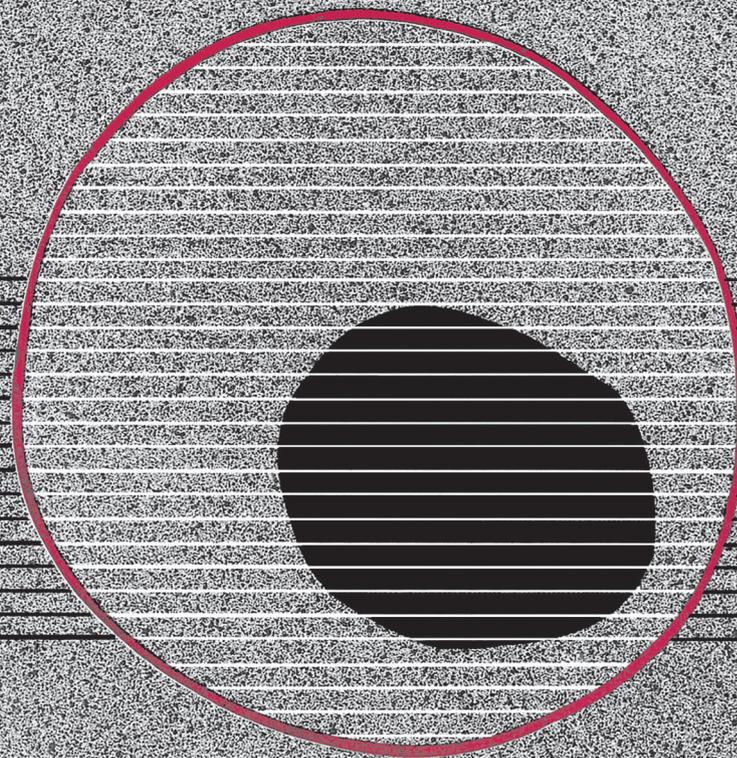


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PULMÓN (I)

VOL. 29, NÚM. 5, 2015



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herranz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2015. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 29

NÚM. 5

Opciones de tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón J. Zugazagoitia, S. Ponce-Aix, L. Paz-Ares	197
Inmunoterapia en cáncer de pulmón D. Rodríguez-Abreu, E. Gracia Medina, J. Calvete Candenás, M.C. Álamo de la Gala, L. de la Cruz-Merino	209
Tratamiento actual del cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación del EGFR: primera línea y manejo a la progresión M.J. Sotelo, C. Bueno	221
Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión E. Carcereny, T. Morán, A. Estival	229
Nuevas terapias frente al carcinoma escamoso de pulmón: fármacos, dianas moleculares e inmunoterapia E. Holgado Martín	239
Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo? Perspectivas futuras M. Granja Ortega, C. Aguado de la Rosa	250
Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP/SLCG) M. Provencio, B. Massutí, M. Fernández	256

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 29

No. 5

Maintenance treatment in lung cancer J. Zugazagoitia, S. Ponce-Aix, L. Paz-Ares	197
Immunotherapy for lung cancer D. Rodríguez-Abreu, E. Gracia Medina, J. Calvete Candenás, M.C. Álamo de la Gala, L. de la Cruz-Merino	209
Current treatment of non-small cell lung cancer with EGFR mutation: First-line therapy and management after progression M.J. Sotelo, C. Bueno	221
Treatment options for lung cancer with ALK or ROS1 (+) rearrangements. First line treatment and management at the progression E. Carcereny, T. Morán, A. Estival	229
Novel therapies for squamous non small cell lung cancer: Drugs, molecular targets and immunotherapy E. Holgado Martín	239
Small cell lung cancer. Future prospects M. Granja Ortega, C. Aguado de la Rosa	250
Spanish Lung Cancer Group (Grupo Español de Cáncer de Pulmón) M. Provencio, B. Massutí, M. Fernández	256

Opciones de tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón

J. ZUGAZAGOITIA, S. PONCE-AIX, L. PAZ-ARES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación I+12. Madrid

RESUMEN

El desarrollo de estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) sin mutaciones activadoras es una necesidad evidente. En este sentido, las terapias de mantenimiento, bien de continuación o de cambio, han demostrado un impacto en supervivencia en estos pacientes y se han adoptado como tratamiento estándar en determinados escenarios. El mantenimiento de continuación con pemetrexed ha demostrado de manera sólida y consistente un beneficio en SG con un buen perfil de seguridad y tolerancia. Determinados aspectos inherentes al diseño de los ensayos clínicos junto con un modesto beneficio en SG han limitado en cierta medida el uso de terapias de mantenimiento de cambio. Los anticuerpos monoclonales frente a VEGF o EGFR se han desarrollado en el seno de terapias de mantenimiento de continuación, pero su verdadero papel como tratamientos de mantenimiento no está establecido. El mantenimiento de combinación con pemetrexed y bevacizumab ha demostrado de manera consistente un impacto en supervivencia libre de progresión (SLP). No existen claros biomarcadores predictivos clínicos o moleculares para seleccionar pacientes candidatos a terapia de mantenimiento. Probablemente el "performance status" (PS) es el factor predictivo más determinante en este sentido, puesto que pacientes con PS > 1 no se benefician de recibir estas terapias. En definitiva, con un modesto impacto en SG, la decisión acerca del empleo de terapias de mantenimiento debe basarse en las preferencias del paciente, eventos adversos y cuestiones inherentes a la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Terapias de mantenimiento. Pemetrexed. Bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de mortalidad por cáncer en nuestro medio. Aproxima-

ABSTRACT

New treatment strategies to improve survival rates in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with no activating mutations are an unmet need. Maintenance therapy, either continuation or switch maintenance, has shown to improve survival in NSCLC and has been adopted as standard treatment in certain settings. Pemetrexed continuation maintenance has shown robust improvements in overall survival (OS) with a good tolerability profile in non-squamous NSCLC patients. Some issues in trial design and modest survival benefits have probably limited the use of switch maintenance therapies. Monoclonal antibodies targeting VEGF or EGFR have been developed and routinely adopted as continuation maintenance treatments, but their clear role in the maintenance setting has not been demonstrated. Combination maintenance treatment with bevacizumab and pemetrexed has consistently demonstrated improvements in progression-free survival (PFS). Robust clinical or molecular predictive parameters to optimize patient selection for maintenance or no maintenance treatment are lacking. The performance status (PS) is probably the most consistent factor in this setting, since PS > 1 patients do not benefit from maintenance treatment. Overall, with modest improvements in OS, decisions regarding continuing first-line chemotherapy above 4-6 cycles should take into account patient's preferences, previous toxicities and quality of life issues.

KEY WORDS: Lung cancer. Maintenance treatment. Pemetrexed. Bevacizumab.

damente un 85% de los casos corresponden a carcinomas no microcíticos de pulmón (CNMP), los cuales se diagnostican mayoritariamente en etapas avanzadas de la enfermedad. La mediana de supervivencia de estos

enfermos es globalmente pobre, con < 5% de pacientes vivos más allá de los 5 años desde el diagnóstico (1). En los últimos años la caracterización genómica integrativa de estos tumores ha revelado la presencia de alteraciones genéticas potencialmente subsidiarias de tratamiento específico en un porcentaje notable de tumores pulmonares, particularmente en adenocarcinomas (40-60%). Los tratamientos personalizados frente a estas mutaciones oncogénicas han transformado el manejo y la historia natural de estos pacientes (2). No obstante, al menos hasta la fecha, la inhibición farmacológica de tan sólo algunas de estas alteraciones genéticas (EGFR/ALK/ROS-1) ha demostrado un impacto positivo en supervivencia en comparación con quimioterapia (QT) estándar de primera línea (3-5). Estas mutaciones no suponen más del 10-15% de los pacientes con CNMP en nuestro entorno, por lo que la mayoría de los enfermos son aún candidatos a recibir QT de entrada. La necesidad de mejorar las medianas de supervivencia global (SG) de estos pacientes (12-13 meses) con nuevas estrategias terapéuticas es una necesidad evidente. Una de las estrategias, sustentada en la hipótesis de que un tratamiento ininterrumpido podría impactar en supervivencia, consiste en emplear terapias de mantenimiento. La evidencia clínica demuestra que el tratamiento continuado del doblete de platino más allá de 4-6 ciclos hasta progresión se acompaña de un incremento significativo de la toxicidad pero sin un impacto en SG (6). Como alternativa, se han desarrollado 2 estrategias de tratamiento de mantenimiento: el mantenimiento de continuación (“continuation maintenance”) y el mantenimiento de cambio (“switch maintenance”). El mantenimiento de continuación consiste en prolongar la terapia con el componente no-platino previamente usado en la inducción, mientras que el mantenimiento de cambio implica la introducción de un fármaco distinto y sin resistencia cruzada a los empleados en la fase de inducción (7). Ambas estrategias han conseguido mejorar la supervivencia de los pacientes con CNMP avanzado y algunas de ellas se han adoptado como tratamiento estándar en nuestro medio en determinados supuestos. No obstante, varios aspectos acerca del tratamiento de mantenimiento no están completamente aclarados y esta estrategia terapéutica aún suscita un importante debate en la comunidad oncológica. En la presente revisión pretendemos analizar de manera crítica el papel del tratamiento de mantenimiento en CNMP. Por su relevancia clínica, el potencial papel del tratamiento de mantenimiento en cáncer microcítico de pulmón queda fuera de los objetivos de esta revisión.

EVIDENCIA CLÍNICA DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN CNMP AVANZADO

Los estudios diseñados para investigar el papel de un determinado tratamiento de mantenimiento se componen

de 2 fases, y por consiguiente de 2 poblaciones: la fase de inducción (población global) y la fase propiamente de mantenimiento (población de mantenimiento). Todos los pacientes incluidos reciben la terapia de inducción basada en doblete de platino +/- tratamiento biológico durante un número pre-especificado de ciclos (4-6). Tras la misma, los pacientes en los que se constata control de la enfermedad son subsiguientemente aleatorizados a recibir el tratamiento de mantenimiento o seguimiento/placebo. De manera consistente, todos los estudios de mantenimiento, bien de continuación o de cambio, constatan que la población que alcanza el mantenimiento es aproximadamente un 60% de la población global, es decir, un 40% de los pacientes con CNMP avanzado nunca recibirán tratamiento de mantenimiento, bien por progresión de la enfermedad, deterioro clínico, eventos adversos o muerte durante la fase de inducción. Es importante tener en cuenta que los beneficios de un tratamiento de mantenimiento aplican exclusivamente a la población aleatorizada, es decir, a los pacientes respondedores o estabilizados tras la inducción.

MANTENIMIENTO DE CONTINUACIÓN

Las sales de platino son responsables de la mayor o gran parte de la toxicidad atribuible al doblete de platino. Esto no ocurre con los agentes quimioterápicos de tercera generación ni con los tratamientos biológicos, que son tolerables en administraciones prolongadas en la mayor parte de los pacientes. Con este argumento se han llevado a cabo numerosos estudios investigando el papel del tratamiento de mantenimiento de continuación con estos fármacos.

Estudios de mantenimiento de continuación de un solo fármaco

Agentes citotóxicos

Numerosos fármacos han sido estudiados como terapia de mantenimiento de continuación, entre los que destacan paclitaxel, gemcitabina y pemetrexed (Tabla I). Dos ensayos clínicos han investigado la utilidad de paclitaxel semanal como terapia de mantenimiento tras un tratamiento de inducción basado en carboplatino y paclitaxel. La realidad es que ninguno de los 2 estudios estaba diseñado con una potencia estadística suficiente para demostrar diferencias en supervivencia durante la fase de mantenimiento (población aleatorizada) por lo que los resultados, si bien sugieren un discreto beneficio a favor de paclitaxel, no son estadísticamente significativos ni concluyentes (8,9).

El papel del tratamiento de mantenimiento con gemcitabina ha sido estudiado en 3 ensayos clínicos fase III.

