativa de vida. Ambas sociedades científicas recomiendan informar y discutir el beneficio-riesgo del screening mediante LDTC con el candidato de alto riesgo definido por presentar todas las siguientes características:

- Edad 55 a 74 años.
- En buen estado de salud.
- Historia de tabaquismo de al menos 30 paquetes/año y ser aún fumador o haber dejado de fumar en los últimos 15 años.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consideran además como persona de alto riesgo a la que presenta edad ≥ 50 años y una historia de ≥ 20 paquetes/año y un factor de riesgo adicional (distinto al de ser fumador pasivo).¹⁹

En todas las guías clínicas se afirma explícitamente que a pesar de realizarse este cribado, debe continuar insistiéndose en estrategias de consejos de cesación de tabaquismo en fumadores y del seguimiento de la abstinencia en los ex-fumadores.

Otras pruebas de detección mínimamente invasivas como la prueba del aliento exhalado (análisis metabólico y detección de ADN y ciertas proteínas) o la detección

de biomarcadores sanguíneos no están aun suficientemente validadas y por tanto no pueden recomendarse en la práctica clínica.

SIGNOS Y SÍNTOMAS^{9,20}

El cuadro inicial comprende signos, síntomas y anormalidades de laboratorio que pueden atribuirse a la lesión primaria, a la proliferación local del tumor, a invasión y obstrucción de estructuras vecinas, a la proliferación en sitios metastásicos distantes o a algún síndrome paraneoplásico.

El cuadro inicial en enfermos con una neoplasia central o endobronquial primaria puede incluir tos (es el síntoma más frecuente, 45-75%, y más aún en tumores escamosos y en CPM debido a su predominio por vías aéreas centrales), hemoptisis (20-49%), disnea (37-58%), sibilancias, estridor o neumonitis obstructiva.

La proliferación periférica del tumor puede ocasionar dolor torácico (27-49%) por afectación de la pleura o de la pared torácica y síntomas de un absceso pulmonar.

La propagación regional en el tórax puede ocasionar obstrucción de la tráquea, compresión del esófago y aparición de disfagia, ronquera por parálisis del nervio laríngeo, síndrome de Horner (enofthalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) por parálisis del nervio simpático. Los derrames pleurales o pericárdicos pueden ocasionar dolor o disnea. Los síndromes de Pancoast (tumor en el surco superior) son consecuencia de la extensión local de la neoplasia que prolifera en el vértice del pulmón y que afecta al octavo nervio cervical y al primer y segundo nervio intercostal, con dolor en el hombro que se irradia característicamente en la distribución cubital del brazo. Otros problemas de la diseminación regional comprenden la aparición del síndrome de vena cava

superior (más frecuente en CPM) por obstrucción vascular, con hinchazón de la extremidad superior, cefalea, disnea, y distensión de las venas del cuello.

Entre los síntomas de orden general pueden estar anorexia, pérdida de peso (0-68%), debilidad, fiebre y sudores nocturnos. Las anomalías analíticas más frecuentes son hipercalcemia y anemia, leucocitosis y trombocitosis (hasta en un 14%) dentro de las hematológicas.

Los síndromes paraneoplásicos son frecuentes en pacientes con CP, en particular CPM y pueden constituir la manifestación inicial o el primer signo de recidiva. Entre ellos se describen:

- a. Endocrinos: SIADH*, síndrome de Cushing*, hipercalcemia**
- b. Neurológicos: síndrome miasténico de Eaton-Lambert*
- c. Periféricos: osteartropatía pulmonar hipertrófica**
- d. Cutáneos: dermatomiositis, acantosis nigricans
- e. Hematológicos: trombosis venosa e hipercoagulabilidad
- f. Otros: caquexia relacionada con el cáncer

*más frecuentes en CPM

** más frecuentes en CPNM

Los síntomas por diseminación metastásica comprenden dolor esquelético, signos neurológicos focales, cefaleas, síncope, convulsiones, debilidad de extremidades, cambios en el estado psíquico, hepatomegalia y masas de tejidos blandos, entre otros.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO⁹

Las metástasis más habituales en el CP implican la invasión de ganglios linfáticos, cerebro, hueso, hígado, glándulas adrenales.

El CPM se caracteriza por una rápida proliferación. Suele ser una enfermedad ya sistémica en el momento del diagnóstico (incluso si las metástasis no son detectables), de forma que el 60-70% de los pacientes se presentan con metástasis. Las expectativas de supervivencia son 2-4 meses sin tratamiento.

El CPNM es de crecimiento más lento, presentándose con metástasis en el 50% de los pacientes.

Ciertos factores pronóstico son predictivos de supervivencia. Los factores de buen pronóstico en CPNM son enfermedad precoz al diagnóstico, buen *performance status* (PS) (ECOG 0, 1 ó 2), no pérdida significativa de peso (no más del 5%) y sexo femenino.²¹ En CPM estadio limitado los factores de buen pronóstico son sexo femenino, edad <70 años, niveles normales de LDH (marcador asociado a carga de la enfermedad) y estadio I, mientras que en CPM enfermedad extensa son edad joven, buen PS, niveles normales de creatinina y LDH y una única localización metastásica.²²

En la Tabla 2 se exponen las cifras de incidencia al diagnóstico y las expectativas de supervivencia de los dos tipos de CP por estadios.^{23,24}

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

1. DIAGNÓSTICO^{25,26}

- a. Historia completa, incluyendo hábito tabáquico y comorbilidades, pérdida de peso, estado funcional y examen físico (ver signos y síntomas).

- b. Análisis de laboratorio: los estándares rutinarios incluyen evaluación de la función hematológica, renal y hepática. El uso rutinario de marcadores séricos tales como el antígeno carcinoembrionario no está recomendado.
- c. Técnicas de imagen. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomienda realizar una TC de tórax y abdomen superior a todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP que pueda ser susceptible de tratamiento. En cuanto a los procedimientos recomendados para la estadificación, además del uso generalizado de la TC, señala el papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) o los métodos de fusión de imágenes (PET/TC), que permiten una mejor evaluación del mediastino y de las metástasis extratorácicas. Se recomienda realizar una TC o RM craneal, ante cualquier síntoma o signo neurológico sospechoso, y en pacientes neurológicamente asintomáticos con estadio III en los que se considere la posibilidad de tratamiento radical (cirugía o radioterapia torácica). En estadios más tempranos y estirpe no epidermoide parece útil, aunque la evidencia es menor.
- d. Biopsia tisular. Se necesitan obtener muestras de tejido para confirmación del diagnóstico histológico por inmunohistoquímica y análisis molecular para detección de mutaciones y biomarcadores de utilidad en decisiones terapéuticas (ver apartado dianas moleculares). Entre los diversos abordajes posibles (punción-aspiración transbronquial con aguja –TBNA-, ultrasonografía esofágica y aspiración con aguja fina –EUSPAAF-, : ultrasonografía endobronquial y aspiración con aguja fina –EBUSPAAF-, mediastinoscopia –MED-, mediastinotomía –MEDTM-, linfadenectomía

mediastínica asistida por vídeo –VAMLA- o linfadenectomía mediastínica transcervical extendida –TEMLA-) para la obtención de muestra citohistológica, se escogerá la técnica en función de la propia experiencia en cada centro, prevaleciendo siempre la más coste-efectiva, menos invasora y con posibilidad de realización con menor demora. La biopsia de la lesión metastásica puede ser la opción preferida si la localización de las metástasis es fácilmente accesible y fácilmente biopsiable.

- e. Otros exámenes: la SEPAR recomienda la disección ganglionar sistemática con vistas a una más exacta clasificación quirúrgico-patológica. Asegura una correcta estadificación que permite indicar el tratamiento adyuvante adecuado, no aumenta la morbimortalidad en relación con el muestreo ganglionar y parece que se asocia a un mejor pronóstico. También se realizan test de función pulmonar para determinar la elegibilidad quirúrgica.

2. ESTADIFICACIÓN^{11,12,23}

La clasificación anatómica TNM-estadios permite una descripción estandarizada de los tumores pulmonares, la comparación de resultados entre distintos estudios clínicos y encuadrar a los pacientes en estadios dentro de los cuales el pronóstico y la estrategia terapéutica sean similares. La última clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM), elaborada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) de acuerdo con la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la 7ª edición (2010) (ver Tabla 3).

Para el CPM la clasificación más empleada anteriormente era la propuesta por el Veterans Administration Lung Cancer Study Group:²⁷

- Enfermedad limitada: limitada a aquella extensión de la enfermedad que sea abordable dentro de un campo de radioterapia. Se incluyen como enfermedad limitada la afectación de ganglios hiliares homolaterales y contralaterales, supraclaviculares homolaterales y mediastínicos. La presencia de ganglios supraclaviculares contralaterales, derrame pleural o pericárdico se considera enfermedad extensa. La presencia de síndrome de vena cava superior en el momento del diagnóstico a pesar de ser considerada enfermedad limitada al tórax presenta el mismo pronóstico desfavorable que la enfermedad extensa.
- Enfermedad extensa: toda aquella que no cumpla la definición de enfermedad limitada incluyendo metástasis pulmonares homolaterales y derrame pleural o pericárdico.

Las definiciones de enfermedad limitada y enfermedad extensa en el CPM han sido recientemente revisadas e incorporadas en el sistema de estadiaje TNM. En los últimos años, y recomendado por todas las guías clínicas, se está extendiendo la utilización de la clasificación TNM, para la identificación del subgrupo de pacientes con enfermedad limitada que puede beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

La estadificación del CP incluye la identificación del sitio del tumor y posibles sitios de metástasis (estadificación anatómica) y en segundo lugar la valoración de la capacidad del paciente para soportar varios tratamientos antineoplásicos (estadificación fisiológica). La línea divisoria más notable es la trazada entre los pacientes que son candidatos para resección quirúrgica y los que son inoperables pero que se

beneficiarán con quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o ambos métodos. La estadificación que toma en consideración la posibilidad de que el paciente soporte la resección quirúrgica se aplica principalmente al CPNM.

TRATAMIENTO DEL CPNM

El tratamiento del CPNM se basa en estrategias multidisciplinarias. En la Tabla 4 se describen los esquemas de QT más evaluados en las distintas fases del tratamiento del CPNM y que se irán citando en los apartados siguientes.²⁸

1. TRATAMIENTO DEL CPNM LOCALIZADO RESECABLE (ESTADIOS I-III)^{21,29,30,31,32}

1.1 CIRUGÍA

La cirugía es la base fundamental del tratamiento de estadios iniciales del CPNM. Aproximadamente un 20-30% de pacientes son candidatos a una resección pulmonar. La lobectomía es el tratamiento de elección, mientras que resecciones más limitadas se asocian a un incremento en recurrencia local. En cuanto al manejo de los nódulos linfáticos, los ensayos clínicos no han aclarado la controversia entre muestreo frente a disección ganglionar sistemática, que no difieren en tasa de complicaciones pero presentan datos discordantes en cuanto a supervivencia. Los pacientes que no acepten los riesgos de la resección pueden optar por otras opciones con intención radical, como la radioterapia estereotáctica ablativa. Los esfuerzos por mejorar el pronóstico de estos pacientes han ido dirigidos a estudiar el papel de la QT y/o RT administradas de forma preoperatoria (tratamiento neoadyuvante o de inducción) y postoperatoria (tratamiento adyuvante).

1.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE

1.2.1 Quimioterapia adyuvante

Hay amplia evidencia que apoya el uso de doblete de QT basada en cisplatino después de la cirugía para estadios II y III, originada en 23 ensayos clínicos (EC) aleatorizados publicados entre 1992 y 2005. Se han realizado 5 metaanálisis (MA) posteriores, resumiendo los efectos beneficiosos en supervivencia con un HR entre 0,74 y 0,87.³³ En los ensayos IALT^{34,35}, ANITA³⁶ y JBR.10³⁷ se obtuvieron reducciones del riesgo de muerte a 5 años de entre un 14 y un 31% tras la administración de 4 ciclos de QT adyuvante basada en cisplatino (ver Tabla 5). Los datos individuales de pacientes en los MA posteriores⁴⁰ confirmaron los efectos beneficiosos en términos de supervivencia global (SG) de la QT basada en cisplatino, y está actualmente recomendada, por tanto, para los estadios II-III en las principales guías clínicas y consensos internacionales. La mayoría de los estudios utilizan una combinación de dos fármacos, siendo uno de ellos cisplatino, con una dosis acumulada de al menos 300mg/m² administrada en 3 ó 4 ciclos. El régimen más frecuentemente estudiado es cisplatino-vinorelbina.