Tabla I
EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS FASE III MÁS RELEVANTES DE MANTENIMIENTO DE CONTINUACIÓN

Autor	Año	n global	n aleatorizada	Tto. de mantenimiento	SLP (m)*	HR (IC 95%)	p	SG (m)*	HR (IC 95%)	p
Monoterapia										
- Belani et al. (8)	2003	401	130	Paclitaxel semanal	38 sem.	NR	NR	75 sem.	NR	NR
				Observación	29 sem.			60 sem.		
- Brodowicz et al. (10)	2006	352	206	Gemcitabina	3,6	0,69 (0,56-0,86)	<0,001	10,2	0,84 (0,52-1,30)	0,172
				Soporte	2			8,1		
- Belani et al. (12)	2010	519	255	Gemcitabina	3,9	1,09 (0,81-1,45)	0,58	8	0,97 (0,72-1,30)	0,84
				Soporte	3,8			9,3		
- Perol et al. (11)	2012	834	464	Gemcitabina	3,8	0,56 (0,44-0,72)	<0,001	12,1	0,89 (0,69-1,15)	0,38
				Observación	1,9			10,8		
- Paz-Ares et al. (13,14)	2012	939	539	Pemetrexed	4,1	0,62 (0,49-0,69)	<0,001	13,9	0,78 (0,64-0,96)	0,01
				Placebo	2,8			11		
Terapia combinada										
- Barlesi et al. (18,19)	2013	376	253	Pemetrexed+bevacizumab	7,4	0,48 (0,35-0,66)	<0,001	17,1	0,87 (0,63-1,21)	0,29
				Bevacizumab	3,7			13,2		
- Patel et al. (20)	2013	939	939**	Pemetrexed+bevacizumab	8,6 [^]	NR	NR	17,7 [^]	NR	NR
				Bevacizumab	6,9 [^]			15,7 [^]		

SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses; HR: hazard ratio; SG: supervivencia global; sem.: semanas; NR: no reportado. *Calculadas desde la aleatorización. **Aleatorización desde el comienzo, previa a la selección del tratamiento de inducción. [^]Corresponden a resultados del análisis exploratorio en la población de mantenimiento

Dos estudios llevados a cabo en Europa demostraron de manera consistente un beneficio estadísticamente significativo de 1,5-2 meses en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) (objetivo primario) para pacientes tratados con gemcitabina de mantenimiento. Se evidenció un incremento no significativo en SG para aquellos pacientes tratados con gemcitabina en ambos estudios, si bien no tenían potencia estadística suficiente para este objetivo (10,11). El estudio del grupo francés (IFCT-GFPC 0502) es probablemente el más relevante al respecto. Un total de 834 pacientes fueron tratados con 4 ciclos de inducción de cisplatino y gemcitabina, de los cuales 464 (56%) fueron aleatorizados a recibir mantenimiento de continuación con gemcitabina (n = 154), observación (n = 155) o mantenimiento de cambio con erlotinib (n = 155). Los pacientes tratados con gemcitabina de mantenimiento alcanzaron una SLP (medida desde el momento de la aleatorización) de 3,8 meses frente a 1,9 meses en los pacientes de la rama control (HR 0,56, IC 95% 0,44-0,72; p < 0,001). Este beneficio en SLP no se tradujo en un incremento significativo de la SG en estos pacientes (12,1 vs. 10,8 meses; HR 0,89, IC 95% 0,69-1,15; p = 0,3867) (11). En el estudio americano publicado por Belani et al. no refrenda estos resultados, ya que en este ensayo no se demostró un impacto positivo en SLP ni en SG a favor de gemcitabina. Un alto porcentaje de pacientes con PS 2 (64%), así como un reducido número de pacientes tratados a la progresión (< 20%) podrían potencialmente explicar los resultados discordantes con los 2 estudios europeos (12). El tratamiento con gemcitabina fue bien tolerado durante la fase de mantenimiento en todos los estudios, siendo la toxicidad hematológica el evento adverso más frecuente comparado con la rama control (10-12).

El estudio PARAMOUNT es el ensayo más grande y probablemente más robusto llevado a cabo hasta la fecha en el escenario del mantenimiento. Un total de 939 pacientes con CNMP avanzado de histología no escamosa fueron tratados con un esquema de inducción basado en cisplatino y pemetrexed durante 4 ciclos. Aquellos pacientes con enfermedad no progresiva (n = 539, 57%) fueron aleatorizados a recibir pemetrexed de mantenimiento o placebo. El objetivo principal era la SLP, pero el estudio se diseñó con potencia estadística suficiente para demostrar diferencias en SG (objetivo secundario). Se administraron una mediana de 4 ciclos tanto con pemetrexed (rango 1-19) como placebo (rango 1-16), pero una proporción mayor de pacientes en la rama pemetrexed recibió ≥ 6 ciclos (37% vs. 18,3% respectivamente). Se evidenció una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión en los pacientes tratados con pemetrexed de mantenimiento (HR 0,62, IC 95% 0,49-0,79; p < 0,0001), con una mediana de SLP, medida desde la aleatorización, de 4,1 meses frente a 2,8 meses respectivamente (13). Además, el estudio PARAMOUNT ha sido el único estudio en demostrar

un impacto positivo en SG de una estrategia de mantenimiento de continuación. Así, los datos actualizados de supervivencia mostraron una mediana de SG, medida desde la aleatorización, de 13,9 meses en la rama pemetrexed frente a 11 meses en la rama placebo (HR 0,78, IC 95% 0,64-0,96; $p = 0,0195$). La SG y la HR calculada desde el inicio de la inducción fueron consistentes con estos resultados, con medianas de 16,9 meses frente a 14 meses respectivamente. Una proporción similar de pacientes recibió terapias a la progresión (64,3% en el brazo pemetrexed y 71,7% en el brazo placebo), con una minoría de pacientes tratados con pemetrexed a la progresión en ambos brazos (1,9% y 3,9% respectivamente) (14). Pemetrexed fue un fármaco bien tolerado en la fase de mantenimiento. Comparado con placebo, los pacientes tratados con pemetrexed tuvieron más astenia, anemia y neutropenia G3/4, pero con una incidencia $< 7\%$ en todos los casos. Asimismo, exposiciones prolongadas a pemetrexed (≥ 6 ciclos) no se acompañaron de un incremento significativo en la toxicidad (13). Estos resultados motivaron la aprobación de pemetrexed como terapia de mantenimiento de continuación en CNMP avanzado no escamoso por las principales agencias reguladoras (EMA, FDA).

Agentes biológicos diana dirigidos

Hasta la fecha 2 clases de anticuerpos monoclonales han demostrado un impacto positivo en términos de SG en primera línea de tratamiento de CNMP avanzado: anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab) y anti-EGFR (cetuximab, necitumumab). Si bien en los estudios pivotaes estos agentes han sido empleados hasta progresión tras un número pre-especificado de ciclos previos combinados con QT basada en platino, su verdadero papel como fármacos de mantenimiento de continuación no está aclarado. Todos los pacientes que alcanzaban control de enfermedad tras la inducción recibían la terapia biológica de mantenimiento, por lo que resulta imposible dilucidar si el beneficio de la misma ocurría durante la fase de inducción, en el mantenimiento o en ambas (15). Un análisis retrospectivo no pre-especificado del estudio ECOG 4599 comparó la supervivencia de los pacientes que completaron los 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel +/- bevacizumab y alcanzaron control de enfermedad en ambos brazos. La mediana de supervivencia, calculada desde la finalización de la inducción, fue superior en el grupo de pacientes que recibieron bevacizumab (12,8 meses) frente a los pacientes de la rama control (11,4 meses) (HR 0,75, $p = 0,03$), con una mayor proporción de pacientes vivos a los 2 años de la inducción en la rama de bevacizumab (34% vs. 25% respectivamente) (16). Estos datos sugieren un beneficio que justifica mantener bevacizumab hasta progresión pero no son concluyentes dada la naturaleza del análisis. Entre los anticuerpos

frente al dominio extracelular del EGFR, cetuximab y recientemente necitumumab han demostrado un incremento en SG en CNMP avanzado (15). Merece destacar que necitumumab es el primer fármaco en demostrar un incremento en SG en CNMP de histología escamosa en primera línea de tratamiento en combinación con cisplatino y gemcitabina (11,5 meses vs. 9,9 meses; HR 0,84, $p = 0,012$) (17). De todos ellos, bevacizumab es el único tratamiento hasta ahora aprobado en CNMP avanzado no escamoso (EMA, FDA).

Estudios de mantenimiento de continuación con 2 fármacos

Con el empleo cada vez más extendido de bevacizumab y pemetrexed en primera línea de tratamiento de CNMP no-escamoso avanzado y una vez demostrado su impacto en SG como terapia de mantenimiento, se hizo patente el interés de estudiar si la combinación de ambos fármacos ofrecía un beneficio adicional en supervivencia. El estudio AVAPERL, llevado a cabo en Europa, fue diseñado para explorar si pemetrexed + bevacizumab era superior a solo bevacizumab como terapia de mantenimiento de continuación tras un tratamiento de inducción basado en carboplatino, pemetrexed y bevacizumab (7,5 mg/kg) en CNMP no-escamoso avanzado. Así, de un total de 376 pacientes tratados en la inducción, 253 (67,8%) fueron aleatorizados a las 2 ramas de tratamiento. El objetivo principal era encontrar diferencias en SLP. La mediana de SLP calculada desde la aleatorización fue favorable a la combinación de pemetrexed + bevacizumab (7,4 meses) frente a bevacizumab solo (3,7 meses) (HR 0,48, IC 95% 0,35-0,66; $p < 0,001$). Los datos calculados desde el comienzo de la inducción fueron también consistentes a favor de la combinación (10,2 meses vs. 6,6 meses respectivamente; HR 0,50, IC 95% 0,37-0,69; $p < 0,001$) (18). La SG fue numéricamente superior en el brazo de la combinación, calculada tanto desde la aleatorización (17,1 meses vs. 13,2 meses) como desde el inicio de la inducción (19,8 meses vs. 15,9 meses), pero estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (HR 0,87, $p = 0,29$ y HR 0,88, $p = 0,32$) (19). Las toxicidades durante el mantenimiento fueron las esperadas y manejables, con un a mayor incidencia de eventos adversos $\geq G3$ en la rama combinada (37,6%) frente a la rama control (21,7%). Los eventos adversos $\geq G3$ más frecuentes fueron neutropenia (5,6%), hipertensión (4,8%) y anemia (3,2%) en la rama experimental frente a hipertensión y disnea (2,5% cada una) de la rama control (18).

Se han publicado los resultados de otros 2 ensayos clínicos que contemplaban esquemas de mantenimiento de continuación incluyendo combinaciones de pemetrexed + bevacizumab. No fueron en realidad diseñados como estudios de mantenimiento, sino más bien se llevaron a

cabo para investigar la superioridad de un determinado esquema terapéutico frente a otro en primera línea de CNMP avanzado de histología no escamosa. El estudio POINTBREAK es el más relevante al respecto. En este ensayo 939 pacientes se aleatorizaron al inicio a recibir 2 esquemas terapéuticos distintos: carboplatino, pemetrexed y bevacizumab seguido de pemetrexed + bevacizumab de mantenimiento (n = 472) o carboplatino, paclitaxel y bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento (n = 467). No se encontraron diferencias en SG (objetivo primario) para las 2 aproximaciones terapéuticas, con una mediana de SG de 12,6 meses y 13,4 meses respectivamente (HR 1,00, IC 95% 0,86-1,16; p = 0,949). En un subanálisis exploratorio pre-especificado llevado a cabo en la población que alcanzó el mantenimiento se evidenció que los pacientes tratados en el brazo carboplatino, pemetrexed y bevacizumab obtuvieron un incremento numérico en la mediana de SG (calculada desde la inducción) de 2 meses frente a los tratados en la rama carboplatino, paclitaxel y bevacizumab (17,7 meses vs. 15,7 meses respectivamente). Los datos en SLP apuntaban en el mismo sentido en esta población (8,6 meses vs. 6,9 meses respectivamente) (20). No obstante se trata de análisis en una población de mejor pronóstico y posterior a la aleatorización por lo que sus resultados son difíciles de interpretar y no concluyentes. Este estudio sí encontró diferencias en el perfil de toxicidad atribuible a los 2 esquemas de tratamiento. La astenia, anemia y trombocitopenia G3/4 fueron más frecuentes en los pacientes tratados con pemetrexed y bevacizumab, mientras que la neutropenia febril y la neuropatía fueron los eventos adversos de G3/4 más frecuentemente reportados con paclitaxel y bevacizumab (20). Por otro lado el estudio PRONOUNCE también exploró la distinta eficacia de 2 esquemas terapéuticos frecuentemente usados en la práctica clínica: carboplatino y pemetrexed seguido de pemetrexed de mantenimiento frente a carboplatino, paclitaxel y bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento. Al igual que en estudio POINTBREAK, los pacientes (n = 361) eran aleatorizados a un esquema de tratamiento y otro desde el inicio. El objetivo principal de este ensayo, a diferencia del resto de los ensayos, era SLP sin eventos adversos G4 a favor de la rama carboplatino y pemetrexed. El estudio fue negativo para su objetivo primario, y tampoco se encontraron diferencias en términos de SLP ni SG (objetivos secundarios) entre ambos esquemas terapéuticos. La principal conclusión extraíble de este estudio es el diferente perfil de toxicidad atribuible a ambos esquemas, con datos consistentes con el estudio POINTBREAK(21).

MANTENIMIENTO DE CAMBIO

Una de las premisas en las que se centra el empleo de estrategias de mantenimiento de cambio se basa en

la hipótesis de Goldie y Goldman. Según esta teoría, las clonas resistentes emergen e incrementan en número a medida que los tumores evolucionan y crecen. Los tumores serían por tanto más sensibles a una nueva terapia sin resistencia cruzada al momento de alcanzar la máxima respuesta tumoral. Desde un punto de vista más pragmático, esta estrategia también tiene sentido si tenemos en cuenta que tan sólo aproximadamente un 60-80% de los pacientes reciben terapias subsiguientes a la progresión de una primera línea de tratamiento. Por este motivo se suele considerar al mantenimiento de cambio como una segunda línea precoz, si bien no es del todo cierto puesto que los pacientes que inician un tratamiento de mantenimiento de cambio no han progresado a la primera línea. Los principales estudios se resumen en la tabla II.

Estudios de mantenimiento de cambio con un solo fármaco

Agentes citotóxicos

Los estudios iniciales de mantenimiento de cambio con vinorelbina o paclitaxel no demostraron beneficios en SLP ni SG. Probablemente la inclusión de pacientes con enfermedad localmente avanzada tratados con QT/RT, la continuación del esquema de inducción en el brazo control en algunos estudios, un número relativamente pequeño de pacientes aleatorizados y la modesta actividad de estos fármacos en segunda línea ha podido influir en los resultados negativos de estos ensayos (22,23). Estudios más contemporáneos empleando fármacos con actividad demostrada y aprobados en segunda línea de tratamiento de CNMP avanzado como docetaxel y pemetrexed han mostrado resultados positivos.

Un primer estudio fase III publicado por Fidias y cols. comparó la actividad de docetaxel administrado inmediatamente tras finalizar un tratamiento de inducción (rama experimental) frente a docetaxel administrado al momento de la progresión (rama control) en pacientes que alcanzaban control de enfermedad tras 4 ciclos de carboplatino y gemcitabina. De forma importante, es el primer y único estudio que investiga el papel de una segunda línea precoz (tiempo de QT), ya que ambas ramas recibían el mismo tratamiento, bien a la progresión o de manera inmediata tras la inducción. De la cohorte inicial (n = 563), 398 pacientes completaron la inducción y 309 (55%) fueron aleatorizados. Docetaxel se administraba hasta un máximo de 6 ciclos en ambas ramas. El estudio se diseñó con el objetivo primario de encontrar una diferencia de 4 meses de incremento en SG para la rama experimental. El análisis de SLP demostró un incremento estadísticamente significativo para docetaxel inmediato (5,7 meses) frente a docetaxel a la progresión (2,7 meses). Si bien la SG también era favorable a la rama experimental (12,3 meses vs. 9,7 meses respecti-

TABLA II
EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS FASE III MÁS RELEVANTES DE MANTENIMIENTO DE CAMBIO

Autor	Año	n global	n aleatorizada	Tto. de mantenimiento	SLP (m)*	HR (IC 95%)	p	SG (m)*	HR (IC 95%)	p
<i>Monoterapia</i>										
- Westeel et al. (22)	2005	573	181	Vinorelbina semanal	5	0,77 (0,56-1,07)	0,11	12,3	1,08 (0,79-1,47)	0,65
				Observación	3			12,3		
- Fidias et al. (24)	2009	563	309	Docetaxel inmediato	5,7	0,71 (0,55-0,92)	<0,001	12,3	0,84 (0,65-1,08)	0,08
				Docetaxel diferido	2,7			9,7		
- Ciuleanu et al. (25)	2009	745	663	Pemetrexed	4,4	0,44 (0,36-0,55)	<0,001	15,3	0,70 (0,56-0,88)	0,002
				Placebo	1,8			10,3		
- Cappuzzo et al. (26)	2010	1.949	889	Erlotimib	12,3 sem.	0,71 (0,62-0,82)	0,000003	12	0,81 (0,70-0,95)	0,0088
				Placebo	11,1 sem.			11		
- Perol et al. (11)	2012	834	464	Erlotimib	2,9	0,69 (0,54-0,88)	0,002	11,4	0,87 (0,78-1,13)	0,30
				Placebo	1,9			10,8		
<i>Terapia combinada</i>										
- Johnson et al. (31)	2013	1.160	768	Erlotimib+bevacizumab	4,8	0,72 (0,59-0,88)	0,001	14,4	0,92 (0,70-1,21)	0,534
				Bevacizumab	3,7			13,3		

SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses; HR: hazard ratio; SG: supervivencia global; sem.: semanas; NR: no reportado. *Calculadas desde la aleatorización.

vamente), estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,08$). Es importante destacar que 145/153 pacientes en la rama experimental recibieron docetaxel (94,8%), mientras que tan sólo 98/156 (62,8%) lo recibieron a la progresión en la rama control. El motivo principal para no recibir docetaxel a la progresión fue deterioro clínico y empeoramiento del PS que no permitió recibir tratamiento. Por tanto, es probable que el beneficio atribuible a docetaxel como mantenimiento de cambio en este estudio se debió a que un mayor número de pacientes pudieron tener acceso al tratamiento en la rama experimental y que por tanto, la posibilidad de recibir tratamiento y no tanto el momento de recibirlo es responsable de este beneficio. De hecho, un subanálisis retrospectivo apoyaba este argumento. La mediana de SG fue idéntica en los 145 pacientes de la rama experimental y los 98 de la rama control que sí recibieron docetaxel (12,5 meses) (24). Finalmente, se debe destacar que si bien el estudio fue negativo para su objetivo primario, las HR para SLP y SG son consistentes con otros estudios positivos de mantenimiento de cambio, lo cual indica que probablemente los resultados negativos de este estudio están más en relación con un problema de potencia estadística que de falta de actividad de docetaxel como tratamiento de mantenimiento.

En el estudio JMEN, Ciuleanu y cols. aleatorizaron (2:1) a un total de 663 pacientes tratados con un esquema de inducción basado en platino (criterio del investigador, pero no incluyendo pemetrexed) a recibir pemetrexed de mantenimiento o placebo. Ambos tratamientos se administraron hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue SLP. El estudio fue diseñado previo a conocer la interacción entre pemetrexed e histología, por lo que incluyó un 30% de tumores escamosos. Pemetrexed incremento de forma estadísticamente significativa la SLP (4,4 meses vs. 1,8 meses desde la aleatorización; HR 0,44, IC 95% 0,36-0,55; $p < 0,001$) y la SG (15,5 meses vs. 10,3 meses desde la aleatorización; HR 0,70, IC 95% 0,56-0,88; $p = 0,002$) en los pacientes con histología no escamosa. La toxicidad reportada fue la esperable para pemetrexed. Un 51,5% y 67% de los pacientes recibieron terapia subsiguiente a la progresión en la rama experimental (tercera línea) y control (segunda línea) respectivamente. Es decir, 1/3 de los pacientes en la rama placebo tan sólo reciben una línea de tratamiento, mientras que el > 50% de los pacientes en la rama pemetrexed reciben al menos 3 líneas de tratamiento. Por otro lado, dado que las terapias subsiguientes quedaron a discreción del investigador, tan sólo un 19% de los pacientes que recibieron placebo fueron tratados con pemetrexed a la progresión, lo cual dificulta conocer la actividad real de pemetrexed como mantenimiento de cambio (25). A pesar de ello, pemetrexed también tiene aprobación como mantenimiento de cambio para pacientes con CNMP de histología no escamosa (EMA, FDA).

Agentes diana dirigidos

El papel de erlotinib como terapia de mantenimiento de cambio se ha analizado en 3 ensayos clínicos fase III. El estudio SATURN fue el estudio pivotal en este contexto y su diseño fue muy similar al estudio JMEN. Un total de 1.949 pacientes recibieron terapia de inducción basada en platino y 889 (45%) fueron aleatorizados a erlotinib o placebo de mantenimiento. Erlotinib incremento de forma estadísticamente significativa tanto la SLP (12,3 semanas vs. 11,1 semanas; HR 0,71, IC 95% 0,62-0,82; $p = 0,000003$) como la SG (12 meses vs. 11 meses; HR 0,81, IC 95% 0,70-0,95; $p 0,0088$), ambas calculadas desde el momento de la aleatorización. El porcentaje de pacientes que recibieron terapias subsiguientes a la progresión fue idéntico en ambos brazos (70%), pero al igual que ocurría en el estudio JMEN, tan sólo un 21% de los pacientes en la rama placebo recibieron erlotinib a la progresión, dificultando nuevamente dilucidar si el tratamiento con erlotinib es más beneficioso como tratamiento de mantenimiento de cambio o no hay diferencias con emplearlo a la progresión (26). Estos resultados fueron replicados en el ensayo IFCT-GFPC 0502 que, como hemos comentado previamente, incluyó una rama de mantenimiento de cambio con erlotinib. A diferencia del estudio SATURN pemetrexed fue incluida como terapia pre-especificada a la progresión. Los pacientes tratados con erlotinib alcanzaron un beneficio de 1 mes en SLP en comparación con placebo. No se alcanzaron diferencias significativas en SG posiblemente por cuestiones de potencia y tamaño muestral (11,4 meses vs. 10,8 meses; HR 0,87, IC 95% 0,78-1,13; $p = 0,30$) (11). En ambos estudios la toxicidad fue la esperada, comparable a lo observado en el estudio BR.21 (27). Estos resultados también motivaron la aprobación de erlotinib como terapia de mantenimiento de cambio por la EMA y FDA. Por el contrario, ninguno de los 3 estudios fase III que investigó la actividad de gefitinib de mantenimiento (2 en población asiática y 1 europeo) encontró diferencias en SG (28-30).

Estudios de mantenimiento de cambio con 2 fármacos

Finalmente en el estudio ATLAS 1160 pacientes fueron tratados con 4 ciclos de carboplatino, paclitaxel y bevacizumab y posteriormente aleatorizados ($n = 768$) a continuar solo bevacizumab o añadir erlotinib + bevacizumab. Al igual que los estudios SATURN e IFCT-GFPC 0502, erlotinib combinado con bevacizumab demostró un incremento significativo de 1 mes en SLP (objetivo primario) (4,8 meses vs. 3,7 meses; HR 0,72, IC 95% 0,59-0,88; $p = 0,0012$), que no se tradujo en un incremento estadísticamente significativo de la SG (14,4 meses vs. 13,3 meses; HR = 0,92, IC 95% 0,70-1,21; $p = 0,534$). La incidencia de eventos adversos G3/4 (sobre todo rash y diarrea) se incremento significativamente en

el brazo de la combinación (31). Erlotinib + bevacizumab no está por tanto estandarizado como tratamiento de mantenimiento en la práctica clínica.

FACTORES PREDICTIVOS PARA EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. ¿QUÉ PACIENTES SE BENEFICIAN MÁS O MENOS DE ESTA ESTRATEGIA?