La eficacia en estadio IB permanece controvertida dados los resultados inconsistentes en este subgrupo y no se puede recomendar de forma generalizada. Ninguno de los EC ha encontrado un beneficio estadísticamente significativo en SG con la QT adyuvante respecto el tratamiento quirúrgico solo, excepto en análisis exploratorios para los tumores >4cm en el estudio CALGB 9633, o en los pacientes con tumores >5cm en el estudio JBR.10. Las guías clínicas de la European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 consideran la QT adyuvante como una opción en el subgrupo de tumores IB de estas características.³²

Actualmente la QT adyuvante no está recomendada en el estadio IA. Existe poca información debido a que la mayoría de estos pacientes fueron excluidos en la mayoría de estudios. En el MA LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) los pacientes con

estadio IA mostraron tendencia a peor supervivencia tras recibir QT adyuvante, si bien el número de pacientes en este subgrupo fue pequeño.⁴⁰

Puesto que los pacientes con CPNM frecuentemente presentan comorbilidad cardiopulmonar inducida por el tabaquismo, la indicación de QT adyuvante tras cirugía torácica necesita ser evaluada individualmente de acuerdo al balance beneficio-riesgo. La edad por sí misma no es una contraindicación.³⁷

Se han descrito algunos factores predictivos de respuesta para el uso de QT adyuvante basada en cisplatino, tales como la expresión de la proteína de reparación del DNA por escisión del grupo de complementación cruzada (ERCC1) medida por inmunohistoquímica, pero nunca debe guiar ni la indicación de QT adyuvante ni la elección de la misma, hasta no estar suficientemente validada de forma prospectiva y consistente como biomarcador. Lo mismo podemos establecer para los análisis moleculares como mutaciones de EGFR, KRAS o ALK. Actualmente los datos aleatorizados sugieren peor supervivencia con el uso postoperatorio del ITK-EGFR gefitinib comparado con placebo en adyuvancia, incluso en el subgrupo de tumores mutados. El estudio fase III RADIANT con erlotinib en pacientes completamente resecaos estadios IB-IIIA no ha demostrado beneficios significativos⁴¹, y tampoco pazopanib en el estudio Fase II randomizado IFCT-0703 presentado en ASCO 2015 en pacientes estadio I intervenidos quirúrgicamente⁴². Por tanto, y de momento, no deben utilizarse agentes dirigidos a dianas moleculares en el contexto adyuvante.³²

1.2.2 Radioterapia adyuvante

Ante la incertidumbre del papel de la RT postoperatoria tras resección completa se publicó en 1998 el MA PORT con datos individuales de pacientes de 9 EC aleatorizados,

en el que se observó un efecto significativamente negativo en términos de SG⁴³. En una última actualización de este MA se confirmaron los resultados iniciales, con una reducción de la SG a 2 años del 6%.⁴⁴ Sin embargo un análisis exploratorio de subgrupos sugirió que este efecto negativo era más pronunciado en estadios I y II, NO-N1, mientras que no había evidencia de un impacto negativo en los estadios III-pN2 resecado. Con la evidencia disponible y ante la falta de EC concluyentes, las guías ESMO no recomiendan la RT postoperatoria en tumores en estadios iniciales completamente resecaos, aceptando su indicación tras cirugía incompleta.³²

1.3 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL ESTADIO IIIA RESECABLE O POTENCIALMENTE RESECABLE

En contraste con la evidencia del papel de la QT adyuvante, los datos en cuanto al uso de QT neoadyuvante son escasos. Los datos en este escenario se limitan a 10 ensayos (algunos de muy pequeño tamaño muestral), el más reciente publicado en 2011. El grupo Cochrane Collaboration publicó en 2006 una revisión sistemática y un MA de 7 ensayos aleatorizados que incluyeron 988 pacientes en estadios I, II y IIIA, mostrando un beneficio absoluto de supervivencia del 6% a 5 años para la QT neoadyuvante, sin poder especificar resultados por grupos de pacientes.⁴⁵ Posteriormente el mayor ensayo conocido (MRC LU22) asignó 519 pacientes a recibir cirugía sola o tres ciclos de QT basada en platino seguida de cirugía, y arrojó resultados negativos en SG.⁴⁶ La actualización del MA en 2007 con la inclusión de este ensayo, con un total de 1507 pacientes, obtuvo una nueva diferencia en supervivencia no significativa (HR=0,88 [0,76–1,01]; p=0,07), con lo que no se despejaban dudas sobre esta estrategia terapéutica.⁴⁶ Cuando se comparan los resultados de QT adyuvante vs neoadyuvante en el estudio NATCH del Grupo Español de Cáncer de Pulmón, que trató de dilucidar si

la QT neoadyuvante o la QT adyuvante prolongaban la supervivencia libre de progresión (SLP) en estadios precoces respecto a la cirugía sola, no se observan diferencias clínicamente importantes en la SLP ni en la SG a 5 años.⁴⁷ Por tanto la evidencia disponible actualmente en relación al tratamiento QT neoadyuvante en el CPNM estadio IIIA-N2 resecable o potencialmente resecable no es concluyente.

La QT de inducción puede ser administrada con la intención de aumentar la resecabilidad del tumor y permitir una resección completa, pero esta estrategia no ha sido evaluada de forma aleatorizada. Sin embargo, datos indirectos del estudio MRC LU22 sugieren que el 31% de los pacientes son *down-staged* como resultado de la QT preoperatoria, si bien en este estudio todos los tumores eran considerados resecables al inicio.⁴⁶

En relación al papel de la QT-RT en el tratamiento neoadyuvante del CPNM localmente avanzado resecable, parece que el tratamiento trimodal mejora la tasa de resección completa frente a la QT preoperatoria exclusiva.²⁸ El tratamiento en este escenario es objeto de debate.⁴⁸ Aparte de múltiples estudios prospectivos dedicados a la modalidad de tratamiento quirúrgico en pacientes potencialmente resecables IIIA-N2, sólo hay un único EC fase III aleatorizado en este contexto. El ensayo del Lung Intergroup Trial 0139 en pacientes con enfermedad resecable N2 aleatorizados a QT-RT concurrente (2 ciclos cisplatino-etopósido más RT a dosis de 45Gy) neoadyuvante a la cirugía, seguida o no de dos ciclos más del mismo esquema de QT postoperatoria, o bien a QT-RT concurrente radical y exclusiva (2 ciclos cisplatino-etopósido más RT a dosis de 61Gy), no mostró diferencias en SG ($p=0,24$), pero la SLP fue significativamente mejor en la rama de la trimodalidad ($p=0,017$).⁴⁹

Quizás el hecho de la no-diferencia significativa en el objetivo primario en el único EC aleatorizado es la razón de la variabilidad en la elección del tratamiento entre centros. La estrategia terapéutica debe ser discutida en un equipo multidisciplinar, teniendo en cuenta la experiencia en cada centro. Ambas opciones, QT-RT sola o terapia de inducción seguida por cirugía son opciones válidas. La cirugía es preferiblemente considerada en pacientes en los que es posible la resección mediante lobectomía.³¹

2. TRATAMIENTO DEL CPNM LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE (ESTADIOS IIIA- IIIB)

Los pacientes se definen como no resecables cuando un equipo multidisciplinar, que incluya un cirujano torácico experimentado, confirma que no es factible una resección completa (R0), incluso después de tratamiento de inducción. En el tratamiento de estos tumores es especialmente importante tener en cuenta, además del control locorregional, el alto riesgo de recaídas a distancia por una posible diseminación micrometastásica, de modo que su abordaje debe ser siempre multidisciplinar. Múltiples estudios han mostrado mejores resultados en términos de supervivencia con QT-RT respecto a la RT exclusiva, a la vez que varios EC aleatorizados fase II y un MA han aportado mejores resultados en SLP y SG con QT-RT concurrente respecto al tratamiento secuencial (QT de inducción seguida por RT), en pacientes con buen estado general. La QT-RT concurrente consigue una mayor tasa de supervivencia a 5 años a costa de un franco aumento de la toxicidad con la terapia combinada, como por ejemplo una mayor tasa de esofagitis reversible. Los resultados favorables de los EC aportan suficiente evidencia como para afirmar que la QT-RT concurrente representa

el tratamiento estándar en pacientes con CPNM estadio III irresecable, con buen estado general.²⁸

El régimen óptimo de QT no ha sido evaluado en estudios aleatorizados especialmente diseñados para este propósito, y en su ausencia no se pueden dar recomendaciones estrictas sobre la mejor combinación. En la mayoría de EC que han evaluado la QT-RT concurrente se han usado regímenes basados en cisplatino y son por tanto los recomendados. Los estudios con carboplatino-paclitaxel han mostrado generalmente inferiores resultados. Incluso en un reciente MA que analiza los factores de riesgo para neumonitis sintomática por radiación, los pacientes de edad avanzada que recibieron carboplatino/paclitaxel se asociaron a mayor riesgo.⁵⁰

Las guías ESMO recomiendan dos a cuatro ciclos del doblete basado en cisplatino, a dosis de 80mg/m² por ciclo. Los fármacos más frecuentemente utilizados con cisplatino son etopósido (a la dosis total de 100-120mg/m²) y vinorelbina (15mg/m²).^{31,32}

En los últimos años, con el objetivo de asociar al control locorregional obtenido con el tratamiento concomitante un tratamiento eficaz de la enfermedad micrometastásica, se han realizado estudios que analizan varios ciclos de QT a dosis plenas antes (inducción) o después (consolidación) del tratamiento concurrente, comparándolo con la administración exclusiva de QT-RT concomitante. Así se ha investigado el tratamiento con QT de inducción utilizando el mismo esquema que durante la concomitancia pero a dosis plenas, el tratamiento de consolidación con QT-RT basada en cisplatino, así como el tratamiento de consolidación seguido de mantenimiento con tratamientos biológicamente dirigidos. En todos ellos se han obtenido resultados poco

significativos y poco comparables por la heterogeneidad de los estudios. A pesar de ello, pueden extraerse dos conclusiones importantes: en primer lugar la importancia de un inicio temprano de la concomitancia por su impacto en la supervivencia, y en segundo lugar la constatación del considerable aumento de toxicidad con los tratamientos de consolidación.²⁸ El tratamiento de consolidación después de la QT-RT concurrente, bien con docetaxel^{51,52} o con gefitinib⁵³, no ha resultado en mejor supervivencia en estudios fase III, incluso con efecto deletéreo para gefitinib, y no se recomienda.

Los pacientes con CPNM estadio III irreseccable de edad avanzada o aquellos con comorbilidades clínicamente relevantes generalmente han sido excluidos de los EC. La mayor parte de EC en los que se evaluó el tratamiento con QT-RT concomitante excluyen a los pacientes con ECOG 2, una edad >65-70 años, y/o una pérdida de peso >10% en los 3 meses previos al estudio. En este grupo de pacientes la QT-RT secuencial es una opción terapéutica razonable y debe ser ofrecida como alternativa.³¹

Un EC aleatorizado en pacientes de edad avanzada frágiles mostró mejor SG cuando se añadió a la RT carboplatino a dosis bajas diarias.⁵⁴ En un MA basado en datos individuales de pacientes de EC fase III, los esquemas de RT acelerada consiguieron mayores tasas de SG a 5 años a expensas de esofagitis aguda transitoria en pacientes tratados con esquemas no concurrentes.⁵⁵ Se recomiendan esquemas de RT acelerada en esta población.³¹

3. TRATAMIENTO DEL CPNM METASTASICO (ESTADIO IV)^{21,30,56,57}

La estrategia de tratamiento del CPNM metastásico debe considerar numerosos factores como el subtipo histopatológico, las características moleculares, las

comorbilidades, el estado funcional (*Performance Status*, PS) y las preferencias del paciente. La terapia sistémica debería ofrecerse a todos los pacientes con PS 0-2.⁵⁶

3.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA⁵⁸

El tratamiento con QT basado en doblete de platino prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida en pacientes con PS 0-2. Para la mayoría de pacientes se recomiendan 4 ciclos, especialmente cuando se considera tratamiento de mantenimiento posterior, con un máximo de 6 ciclos.

Los tratamientos de QT más ampliamente usados en primera línea para el CPNM en estadio avanzado o metastásico son dobletes de platino. Varios EC han demostrado que el platino asociado a distintos agentes quimioterápicos se asocia a mejores resultados que el tratamiento sin platino. Distintas combinaciones de platino han mostrado eficacia comparable. En un ensayo clínico aleatorizado fase III realizado en 1.155 pacientes se compararon cuatro regímenes de quimioterapia basada en platino asociado a un agente de tercera generación (cisplatino-gemcitabina, cisplatino-paclitaxel, cisplatino-docetaxel y carboplatino-paclitaxel) y a pesar de las diferencias observadas en relación a la tolerabilidad, todos los esquemas de tratamiento demostraron una supervivencia global similar (mediana de 7,9 meses)⁵⁹ (Tabla 6). Con los tratamientos con doblete de quimioterapia basada en platino en primera línea de CPNM avanzado, la supervivencia al año es del 33% y a los dos años del 11%. El perfil de toxicidad debe contribuir a la selección del régimen QT, teniendo en cuenta que:

- Los MA han mostrado significativamente mayor tasa de respuesta para las combinaciones de cisplatino cuando se comparan con las combinaciones de carboplatino. La tendencia a la superioridad en cuanto a SG solo ha sido

significativa en el subgrupo de tumores no escamosos y cuando el análisis se restringe a los regímenes de cisplatino con un agente de tercera generación (gemcitabina, taxanos o vinorelbina).⁶⁵ El cisplatino se asocia a más toxicidad digestiva, neuro y nefrotoxicidad, y precisa hidratación, mientras que el carboplatino se asocia más frecuentemente a hematotoxicidad.

- En un MA que incluyó 13 EC aleatorizados y un total de 4.556 pacientes comparando el tratamiento con platino-gemcitabina respecto a la QT basada en platino pero sin gemcitabina, se concluye que la combinación de platino-gemcitabina parece asociarse a mejores resultados de SG (aunque roza la no significación cuando se compara con esquemas de platino asociado a otro fármaco de tercera generación).⁶⁰
- La QT basada en pemetrexed representa una opción terapéutica en tumores no escamosos. Fue aprobado en el tratamiento de primera línea (1L) en histología no escamosa a partir de los resultados de un estudio fase III de no inferioridad que demostró que la combinación cisplatino-pemetrexed en un análisis pre-especificado se asociaba a una SG significativamente mayor que cisplatino-gemcitabina en los pacientes con CPNM no escamoso (11,8m vs 10,4m), mientras que en los pacientes con histología escamosa cisplatino-gemcitabina resultaba ser superior (9,4m vs 10,8m).^{63,66} En ambos grupos cisplatino-pemetrexed presentó un perfil de toxicidad significativamente mejor. Más recientemente en un MA la QT basada en pemetrexed muestra un ligero pero significativo beneficio en supervivencia comparada con combinaciones con gemcitabina o docetaxel.⁶⁷ Pemetrexed debe restringirse a tumores no escamosos en cualquier línea de tratamiento.^{66,68}

- El beneficio en supervivencia de la combinación carboplatino-pemetrexed se ha estudiado en un análisis exploratorio de subgrupos en un MA, en el cual el beneficio para las combinaciones platino-pemetrexed se confirmó en los regímenes conteniendo cisplatino pero no en los que contenían carboplatino.⁶⁷ Sin embargo no existen estudios aleatorizados prospectivos que analicen esta cuestión.
- La QT de combinación no basada en platino con agentes de tercera generación debería considerarse únicamente si la terapia con platino está contraindicada. Varios MA muestran menores tasas de respuesta y uno de ellos inferior supervivencia.⁶⁹

En cuanto a pacientes con PS 2, la QT prolonga la supervivencia cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte.⁷⁰ Los efectos adversos no menospreciables del cisplatino pueden limitar su uso en el contexto del paciente con un estado general frágil. A pesar de que en base a datos de eficacia el cisplatino es el agente de elección frente al carboplatino para la QT de combinación, teniendo en cuenta aspectos de calidad de vida se considera que la QT basada en carboplatino puede constituir una alternativa en el tratamiento de 1L para aquellos pacientes no candidatos a recibir cisplatino. En análisis de subgrupos de grandes ensayos clínicos fase III, se ha identificado la superioridad de combinaciones basadas en carboplatino sobre la monoterapia, con un aceptable perfil de toxicidad, así como en un ensayo prospectivo fase III del grupo ECOG que comparaba carboplatino-pemetrexed versus pemetrexed.^{71,72} Sin embargo si la situación funcional del paciente lo indica, la monoterapia con gemcitabina, vinorelbina o taxano puede ser una opción.⁵⁶ A los

pacientes con PS 3-4 se debe ofrecer el mejor tratamiento de soporte (en ausencia de mutaciones activadoras de EGFR).⁵⁶

En pacientes de edad avanzada, dos ensayos fase III han establecido la QT con agente único como estándar, mientras que un ensayo prospectivo comparando carboplatino mensual más paclitaxel semanal *versus* monoterapia con vinorelbina o gemcitabina en pacientes de 70-89 años con PS 0-2, mostró mayor supervivencia para la combinación, a costa de mayor toxicidad (especialmente neutropenia febril y muertes relacionadas con sepsis).⁷³ Las guías ESMO-2014 recomiendan la QT basada en platino como primera opción para pacientes de edad avanzada y PS 0-1 (y en PS 2 seleccionados) y adecuada función orgánica, mientras que para pacientes frágiles o con comorbilidades la monoterapia sería la estrategia de elección.⁵⁶

3.1.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Varios estudios fase III han analizado el uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (ITKs) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en pacientes con CPNM y mutaciones activadoras de EGFR, con similares resultados (Tabla 7). La terapia de 1L con ITK-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) en estos pacientes retrasa significativamente la progresión de la enfermedad. También aumenta significativamente la tasa de respuesta y la calidad de vida cuando se compara con la QT en pacientes con mutación activadora del EGFR, con un perfil de toxicidad aceptable (principalmente rash cutáneo y toxicidad gastrointestinal), especialmente con los inhibidores reversibles, y debe ser considerada como terapia estándar de primera línea. No se ha descrito aumento en la SG, si bien en los EC ha habido cruzamiento a ITK en las ramas de tratamiento con QT tras la progresión. En el

congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2014 se presentó por primera vez un aumento significativo de SG de un ITK frente a la QT en 1L tras el análisis conjunto de los EC LUX-Lung3 y LUX-Lung6⁸⁴ (ver Tabla 7). Este beneficio se mantiene en el subgrupo de pacientes con delección del exón 19 pero no en el subgrupo con mutación en el exón 21. Los EC de erlotinib y gefitinib se han realizado en pacientes con CPNM y las mutaciones activadoras de EGFR más frecuentes (85-90% de todas las mutaciones EGFR), como delección exón 19 y mutación por sustitución del codón 858 del exón 21 (L858R). El EC LUX-Lung3 con afatinib incluyó mayoritariamente estas dos mutaciones pero también otras mutaciones menos comunes (11,3% en el brazo afatinib y 9,6% en el brazo QT).

Teniendo en cuenta estos resultados, actualmente los pacientes con CPNM deben ser analizados para mutaciones antes de iniciar la terapia de primera línea.⁵⁶

A diferencia del tratamiento con QT, el tratamiento con ITKs también puede ofrecerse a los pacientes con PS 3-4.⁵⁶

No hay ningún estudio que compare la eficacia de los diferentes inhibidores en 1L en pacientes con mutación EGFR. En breve se iniciará el estudio fase IIb aleatorizado LUX-Lung7, que comparará afatinib con gefitinib en la 1L de pacientes con CPNM avanzado y mutación EGFR. Liang y col han realizado un MA incluyendo 12 EC de fase III con 4 ITKs (afatinib, erlotinib, gefitinib e icotinib) y 1821 pacientes con mutación EGFR, en 1L o 2L. La tasa de respuesta global (RG) y la SLP extrapoladas en el MA fueron significativamente superiores para los ITKs que para la QT (RG 66,6% vs 30,9% OR=5,46 [3,59-8,30], $p < 0,00001$, y SLP 1año 42,9% vs 9,7% OR=7,83 [4,50-13,61], $p < 0,00001$, respectivamente). En este MA no se observaron diferencias significativas de eficacia

entre los 4 ITKs respecto a todas las variables de medida (RG, %SLP 1 año, y % SG 1 y 2 años).⁸⁵

Respecto la comparación entre ITKs en aspectos de seguridad, una revisión de expertos de los efectos secundarios observados en los ensayos fase III con afatinib, gefitinib y erlotinib en 1L concluye que si bien comparten los efectos secundarios de clase con un perfil de toxicidad similar (siendo los más frecuentes rash cutáneo y diarrea y los más serios hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial y toxicidad ocular), los de nueva generación como afatinib presentan un mecanismo de acción ligeramente distinto que puede explicar una tasa diferente de toxicidad, siendo la diarrea y rash claramente más frecuentes, y también más comunes otros efectos de los que se pueda esperar que afecten la calidad de vida como estomatitis y paroniquia.⁸⁶

En pacientes sin mutación EGFR (*wild-type*) no se recomiendan los ITKs en primera línea, siendo inferiores a la QT y no mejor que placebo.⁵⁶

En cuanto a la combinación de ITKs y QT en 1L, se evaluó en 4 EC fase III, en los que no se observó ninguna ventaja en supervivencia ni en tasa de respuesta al añadir el ITK a la QT convencional (cisplatino/gemcitabina, carboplatino/paclitaxel), aumentando en cambio la toxicidad.²⁸

Crizotinib es un inhibidor de receptores de la tirosin kinasa de ALK, ROS1 y MET. Las traslocaciones o reordenamientos pueden afectar al gen ALK produciendo la expresión de proteínas oncogénicas de fusión (como la EML4-ALK), que producen la activación de la desregulación y señalización de la expresión génica y ello puede contribuir a un aumento de la proliferación y supervivencia en tumores que las expresan. Los pacientes con traslocación ALK deben ser considerados para terapia con crizotinib

durante la evolución de su enfermedad. Crizotinib ha sido el primer agente de su clase, y ha demostrado en estudios fase I, II y III, en pacientes con CPNM y reordenamiento ALK, de forma uniforme y constante unas tasas de RG del 60%, con SLP comparable a la observada con los ITK-EGFR en población mutada EGFR (ver Tabla 8). En el ensayo PROFILE1001 fase I-II, con población muy pretratada, hay un 6,7% de pacientes que reciben el fármaco en 1L.⁸⁷ Estos ensayos han llevado a su aprobación por la FDA para pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, ALK positivo detectado por un test aprobado por la FDA; y por la EMA en pacientes con CPNM ALK positivo previamente tratado.

En ASCO 2014 se aportaron los resultados del estudio fase III comparativo en primera línea PROFILE 1014, en el que se comparaba crizotinib frente a pemetrexed-cisplatino o pemetrexed-carboplatino en pacientes con CPNM ALK+. Crizotinib mostró un aumento significativo de SLP de 3,9 meses y de RG, con un aceptable perfil de toxicidad. Con un 68% de pacientes aún en seguimiento no se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de SG, que también se verá afectada por el cruzamiento a crizotinib del grupo control (del 70% en el momento del seguimiento).⁹⁰

Crizotinib tiene relativamente pocos efectos secundarios (alteraciones visuales, edema, náuseas, vómitos, estreñimiento, cambios transitorios en la función renal) y aunque en pocos pacientes, ha presentado efectos graves como enfermedad pulmonar intersticial, hepatotoxicidad y neumonitis, que obligan a la interrupción del tratamiento.

A pesar de los resultados con ITK específicos en mutaciones EGFR o traslocación ALK, todos los pacientes acaban progresando debido a resistencia primaria o adquirida. Se

han identificado varios mecanismos de resistencia y se están investigando nuevas moléculas ITK en ensayos clínicos. La mayoría de estos nuevos ITK se caracterizan por una mayor potencia de unión a su respectiva diana o por actuar sobre un más amplio espectro de alteraciones genéticas incluyendo mutaciones que pueden mediar la resistencia a los ITK convencionales.⁵⁶

Los estudios que incorporan anticuerpos monoclonales en el tratamiento de 1L se describen en la Tabla 9. De acuerdo con el ensayo clínico aleatorizado americano ECOG 4599, ensayo pivotal para la solicitud de aprobación a la FDA, bevacizumab mejora la SLP y la SG cuando se combina con paclitaxel-carboplatino en pacientes con histología no escamosa y PS 0-1, sin hemoptisis clínicamente significativas ni metástasis cerebrales y con buena funcionalidad orgánica. Para el brazo con bevacizumab se observó una incidencia significativamente mayor de sangrados y un mayor número de muertes relacionadas con el tratamiento.⁹¹ En un estudio fase II aleatorizado previo (AVF0757g), que sirvió de ensayo clínico piloto para diseñar este ensayo pivotal, y en el que no se restringió el subtipo histológico como criterio de inclusión, la incidencia de muertes y de efectos adversos graves fue muy superior en el subgrupo de pacientes con histología escamosa, lo cual motivó que este tipo de pacientes fueran excluidos en los estudios posteriores.⁹⁷ El ensayo europeo AVAiL, en pacientes con histología no escamosa y PS=0-2, de cisplatino-gemcitabina con o sin bevacizumab, demostró una mayor tasa de respuesta objetiva y un modesto incremento en SLP, pero no en SG^{92,93}, mientras que dos MA mostraron un incremento significativo y consistente en RG, SLP y SG para la combinación de bevacizumab y QT basada en platino en pacientes no escamosos.^{98,99} Las guías NCCN y ESMO citan bevacizumab asociado a QT como una de

las opciones recomendadas en pacientes con CPNM no escamoso, PS=0-1, con mutación EGFR o traslocación ALK negativas.^{21,56,}

Un ensayo fase III (FLEX) evaluó la eficacia de cetuximab añadido a cisplatino-vinorelbina en pacientes con CPNM avanzado frente al mismo régimen con QT sola. No hubo diferencias en SLP y aumentó ligeramente la SG (11,3m vs 10,1m, p=0,04). Sin embargo los pacientes con cetuximab presentaron mayores eventos grado 4 respecto al brazo sin cetuximab (62% vs 52% p<0,01). Por tanto, las guías NCCN lo consideraban hasta hace poco una opción en pacientes sin mutaciones EGFR ni traslocación ALK, independientemente de la histología, con categoría 2B debido a su débil beneficio, su inconveniente administración semanal y su pobre tolerancia cuando se compara con otros regímenes (ej. al menos 40% de neutropenia grado 4).⁹⁴ Esta opción de tratamiento no figura en las guías ESMO, y en la última versión (v.1.2015) de las guías NCCN ha sido retirada.^{21,56} En general los resultados del ensayo FLEX son considerados si bien estadísticamente significativos, clínicamente no relevantes.

Necitumumab, un anticuerpo Ig1 recombinante que se une al dominio extracelular del receptor EGFR bloqueando la unión del mismo con sus ligandos, ha mostrado en el ensayo fase III SQUIRE un aumento significativo de SLP y de SG añadido a cisplatino-gemcitabina en pacientes de histología escamosa. Los pacientes en el brazo con necitumumab experimentan mayores tasas de reacciones cutáneas, hipomagnesemia y especialmente eventos tromboembólicos.⁹⁵ En jul-2015 la FDA está en proceso de revisión de necitumumab como tratamiento de 1L del CPNM escamoso, escenario en el que en contraste con el CPNM no escamoso, el panorama terapéutico no ha cambiado sensiblemente en las últimas décadas. En cambio se ha abandonado su

desarrollo en pacientes de histología no escamosa tras el cierre del reclutamiento de pacientes en el ensayo fase III INSPIRE, por señales alertantes sobre seguridad por tromboembolismo y no haber demostrado beneficio añadido a cisplatino-pemetrexed.⁹⁶

3.2 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO¹⁰⁰

Los dobles de platino en 1L no deben prolongarse más allá de los 6 ciclos, ya que incrementarían la toxicidad sin beneficio para el paciente. Sin embargo la aparición de nuevos tratamientos menos tóxicos ha abierto la posibilidad de mantener el fármaco de nueva generación más allá de dichos ciclos, con el objetivo de prolongar el efecto de la QT de primera línea sobre el control tumoral. Varios ensayos han investigado la eficacia del tratamiento de mantenimiento en pacientes con buen PS (0,1), bajo dos estrategias conceptuales: mantenimiento secuencial (*switch*), con la introducción de un nuevo fármaco tras la inducción en 1L con 4 ciclos de QT basada en platino sin haber progresión, y mantenimiento de continuación, con el uso mantenido de uno de los agentes incluidos en el tratamiento de 4-6 ciclos de inducción (suspendiéndose el platino) (ver Tabla 10).

Dos ensayos fase III aleatorizados de terapia de mantenimiento secuencial han demostrado mejora en la SLP y SG con pemetrexed (estudio JMEN, que en el análisis de subgrupos sólo mostró el beneficio en los pacientes con histología no escamosa) y erlotinib (estudio SATURN) frente a placebo después de 4 ciclos de QT basada en platino (combinado con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel en JMEN, y con gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina en SATURN).^{101,102,103} En el ensayo con erlotinib el análisis de subgrupos revela el mayor beneficio en pacientes con

enfermedad estable (EE) tras el tratamiento de inducción comparado con los pacientes con respuesta confirmada. Estos resultados llevaron a la aprobación del tratamiento de mantenimiento secuencial con erlotinib en pacientes con EE como mejor respuesta tras el tratamiento de inducción.