Muchos de los estudios que acabamos de explicar ilustran que las estrategias de mantenimiento impactan positivamente en la supervivencia de los pacientes con CNMP avanzado. No obstante, una proporción no desdeñable de los enfermos bien no son candidatos a recibir tratamiento de mantenimiento o no necesitan recibir terapia de mantenimiento para alcanzar supervivencias prolongadas. Es evidente que los pacientes que progresan a la inducción con dobles de platino (40%) no deben recibir terapia de mantenimiento. Lo que es menos claro es identificar, del 60-70% restante, que pacientes son los que más se benefician de la terapia de mantenimiento o quienes sin embargo no obtienen ningún beneficio con el mismo. Una serie de parámetros o variables descritas en la tabla III nos pueden ayudar a optimizar esta decisión y seleccionar los mejores candidatos a recibir tratamiento de mantenimiento. De todos ellos probablemente el factor más robusto sea el PS, ya que la evidencia clínica es consistente en demostrar que los pacientes con PS > 1 al finalizar la inducción no deberían recibir terapia de mantenimiento por ausencia de beneficio. Del mismo modo, la histología también es un factor determinante para la elección de determinados fármacos como pemetrexed o bevacizumab, cuya indicación está restringida a la histología no-escamosa. Por otro lado, teniendo en cuenta los resultados del estudio de Fidiás y cols.(24), sería importante poder identificar aquellos pacientes que no van a alcanzar a recibir una segunda línea de tratamiento y en quienes por el contrario es seguro hacer una espera vigilada hasta progresión. La realidad es que hasta la fecha ningún estudio ha identificado variables asociadas a esto, y factores como el PS, sexo, hábito tabáquico o la edad no han mostrado ser predictivos al respecto.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Y CALIDAD DE VIDA

La mayoría de los ensayos clínicos han incorporado herramientas para el estudio del impacto en calidad de vida de la terapia de mantenimiento. Ninguno de ellos ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento mejore la calidad de vida. Esto contrasta con los enfermos con CNMP avanzado en progresión, en los cuales el tratamiento tanto de primera como segunda línea ha demostrado un impacto claro en la mejora de la calidad de vida. Debemos tener en cuenta que el mantenimiento es un contexto clínico distinto, en el cual tratamos a pacientes

TABLA III
 POTENCIALES FACTORES PREDICTIVOS PARA OPTIMIZAR LA SELECCIÓN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE MANTENIMIENTO

<i>Variable</i>	<i>Evidencia clínica</i>
Performance estatus (PS)	Belani et al. no encontraron diferencias a favor de gemcitabina de mantenimiento posiblemente por la inclusión de un elevado número de pacientes con PS 2 (64%) (12). Asimismo, en un subanálisis del estudio CECOG se constató un beneficio en SG con gemcitabina solo en aquellos pacientes con un IK > 80% (10). De igual modo, en el estudio IFCT-GFPC 0502 gemcitabina incrementó la SG de manera estadísticamente significativa solo en el subgrupo de pacientes con PS 0 (11). El resto de los estudios mayoritariamente han restringido la inclusión a pacientes con PS 0-1. Por lo tanto el tratamiento de mantenimiento debería quedar restringido a pacientes que conservan un PS 0-1 tras finalizar la inducción
Respuesta al tratamiento de inducción	El beneficio en SG de pemetrexed y erlotinib como mantenimiento de cambio quedó restringido a pacientes que alcanzaron enfermedad estable tras la inducción (no en respondedores). En el estudio SATURN la HR para SG fue 0,72 para los pacientes con enfermedad estable y 0,94 en pacientes respondedores (26) (HR 0,68 y 0,90 respectivamente en el estudio JMEN) (25). Estos resultados del estudio SATURN motivaron una aprobación restringida de erlotinib tan solo a pacientes con estabilización de la enfermedad tras la inducción por parte de la EMA. Por el contrario, en el estudio de Fidias et al. el beneficio de docetaxel parecía limitado a pacientes respondedores (HR 0,61 vs. 1,02) (24). Los estudios de mantenimiento de continuación también han arrojado resultados contradictorios. En el estudio IFCT-GFPC 0502 sugería un beneficio en SG en pacientes que alcanzaron respuesta parcial con la inducción (HR 0,72 vs. 1,13) (11). El estudio PARAMOUNT (al igual que el estudio AVAPERL) sin embargo demostró claramente que el beneficio de pemetrexed era proporcionalmente similar e independiente del grado de respuesta obtenida (14,19)
Edad	Los pacientes ancianos (≥ 70 años) son generalmente una población infrarrepresentada en los ensayos clínicos de cáncer de pulmón, incluidos los estudios de mantenimiento previamente comentados. Las guías actuales recomiendan que los pacientes ancianos deben tratarse acorde a los mismos criterios que aquellos < 70 años (6). Un subanálisis retrospectivo del estudio PARAMOUNT evidenció que el beneficio de pemetrexed era independiente de la edad (≥ 70 años vs. < 70 años). Los pacientes ancianos experimentaron una tasa similar de eventos adversos, destacando únicamente un incremento significativo de la anemia y neutropenia G3/4 en comparación con los no ancianos (37). Por tanto la edad no debe ser un criterio independiente para considerar o no una terapia de mantenimiento
Histología	El beneficio de pemetrexed en CNMP pulmón se limita a la histología no escamosa, lo cual también es aplicable al escenario del mantenimiento. La interacción entre eficacia e histología en el contexto del mantenimiento no es tan evidente para el caso de erlotinib, pero los datos de los principales estudios de mantenimiento (SATURN e IFCT-GFPC 0502) de cambio sugieren que el beneficio podría ser menor en pacientes con histología escamosa. En el estudio SATURN el impacto en SLP parecía más marcado en pacientes con histología no escamosa (HR 0,60, IC 95% 0,48-0,75) en comparación con aquellos con histología escamosa (HR 0,76, IC 95% 0,60-0,95). Asimismo el incremento en SG a favor de erlotinib solo fue estadísticamente significativo en pacientes con histología no escamosa (HR 0,77, IC 95% 0,61-0,97 vs. HR 0,86, IC 95% 0,68-1,10 respectivamente) (26). Las HR del estudio IFCT-GFPC 0502 en SLP también favorecerían al subgrupo no escamoso (HR 0,63, IC 95% 0,46-0,86) frente a escamoso (0,79, IC 95% 0,53-1,19) (11). No obstante, la interacción entre la eficacia (SLP/SG) de erlotinib e histología no fue estadísticamente significativa en ninguno de los 2 estudios y un metaanálisis que incluyen ambos estudios y el estudio ATLAS sugiere que el beneficio de erlotinib en términos de SLP es similar en tumores escamosos (HR 0,76, $p < 0,00001$) y no escamosos (HR 0,71, $p < 0,00001$) (11,26,31,38). Por otro lado el beneficio de gemcitabina como mantenimiento de continuación no parece estar limitada por la histología (10,11). Por último el tratamiento con bevacizumab también esta restringido a la histología no escamosa por criterios de seguridad, mientras que necitumumab tan solo es activo en tumores escamosos (15)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)

POTENCIALES FACTORES PREDICTIVOS PARA OPTIMIZAR LA SELECCIÓN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE MANTENIMIENTO

<i>Variable</i>	<i>Evidencia clínica</i>
Características moleculares	Erlotinib como mantenimiento de cambio es muy superior en pacientes con mutación activadora de EGFR (SLP: HR 0,10, IC 95% 0,04-0,25) frente a los EGFR WT. En el estudio SATURN los pacientes con EGFR WT también se beneficiaron de erlotinib en términos de SLP (HR 0,78, IC 95% 0,63-0,93) y SG (HR 0,77, IC 95% 0,61-0,97) pero con un modesto impacto clínico. No obstante tan solo el 50% de los pacientes habían sido genotipados lo cual dificulta la interpretación de los resultados (26). Por otro lado la actividad de erlotinib en segunda línea de tratamiento en pacientes EGFR WT es limitada y posiblemente inferior a QT estándar al menos en términos de SLP (39). Se han investigado otros factores predictivos para los TKI de EGFR como la sobreexpresión y/o amplificación de EGFR que no han mostrado resultados satisfactorios. La sobreexpresión de EGFR (H-score) tampoco parece un marcador predictivo robusto para los anticuerpos monoclonales frente a EGFR (cetuximab, necitumumab). Si bien algunos datos apuntan que las mutaciones de K-RAS podrían conferir ausencia de beneficio del tratamiento de mantenimiento con erlotinib, los resultados no pueden considerarse concluyentes por la escasa cantidad de pacientes genotipados y la heterogeneidad biológica de los distintos genotipos de K-RAS (41). Por último, sabemos que los pacientes con traslocaciones de ALK/ROS-1 responden mejor a pemetrexed y es probable que estas alteraciones genéticas expliquen una fracción no desdeñable de pacientes largos respondedores a terapias de mantenimiento con pemetrexed (42)

con enfermedad controlada y por tanto con gran parte de los síntomas derivados de la enfermedad probablemente ya controlados con el tratamiento de inducción. Demostrar por tanto una mejora en calidad de vida en este contexto con las herramientas actuales puede resultar complicado. Sin embargo, todos los estudios demuestran consistentemente que la calidad de vida no se ve deteriorada con el tratamiento de mantenimiento, y algunos de ellos muestran que el tratamiento mantenido con estos fármacos (principalmente erlotinib y pemetrexed) no sólo es tolerable a largo plazo sino que retrasa la aparición y controla mejor los síntomas relacionados con la enfermedad como el dolor, disnea o hemoptisis (7).

ARGUMENTOS A FAVOR Y EN CONTRA DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El argumento más sólido que apoya el empleo de terapias de mantenimiento en CNMP avanzado es que impacta en supervivencia, en una enfermedad con limitadas opciones terapéuticas. Además de los estudios previamente mencionados, esta evidencia también se sustenta en metaanálisis publicados (32). Como hemos visto, un porcentaje sustancial de los pacientes tratados con dobles de platino en primera línea no alcanzaron a recibir una segunda línea por deterioro clínico durante el seguimiento tras la inducción (20-30%). Dada la ausencia de marcadores clínico/moleculares para predecir qué pacientes van a sufrir un deterioro clínico que limite sus opciones terapéuticas futuras, el hecho de que el trata-

miento de mantenimiento no empeora la calidad de vida en este contexto y que es además valorado positivamente por los pacientes en la mayoría de los casos, suponen también argumentos a favor para su empleo en pacientes candidatos. En el otro lado de la balanza, los beneficios en términos de supervivencia sólo podemos considerarlos modestos y sin un claro impacto en mejorar la calidad de vida. En este escenario, negar a un paciente la posibilidad de unas “vacaciones terapéuticas” puede resultar difícilmente justificable. En términos de SG, los datos de mantenimiento de continuación con pemetrexed en el estudio PARAMOUNT son robustos, pero el beneficio es más discutido en los estudios de mantenimiento de cambio por cuestiones inherentes al diseño previamente comentadas. Es claro también que no todos los pacientes necesitan tratamiento de mantenimiento para conseguir supervivencias prolongadas. Así por ejemplo hay pacientes en la rama control del estudio PARAMOUNT que reciben 16 ciclos de mantenimiento sin progresión (rango 1-16) (14), similar a lo que ocurre en otros estudios de mantenimiento. Desgraciadamente estos estudios se han llevado a cabo sin un gran bagaje traslacional, de tal manera que no disponemos de marcadores moleculares que nos permitan seleccionar de manera óptima los pacientes que verdaderamente se benefician del mantenimiento y viceversa, aquellos que nos se benefician en absoluto por tener tumores más indolentes. En este mismo sentido, el seguimiento radiológico del estudio de Fidias y cols. se realizaba cada 3 meses en la rama control (24). Teniendo en cuenta que gran parte de los beneficios del mantenimiento (al menos de cambio) se

deben a que tratamos a un mayor número de pacientes que de otra forma se perderían por deterioro clínico durante el seguimiento, es posible que un seguimiento más estrecho, con evaluaciones cada 6-8 semanas, nos permitiera identificar las progresiones de una manera más precoz, pudiendo tratar así a un mayor número de pacientes a la progresión evitando el mantenimiento. Por último el tratamiento de mantenimiento supone un indudable incremento del gasto económico que también ha de tenerse en cuenta a la hora de seleccionar pacientes candidatos. Se han llevado a cabo numerosos estudios de coste-eficacia al respecto con resultados diversos y la conclusión más clara es que este tipo de estudios con muy dependientes del coste por fármaco en cada país. En general, pemetrexed parece un fármaco más coste-efectivo que erlotinib en este contexto en países de nuestro entorno (7).