El ensayo ATLAS ha evaluado como mantenimiento secuencial la asociación erlotinib-bevacizumab frente a bevacizumab (tras 4 ciclos del doblete platino-bevacizumab), que se cerró prematuramente tras conseguir un aumento de SLP para la asociación. Sus resultados se ven limitados por el hecho de que un 39,7% de los pacientes en ambos grupos recibió erlotinib como 2L, con lo que se dificulta determinar si el beneficio del mantenimiento se podría haber obtenido igual con el uso del agente adecuado en el momento de la progresión.¹⁰⁴

Docetaxel también ha sido evaluado en un EC fase III como mantenimiento secuencial si respuesta o EE tras 4 ciclos de inducción con gemcitabina-carboplatino (*immediate*), comparándolo con su administración como tratamiento de 2L iniciado a la progresión de la enfermedad (*delayed*). La SLP aumentó 3 meses significativamente con el mantenimiento, si bien el aumento en la SG no alcanzó la significación estadística. Tampoco se consiguió demostrar que el mantenimiento aumentara la calidad de vida en comparación con los pacientes que recibieron docetaxel a la progresión.¹⁰⁵

Si bien un MA comunicado en ASCO 2011 indicaba que únicamente el switch aportaba un beneficio claro en SLP y SG¹⁰⁸, los nuevos resultados de los estudios con pemetrexed en mantenimiento de consolidación han cambiado esta percepción, disponiendo ya de la indicación aprobada por parte de las agencias reguladoras. El ensayo PARAMOUNT (pemetrexed vs placebo tras 4 ciclos de inducción con

pemetrexed-cisplatino), mostró aumento de SLP y SG en pacientes con ECOG 0-1¹⁰⁶, y el ensayo AVAPERL (bevacizumab ± pemetrexed tras bevacizumab-pemetrexed-cisplatino) mostró aumento en SLP para la combinación bevacizumab-pemetrexed pero no en SG.¹⁰⁷ Por tanto se recomienda la continuación con pemetrexed tras la primera línea de QT cisplatino-pemetrexed en pacientes con histología no escamosa, estabilización o respuesta tras la 1L y recuperación de la toxicidad de este tratamiento previo. En un reciente análisis del estudio PARAMOUNT en pacientes >70 años se demuestra similar eficacia de supervivencia y perfil de toxicidad que en la población general, si bien con mayor incidencia de anemia y neutropenia G3/4 respecto a los pacientes <70 años.¹⁰⁹

A nivel de aprobaciones de las agencias reguladoras, actualmente solo erlotinib (en población no seleccionada) y pemetrexed (en histología no escamosa) disponen de aprobación en la indicación de mantenimiento. Los ensayos con docetaxel y gemcitabina no han mostrado beneficio en SG. Hay que considerar también que en los ensayos con bevacizumab en 1L (ECOG 4599 y AVAIL) tras 6 ciclos del doblete de QT se continuaba el bevacizumab hasta la progresión, por tanto la continuación de bevacizumab monoterapia como mantenimiento en este escenario constituye una estrategia más en la población de histología no escamosa. Erlotinib debe actualmente formar parte del tratamiento de 1L en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR, por lo que su uso en mantenimiento se ve más limitado. Por otra parte los ensayos de mantenimiento han incluido pacientes con PS=0-1 y los beneficios en SLP y SG del pemetrexed no se han visto acompañados por mejoras en la calidad de vida. El tratamiento de mantenimiento se asocia a un aumento en la toxicidad, por lo que sigue siendo un tema controvertido y no puede recomendarse a todos los pacientes,

debiendo considerarse cuidadosamente aspectos de toxicidad, preferencias de paciente e impacto en calidad de vida.

3.3. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

A los pacientes que progresan tras la 1L, con PS 0-2, debe ofrecérseles tratamiento QT de 2L. Los regímenes de combinación han fracasado en demostrar beneficio en SG sobre los regímenes de fármaco único.^{56,57} Las opciones de segunda línea con pemetrexed (en histología no escamosa) y con docetaxel son comparables. Docetaxel pasó a ser el estándar de tratamiento de 2L tras la progresión a QT, al demostrarse que mejoraba significativamente la SG frente a la mejor terapia de soporte (MTS) (TAX 317)¹¹⁰ y frente a vinorelbina o ifosfamida (TAX 320)¹¹¹. No obstante la importante tasa de mielotoxicidad asociada a docetaxel limita su uso, de modo que se exploraron otros regímenes que mejoraran la tolerancia. Pemetrexed demostró similar supervivencia y menor toxicidad en un EC de no inferioridad frente a docetaxel en pacientes de CPNM metastásico de todas las histologías¹¹², aunque posteriormente al evidenciarse la importancia de la histología en la supervivencia de los pacientes tratados con pemetrexed en 1L¹¹³, la EMA también restringió la indicación de 2L a histología no escamosa. En la revisión retrospectiva de este EC pivotal en base a histología se observó no sólo la no inferioridad frente a docetaxel sino incluso un impacto positivo en la SG en los pacientes de histología no escamosa, mientras que en los de histología escamosa pemetrexed se asociaba a peor SG que docetaxel¹¹⁴ (ver Tabla 11).

Erlotinib en un ensayo fase III pivotal (BR.21) doble ciego frente a placebo mostró mejorar la SG en 2L y 3L en todos los subtipos histológicos, tras el fracaso al menos a un régimen de QT previo, en pacientes no candidatos a QT incluyendo pacientes con

PS 0-3. También mejoraba en cuestionarios de calidad de vida el tiempo mediano hasta el deterioro debido a la tos, disnea y dolor. Se relacionó con una incidencia, aunque baja, de enfermedad pulmonar intersticial. Los factores predictivos de respuesta fueron no haber fumado nunca, presencia de adenocarcinoma y expresión de EGFR.¹¹⁵ A partir de estos resultados las agencias reguladoras aprobaron su uso tras fallo de, como mínimo, un régimen QT previo, sin especificación sobre el estado de la mutación. En un ensayo fase III aleatorizado posterior (TITAN), erlotinib no mostró diferencias en eficacia respecto a la QT de comparación pemetrexed o docetaxel (a criterio del investigador) en pacientes refractarios (progresión durante los 4 ciclos del doblete estándar basado en platino) no seleccionados por el estado mutacional EGFR, pero sí un mejor perfil de toxicidad y calidad de vida.¹¹⁶ Finalmente, en un EC fase III aleatorizado del Hellenic Oncology Research Group (HORG), se mostró eficacia similar entre erlotinib y pemetrexed como tratamiento de 2L en términos de RG, TTP y SG.¹¹⁷

En cuanto a gefitinib, en el EC fase III INTEREST en el tratamiento de 2L en pacientes tratados con al menos un esquema de QT basada en platino demostró ser no inferior a docetaxel en población no seleccionada por estado mutacional, con mejor perfil de toxicidad y una mejora clínicamente relevante en la calidad de vida.¹¹⁸ Atendiendo a los resultados de eficacia en 1L del estudio IPASS en pacientes EGFR mutados, la EMA lo aprobó en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin especificar la línea de tratamiento, y estableciendo la necesidad de datos que de forma prospectiva confirmen la eficacia de gefitinib en pacientes de origen caucásico y con mutaciones activadoras de EGFR.

En el congreso ESMO 2014 se presentaron los resultados del análisis intermedio del LUX-Lung8, un ensayo fase III que conseguía una SLP significativamente mayor con afatinib que con erlotinib en pacientes con carcinoma escamoso no seleccionados por estado mutacional EGFR y que han progresado al tratamiento de 1L con QT (≥ 4 ciclos) basada en platino. En ASCO 2015 también se ha demostrado la superioridad de afatinib en SG.¹¹⁹

Respecto a la controversia de la utilización de los ITK en 2L sin atender al estado mutacional EGFR, el ensayo TAILOR evaluó prospectivamente la eficacia de erlotinib en comparación con docetaxel en una población de 222 pacientes sin la mutación EGFR, como tratamiento de 2L. Docetaxel resultó ser superior a erlotinib en SG y SLP.¹²⁰ El análisis de subgrupos del reciente estudio fase III DELTA que compara erlotinib *versus* docetaxel como 2L y 3L en población no seleccionada, demostró superior SLP pero no SG para el brazo con docetaxel en el subgrupo EGFR WT (*wild type*).¹²¹ En conclusión, parece lógico pensar que los ITK-EGFR tendrían que restringirse también en 2L a población EGFR mutada, y en población EGFR no mutada sería superior la QT, pero aún en esta población los ITK-EGFR, por su superioridad frente a placebo, continúan representando una opción para pacientes con pobre estado general no candidatos a QT.

Según las guías ESMO cualquier paciente con tumor que presente la mutación activadora EGFR debe recibir un ITK-EGFR como 2L, si no lo ha recibido previamente, y en cuanto al uso de ITK-EGFR en 2L en pacientes con estado mutacional EGFR WT o desconocido, se establece que erlotinib representa una opción potencial en pacientes con PS 0-2.^{56,57}

Hay varios antiangiogénicos en distintas fases de desarrollo en el tratamiento del CPNM. Dos de ellos disponen de ensayos en fase III en 2L. Ramucirumab, dirigido al VEGFR-2, ha mostrado añadido a docetaxel en el estudio REVEL presentado en ASCO 2014 un beneficio significativo en SG y SLP frente a docetaxel monoterapia en el tratamiento de 2L del CPNM metastásico (todas las histologías), siendo el primer estudio que muestra un beneficio de un antiangiogénico en la histología escamosa sin mayor toxicidad.¹²² Se ha incorporado a la oferta de opciones de tratamiento de 2L en las guías NCCN.²¹ Nintedanib es un nuevo antiangiogénico oral inhibidor del VEGFR1-3, FGFR1,3 y PDGF α,β , que en el EC LUME-Lung1 fase III doble ciego se ha comparado, añadido a docetaxel, frente a docetaxel como tratamiento de 2L tras la progresión a 1L con QT en pacientes con CPNM estadio IIIB/IV de todos los tipos histológicos. Nintedanib consigue un aumento de SLP frente a docetaxel y no consigue aumentar la SG en la población general, pero sí en un análisis pre-planificado del subgrupo adenocarcinoma y del subgrupo adenocarcinoma que había progresado en los 9 meses tras el inicio del tratamiento de 1L.¹²³ Se encuentra en fase de evaluación por parte de las agencias reguladoras.

Los inhibidores de las proteínas de choque térmico (Hsp 90) como ganetespib son activos en carcinoma pulmonar con traslocación de ALK, y con mutación de BRAF, y presentan sinergia con taxanos. El estudio Galaxy-1 presentado en ASCO 2013 y recientemente publicado es un estudio que aleatoriza a los pacientes con adenocarcinoma tras progresión a 1L a recibir docetaxel \pm ganetespib para evaluar eficacia en la población total y en particular en los subgrupos de pacientes con mutación de KRAS o elevación de LDH. No consigue aumento de SG ni SLP en la población general (n=253), ni en los subgrupos comentados, pero sí en un análisis exploratorio en el subgrupo pre-especificado de pacientes con adenocarcinoma

diagnosticados >6 meses antes de incluirse en el estudio (n=177): mSLP 5,3m vs 3,4m (HR=0,74 [0,55–0,99]; p =0,0417) y mSG 11m vs 7,4m (HR=0,69 [0,51–0,93]; p =0,0191).¹²⁴ Estos resultados precisan de un estudio fase III confirmatorio, el GALAXY-2, que tiene como población diana este subgrupo y ya ha finalizado el reclutamiento de pacientes.

En cuanto a la progresión a ITK en 1L, hay evidencia del beneficio relacionado con la continuación de la terapia ITK-EGFR más allá de la progresión en pacientes seleccionados, pero esta estrategia aún debe ser confirmada en estudios prospectivos. El estudio fase III aleatorizado LUX-Lung5 presentado en ASCO 2014 mostró ventaja en términos de superior RG y SLP de continuar con afatinib en 2L combinado con paclitaxel semanal frente a QT elegida por el investigador tras la progresión del tumor a terapia previa con erlotinib o gefitinib y afatinib.¹²⁵ En cambio en el congreso de ESMO 2014, y recientemente publicado, se presentaron los resultados del estudio IMPRESS fase III que mostró que el uso continuado de gefitinib a pesar de estar combinado con QT, tras la progresión a primera línea con gefitinib en población EGFR mutada, no aporta beneficio respecto a la QT sola.¹²⁶ Las guías ESMO establecen el uso de QT basada en platino a la progresión al ITK-EGFR si se ha recibido en 1L, pero avisan sobre el potencial beneficio de mantener el ITK-EGFR en tumores de progresión lenta y además recomiendan el solapamiento de ITK-EGFR y QT debido al riesgo de *flare* tras la interrupción abrupta del ITK.^{56,57} Las guías NCCN mantienen el ITK a la progresión a ITK en caso de progresión asintomática y progresión sintomática cerebral, y establecen QT±erlotinib o afatinib en progresión sintomática sistémica con lesiones múltiples.²¹

En ASCO 2014 se presentaron los resultados de un estudio fase I con AZD9291, un nuevo inhibidor irreversible ITK-EGFR que además de ser activo frente a las mutaciones

sensibilizadoras de EGFR también muestra actividad activo frente a la mutación T790M del exón 20 del gen EGFR. Esta mutación parece ser responsable del desarrollo de resistencias a los ITK-EGFR en el 60% de pacientes. La reciente publicación de este estudio incluye 253 pacientes con una RG del 51%, de ellos 127 presentaban la mutación T790M y en este subgrupo la tasa de respuesta fue del 61%, en contraste con la tasa del 21% en los pacientes sin mutación detectable. La SLP en las dos poblaciones fue de 9,6m y 2,8m respectivamente.¹²⁷ Están en marcha estudios fase II y fase III para confirmar esta eficacia a la progresión con los ITK-EGFR.