OTRAS POTENCIALES OPCIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL CNMP AVANZADO

Algunos de los ensayos clínicos en marcha están investigando la idoneidad de nuevos agentes como terapia de mantenimiento, así como la optimización en el empleo de fármacos ya aprobados para el mantenimiento. Evidentemente la totalidad de fármacos que inhiben la actividad quinasa de proteínas drivers propias de tumores de pulmón con adicción oncogénica (EGFR/ALK/ROS-1/HER2/RAF...) se han desarrollado y se están desarrollando como terapias continuas. También gran parte de los fármacos que inhiben dianas específicas y que se han desarrollado o se están desarrollando en combinación con QT contemplan el empleo de estos agentes como terapia de mantenimiento de continuación (33). Otras terapias prometedoras y que también podrían tener su papel como tratamientos de mantenimiento son las terapias de base inmunológica o modificadoras de la respuesta inmune. En este sentido los tratamientos que han mostrado un mayor recorrido clínico en CNMP son las vacunas y los fármacos inhibidores de punto de control de los LTc. Ninguna de las vacunas hasta ahora testadas, algunas de las cuales se han ensayado a modo de mantenimiento de continuación y otras como mantenimiento de cambio, han ofrecido hasta el momento datos muy positivos en CNMP avanzado (34). Cabría destacar quizá los datos del estudio START, que aleatorizó a un total de 1.512 pacientes con estadios III a recibir L-BLP-25 (formulación liposomal de 25 aminoácidos de la región inmunogénica de la proteína MUC-1) o placebo como tratamiento de mantenimiento tras QT/RT definitiva. No se encontraron diferencias significativas para la población global, pero en un subanálisis pre-especificado restringido a pacientes que recibieron QT/RT concomitante sí se detectaron diferencias significativas a

favor de la vacuna (29,4 meses vs. 20,8 meses, $p = 0,026$) (35). Con respecto al segundo grupo, los fármacos inhibidores de CTLA4 y/o PD-1/L1 sí han mostrado datos consistentes y muy esperanzadores para el tratamiento del CNMP avanzado. Dada además su buena tolerancia, algunos de ellos se están testando como tratamientos de mantenimiento de continuación y también de cambio/consolidación tras tratamientos basados en QT/RT(36). Por último, respecto a los fármacos ya aprobados como terapia de mantenimiento, el estudio más importante en marcha es el ECOG 5508 (NCT01107626), que compara el mantenimiento con pemetrexed vs. bevacizumab vs. pemetrexed + bevacizumab tras un tratamiento de inducción basado en carboplatino, paclitaxel y bevacizumab.

CONCLUSIONES

Desde un punto de vista global, el tratamiento de mantenimiento, tanto de continuación como de cambio, es una estrategia terapéutica bien tolerada que incrementa de manera consistente la SLP, con un impacto más modesto (limitado a algunos supuestos) en la SG de los pacientes con CNMP avanzado. El desarrollo de factores predictivos clínico/moleculares ayudaría a optimizar la selección de pacientes candidatos a terapia de mantenimiento. La decisión de continuar el tratamiento más allá de los 4-6 ciclos de inducción en pacientes con enfermedad controlada debe estar basada, además de en la evidencia clínica, en las preferencias del paciente, eventos adversos previos y calidad de vida.

CORRESPONDENCIA:

Jon Zugazagoitia
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Instituto de Investigación I+12
Avenida de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: jonzuga@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
2. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311(19):1998-2006.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.

4. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
5. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
6. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25(8):1475-84.
7. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: New life for an old idea. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1009-20.
8. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2933-9.
9. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(3):468-73.
10. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52(2):155-63.
11. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlesi F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3516-24.
12. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28:540s(suppl; abstr 7506).
13. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):247-55.
14. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final Overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2895-902.
15. Gentzler RD, Johnson ML. Complex decisions for first-line and maintenance treatment of advanced wild-type non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2015;20(3):299-306.
16. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, Leon L, Schiller JH, Dowlati A, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: Results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol* 2012;7(11):1707-12.
17. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczésna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 [Epub Ahead of Print].
18. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31(24):3004-11.
19. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikstrom A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25(5):1044-52.
20. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: A randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4349-57.
21. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: Randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(1):134-42.
22. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton J-L, Debievre D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):499-506.
23. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van Cutsem O, Giner V, et al. A phase III randomised trial comparing sequential chemotherapy using cisplatin-based regimen and paclitaxel to cisplatin-based chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):1037-42.
24. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):591-8.
25. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim J-H, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet* 2009;374(9699):1432-40.
26. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521-9.
27. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
28. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010;28(5):753-60.
29. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2331-40.
30. Zhao H, Fan Y, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, et al. Final overall survival results from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). *J Thorac Oncol* 2015;10(4):655-64.
31. Johnson BE, Kabbavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: Randomized, double-blind, pla-

- cebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3926-34.
32. Cai H, Lin Y, Li W, Li X. Maintenance treatment with different strategies in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2013;14(4):333-41.
 33. Morgensztern D, Campo MJ, Dahlberg SE, Doebele RC, Garon E, Gerber DE, et al. Molecularly targeted therapies in non-small-cell lung cancer annual update 2014. *J Thorac Oncol* 2015;10:S1-S63.
 34. Forde PM, Kelly RJ, Brahmer JR. New strategies in lung cancer: Translating immunotherapy into clinical practice. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1067-73.
 35. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, Wasilewska-Tesluk E, Horwood K, Szczesna A, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: Updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol* 2015;26(6):1134-42.
 36. Soria J-C, Marabelle A, Brahmer JR, Gettinger S. Immune checkpoint modulation for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2256-62.
 37. Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Prabhaskar K, El Kouri C, Blackhall F, et al. Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):991-7.
 38. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A pooled analysis of three randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22(10):1010-9.
 39. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8.
 40. Laurie SA, Goss GD. Role of epidermal growth factor receptor inhibitors in epidermal growth factor receptor wild-type non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1061-9.
 41. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: Should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013;31(8):1112-21.
 42. Liang Y, Wakelee HA, Neal JW. Relationship of driver oncogenes to long-term pemetrexed response in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014 [Epub Ahead of Print].

Inmunoterapia en cáncer de pulmón

D. RODRÍGUEZ-ABREU¹, E. GRACIA MEDINA², J. CALVETE CANDENAS³, M.C. ÁLAMO DE LA GALA³,
L. DE LA CRUZ-MERINO³

¹*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Gran Canaria, España.* ²*Servicio de Oncología Médica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.* ³*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España*

RESUMEN

En los últimos años la moderna inmunoterapia se está introduciendo en los algoritmos de tratamiento del cáncer de pulmón no de células pequeñas (CPNCP), de tal modo que en 2015 la FDA ha aprobado para uso clínico dos fármacos inmunomoduladores como son el nivolumab y el pembrolizumab en 2.^a línea de CPNCP. Una gran variedad de anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas correceptoras o coestimuladoras de la sinapsis inmune están en fase de desarrollo clínico, con resultados alentadores. Sin embargo, esta nueva modalidad terapéutica también despierta numerosas incertidumbres, como la posibilidad de encontrar biomarcadores predictivos de respuesta o que puedan ayudar a optimizar los tratamientos en el seno de combinaciones, la nueva toxicidad relacionada con el mecanismo de acción inmunológico, los criterios de respuesta inmune y un largo etcétera. En la presente revisión se pretende realizar una actualización de los datos principales comunicados sobre la inmunoterapia con anticuerpos inmunomoduladores en el tratamiento del CPNCP.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia. Nivolumab. Pembrolizumab. Cáncer. Pulmón.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la biología y el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP). A pesar de esto, la quimioterapia sigue siendo la base del tratamiento de esta enfermedad, y las tasas de supervivencia a 5 años siguen siendo decepcionantes (1). Sólo en un pequeño subgrupo de pacientes con alteraciones moleculares conocidas como EGFR (2), ALK (3) y ROS1 (4), contra las cuales existen terapias dirigidas, se han

ABSTRACT

Modern immunotherapy with monoclonal antibodies targeting immune checkpoints at the immune synapses has been recently demonstrated as a successful therapeutic strategy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Currently there are two drugs approved by the FDA, named nivolumab and pembrolizumab. Many other immunomodulatory drugs are being developed with encouraging preclinical and clinical data, especially in terms of objective responses, durability of disease control and toxicity. However there exist many questions to answer, related to eventual biomarkers predictive of response, new toxicity and immune-related response criteria. In this review we try to summarize and update clinical data regarding monoclonal antibodies against immune checkpoints in NSCLC.

KEY WORDS: Immune. Nivolumab. Pembrolizumab. Cancer. Lung.

logrado mejores resultados y mayor supervivencia, aunque desafortunadamente también se generan finalmente resistencias mediante alteraciones moleculares en gran medida desconocidas.

La quimioterapia se dirige a células tumorales que se dividen rápidamente, mientras que las terapias diana actúan sobre eventos moleculares claves (*driver mutations*) que impulsan el crecimiento del tumor y su supervivencia. La inmunoterapia, en cambio, estimula el sistema inmune del enfermo para que sea este el que reconozca, ataque y destruya el tumor, con toda la espe-

ficidad y ventajas que esto conlleva, disminuyendo así la toxicidad y logrando respuestas duraderas gracias a la memoria inmunológica.

Es sabido que el sistema inmune interviene activamente en la patogénesis y control de la progresión tumoral, siendo capaz de reconocer y eliminar de manera natural las células transformadas (5). Sin embargo, paradójicamente, tanto la inmunidad innata como la adaptativa, pueden contribuir al desarrollo del cáncer; y si a esto le sumamos que los tumores son masas heterogéneas que no sólo están compuestas por células malignas, sino que también contienen una mezcla de otros tipos de células propias de nuestro organismo y que el tumor puede utilizar para suprimir la respuesta inmunitaria, complicando el proceso de eliminación tumoral (6).

Aproximadamente el 44% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tienen más de 70 años. El envejecimiento implica una serie de disfunciones orgánicas a diferentes niveles, lo que también aplica a la inmunocompetencia del huésped. El sistema inmune del anciano probablemente sea menos competente, lo cual puede favorecer el crecimiento tumoral y la peor evolución clínica en este gran grupo de enfermos con CPNCP.

El concepto de utilizar la respuesta inmunitaria para atacar el tumor no es algo reciente. Hace más de 100 años, un joven cirujano de Nueva York llamado William Coley descubrió en los archivos de su hospital un paciente llamado Fred Stein cuyo tumor (sarcoma) desapareció después de una fiebre alta por erisipela, que hoy se sabe que es producida por la infección de *Streptococcus pyogenes*. Descubrió que similares hallazgos habían sido reportados por Koch, Pasteur y von Behring con anterioridad. Todo esto le llevó a provocar en 1891 una infección intencional con erisipela a un paciente con un cáncer de amígdala y posteriormente crear una mezcla de *Streptococcus pyogenes* y de *Serratia marcescens* que denominó toxina de Coley, y que administró a múltiples pacientes (7). Sin embargo, a excepción de la inyección intravesical de Bacillus Calmette-Guerin (BCG), la inmunoterapia del cáncer ha sido en los últimos 50 años poco efectiva y difícil de reproducir.

El CPNCP siempre se ha considerado como un tumor con poca capacidad inmunogénica, debido en parte a los resultados negativos con agentes como IL-2, interferón (8), levamisol y BCG (9). Sin embargo, hoy tenemos suficiente evidencia preclínica y clínica para considerar el CPNCP como un candidato adecuado a la inmunoterapia. Algunos datos a favor son la clara correlación entre la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumor y una mejor supervivencia (10), su capacidad de atraer células inmunosupresoras como linfocitos T reguladores (Treg) y células mieloides supresoras (MDSC), y la de secretar citoquinas que disminuyen las respuestas de las células T (11).

La interacción entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T es un proceso complejo en el que

intervienen múltiples receptores y ligandos (*checkpoints*) de la superficie celular de ambas células (sinapsis inmune), y que tienen como fin mantener la homeostasia inmune. Las principales moléculas co-inhibidoras que conocemos en la actualidad son: *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)*, *programmed death-1 (PD-1)*, *T-cell immunoglobulin and mucin domain-3-containing molecule 3 (TIM3)*, *lymphocyte-activation gene 3 (LAG3)* y *killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)*.

Sabemos que ciertas neoplasias usan estas vías para escapar de la inmunovigilancia, encontrándose estas moléculas sobreexpresadas en las células tumorales y en las células del microambiente tumoral (12,13).

Todo esto, unido a la mejor comprensión de cómo funciona y se autorregula el sistema inmune, y el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a los puntos de control de esta, nos ha permitido en los últimos tres años ser testigos de una nueva era en el tratamiento del CPNCP.

INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNAS DE CONTROL INMUNE

ANTICUERPOS ANTI-CYTOTOXIC T LYMPHOCYTE ANTIGEN-4 (CTLA-4)

El receptor CTLA-4 es una de las principales moléculas inhibidoras y su estimulación frena la actividad de los linfocitos T, disminuyendo su función, deteniendo su proceso de proliferación y provocando su muerte.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo), IgG1, anti-CTLA-4, completamente humano, actualmente aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico, donde ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes.

En CPNCP ha demostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión inmunorelacionada (SLPir) en primera línea en pacientes con estadio IV (E-IV). En un estudio fase 2, aleatorizado, se comparó el uso de carboplatino-paclitaxel con o sin ipilimumab (14). En el brazo de tratamiento secuencial con ipilimumab tras quimioterapia se demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión (5,7 vs. 4,6 meses, $p = 0.05$), observándose también en este subgrupo un aumento de la supervivencia global (SG), pero no estadísticamente significativa (12,2 vs. 8,3 meses). No se observó lo mismo en el brazo en el que se administraban ambos tratamientos de manera concurrente.