En presencia de la traslocación ALK, debe considerarse el tratamiento con crizotinib en 2L. La Tabla 8 muestra los distintos ensayos que han evaluado su papel en la población con CPNM ALK positivo previamente tratada. Las elevadas tasas de respuesta condujeron a la aprobación por parte de la EMA en los pacientes previamente tratados. El ensayo fase III PROFILE 1007 en el tratamiento de segunda línea en pacientes que han progresado a una única QT previa basada en platino, lo compara con docetaxel o pemetrexed (a elección del investigador), y ha mostrado un aumento significativo de la tasa de RG y SLP. Los datos de SG no son maduros, y habrá que tener en cuenta que se permitió el cruzamiento de los pacientes de los brazos de pemetrexed y docetaxel al ensayo PROFILE 1005 para recibir crizotinib (64% de pacientes del grupo control en el análisis intermedio), hecho que puede tener un impacto en el análisis final de datos de SG.^{89,128}

Hay nuevos inhibidores de ALK en desarrollo. Muchos de los pacientes en tratamiento con crizotinib desarrollan resistencias al mismo al año o dos años de tratamiento, a través de vías de señalización cruzadas y mutaciones en ALK. Ceritinib es un ITK de ALK

que también inhibe el receptor IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) pero no MET. Ha sido recientemente aprobado por la FDA para pacientes con CPNM metastásico ALK positivos que han progresado o son intolerantes a crizotinib, en base a un EC fase I que en su cohorte de dosis $\geq 400\text{mg/d}$ reclutó 114 pacientes con CPNM metastásico ALK+ que habían progresado durante o después del tratamiento con crizotinib (80 pacientes) o que nunca lo habían recibido (34 pacientes). La RG fue del 58% (IC 95% 48-67) y la mSLP de 7,0 meses (IC 95% 5,6-9,5). El 84% de los pacientes había recibido dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica. El estudio demuestra actividad en pacientes ALK+, incluidos los previamente tratados con crizotinib, con o sin nuevas mutaciones en el gen ALK.¹²⁹

La duración del tratamiento de 2L debe ser individualizada. Los estudios con docetaxel, pemetrexed o erlotinib no limitan el número de ciclos de tratamiento; se mantiene mientras la enfermedad está controlada y la toxicidad sea aceptable.⁵⁶

3.4 SIGUIENTES LÍNEAS DE TRATAMIENTO

A la progresión tras la 2L, y con evidencia según un ensayo en fase III, según las guías ESMO, el erlotinib está indicado en pacientes con estado mutacional desconocido o WT que no han recibido ITK-EGFR previamente, con PS 0-3, y cualquier paciente con tumor con mutación activadora de EGFR debe recibir un ITK-EGFR en tercera o subsiguientes líneas, si no lo ha recibido previamente. También cualquier paciente con traslocación ALK debe recibir crizotinib si no lo ha recibido previamente.⁵⁶ Las guías NCCN recomiendan pemetrexed (histología no escamosa), docetaxel, gemcitabina o erlotinib como terapia de 3L si estos agentes no se han administrado previamente. Se presentan limitadas respuestas con QT de 3L, si bien puede constituir una opción

paliativa. Si la progresión ocurre tras la 3L, los pacientes candidatos a recibir QT son una población muy seleccionada, con PS=0-2, y sería candidata a tratamientos de EC con nuevos agentes ante la falta de una terapia estándar, o a ser tratados con la MTS, siempre teniendo en cuenta criterios de calidad de vida.²¹

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO^{22,130,131}

El CPM se caracteriza por un rápido crecimiento y desarrollo precoz de metástasis. La mayoría de pacientes se presentan al diagnóstico con metástasis, y aproximadamente un tercio se presentan con enfermedad limitada al tórax. El CPM es altamente sensible a la QT inicial y a la RT, sin embargo la mayoría de pacientes mueren por recurrencia de la enfermedad. En pacientes con estadio limitado el objetivo del tratamiento es la curación mediante el uso de la QT y RT torácica. En pacientes con estadio extenso la QT sola puede paliar los síntomas y prolongar la supervivencia, sin embargo la supervivencia a largo plazo es infrecuente. La cirugía está solamente indicada en pocos pacientes (2%-5%) con enfermedad resecable estadio I. A pesar de la investigación y los avances, el tratamiento estándar necesita ser mejorado, y por tanto es importante fomentar la participación en ensayos clínicos.²²

En la Tabla 12 se describen los regímenes de QT más evaluados en las distintas situaciones del CPM, y en la Figura 2 la propuesta de algoritmo de tratamiento según las guías ESMO 2013¹³⁰, que se comentan a continuación.

1. TRATAMIENTO CPM LOCALIZADO (T1-4, N0-3, M0)

En la enfermedad localizada la SG es de 15-20 meses, la tasa de SG a 2 años del 20-40% y la tasa de SG a 5 años del 10-20%.¹³² Un pequeño grupo de pacientes

(aproximadamente el 5%) se diagnostican con tumores T1,2 N0,1 M0 y tienen un pronóstico algo más favorable, de SG a 5 años del 50%.^{133,134} Estos pacientes deben recibir tratamiento quirúrgico y 4 ciclos de QT adyuvante. En el caso de afectación ganglionar imprevista N2 o N1 en pacientes que no han sido sometidos a disección ganglionar sistemática, debe considerarse RT postoperatoria. No hay papel para la cirugía después de QT de inducción en enfermedad N2. En ausencia de EC aleatorizados, debido a la frecuente diseminación y puesto que el volumen tumoral ha mostrado ser un factor pronóstico independiente, los pacientes con T1,2 N0,1 M0 pueden ser tratados alternativamente con la modalidad de QT concurrente. Esta modalidad es de primera elección en pacientes de alto riesgo de complicaciones quirúrgicas por comorbilidades. Todos los pacientes T1,2 N0,1 M0 deben ser considerados para irradiación craneal profiláctica (ICP) si han respondido al tratamiento inicial.¹³⁰

El resto de pacientes con tumores T1-4 N0-3 M0 que estén en buen estado funcional deben ser tratados con QT y RT torácica (RTT) concurrentes. Tanto la dosificación como el momento adecuado para la RTT continúan siendo objeto de debate. Se han publicado numerosos ensayos clínicos así como metaanálisis que abordan el momento oportuno de la RTT, con la conclusión de que la RTT debería ser iniciada tan precozmente como sea posible durante el primer o segundo ciclo de la QT basada en cisplatino. Además, el período transcurrido desde el inicio hasta completar la RTT podría afectar también la SG. En un análisis de cuatro ensayos, la finalización de la radioterapia en menos de 30 días se relacionó con una mejoría en la tasa de supervivencia a 5 años (HR=0,62 [0,49–0,80]; p =0,0003).¹³⁵ En cuanto al esquema de RTT, en los regímenes con cisplatino y etopósido se han utilizado tanto la RTT una vez

al día como dos veces al día. Un estudio fase III aleatorizado mostró una ventaja modesta en cuanto a la supervivencia a favor de la RTT dos veces al día durante tres semanas en comparación con RTT una vez por día durante cinco semanas (SG 5 años 26% vs 16%; $p = 0,04$).¹³⁶ El inconveniente de la administración dos veces al día es un incremento significativo de esofagitis grado 3, por lo que este esquema no ha sido aceptado generalizadamente. La QT concurrente consiste en 4 ciclos de cisplatino-etopósido ó 4-6 ciclos si se utiliza el esquema de RTT única diaria.¹³⁰

A los pacientes con un razonable estado general sin progresión debe ofrecerse ICP. Si bien incrementa la supervivencia a largo plazo, los pacientes de edad >65 años y/o con importante enfermedad vascular tienen un riesgo mayor de desarrollar efectos secundarios neurocognitivos.¹³⁰

En cuanto a terapia antiangiogénica, el estudio fase II que evaluó en enfermedad limitada, bevacizumab asociado a irinotecán y carboplatino con RT concurrente seguido de bevacizumab de mantenimiento, se cerró precozmente por una incidencia inaceptable de fístula traqueoesofágica.²²

2. TRATAMIENTO DEL CPM METASTÁSICO

1.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El tratamiento del estadio IV es paliativo, y la principal opción de tratamiento es la QT combinada desde hace más de tres décadas. A pesar de tasas de respuesta cercanas al 70%, los resultados de supervivencia son pobres, con medianas de SLP de solo 5,5 meses y de SG <10 meses.¹³⁰

Un MA de 19 EC aleatorizados con un total de 4.054 pacientes demostró prolongación de SG de los pacientes que recibían una combinación conteniendo cisplatino en comparación con combinaciones anteriores.¹³⁷ Otro MA de 36 ensayos demostró un beneficio en SG a favor de etopósido en monoterapia o en combinación con cisplatino, comparado con regímenes que no contenían uno de los dos fármacos.¹³⁸ Estos resultados llevaron a la instauración de 4-6 ciclos del doblete cisplatino-etopósido como estándar de tratamiento de 1L.

El perfil de toxicidad del cisplatino promovió estudios prospectivos para evaluar su potencial sustitución por carboplatino. Un reciente MA de datos individuales de pacientes incluyendo 4 EC aleatorizados comparando la QT de combinación con cisplatino frente a carboplatino demostró que no había diferencias significativas en RG (67% vs 66%; HR=0,98 [0,84–1,16]; p=0,83), SLP (5,5 vs 5,3 meses; HR=1,10 [0,94–1,29]; p=0,25) ni SG (9,4 vs 9,6 meses; HR=1,08 [0,92–1,27]; p=0,37). En el grupo carboplatino se observó mayor toxicidad hematológica, mientras que en el de cisplatino mayores náuseas y vómitos, neurotoxicidad y toxicidad renal.¹³⁹ De acuerdo con estos resultados el cisplatino puede ser sustituido por carboplatino en la QT de combinación como agente más apropiado para pacientes con comorbilidades e intolerancia a las potenciales toxicidades.

El techo terapéutico conseguido con el doblete de platino llevó a investigar varias estrategias de mejoría de eficacia, como la adición de un tercer agente adicional, la intensificación de dosis, la sustitución del etopósido como compañero del platino y la terapia de mantenimiento post-terapia de 1L.

Los estudios con regímenes de tres fármacos (que han añadido al doblete ifosfamida, topotecán o paclitaxel) y la administración de regímenes de intensidad de dosis incrementada utilizando dosis aumentadas o regímenes de resistencia no cruzada, no han aportado de forma consistente mejoras en SG, y sí se han asociado a toxicidad significativa en esta población usualmente con comorbilidades.¹⁴⁰ Por tanto tales regímenes no están recomendados en 1L. Dos estudios fase II de bevacizumab añadido a QT basada en platino en el tratamiento de 1L del estadio extendido han aportado datos de respuesta y supervivencia esperanzadores, pero las guías del NCCN aún no recomiendan este uso, a la espera de la finalización de estudios fase III que están iniciados en este escenario.²²

Un reciente MA de 7 EC aleatorizados ha mostrado un aumento en la SG, pero no en la SLP, con platino-irinotecán (IP) comparado con platino-etopósido (EP). El régimen IP presenta más toxicidad gastrointestinal con diarrea grado 3 y 4, y el régimen EP se relaciona con mayor toxicidad hematológica.¹⁴¹ Estos resultados sin embargo fueron primero obtenidos en población asiática, y quizás las variantes farmacogenómicas entre la población asiática y la occidental (como el polimorfismo para la UDP-glucuronil transferasa, enzima responsable del metabolismo de irinotecán) puedan haber contribuido a estas diferencias en resultados. Ningún doblete de QT ha mostrado superioridad frente al platino-etopósido en la población occidental, de forma que EP continua siendo la terapia de 1L en esta población, mientras que IP es el régimen preferido en la población japonesa. Los EC fase III aleatorizados que han comparado cisplatino-irinotecán, carboplatino-gemcitabina (en pacientes de mal pronóstico) o cisplatino-topotecán oral o intravenoso frente a platino-etopósido, han mostrado no

inferioridad en cuanto a supervivencia. Estos regímenes están aceptados como opciones de tratamiento alternativo en caso de contraindicación al etopósido.¹³⁰

Se han evaluado las dos estrategias de mantenimiento o consolidación, *switch* (por ejemplo con topotecán o con temsirolimus) y continuación (por ejemplo con irinotecán) en pacientes con CPM que no han progresado tras la QT de inducción. Esta continuación de la QT de inducción más allá de 4-6 ciclos se ha analizado en al menos 14 EC aleatorizados. Un MA de 21 EC aleatorizados incluyendo 3.688 pacientes (11 EC con QT, 6 EC con interferones y 4 EC con otros agentes biológicos) no mostró beneficio en SG en el global de la población (HR=0,93 [0,87–1,00]; p =0,05) ni en SLP (HR=0,98 [0,91–1,06]; p =0,63). Si bien se documentó una reducción de la mortalidad en los grupos de 11 EC que evaluaban la eficacia de la QT (HR=0,89 [0,81–0,92]; p =0,02), y del interferon α (HR=0,78 [0,64–0,96]; p =0,02), el beneficio es limitado y muy elevada la heterogeneidad entre los ensayos.¹⁴² De forma similar un previo MA observó un pequeño beneficio del 4% en la SG a 2 años con la terapia de mantenimiento.¹⁴³ Sin embargo, la mayoría de EC aleatorizados no mostraron mejoras significativas en SG y no hay grandes EC prospectivos diseñados adecuadamente para analizar esta cuestión. Por otro lado hay un considerable riesgo de toxicidad incrementada con la prolongación de la terapia basada en platino. Por tanto la terapia de mantenimiento o consolidación mediante continuación de la QT de 1L más allá de 4-6 ciclos en pacientes con CPM que no han progresado tras la terapia de 1L no es una práctica efectiva y no está recomendada.¹³⁰