Este hecho probablemente se deba a la liberación antigénica que se logra al administrar la quimioterapia al inicio, así como a los cambios que produce en el microambiente tumoral. Otro estudio fase 1 evaluó este esquema secuencial tras quimioterapia en pacientes japoneses, demostrando en 13 pacientes evaluables con CPNCP un 46% de respuestas parciales (RP) y un 63% de estabilizaciones, tomando como dosis para seguir investigando la de 10 mg/kg (15).

Las toxicidades grado 3/4 más frecuentes fueron anemia, leucopenia, astenia, y las grado 3/4 inmuno-relacionadas fueron colitis, transaminitis, hipofisitis y cutáneas.

Dos estudios fase 3 están actualmente en curso, evaluando este esquema con quimioterapia (16,17). Un ensayo fase 1 está evaluando la combinación de ipilimumab con terapias dianas como erlotinib y crizotinib, en pacientes con CPNCP EGFR y ALK positivos (18) y un estudio fase 2 está valorando la combinación con quimioterapia en neoadyuvancia (19).

Tremelimumab es otro AcMo, humano, IgG2, anti-CTLA-4, que actualmente no está en desarrollo como monoterapia en CPNCP debido al bajo índice de respuestas objetivas (5%), y a la falta de impacto en la SLP en 87 pacientes con CPNCP en un estudio fase 2 de mantenimiento comparado con observación, en pacientes con respuesta o enfermedad estable tras quimioterapia (20). Existe en cualquier caso un estudio en marcha de combinación con Durvalumab, del que aún no se disponen resultados (21).

ANTICUERPOS ANTI-PD-1 Y ANTI-PD-L1

La inhibición de la vía molecular PD-1 se dirige a un mecanismo diferente inmunorregulador, pues su función se centra en la fase efectora en lugar de la fase de activación de la respuesta inmune. PD-1 es un receptor inhibidor de las células T, que al unirse con su ligando evita que las células T continúen activas. La función normal de PD-1, que en condiciones normales se expresa en la superficie de los linfocitos T activados, es inhibir las respuestas inmunitarias no deseadas o excesivas, como las reacciones autoinmunitarias. También se expresa en células Treg activadas, células B y células NK. Diversos tumores expresan de forma constitutiva o inducida los ligandos del PD-1 (PD-L1 y PD-L2) (22). En CPNCP se puede encontrar sobreexpresado PD-L1 en un 40-50% de las muestras estudiadas y se asocia a peor pronóstico (23).

La inhibición de la interacción entre PD-1 y PD-L1 puede lograrse utilizando anticuerpos anti PD-1 o anti PDL-1 (24).

Los tejidos normales, excepto los macrófagos, expresan escasamente PD-L1 en su superficie (25), por lo que se puede prever que esta interacción tendrá menos efectos secundarios debido a su especificidad tisular.

En los experimentos preclínicos *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que el bloqueo del PD-1 o del PD-L1 mediante anticuerpos favorece la activación de los linfocitos T específicos para las células tumorales, la síntesis de citocinas, los mecanismos efectores antitumorales y la eliminación de células tumorales por el sistema inmunitario (26,27). En la actualidad existen tres Acs anti-PD-1 en desarrollo clínico: *nivolumab* (BMS, aprobado en marzo 2015 por la FDA para el CPNCP), *pembrolizumab* (MSD, aprobado en octubre 2015 por la FDA para el CPNCP) y el *pidilizumab* (CureTech). Los dos primeros son IgG4 y presentan un desarrollo muy avanzado en CPNCP y el tercero es IgG1 y no se ha estudiado en cáncer de pulmón (Tabla I).

nivolumab (MSD, aprobado en octubre 2015 por la FDA para el CPNCP) y el *pidilizumab* (CureTech). Los dos primeros son IgG4 y presentan un desarrollo muy avanzado en CPNCP y el tercero es IgG1 y no se ha estudiado en cáncer de pulmón (Tabla I).

Nivolumab

Pacientes previamente tratados

Nivolumab ha sido evaluado inicialmente en un ensayo clínico fase 1 con varios niveles de dosis (1, 3 y 10 mg/kg cada 15 días). En la cohorte de CPNCP (129 pacientes), donde el 54% habían recibido al menos tres líneas de tratamientos, se observó una actividad clínica prometedora, con respuestas objetivas (RO) del 17% y un perfil de toxicidad aceptable. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (32 a 66 meses), se obtuvo una mediana de SG de 9,9 meses, estando el 42%, 24% y 18% vivos a 1, 2, y 3 años respectivamente; y a la dosis de 3 mg/kg que ha sido la utilizada para los otros ensayos fase 2-3, el 27% se mantenía vivo a los 3 años, con una mediana de SG de 14,9 meses. La SG fue muy similar tanto para carcinomas escamosos como para no escamosos (9,2 y 10,5 meses), al igual que en los paciente PD-L1 positivos y negativos (7,8 y 10,5 meses). Aunque el número de pacientes ha sido pequeño, tampoco se observaron diferencias en cuanto a las respuestas en pacientes EGFR y K-ras positivos.

Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes fueron prurito, exantema, fatiga, náuseas, disminución del apetito y diarrea. Sólo el 14% desarrolló toxicidad grado 3/4. Otros AA inmunitarios (AAI) consistieron en aumento de la TSH, aumento de la ALT/AST, neumonitis, reacciones infusionales y vitíligo. Los eventos pulmonares relacionados con el nivolumab ocurrieron en 12 pacientes (9%), con 4 casos de neumonitis grado 3/4 (2%) y 3 muertes relacionadas con la neumonitis (28,29).

Otro estudio fase 2, el CheckMate 063, evaluó el uso de nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada 15 días en histología escamosa y que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento (30). Se incluyeron 117 pacientes de los cuales el 14,5% presentó RO (17) y el 26% EE con una mediana de tiempo a la respuesta de 3,3 meses, y la respuesta se mantuvo al momento del análisis en un 77% de los respondedores. Un 17% de los pacientes presentaron EA relacionados grado 3/4, siendo los más frecuentes la astenia (4%), neumonitis (3%) y la diarrea (3%). Se reportaron dos muertes relacionadas con el tratamiento. Basados en estos datos, se diseñaron dos estudios fase 3 en segunda línea de tratamiento de CPNCP (escamoso y no escamoso) de nivolumab a la dosis establecida previamente frente al tratamiento de elección en segunda línea con docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, ambos presentados recientemente en ASCO 2015.

En pacientes con histología escamosa (CheckMate 017), se incluyeron 272 pacientes, de los cuales 135 recibieron nivolumab y 137 docetaxel (31). Se obtuvo un 20% de RO con nivolumab frente al 9% con docetaxel, de los cuales un 59% obtuvo una respuesta de 6 o más meses. Este estudio se cerró prematuramente al comprobarse que se alcanzó su objetivo principal, con aumento estadísticamente significativo de la SG (9,2 meses con nivolumab frente a 6 meses en el brazo de docetaxel, con HR = 0,59, $p = 0,00025$) (Tabla II). Al año, el 42% de los pacientes estaban vivos con nivolumab frente al 24% con docetaxel. Estos datos han permitido que la FDA diera la aprobación para su uso en pacientes con CPNCP de histología escamosa al nivolumab (Opdivo) el 4 de marzo de 2015. El tratamiento con nivolumab fue bien tolerado con un 7% de EA grado 3/4 relacionados frente al 55% con docetaxel.

En pacientes con histología no escamosa existe un segundo estudio fase 3 (CheckMate 057), que ha demostrado aumento de supervivencia en segunda línea (32). Se incluyeron 582 pacientes, de los cuales 292 recibieron nivolumab y 290 docetaxel. Se obtuvo un 19,2% de RO con nivolumab frente al 12,4% con docetaxel ($p = 0,00235$), siendo igualmente mayor la duración de la respuesta con nivolumab (17,2 meses frente a 5,6 meses de media con docetaxel). La SG fue también estadísticamente superior con nivolumab que con docetaxel, 12,2 frente a 9,4 meses respectivamente (HR 0,73; $p = 0,0015$) (Tabla II).

La expresión de PD-L1, que estaba predefinida (1%, 5%, 10%), fue predictiva de beneficio a favor del nivolumab. En pacientes con niveles de PD-L1 > 1%, las tasas de RO prácticamente se triplicaban (31% vs. 12% respectivamente) y la SG se duplicaba (17,2 vs. 9 meses respectivamente). Sin embargo, no se observaron diferencias en la SG cuando no se expresaba PD-L1 en el tumor. Los EA relacionados grados 3/4 con nivolumab ocurrieron en un 10,5% frente al 53,7% con docetaxel. No hubo muertes relacionadas con nivolumab, frente a una relacionada con docetaxel.

Pacientes no tratados previamente (primera línea)

Un ensayo clínico en curso fase 1 (CheckMate 012) estudia el uso en primera línea de tratamiento con nivolumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia, erlotinib, bevacizumab o ipilimumab (33).

Hasta la fecha sólo se dispone de datos muy preliminares. En la cohorte de nivolumab en monoterapia (20 pacientes) se obtuvo un 30% de RO, con un 75% de los pacientes vivos al año y una SLP de 36 semanas. En pacientes PD-L1 positivos la RO fue del 50%.

Actualmente está en curso un estudio fase 3, aleatorizado, en primera línea de CPNCP PD-L1 positivo que compara nivolumab 3 mg/kg frente a quimioterapia

a elección del investigador. El reclutamiento ya se ha completado y se espera con gran expectación los primeros resultados (34).

Los datos de la combinación de nivolumab con dobles de platinos son prometedores. Se ha estudiado la combinación con cisplatino-pemetrexed, con cisplatino-gemcitabina y con carboplatino-paclitaxel (33-35). Con un total de 54 pacientes se obtuvo una RO 33-50%, y una SLP de 24 semanas en el subgrupo de carboplatino-paclitaxel y nivolumab a 5 mg/kg. El 86% se mantenía vivo a los 18 meses, lo que son datos interesantes para futuros ensayos a pesar de ser un grupo muy pequeño de pacientes.

En el brazo de nivolumab con erlotinib, se incluyeron 21 pacientes EGFR positivos que no habían recibido quimioterapia previamente, 20 de ellos habían progresado a erlotinib, y aún así se obtuvo un 19% de RO, con una SLP a 6 meses del 51% y una SG a 18 meses del 64%. Un dato interesante es que de los pacientes resistentes al erlotinib, el 15% presentaron RP y el 45% EE, un paciente presentó una respuesta no convencional inmunorelacionada. Los efectos adversos más frecuentes son los ya habituales con los TKI: rash, fatiga, diarreas, paroniquias, fisuras cutáneas. No obstante, aún no sabemos cuál es la mejor manera de combinar estas drogas, ni cuál es su papel real en pacientes con la mutación T790M, sobre todo con los datos actuales con TKI de tercera generación.

Los resultados en el brazo de nivolumab e ipilimumab no han sido tan espectaculares como los observados inicialmente en melanoma, con un 22% de RO y sin diferencias en la expresión de PD-L1. La toxicidad sigue siendo la principal preocupación de esta combinación, con un 88% de eventos adversos relacionados con el tratamiento, de los cuales el 49% fue grado 3/4, que obligó a discontinuar el tratamiento en un 31% de los pacientes (35).

Pembrolizumab

En el estudio fase 1 KEYNOTE-001 (36) se evaluó la eficacia y seguridad del pembrolizumab en CPNCP. Se incluyeron un total de 495 pacientes que habían recibido al menos un ciclo de tratamiento; los esquemas de tratamiento fueron 2 mg/kg cada 3 semanas ($n = 6$), 10 mg/kg cada 2 semanas ($n = 202$) y 10 mg/kg cada 3 semanas ($n = 287$). En toda la población estudiada se obtuvo un 19,4% de RO, con una duración media de la respuesta de 12,5 meses. En pacientes pretratados se obtuvo un 18% RO ($n = 394$) con una duración media de 10,4 meses; y en pacientes vírgenes de tratamiento se obtuvo un 24,8% de RO ($n = 101$), con una duración de 23,3 meses al momento analizar los datos (agosto, 2014). No existieron diferencias en la respuesta según dosis, esquema e histología. En pacientes fumadores o

exfumadores las RO fueron del 22,5% comparado con el 10,3% en los no fumadores.

Uno de los objetivos de este estudio fue definir y validar los niveles de expresión de PD-L1 como biomarcador de eficacia clínica. Así, se observó que pacientes con más de un 50% de expresión en las células tumorales de PD-L1 se correlacionó con una mayor tasa de respuesta, siendo ésta de un 45,2% (n = 73). La SG fue de 12 meses para todos los pacientes, en los previamente tratados fue de 9,3 meses y en los vírgenes de tratamiento fue de 16,2 meses (37).

Estos datos han permitido que la FDA aprobara recientemente pembrolizumab como segundo fármaco de este grupo para el manejo del CPNCP tras quimioterapia.

Actualmente tres estudios fase 3 han concluido su reclutamiento a la espera de resultados: el KEYNOTE-010 (38) en segunda línea comparado con docetaxel donde se han incluido 920 pacientes; y otros dos en primera línea comparados con quimioterapia, el KEYNOTE-042 (39) que ha aleatorizado 1.240 pacientes PD-L1 positivos a quimioterapia basada en platino versus pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, y el KEYNOTE-024 (40) donde se incluyeron 300 pacientes con expresión fuertemente positiva del PD-L1 (> 50%) a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o quimioterapia de primera línea.

El ensayo KEYNOTE-021 (41) evalúa la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, terapias dianas e ipilimumab e incluye a 320 pacientes.

El ensayo KEYNOTE-037 (42) está diseñado para estudiar la combinación de pembrolizumab con un inhibidor de IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase).

Anticuerpos anti PD-L1

Estos Acs actúan contra el ligando que encontramos en las células tumorales o en los TILs en el microambiente tumoral. Aparentemente, al quedar libre el PD-L2 que puede seguir interactuando con el receptor los efectos adversos de estos fármacos podrían ser menores que con los Acs anti PD-1.

Atezolizumab (MPDL3280A)

Es un AcMo IgG1 humanizado, anti PD-L1, que ha demostrado actividad en pacientes previamente tratados en un fase 1 en donde de 53 pacientes con CPNCP en 11 (21%) se obtuvo RO y se observó una asociación con la expresión de PD-L1. La respuesta fue mayor en fumadores que en no fumadores (25% vs. 16%).

Los resultados del estudio POPLAR, fase 2, donde se aleatorizaron 287 pacientes en segunda o tercera línea comparando atezolizumab con docetaxel se han presentado recientemente en la ECCO/ESMO 2015 (43), demostrando un aumento de la SG de 12,6 meses con

atezolizumab frente a 9,7 meses con docetaxel. En los pacientes con alta expresión de PD-L1 la SG fue aún mejor (15 meses), no siendo así en los pacientes PD-L1 negativos o con baja expresión donde no hubo diferencias entre los dos grupos (9,7 meses para ambos). Sin embargo, los eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron mayores en los pacientes tratados con docetaxel (39%) que en los tratados con atezolizumab (11%).

Otro estudio fase 2 presentado en ECCO/ESMO 2015 fue el BIRCH (44), pero en este caso de un solo brazo con atezolizumab, en el cual se trataron 667 pacientes PD-L1 positivo en tres grupos: primera, segunda y tercera línea, obteniéndose en los pacientes con alta expresión de PD-L1 respuestas de 26%, 24% y 27% respectivamente; y en los que presentaban expresión media se obtuvieron RO de 19%, 17% y 17%; y la SG a 6 meses fue de 79%, 80%, 75% respectivamente, aunque faltan datos definitivos de SG.

Hay dos estudios más que han concluido el reclutamiento, pero que aún no se han presentado: el FIR (45) [45], fase 2 en pacientes PD-L1 positivo, y el OAK (46), fase 3 aleatorizado en segunda o tercera línea frente a docetaxel.

Durvalumab (MEDI4736)

Es otro AcMo anti PD-L1, IgG1 humano, que ha demostrado actividad en un estudio fase 1, con RO de 16% en pacientes pretratados (n = 155) (47). El programa de desarrollo del durvalumab en CPNCP incluye los ensayos PACIFIC, ATLANTIC, ARCTIC, MYSTIC y NEPTUNE.

Avelumab (MSB0010718C)

Es otro AcMo anti PD-L1, IgG1 humano, que demostró igualmente ser seguro y tener actividad en pacientes pretratados en un fase 1 presentado en ASCO 2015 (48). Actualmente está en marcha un estudio fase 3 aleatorizado frente a docetaxel en segunda y tercera línea (49).

VACUNAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP)

Las vacunas terapéuticas (Tabla III) han sido utilizadas con el objetivo de estimular el sistema inmunológico a reconocer antígenos tumorales y aumentar la respuesta antitumoral de las células T. En un inicio los pacientes con CPCNP no fueron considerados elegibles para recibir tratamientos con vacunas terapéuticas debido a la baja inmunogenicidad de esta neoplasia. No obstante, hasta la fecha numerosos ensayos clínicos se han realizado eva-

TABLA I
RESUMEN INMUNOTERAPIA CON ANTI-PD1 Y ANTI-PD-L1 EN CPNCP

<i>Anticuerpo</i>	<i>Diana</i>	<i>Tipo de Ac</i>	<i>Compañía</i>	<i>Desarrollo</i>
<i>BMS-936558 Nivolumab</i>	PD-1	IgG4 Humanizado	Bristol-Myers Squibb	Fase III/FDA-EMA Aprobado
<i>MK-3575 Pembrolizumab</i>	PD-1	IgG1 Humanizado	MSD	Fase III/FDA Aprobado
<i>MPDL-3280A Atezolizumab</i>	PD-L1	IgG1 Humanizado	Genentech-Roche	Fase III
<i>Medi-4736 Durvalumab</i>	PD-L1	IgG1 Humano	MedImmune/Astra Zeneca	Fase III
<i>MSB0010718C Avelumab</i>	PD-L1	IgG1 Humano	Merck/Pfizer	Fase III

<i>Fase</i>	<i>Agente</i>	<i>Dosis</i>	<i>Histología</i>	<i>Respuestas</i>	<i>Mediana Duración respuesta (meses)</i>	<i>SLP/SLP 12 meses</i>	<i>SG/SG 12 meses</i>
III	Nivolumab	3 mg/kg/ 2 semanas vs. docetaxel	Escamoso 2. ^a línea	20% vs. 9%	No alcanzado vs. 8,4 meses	3,5/21% vs. 2,8/6%	9,2/42% vs. 6,0/24%
III	Nivolumab	3 mg/kg/ 2 semanas vs. docetaxel	No escamoso 2. ^a línea	19,2% vs. 12,4%	17,1 vs. 5,6	2,3/18,5% vs. 4,2/8,1%	12,2/50,5% vs. 9,4/39%
I	Pembrolizumab	2 mg/kg o 10 mg/kg / 3 semanas 10 mg/kg/ 2 semanas vs. docetaxel	No célula pequeña Cualquier línea PDL1 positivo	19,4%	12,5	3,7	12,0
II	Atezolizumab	1.200 mg/ 3 semanas vs. docetaxel	No célula pequeña 2. ^a o 3. ^a línea	38% vs. 13%	No alcanzada	9,7 vs. 3,9	No alcanzada vs. 11,1
I/II	Durvalumab	10 mg/kg/ 2 semanas	No célula pequeña 2. ^a o posteriores	14% vs. 23%	No alcanzada	No alcanzada	No alcanzada
I	Avelumab	10 mg/kg/ 2 semanas	No célula pequeña 2. ^a línea PDL1 positivo	12%		2,9	

TABLA II
SUPERVIVENCIA ENSAYOS CHECKMATE 017 Y 057

	<i>CheckMate 017</i>		<i>CheckMate 057</i>	
	<i>Nivolumab</i>	<i>Docetaxel</i>	<i>Nivolumab</i>	<i>Docetaxel</i>
Mediana supervivencia (meses)	9,2	6,0	12,2	9,4
Hazard Ratio	0,59 (95% IC: 0.44, 0.79) p 0,00025		0,73 (95% IC: 0.59, 0.89) p 0,0015	

luando diferentes estrategias encaminadas a solucionar este problema. De esta manera, se ha identificado una cifra importante de antígenos tumor específicos para el cáncer de pulmón, así como inmunoadyuvantes que incrementan la respuesta inmune.

Dos tipos de vacunas han sido evaluadas en CPCNP: vacunas contra antígenos específicos y vacunas de células tumorales. Si bien en los ensayos fase I-II un grupo de candidatos a vacunas han mostrado ser terapias seguras y efectivas para los pacientes con CPCNP, sólo pocos han llegado a estudios fase III, y los resultados alcanzados no han sido, en general, satisfactorios. A continuación presentaremos los resultados de las vacunas que más han avanzado en la clínica. En la tabla III se expone un resumen de los resultados de los principales estudios con estas vacunas.

VACUNAS CONTRA ANTÍGENOS ESPECÍFICOS

Tecemotide (Liposomal BLP-25)

Tecemotide (L-BLP-25) es una vacuna peptídica antígeno específica contra la mucina 1 (MUC1), una glicoproteína mucinosa asociada con la transformación celular, que confiere resistencia a los agentes citotóxicos y que se encuentra sobre-expresada en el CPCNP. La vacuna es capaz de inducir respuesta inmune caracterizada por proliferación de células T contra MUC1 y producción de interferón gamma (50). En ensayos clínicos fase I la vacuna evidenció ser segura, la mayoría de los eventos adversos reportados fueron ligeros o moderados y estaban principalmente relacionados con el sitio de la administración. También mostró ser inmunogénica al evidenciarse en 5 de 12 pacientes respuesta a células T citotóxicas *in vitro* contra el antígeno MUC1 (51). Basado en estos datos se condujo un ensayo fase IIB (52) que comparó el uso de la vacuna contra mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con CPCNP estadio IIIB/IV que alcanzaran respuesta objetiva (RO) o estabilización de la enfermedad (EE) tras finalizar la primera línea de tratamiento. Después de una mediana de seguimiento de 26 meses no se alcanzó el objetivo primario de incremento de supervivencia global (SG) para el grupo de estudio, 17,4 meses *vs.* 13 meses para L-BLP-25 y MTS, respectivamente. No obstante, en la actualización del análisis de la supervivencia con dos años más de seguimiento (53), si bien continuaron sin alcanzar significación estadística en SG (17,2 meses *vs.* 13 meses), la tasa de supervivencia a 3 años alcanzó significado clínico (31% para L-BLP-25 *vs.* 17% para MTS con $p = 0,035$). Además el subgrupo de estadio IIIB locorregional alcanzó una mediana de supervivencia de 30,6 meses para L-BLP-25 *vs.* 13,3 meses para MTS (HR = 0,548) y supervivencia a 3 años de 49% *vs.* 27%.

Basado en estos resultados se llegó al estudio START, un ensayo clínico fase III llevado a cabo en pacientes con

CPCNP con estadio III irresecable aleatorizados a recibir L-BLP-25 *vs.* placebo. Desafortunadamente, el estudio no alcanzó su objetivo primario de SG, 25,6 meses para L-BLP-25 y 22,3 meses para el grupo placebo (54). Un estudio similar al START, el INSPIRE, está realizado en Asia (55) La vacuna L-BLP-25 está siendo también evaluada en combinación con bevacizumab después de quimiorradioterapia en pacientes con CPCNP estadio III (56).

TG4010

TG4010 (MCVA-MUC1-IL2) es una vacuna dirigida contra el antígeno MUC1. La vacuna utiliza un *poxvirus* (virus de Ankara modificado o MVA) que codifica para la MUC1 humana y la interleucina 2 (IL2). Un ensayo clínico fase I incluyó pacientes portadores de tumores sólidos con expresión tumoral de MUC1 mayor del 50%. La vacuna mostró ser segura con eventos adversos ligeros, principalmente dolor en el sitio de la inyección y *flu-like syndrome*. De los 3 pacientes con CPCNP tratados uno experimentó una significativa reducción del tumor después de 5 dosis de tratamiento (57). Posteriormente, TG4010 fue evaluado en un ensayo clínico fase II en combinación con quimioterapia basada en sales de platino (58). Se planificaron dos protocolos de combinación: TG4010 en combinación con quimioterapia (brazo 1) y TG4010 como monoterapia hasta obtención de respuesta parcial y entonces combinar con quimioterapia (brazo 2 secuencial). Para el brazo 1 la tasa de RO fue 29,5% y el tiempo para la progresión (TPP) 4,8 meses, con una mediana de SG 12,7 meses. De forma subsiguiente, se conduce un ensayo fase IIB en el que se incluyeron 148 pacientes con CPCNP estadio IIIB/IV que expresaban MUC1, aleatorizados a recibir TG4010 asociado a cisplatino/gemcitabina *vs.* cisplatino/gemcitabina. La supervivencia libre de progresión (SLP) a 6 meses en el brazo de TG4010 fue de 43,2% *vs.* 35,1% el brazo control ($p = 0,307$) con una tasa de RO de 41,9% *vs.* 28,4%. Tampoco se evidenció impacto significativo en SG (59,60). En la actualidad continúa en curso el ensayo clínico fase IIB/III que evalúa la asociación de TG4010 a quimioterapia de primera línea en pacientes con CPCNP estadio III/IV (61).