La ICP disminuye significativamente el riesgo de metástasis cerebrales sintomáticas (del 40,4% al 14,6% en un año) e incrementa la SG (HR=0,68 [0,52–0,88]).¹⁴⁴ La ICP se

asocia a efectos adversos y puede afectar negativamente la calidad de vida. Los pacientes metastásicos con algún tipo de respuesta al tratamiento de 1L y que mantienen un razonable estado general deben ser evaluados para ICP.¹³⁰

El uso rutinario de RTT concurrente con la QT en pacientes metastásicos es atractivo para el control de síntomas como disnea, infecciones por atelectasias, dolor torácico o síndrome de vena cava superior. Sin embargo no puede recomendarse por falta de evidencia consistente. Se esperan los resultados del estudio CREST realizado por el grupo alemán para analizar este concepto.¹³⁰

2.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Las altas respuestas iniciales obtenidas con la QT de 1L no son duraderas y la mayoría de pacientes presentan recurrencia y progresión en el primer año tras la misma. Las respuestas al tratamiento de 2L dependen del intervalo libre de tratamiento y son alrededor del 10% en enfermedad resistente (ej. intervalo libre de progresión <3 meses) y del 20% en enfermedad sensible (ej. intervalo libre de progresión >3meses). En pacientes refractarios (pacientes que no responden o que progresan durante la QT de 1L) y pacientes resistentes con recaída precoz (<6 semanas) los resultados son muy limitados y el beneficio clínico de terapia sistémica adicional es incierto. En estos pacientes se recomienda la participación en un ensayo clínico o la mejor terapia de soporte.¹³⁰

Topotecán oral llevó a mejor control de síntomas y menor tiempo para deterioro en la calidad de vida y mejor supervivencia comparado con MTS en un estudio en el que la mitad de los pacientes tenían enfermedad resistente.¹⁴⁵ Previo al desarrollo de topotecán, se habían utilizado regímenes con antraciclinas, como el régimen CAV

(ciclofosfamida-adriamicina-vincristina). En 1999 un ensayo de topotecán intravenoso frente a CAV demostró igual eficacia, con similares tasas de respuesta, tiempo a la progresión y SG (25 semanas vs 24,7 semanas, $p=0,795$), y mejor tolerancia y control de síntomas ($p\leq 0,043$) para topotecán.¹⁴⁶

Topotecán oral e intravenoso han mostrado ser igualmente efectivos, pero con distintos perfiles de toxicidad, de modo que puede recomendarse cualquiera de ambos en pacientes resistentes o con recaídas sensibles, y constituye el único fármaco con la indicación de 2L aprobado por las agencias reguladoras, siendo el régimen de combinación CAV una opción alternativa.¹³⁰ La excesiva toxicidad de topotecán intravenoso en régimen estándar ($1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ durante 5 días) ha motivado estudios con dosis atenuada (ej. topotecán semanal) buscando menor toxicidad, con resultados contradictorios.²²

Solo los pacientes con recaída sensible con duración de respuesta a la terapia de 1L mayor o igual a 6 meses obtienen beneficio de la reintroducción del mismo tratamiento de 1L (usualmente cisplatino-etopósido).¹³⁰

Un reciente EC fase III aleatorizado ha fracasado en demostrar beneficio en supervivencia de amrubicina frente a topotecán, a pesar de mayor tasa de respuesta y mejor calidad de vida con amrubicina. El subgrupo de pacientes refractarios obtuvo un pequeño beneficio en supervivencia.¹⁴⁷

La duración óptima de la QT en 2L no ha sido totalmente explorada, si bien es usualmente corta y la toxicidad acumulada es frecuentemente un evento limitante en pacientes que experimentan respuesta. Por estos motivos la QT en este contexto, además de suspenderse en caso de progresión o aparición de toxicidad inaceptable, su

administración en caso de respuesta debería también limitarse como máximo hasta 2 ciclos más allá de la mejor respuesta.²²

ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS

El CP supone una importante carga para los pacientes, el sistema de salud y la sociedad, debido a la incidencia creciente y la baja supervivencia. En los últimos años se han experimentado importantes avances en el tratamiento, sobre todo como resultado de la introducción de nuevos agentes, lo que ha supuesto un incremento considerable de los costes, no siempre acompañado de ganancias en supervivencia global, y en el mejor de los casos, con aumentos modestos en objetivos secundarios de eficacia.

Se dispone de una cantidad ingente de información publicada sobre estudios fármaco-económicos en este ámbito. Se presentan aquí los resultados de algunas revisiones de varios países, así como los resultados de evaluación económica publicados en los informes de evaluación de algunos de los nuevos fármacos.

El National Institute for Health Research (Reino Unido) dispone de una revisión¹⁴⁸ sobre la efectividad clínica y el coste-efectividad (CE) en base a los ensayos que comparan las alternativas de tratamiento con QT actualmente aprobadas en 1L en Europa y recomendadas por el NICE en tres grupos de poblaciones: CPNM localmente avanzado o metastásico escamoso, no-escamoso y mutación EGFR positiva. Esta revisión, en la que se incluyen 23 ensayos, carece sin embargo según los autores de calidad suficiente, entre otras razones por la baja calidad de los ensayos clínicos, que no incluyen datos de calidad de vida, y no se identifican publicaciones relacionadas con la toma de decisiones en el Reino Unido. Los autores desarrollan un modelo

económico utilizando precios de lista (publicados en el British National Formulary). Los dobletes de cisplatino son preferibles a los dobletes de carboplatino, pero esto se invierte si se utilizan precios negociados entre el laboratorio y el sistema sanitario público de Reino Unido, en cuyo caso los costes de administración pasan a ser más elevados que los costes de adquisición. Para pacientes con enfermedad escamosa y no-escamosa, de menor a mayor umbral de disponibilidad a pagar, los fármacos preferidos son paclitaxel-albúmina→gemcitabina→docetaxel. Sin embargo, en pacientes con enfermedad no-escamosa, pemetrexed-cisplatino por su aumento en SG sería considerado CE hasta 35.000€ por AVAC. Para pacientes con EGFR M+, el uso de gefitinib comparado con paclitaxel-albúmina o docetaxel produce ratios de CE incremental muy elevados. Vinorelbina no mostró ser CE en ninguna comparación.

Un análisis francés revisa los análisis económicos publicados entre 2004 y 2014 respecto a tratamientos de 1L y mantenimiento del CPNM avanzado.¹⁴⁹ En 1L en pacientes no seleccionados, el doblete cisplatino-gemcitabina parece ser CE comparado con otros dobletes de platino. En pacientes con CPNM no-escamoso, los ratios coste efectividad incremental (ICERs) por año de vida ganado fueron 83.537\$, 178.613\$ y más de 300.000\$ para cisplatino-pemetrexed comparado con, respectivamente, cisplatino-gemcitabina, cisplatino/carboplatino-paclitaxel y carboplatino-paclitaxel-bevacizumab. En todas las combinaciones, el uso de carboplatino se asocia con costes ligeramente más altos que cisplatino. En todos los análisis, bevacizumab tuvo un ICER mayor de 150.000\$ por año de vida ajustado por calidad (AVAC). En pacientes EGFR mutados, comparada con el doblete carboplatino-paclitaxel, la terapia dirigida basada en test de la mutación sobre tejido disponible mostró un ICER de 110.644\$ por AVAC, y para la estrategia de rebiopsia el ICER fue de

122.219\$ por AVAC. Comparado con el triplete bevacizumab-carboplatino-paclitaxel, las estrategias de test y de rebiopsia tuvieron ICERs de 25.547\$ y 44.036\$ por AVAC, respectivamente. En una comparación indirecta, los ICERs de erlotinib *versus* gefitinib por año de vida ganado y por AVAC fueron respectivamente 39.431\$ y 62.419\$. En CPNM ALK no-escamoso, el ICER de crizotinib en 1L comparado con la QT fue 255.970\$ por AVAC. Para la terapia de mantenimiento, gefitinib tuvo un ICER de 19.214\$ por AVAC, erlotinib un ICER de 127.343\$ por año ganado de vida, y pemetrexed un ICER que osciló entre 183.589\$ y 205.597\$ por año ganado de vida. Esta revisión muestra que las guías clínicas más recientes sobre el tratamiento del CPNM se basan en estrategias aparentemente no coste-efectivas si consideramos un ICER por debajo de 50.000\$ por AVAC como umbral aceptable, y exige un debate a nivel nacional implicando a las organizaciones de salud pública y las compañías farmacéuticas, así como a clínicos y pacientes, para afrontar los costes crecientes del manejo del CPNM.

Un estudio alemán¹⁵⁰ que revisa la evidencia económica de las terapias dirigidas en el tratamiento del CPNM metastásico incluye 19 estudios (publicados entre 2000 y 2013) de coste-efectividad y coste-utilidad que implican el uso de bevacizumab y de los ITKs gefitinib y erlotinib. Se concluye que el tratamiento de mantenimiento post 1L con erlotinib comparado con MTS puede considerarse CE. En comparación con docetaxel, erlotinib es probablemente CE en líneas posteriores de tratamiento. Las conclusiones para bevacizumab en 1L extraídas en 5 estudios son contradictorias. Respecto a gefitinib, hay resultados de que es CE en 1L y 2L, basados sin embargo en solo dos estudios.

En una revisión holandesa¹⁵¹ de evaluaciones económicas publicadas en los últimos 10 años (2001-2010) sobre el uso de los agentes de tercera generación docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, gemcitabina y pemetrexed y las terapias dirigidas erlotinib y gefitinib, se identifican 222 estudios potenciales, de los que finalmente se incluyen 11 estudios y 6 revisiones. Debido al pequeño número de estudios, la heterogeneidad entre ellos y la ausencia de definición clara y consistente de MTS en cada estudio, los autores no pueden extraer conclusiones definitivas. Sin embargo, hay un consenso razonable entre los estudios para concluir que cisplatino-gemcitabina es una opción CE en 1L comparado con otros regímenes basados en platino (paclitaxel, docetaxel y vinorelbina), si bien cisplatino-pemetrexed parece más CE en tumores no-escamosos. En 2L, docetaxel parece ser CE comparado con MTS; los efectos adversos asociados a docetaxel, neutropenia febril y neutropenia, se relacionan con hospitalización y, por tanto, fueron los principales responsables de los costes asociados a docetaxel. Mientras, erlotinib puede ser una alternativa CE comparada con docetaxel.

En la evaluación del CAMHDA (Consejo Asesor de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria, CATSALUT) de los ITKs disponibles para el tratamiento en 1L del CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR se calcula el coste por año ganado libre de progresión para afatinib (frente comparador cisplatino/pemetrexed, ensayo LUX-Lung 3), que fue de 25.606€, también para erlotinib (frente comparador cisplatino/docetaxel, ensayo EURTAC), obteniendo 33.990€, y para gefitinib (frente comparador carboplatino/paclitaxel, ensayo IPASS) de 23.764€. No procede el cálculo del CE incremental para la variable SG por no haberse demostrado un aumento estadísticamente significativo en la misma en ninguno de los estudios para la población global incluida (destacándose no obstante las diferencias

significativas obtenidas en el análisis del subgrupo de mutaciones frecuentes para afatinib).¹⁵²

Respecto al uso de crizotinib para el CPNM avanzado ALK-positivo previamente tratado, el informe del grupo Genesis-SEFH calcula que para conseguir un aumento de 4,7 meses en SLP (ensayo PROFILE 1007) el coste adicional estimado es de 83.767€ por año de retraso de la progresión vs docetaxel o de 83.010€ vs pemetrexed, considerando una mSLP de 7,7 m. Si se considera la mediana de duración de tratamiento con crizotinib de 10,5 meses el coste adicional estimado por año de retraso de la progresión es de 115.405€ ó 128.828€ vs docetaxel o pemetrexed respectivamente.¹⁵³ Se dispone de un estudio farmacoeconómico extenso presentado por el laboratorio comercializador para su evaluación por el NICE y de las valoraciones del Evidence Review Group (ERG), organismo independiente designado por el NICE que realiza una revisión de la evidencia clínica y farmacoeconómica, que sirve como base para las discusiones y negociaciones del NICE con el laboratorio, previamente a emitir su recomendación al NHS (Appraisal Consultation 18/04/2013).¹⁵⁴ En base a los ICERs más plausiblemente aceptados en el Reino Unido, e incluso considerando a crizotinib como un medicamento End-of-life¹, el beneficio clínico adicional necesario para que el ICER esté por debajo del umbral de disponibilidad a pagar es tan elevado que el NICE concluye que crizotinib no debe ser recomendado para su uso en el NHS. En base al estudio del laboratorio y a la adaptación de los costes del medicamento a nuestro

¹ El NICE definió en el año 2009 unos umbrales de disponibilidad a pagar de 40.000 a 50.000€ /AVAC (aproximadamente 53.000-67.000 € /AVAC), siempre y cuando el medicamento cumpla unos criterios establecidos que justificarían que se le considere como "End of life": 1) El tratamiento está indicado para pacientes con una corta esperanza de vida, normalmente menor de 24 meses; 2) Tiene que existir evidencia suficiente que indique que el tratamiento evaluado ofrece un aumento de la supervivencia, normalmente de al menos 3 meses adicionales, comparado con los tratamientos disponibles en ese momento; 3) El tratamiento está autorizado o indicado en una pequeña población de pacientes (< 7.000 pacientes/año)

medio, el informe del Grupo GENESIS obtiene valores de 37.644€/AVAC a 51.370€/AVAC ganado en España. Según criterios End-of-life, (umbral de 40.000-50.000€/AVAC, aproximadamente 53.000-67.000€/AVAC) podría considerarse aceptable si tenemos en cuenta el valor mínimo calculado. Aplicando el rango de resultados ofrecidos por el ERG del NICE, que considera que el modelo presentado por el laboratorio presenta importantes debilidades, los valores estarían entre 57.992€/AVAC y 223.811€/AVAC ganado en España (resultados calculados con respecto a docetaxel, posiblemente tendríamos ICER más bajos respecto a pemetrexed).¹⁵³

Finalmente entre las revisiones, y por ser de especial interés al tratarse de datos españoles, Sanz-Granda A et al realizan un análisis de las evaluaciones económicas de tratamientos farmacológicos del cáncer en España entre 1990 y 2010, identificando 29 análisis económicos publicados.¹⁵⁵ La patología más frecuentemente evaluada es el CPNM con 9 estudios (31%), que se describen en la Tabla 13. Los análisis de CE (69%) son los más frecuentes. Se publican un amplio rango de valores de ICER/AVAC (295-160.667€/AVAC), y mayoritariamente desde la perspectiva del sistema nacional de salud (65,5%). Sin embargo ninguno de los estudios estima costes indirectos. La mayor conclusión es que la ausencia de reglamentos relativos a la aplicación del criterio de la eficiencia en la toma de decisiones en materia de precio y financiación y, lo más importante, el hecho de que estos criterios no se incluyen en las evaluaciones en hospitales españoles, hacen que sea difícil analizar el impacto real de las evaluaciones económicas de tratamientos contra el cáncer en tales decisiones.

Por último, existe la percepción de que las estrategias terapéuticas de innovación disruptiva en oncología, pueden suponer un enorme impacto económico para el sistema nacional de salud. La incorporación de estos fármacos innovadores de alto coste, donde podría encontrarse la inmunoterapia, va a suponer un problema complejo con soluciones complejas donde el entorno y las posibilidades económico-financieras del sistema público de salud tienen mucho que ver. Esta preocupación se refleja de forma muy evidente en la comunidad oncológica, tal como se constató en la sesión plenaria del último congreso ASCO 2015 (Saltz L, perspectives on value).^{165,166}

INMUNOLOGÍA APLICADA A LA ENFERMEDAD Y DIANAS TERAPÉUTICAS^{167,168}

En los últimos años una de las líneas más destacadas en la investigación de nuevos avances terapéuticos en el tratamiento del cáncer se ha centrado en el papel del sistema inmune y en el potencial de determinados fármacos como inmunoterapia. Los EC han evaluado estrategias de inmunoterapia antígeno dependientes (vacunas) y antígeno-independientes.

Entre las estrategias antígeno-dependientes en CPNM se había identificado como posible diana terapéutica la proteína MAGE A3 (*melanoma-associated antigen 3*), un antígeno específico de tumor, expresado en células tumorales y no en células sanas, expresándose en un tercio de los pacientes con CPNM. Los resultados de un ensayo fase II aleatorizado frente a placebo con una vacuna dirigida contra la proteína MAGE A3 en CPNM en estadios IB o II resecao habían resultado prometedores, con aumentos no significativos pero clínicamente relevantes en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, y buena tolerancia.¹⁶⁹ Se diseñó un gran ensayo fase III aleatorizado frente a placebo que evaluaba el efecto de esta vacuna en el

tratamiento adyuvante de 2.272 pacientes con tumores no microcíticos de pulmón en estadios IB, II y IIIA completamente resecaos y MAGE A3 positivos (ensayo MAGRIT), que podían haber recibido o no QT adyuvante.¹⁷⁰ Los resultados finales se comunicaron en ESMO 2014 y fueron negativos en sus dos objetivos primarios (no hay mejoría en la supervivencia libre de enfermedad ni en la población general MAGE A3+ ni en la población MAGE A3+ que no recibió QT adyuvante), con lo que la compañía promotora ha decidido cerrar el ensayo con esta vacuna en CPNM (siguiendo aún abierto un ensayo fase III en melanoma).¹⁷¹

En CPM estadio diseminado se ha realizado un estudio fase II que aleatoriza pacientes que no han progresado tras 4 ciclos de QT de inducción basada en platino a recibir placebo o NTX-010 (Seneca Valley virus), un picornavirus replicación-competente con tropismo específico para marcadores neuroendocrinos existentes en las células tumorales en CPM. La mSLP fue idéntica (1,7 meses) en ambas ramas, con lo que se ha abandonado su desarrollo.¹⁷²

En el área de terapias antígeno independiente, se ha investigado un nuevo mecanismo de acción interfiriendo con la tolerancia del sistema inmune del organismo mediante el bloqueo de los puntos de control (*checkpoint*) del sistema inmune: el receptor CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T tóxico) y el receptor de muerte celular programada PD-1 (*programmed death receptor*). Los *checkpoints* inmunitarios son un grupo de receptores inhibitorios y sus ligandos que mantienen la tolerancia inmunológica. Su función es evitar la autoinmunidad excesiva. Las células cancerosas adquieren la capacidad de hacerse con su control para “burlar” al sistema inmune y evitar respuestas anti-tumorales, por lo que el bloqueo terapéutico de los *checkpoints* puede

promover la inmunidad frente al tumor, permitiendo que el propio sistema inmunológico del paciente medie su destrucción.¹⁷³

El CTLA-4 es un receptor expresado por los linfocitos T que modula la respuesta inmune. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor CTLA-4, impidiendo su unión con las moléculas B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) de las moléculas presentadoras de antígenos. De esta forma produce el bloqueo de la función inhibitoria de los linfocitos T que tiene el CTLA-4. Por tanto se potencia la función de las células T, evitando la tolerancia inmunológica y obteniendo efectos antitumorales. Por otro lado, a causa de la ausencia de tolerancia a los antígenos propios, también se observan efectos adversos autoinmunes. Ipilimumab ha sido aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento del melanoma avanzado. En cáncer de pulmón se han realizado ensayos fase II aleatorizados que han mostrado actividad en 1L en combinación con carboplatino-paclitaxel, y se están realizando ensayos fase III confirmatorios en CPNM escamosos y en CPM.¹⁷³

Los inhibidores del receptor PD-1 activan una respuesta inmune más específica que ipilimumab, lo que predice que la inhibición de PD-1 puede reducir el riesgo de efectos secundarios y mayor efectividad antitumoral que la inhibición CTLA-4. El receptor PD-1 se expresa en la superficie de los linfocitos T activados. Su función normal consiste en modular a la baja las respuestas inmunitarias no deseadas o excesivas, incluidas las autoinmunitarias. Al unirse a sus ligandos (PD-L1 o PD-L2) inhibe la proliferación y activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas y la actividad citolítica. La sobreexpresión de PD-L1 en las células tumorales (y en menor medida de PD-L2) interfiere en la inmunidad antitumoral causando la evasión de la respuesta inmune

inducida por el linfocito T. La vía de PD-1/PD-L1 por tanto desempeña una función esencial en la evasión inmunitaria y se considera un objetivo atractivo para la intervención terapéutica. Los anticuerpos monoclonales en desarrollo son capaces de bloquear este mecanismo interfiriendo el receptor PD-1 o bien el ligando PD-L1, con lo cual impiden la unión del receptor a sus ligandos endógenos, y pueden restaurar así la capacidad de los linfocitos T para detectar y atacar de forma eficaz las células tumorales y potencialmente obtener respuestas duraderas (Figura 3).¹⁷³

La expresión de la proteína PD-L1 es predominante en muchos tumores humanos. En CP se expresa en un alto porcentaje (45% adenocarcinoma y 50% escamoso) y una elevada expresión se asocia a pronóstico desfavorable en pacientes con CPNM. En esta patología los anticuerpos monoclonales han obtenido buenas tasas de respuesta en pacientes con tumores largamente pretratados, que pueden ser duraderas e incluso persistir tras la discontinuación del tratamiento. Actualmente son objeto de investigación en ensayos fase III. Los anticuerpos anti PD-1 en fase más avanzada de desarrollo en CP son nivolumab (BMS-936558, ONO-4538) y pembrolizumab (MK-3475) y los anti-PD-L1 son atezolizumab (MPDL3280A) y MEDI4736 (Tabla 14).^{167,168}

En un estudio fase I presentado en ASCO 2013 se evaluaron las respuestas del anticuerpo monoclonal atezolizumab (MPDL3280A) en el tratamiento de tumores sólidos. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 41 pacientes tenían CPNM previamente tratado, asociándose esta población a RG del 23%, que fue del 46% en la población con sobreexpresión de PD-L1 grado 2-3 por inmunohistoquímica y del 83% en la población con sobreexpresión grado 3 (también se observó una respuesta en los tumores PD-L1 negativos del 14%). La SLP mayor de 6 meses en el total de pacientes

con CPNM fue del 46%.¹⁷⁴ En base a estos resultados se inició un programa clínico de evaluación de eficacia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico no seleccionados y con sobreexpresión de PD-L1, que ha sido descrito en ASCO 2014¹⁷⁵: los ensayos BIRCH y OAK se encuentran en fase de reclutamiento activo. BIRCH es un ensayo fase II en pacientes con tumores PD-L1 positivos que evalúa la eficacia en 3 cohortes de pacientes (1L sin QT previa y excluyendo los pacientes con mutación EGFR o traslocación ALK, 2L con una única QT previa basada en platino, y \geq dos terapias previas). OAK es un ensayo fase III aleatorizado que evaluará la eficacia y seguridad de MPDL3280A en comparación con docetaxel tras fallo a QT basada en platino, en pacientes independientemente de su estado de expresión de PD-L1 pero estratificados según los niveles de expresión del mismo. En ASCO 2015 se han presentado los resultados del ensayo fase II POPLAR comparando docetaxel frente a MPDL3280A en 287 pacientes previamente tratados con beneficio significativo en SG en el análisis de toda la población por intención de tratar (SG 11,4 m vs 9,5 m, HR=0,78 [0,59–1,03]), beneficiándose más el subgrupo con expresión positiva para PD-L1 (SG no conseguida vs 11,1 m, HR=0,47 [0,20–1,11]) respecto los pacientes con bajos niveles de expresión (SG 9,7 m vs 9,7 m, HR=1,22 [0,69–2,14]),¹⁷⁶ es el primer estudio aleatorizado en CPNM no escamoso y escamoso que demuestra que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede mejorar la supervivencia.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que efectúa un bloqueo dual: su unión al receptor PD-1 bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, y no posee actividad citotóxica. En octubre 2014, pembrolizumab recibió la designación de la FDA como *breakthrough therapy* para el tratamiento del CPNM metastásico EGFR negativo y ALK negativo que ha progresado durante o después de QT basada en platino, en base a

datos preliminares de eficacia en el ensayo fase Ib KEYNOTE-001 presentado en ESMO 2014. En octubre 2015 la FDA aprueba pembrolizumab para pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 determinado por una prueba aprobada por la FDA y que tienen progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los pacientes con mutación EGFR o traslocación ALK deben haber experimentado progresión de la enfermedad tras tratamiento aprobado por la FDA para estas alteraciones genéticas antes de recibir pembrolizumab. El proceso de esta indicación ha sido por aprobación acelerada en base a la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta, sin haberse establecido una mejora en la supervivencia o en síntomas relacionados con la enfermedad, y condicionado a la verificación de beneficio clínico en ensayos confirmatorios. El ensayo KEYNOTE-001 había incluido pacientes con tumores varios y a varias dosis, y del análisis de la cohorte de pacientes con CPNM en progresión tras el inicio de la segunda línea de tratamiento, se decidió reclutar 50 pacientes adicionales más con CPNM avanzado no tratados o previamente tratados y con PD-L1 positivo. Los resultados se mostraron en ESMO 2014¹⁷⁷ para 262 pacientes, de acuerdo a los niveles de expresión de PD-L1, identificándose como puntos de corte del análisis inmunohistoquímico expresión intensa de PD-L1 ($\geq 50\%$) y expresión débil de PD-L1 ($\geq 1\%$ pero menor del 50%). Las tasas de RG fueron mayores en pacientes con fuerte expresión de PD-L1 respecto a los pacientes con débil expresión PD-L1 o negativos. La RG fue del 21% (por criterios RECIST) y 23% (por criterios relacionados con la respuesta inmune, irRC), siendo del 23%/25% en pacientes con expresión PD-L1 $\geq 1\%$ y del 9%/13% en los pacientes sin expresión PD-L1. La SLP fue de 13 semanas y la SG de 8,2 meses. En el subgrupo sin tratamiento previo la SLP fue de 27 semanas y la SG no se había conseguido, mientras que en el subgrupo

previamente tratado la SLP fue de 10 semanas y la SG de 8,2 meses. La SLP y la SG fueron mayores en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 fuertemente positiva *versus* pacientes con tumores PD-L1 débilmente positivos o negativos (HR 0,52 y 0,59 respectivamente). La tolerancia fue buena, con una tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento del 70,9%, entre ellos los más frecuentes fatiga, prurito y disminución de apetito. Los efectos adversos de grado 3 o superior fueron del 9,5%. Los únicos eventos adversos de naturaleza inmuno-inflamatoria relacionados con el fármaco que ocurrieron en más del 2% de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la infusión (3%), hipotiroidismo (6,9%) y neumonitis (3,6%). En una publicación posterior se presentan los resultados del KEYNOTE-001 en la cohorte de 495 pacientes con CPNM avanzado y se concluye que la expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales se correlaciona con una mejor eficacia. Se concluye que pembrolizumab es tolerable y aporta actividad antitumoral en pacientes no tratados o previamente tratados, independientemente del esquema posológico, y con particular beneficio en pacientes con tumores con intensa expresión de PD-L1.¹⁷⁸

Una actualización de este mismo estudio en ASCO 2015 analiza el subgrupo de 101 pacientes con CPNM tratados en primera línea y muestra mejores respuestas, duración de respuesta y SLP para la población de pacientes con $\geq 50\%$ de células tumorales PD-L1 positivas, llegando a la conclusión de que la expresión de PD-L1 en células tumorales identifica aquellos pacientes con CPNM con mayor probabilidad de respuesta a pembrolizumab,¹⁷⁹ afirmación que requiere validación prospectiva en ensayos en curso.

Uno de estos ensayos es el KEYNOTE-024, ensayo fase III, que compara pembrolizumab con cinco esquemas de QT de referencia basados en platino (doblete carboplatino o

cisplatino con gemcitabina o pemetrexed -en no escamosos- o carboplatino con paclitaxel) como primera línea de tratamiento del CPNM en pacientes que expresan PD-L1 en $\geq 50\%$ de células tumorales, con EGFR WT y sin la fusión EML4/ALK. Este ensayo se encuentra en fase de reclutamiento.¹⁸⁰

Por otra parte el ensayo KEYNOTE-010 es un estudio fase II/III en 1034 pacientes con CPNM previamente tratados, con expresión PD-L1 en al menos 1% de las células tumorales, aleatorizados a recibir (1:1:1) pembrolizumab a dos dosis distintas de 2mg/kg o 10mg/kg o docetaxel. El objetivo primario del estudio es la SG en la población total y en pacientes con expresión alta de PD-L1 ($\geq 50\%$). La SG para el total de pacientes es de 10,4 m vs 12,7 m vs 8,5 m respectivamente, significativamente mayores para cada una de las dosis de pembrolizumab respecto docetaxel. Entre los pacientes con al menos 50% de células tumorales con expresión PD-L1 la SG fue significativamente mayor para pembrolizumab 2mg/kg respecto docetaxel (SG 14,9 m vs 8,2 m, HR=0,54 [0,38–0,77]; p=0,0002) y con pembrolizumab 10mg/kg respecto docetaxel (SG 17,3 m vs 8,2 m, HR=0,50 [0,36–0,70]; p<0,0001). Se concluye que pembrolizumab prolonga la supervivencia en pacientes con CPNM previamente tratado PD-L1 positivos, y que los datos validan el uso de selección en base a expresión de PD-L1.¹⁸¹

Nivolumab se convirtió en julio 2014 en el primer agente bloqueador de la inhibición de la vía inmune mediada por el receptor PD-1 que recibía aprobación por parte de una agencia reguladora cuando se aprobó en Japón para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable. En el tratamiento del cáncer de pulmón la EMA lo ha aprobado para el tratamiento de CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico

después de QT previa (julio 2015). En 2013 la FDA concedió la designación *fast track* para nivolumab en CPNM y en marzo 2015 lo aprueba para el tratamiento del CPNM escamoso en progresión durante o después de la QT basada en platino. La aprobación se basa en los ensayos CheckMate-063 y CheckMate-017. El CheckMate-063 es un ensayo fase II de un único brazo en 117 pacientes con cáncer de pulmón de histología escamosa altamente pretratado (progresión al menos a dos terapias previas, con el 65% de los pacientes habiendo recibido tres o más terapias previas). Los resultados se presentaron en la sesión plenaria del 2014 Chicago Multidisciplinary Symposium on Thoracic Oncology, y publicados¹⁸², fueron una tasa de respuesta objetiva del 15%, una tasa de SG a 1 año del 41%, y una mSG de 8,2 meses. No se dispone de tratamientos efectivos en los pacientes con histología escamosa que han progresado después de dos terapias y los resultados históricos en esta situación clínica son de SG a 1 año del 5,5-18%. Los efectos adversos grado 3-4 fueron del 17% siendo los más frecuentes fatiga, neumonitis y diarrea.

En el estudio CheckMate-017 que compara docetaxel frente a nivolumab en pacientes con CPNM de histología escamosa en progresión durante o después de terapia de primera línea basada en platino, la mediana de SG fue de 9,2 meses en la rama de nivolumab (IC 95%: 7,3-12,62) comparado con 6,0 meses (IC 95%: 5,29-7,39) con docetaxel¹⁸⁴ La SG fue significativamente mayor con nivolumab que con docetaxel con un HR de 0,62 que supone un riesgo de muerte un 38% menor con nivolumab (p=0,0004). Las tasas de SG a 12 y 18 meses fueron de un 42% (IC 95%, 34-50) y 28% con nivolumab versus 24% (IC 95%, 17-31) y 13% con docetaxel, respectivamente¹⁸³

El CheckMate-057 también incluye pacientes con CPNM pero en histología no escamosa en progresión a una primera línea de doblete de platino. Nivolumab frente a docetaxel ha mostrado que la SG fue significativamente mayor con nivolumab que con docetaxel con un HR de 0,72 que supone un riesgo de muerte un 28% menor con nivolumab ($p < 0,001$). Las tasas de SG a 12 y 18 meses fueron de un 51% (IC 95%, 45-56) y 39% (IC 95%, 34-45) con nivolumab versus 39% (IC 95%, 33-45) y 23% (IC 95%, 19-28) con docetaxel, respectivamente. La mediana de SG fue de 12,19 meses en la rama de nivolumab comparado con 9,36 meses con docetaxel¹⁸⁴

En cuanto al papel de la inmunoterapia en el CPM, enfermedad en la que no ha habido avances en los últimos 20 años, se han presentado dos estudios en ASCO 2015 en pacientes previamente tratados con resultados prometedores: el fase IB KEYNOTE-028 que compara pembrolizumab en pacientes sometidos a screening para expresión de PD-L1, con tasas de control de la enfermedad del 31%¹⁸⁵, y el estudio fase I/II CHECKMATE-032/CA209-032 en una población semejante (pero no seleccionada en función de la expresión de PD-L1) que compara nivolumab frente a la combinación nivolumab-ipilimumab, con tasas de respuesta del 18% y 17% respectivamente y una SG de 4,4 m para nivolumab y 8,2 m para la combinación.¹⁸⁶

La estrategia inmunológica está en gran fase de investigación. Están en curso ensayos con distintas combinaciones de terapias inmunológicas entre sí (diferentes anticuerpos inhibidores de distintos puntos de control, anticuerpos inhibidores de punto de control con vacunas) y entre terapias inmunológicas y agentes dirigidos a dianas moleculares, entre otras.

MUTACIONES Y DIANAS TERAPÉUTICAS¹⁸⁷

Las alteraciones genéticas constituyen eventos oncogénicos clave. El conocimiento de la biología molecular del cáncer de pulmón ha permitido profundizar en las vías metabólicas que, al ser activadas o bloqueadas por estas alteraciones genéticas, transmiten señales que conducen a la proliferación tumoral. Solo dos de ellas han sido validadas en el CPNM como dianas terapéuticas para terapia dirigida mediante inhibidores específicos: las mutaciones activadoras de EGFR y la traslocación EML4-ALK.

La presencia de mutaciones activadoras de EGFR representa un determinante biológico crítico en la selección de terapia en pacientes con CPNM (ver apartado tratamiento). Hay una asociación significativa entre mutaciones EGFR, especialmente delección del exón 19 y mutaciones del exón 21 (L858R, L861) y del exón 18 (G719X, G719), y la sensibilidad a ITKs. La mutación T790M en el exón 20 puede predecir una resistencia *de novo* o adquirida a los mismos y se ha detectado en el 50% de los pacientes con progresión después de una respuesta inicial a erlotinib. La resistencia adquirida también se ha asociado a transformación histológica de CPNM a CPM y a transición epitelio-mesenquimal. La prevalencia de mutaciones EGFR en la población occidental es del 10% y hasta el 50% en la población asiática, con mayor frecuencia en no fumadores, mujeres y adenocarcinomas. Se recomienda el análisis de la mutación EGFR en todos los pacientes con histología no escamosa antes de iniciar la primera línea de tratamiento, puesto que las mutaciones activadoras son predictivas de respuesta a los ITKs de EGFR y, en este contexto, de mejor tasa de respuesta, SLP y calidad de vida así como mejor tolerancia cuando se comparan con la QT de primera línea (ver apartado tratamiento de 1L con terapias dirigidas). En pacientes con carcinomas escamosos la prevalencia de mutaciones EGFR observada es 2,7%, esta

frecuencia no justifica la determinación rutinaria (excepto en los nunca fumadores o anteriormente débilmente fumadores < 15 paquetes/año).

Las mutaciones EGFR y KRAS son mutuamente excluyentes. Las mutaciones KRAS (20-25% en adenocarcinomas) están asociadas a resistencia intrínseca o primaria a los ITKs, y su determinación podría ser útil como factor predictivo negativo en la selección de pacientes candidatos a terapia con los mismos. Hasta el momento la búsqueda de inhibidores específicos de KRAS ha resultado infructuosa. Por esto, aunque la determinación de mutaciones de KRAS puede excluir razonablemente la existencia de mutaciones de EGFR o de ALK, su determinación no está recomendada en la práctica clínica dada la ausencia de tratamiento específico eficaz (si bien hay ensayos clínicos con inhibidores de MEK, que han mostrado actividad en estudios fase II en pacientes con CPNM con mutación de KRAS).

El oncogén de fusión EML4-ALK fue descrito inicialmente en 2007 cuando se encontró una pequeña inversión dentro de una región del brazo corto del cromosoma 2 que daba lugar a una proteína quimérica con actividad tirosin quinasa y actividad oncogénica. Esta proteína combinaba una parte del extremo N-terminal de la proteína EML4 (*echinoderm microtubule associated protein-like 4*) con el dominio quinasa intracelular de la proteína ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). El reordenamiento de EML4-ALK se ha identificado en un subgrupo de pacientes con CPNM (incidencia alrededor del 2-7%) y representa un único subgrupo de pacientes para los cuales los inhibidores ALK (ver apartado tratamiento) pueden representar una estrategia terapéutica muy efectiva. Estos pacientes comparten algunas de las características clínicas de los pacientes con mutaciones EGFR (ej. histología adenocarcinoma, nunca

fumadores, o débilmente fumadores) excepto que son mayormente hombres y pueden ser más jóvenes. En esta población seleccionada se estima que la frecuencia de la traslocación puede ser del 30%. Por tanto la determinación de la traslocación ALK debe ser un estándar en la población de pacientes seleccionada con los mismos criterios que para la determinación de la mutación EGFR. No se encuentra rutinariamente en carcinomas escamosos y puede encontrarse, si bien raramente, en carcinomas escamosos mixtos. Las recomendaciones NCCN indican el análisis de la traslocación ALK en adenocarcinomas, y además, en los CPNM con histología mixta o si los pacientes nunca han sido fumadores. La mayoría de las veces, la traslocación de ALK es mutuamente excluyente con la de EGFR o la de KRAS y los pacientes portadores de mutación de ALK son resistentes a los ITKs de EGFR.

El comité de guías de práctica clínica de ASCO aprobó las guías de determinación molecular para la selección de pacientes a tratar con inhibidores TK de EGFR e inhibidores TK de ALK, elaboradas por el College of American Pathologists (CAP), la International Society for the Study of Lung Cancer (IASLC) y la Association of Molecular Pathologists (AMP). Esta guía representa un avance importante hacia la normalización de las prácticas de determinación de EGFR y ALK y es de gran relevancia clínica en la promoción de la atención de pacientes con cáncer de pulmón.¹⁸⁸

A pesar de la mejoría en los resultados en pacientes con mutaciones EGFR o traslocación ALK en tratamiento con ITKs específicos, todos los pacientes experimentarán progresión a través de resistencia primaria o adquirida. Se han identificado varios mecanismos de resistencia que han motivado el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas y hay en desarrollo ensayos clínicos con nuevos

ITKs. Por otra parte la oportunidad de aplicar terapias dirigidas a otras dianas moleculares (como ROS1, BRAF, HER2 y RET) está actualmente en investigación (ver Tabla 15).²¹ Es necesario identificar marcadores moleculares que permitan avanzar en medicina personalizada.

Otros biomarcadores que pueden considerarse experimentales son:

- HER2, proteína sobreexpresada en un 30% de los CPNM, predominantemente en los adenocarcinomas, aunque también en los CPM, en los que se ha relacionado con una supervivencia más corta. A pesar de los datos preclínicos y de los estudios clínicos, a día de hoy se requieren más estudios para evaluar su papel como diana terapéutica en el CPNM.
- ERCC1 (*excision repair cross complementation group 1*) es una proteína implicada en la reparación del ADN y su sobreexpresión se ha relacionado con menor supervivencia en casos avanzados y con la resistencia al platino.
- Ribonucleótido reductasa subunidad 1 (RRM1) es un componente regulador del complejo ribonucleótido reductasa esencial en la síntesis del ADN. La alta expresión de RRM1 se relaciona con resistencia a gemcitabina dosis dependiente, y con un peor pronóstico en los pacientes tratados con gemcitabina y cisplatino.
- Los niveles elevados de timidilato sintetasa (TS) se relacionan con peor pronóstico del CPNM. Niveles bajos de TS se relacionan con mayor sensibilidad a los inhibidores de TS como pemetrexed, y por tanto con una mejor evolución.

- El gen BRCA1 repara el ADN dañado. Las líneas celulares deficientes de BRCA se muestran resistentes a los taxanos, aunque serían más sensibles a la acción de los platinos. Estudios del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp) han mostrado que los pacientes con niveles bajos de BRCA1 tienen una mejor supervivencia (27 meses) que aquellos con niveles intermedios (18 meses) y altos (10 meses).
- En cuanto a la expresión PD-L1 está siendo investigada como biomarcador predictivo potencial de beneficio clínico con la terapia inhibidora de PD1. Es el factor que más se correlaciona con la respuesta a anticuerpos anti-PD1 y anti-PD-L1 en distintos estudios (Tabla 16).¹⁸⁹ Hay aún limitaciones asociadas al análisis de expresión de PD-L1 en el tumor: la heterogeneidad tumoral, la utilización de tumor fresco vs tejido tumoral previamente conservado, la expresión puede cambiar durante la evolución de la enfermedad, y cada compuesto tiene su propio test diagnóstico con sus propios puntos de corte para positividad (Tabla 17).¹⁹⁰ Hay dudas por resolver como el nivel de corte óptimo para definir la positividad y cuál es el mejor test diagnóstico. Otro aspecto que requiere mayor análisis es el hecho de que todos los estudios demuestran que hay un grupo de pacientes PD-L1 negativo que se benefician de la estrategia terapéutica. Hay que llevar a cabo validaciones en estudios prospectivos mediante esfuerzos cooperativos.