Antígeno asociado a melanoma A3

El antígeno asociado a melanoma (MAGE, siglas en inglés) pertenece a una familia de antígenos tumor específicos. El MAGE A3 está casi exclusivamente expresado en células malignas y se ha evidenciado su sobreexpresión entre un 35% y el 55% de los casos de CPCNP (62). En un estudio inicial 7 de 25 pacientes que recibieron un curso completo de la vacuna MAGE-A3 obtuvieron

TABLA III
VACUNAS TERAPÉUTICAS
Ensayos clínicos controlados aleatorizados fase II-III con vacunas terapéuticas en pacientes con CPCNP

Estudio	n	Fase	Estadio	Vacunal Formulación	Diseño	Régimen	Resultados
MAGRIT Vansteenkiste et al., 2014	2.272	III	IB-IIIa resecano	MAGE-A3: vacuna recombinante antigéno MAGE-A3 + ASI15 (adyuvante)	Tratamiento adyuvante MAGE-A3 vs. placebo después de resección quirúrgica completa en tumores que expresan MAGE-A3, Aleatorización 2:1	13 dosis de vacunas por vía IM en un periodo de 27 meses	Mediana SLE: MAGE-A3 60,5 vs. placebo 57,9 (HR 1,024)
START Butts, 2014	1.513	III	III no resecano	Tecemotide (Liposomal-BLP25) glicoproteína MUC1	Tecemotide vs. placebo después de RO o EE al tratamiento de 1.ª línea con QT (doblete platino) ± RT	8 dosis semanales, seguidas de reinmunizaciones cada 6 semanas	Mediana SG: Tecemotide (T) 25,6 meses, placebo 22,3 meses (HR = 0,88) Mediana TPP: T 10 meses, placebo 8,4 meses (HR = 0,87) SV 1, 2, 3 años: T 77%, 51%, 40%; placebo 75%, 46%, 37%
STOP Bazgenova et al., 2014	532	III	III-IV	Belagenpumatucel-L. vacuna de células tumorales alogénicas a partir de 4 líneas de células de CPCNP (H460, H520, SKLU- 1, y RH2) transfectadas con un plásmido antisentido de TGFβ2	Belagenpumatucel-L vs. placebo después de RO o EE al tratamiento de 1.ª línea con QT (doblete platino) ± RT	18 dosis mensuales y 2 trimestrales hasta EP o salida del ensayo	Mediana SG 20,3 vs. 17,8 meses (HR 0,94, p = 0,594)
Combret Ramos, 2012, 2013	405	III	III-IV	CimaVax. EGF recombinante asociado a una proteína recombinante de la Neisseria Meningitidis P64K + Montanide ISA51 (adyuvante)	CimaVax vs. placebo después de RO o EE al tratamiento de 1.ª línea con QT (doblete platino) ± RT Aleatorización 2:1	Ciclofosfamida (200 mg/ m ²) día -3, CimaVax fase de inducción 5 dosis con intervalo de 14 días. Fase de mantenimiento mensual	SG 10,37 meses vs. 8,93 Niveles de EGF séricos basales elevados (> 870 pg/ ml) predictivo de respuesta a la vacuna
Neninger et al., 2008	80	IIIB	III-IV	CimaVax. EGF recombinante asociado a una proteína recombinante de la Neisseria Meningitidis P64K + Montanide ISA51 (adyuvante)	CimaVax vs. placebo después de RO o EE al tratamiento de 1.ª línea con QT (doblete platino) ± RT	Ciclofosfamida (200 mg/ m ²) día -3, CimaVax fase de inducción 5 dosis con intervalo de 14 días. Fase de mantenimiento mensual	Mediana SG 6,47 vs. 5,33 meses NS Mediana SG ≤ 60 años vs. > 60 años (11,57 vs. 5,33 meses) p = 0,0124 BRA vs. PRA (11,7 vs. 3,6 meses)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
 VACUNAS TERAPÉUTICAS
Ensayos clínicos controlados aleatorizados fase II-III con vacunas terapéuticas en pacientes con CPCNP

Estudio	n	Fase	Estadio	Vacuna/ Formulación	Diseño	Régimen	Resultados
Quoix et al., 2014	148	IIB	III-IV	TG4010: virus modificado para expresar IL2 y MUC1	TG4010 + QT (CDDP++gencitabine) vs. QT en tumores que expresan MUC1	Semanal x 6 semanas continuación cada 3 semanas	No diferencia significativa en SG SLP 6 meses 43,2% y 35,1% para TG4010+QT y QT respectivamente (p = 0,307) Tasa de RO 41,9% y 28,4% para TG4010+QT y QT respectivamente
Alfonso, et al., 2014	176	IIB	III-IV	Racotumumab: vacuna anti-idiotípica contra el gangliósido asociado a tumor NeuGeGM3 + alúmina (adyuvante)	Racotumumab vs. placebo después de RO o EE al tratamiento de 1.ª línea con QT (doblete platino) ± RT	5 inmunizaciones cada 2 semanas y reinmunizaciones cada 4 semanas x 1 años	Mediana SG: Racotumumab 8,23 meses, placebo 6,8 meses (HR = 0,63) Mediana SLP Racotumumab 5,33 meses, placebo 3,9 meses (HR = 0,73)
Butts et al., 2011	171	IIB	III-IV	Tecemotide (L-BLP25) glicoproteína MUC1	Tecemotide + MTS vs. MTS	8 dosis semanales seguidas de reinmunizaciones cada 6 semanas	Mediana SG 17,2 y 13,0 meses para vacuna y MTS respectivamente. Tasa de S 3 años 31% vs. 17% vacuna y MTS respectivamente

MAGE-A3: antígeno asociado a melanoma 3; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; S: supervivencia; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TTP: tiempo para la progresión; MTS: mejor tratamiento de soporte; RO: respuesta objetiva; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad en progresión; BRA: buenos respondedores de anticuerpos.

RO por imágenes (2 se mantenían libre de enfermedad después de 2 años de seguimiento). Este estudio fue seguido de un ensayo clínico fase IIB en el que fueron aleatorizados 182 pacientes con CPCNP estadio IB/II resecado, en una proporción 2:1, a recibir MAGE-A3 o placebo. Si bien tanto la SLE como SG mostró tendencias de ser superior en el grupo de la vacuna, estas diferencias no fueron significativas (63). No obstante, una firma de expresión génica identificó pacientes que podían beneficiarse de la vacuna MAGE-A3 (64). A partir de estos resultados, se diseñó un gran ensayo fase III aleatorizado y doble ciego, estudio MAGRIT, donde se reclutaron 2.272 pacientes con CPCNP estadio IB/IIIA completamente resecado y se aleatorizaron a utilizar la vacuna o placebo, unido al tratamiento adyuvante de quimioterapia o no. El ensayo falló en alcanzar sus objetivos primarios de incremento de SLE para el grupo de estudio, así como el de SLE en pacientes con una firma génica predictiva para el uso de la vacuna (65).

Lucanix (Belagenpumatucel)

Belagenpumatucel-L es una vacuna de células tumorales alogénicas desarrollada a partir de 4 líneas de células de CPCNP (H460, H520, SKLU-1, and RH2) transfectadas con un plásmido antisentido del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β 2 siglas en inglés). El TGF- β es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T citotóxicos e induce FoxP3 lo que podría suprimir la respuesta inmune contra el tumor. En un ensayo fase II se incluyeron 75 pacientes con estadio IIB/IV que recibieron 3 dosis mensuales de la vacuna seguidas de vacunación cada 6-8 semanas hasta un total de 16 inmunizaciones. No se evidenciaron eventos adversos significativos. Se alcanzó un 15% de respuesta parcial entre los 61 pacientes con estadio III/IV. Diferencias en la supervivencia relacionada a la dosis fue evidenciada en pacientes que recibieron $\geq 2,5 \times 10^7$ células/inyección ($p = 0,0069$). La probabilidad de supervivencia a 1 y 2 años fue 68% y 52%, respectivamente para los pacientes de mayor dosis (66). Este estudio fue seguido de un ensayo clínico fase III, aleatorizado a doble ciegos, que incluyó pacientes con CPCNP estadios III/IV que habían obtenido RO o EE posterior a la primera línea de tratamiento: el estudio STOP (67). Un total de 532 pacientes se aleatorizaron a recibir Belagenpumatucel-L contra placebo como terapia de mantenimiento, después de haber alcanzado RO o EE al concluir el tratamiento de primera línea. En el estudio no se alcanzó el objetivo primario de incremento de SG. En el análisis por subgrupos se evidenció que los pacientes que recibieron radioterapia previo a la vacuna obtuvieron una mediana de SG de 40,1 meses comparado con los que recibieron placebo 10,3 meses ($p = 0,014$). También se beneficiaron los pacientes con estadios IIIB/IV y con histología no-adenocarcinoma.

CIMAVax EGF

Las terapias que tienen como diana al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por siglas en inglés) han mostrado un impacto significativo en la SG de los pacientes con CPCNP. CimaVax EGF contiene al factor de crecimiento epitelial (EGF por siglas en inglés) recombinante humano conjugado a la proteína recombinante P64k de la *Neisseria Meningitidis*. La vacuna genera una respuesta de anticuerpo anti-EGF con el objetivo de evitar que el EGF endógeno se una al receptor del EGF, inhibiendo así la señalización generada de esta unión (68). En un ensayo fase II no se evidenció beneficio en cuanto a supervivencia global para pacientes en estadios III-IV que habían recibido primera línea de quimioterapia y habían alcanzado RO o EE; la mediana de supervivencia para el grupo vacunado fue 6,47 meses vs. 5,33 meses para grupo control. No obstante, en el análisis por subgrupos se evidenció que los pacientes con edad igual o inferior a 60 años, presentaron una supervivencia significativamente superior (11,57 vs. 5,33 meses). Además la respuesta inmune se relacionó estrechamente a la supervivencia. Los pacientes considerados buenos respondedores alcanzaron una supervivencia significativamente superior a los que respondieron pobremente (11,7 meses vs. 4,49 meses). También la disminución de las concentraciones séricas de EGF durante el tratamiento a valores inferiores a 168 pg/ml se relacionó con un incremento de la supervivencia (69). Un ensayo clínico fase III confirmatorio de la eficacia de la vacuna incluyó 405 pacientes aleatorizados 2:1. En el análisis por intención de tratar se alcanzó un incremento de la supervivencia global en el grupo vacunado (10,37 meses vs. 8,93 meses), con diferencia estadísticamente significativa. En el análisis por protocolo la diferencia fue de 12,43 meses vs. 10,30 meses (log-rank $p = 0,04$). Se evaluaron los títulos séricos de EGF previo a la administración de la vacuna, y se relacionaron de forma retrospectiva con la supervivencia. Los pacientes controles con elevadas concentraciones de EGF sérico (EGF > 870 pg/ml) tuvieron una supervivencia significativamente inferior a los controles con niveles bajos (EGF < 870 pg/ml) (8,63 meses vs. 15,06 meses, log-rank $p = 0,002$). En cambio, en el grupo vacunado, los pacientes con elevados niveles séricos de EGF en el día 0, tuvieron una supervivencia significativamente superior comparada con los controles con EGF > 870 pg/ml (MST 14,66 meses vs. 8,63 meses, log-rank $p = 0,0001$) (68,69). Sorprendentemente, un 23% de los individuos vacunados con altas concentraciones de EGF basales sobrevivieron por 5 o más años mientras ninguno de los controles con estas características lo hizo.

Racotumomab (IE10)

Racotumomab es una vacuna antidiotípica que induce respuesta humoral y celular contra el gangliósido que

contiene ácido ciálico neu-glicosilado (Neu-Gc-GM3), un antígeno tumor específico que sólo es expresado en tejidos tumorales. En un estudio fase IIB/III de mantenimiento con racotumomab en pacientes con CPNCP estadios III-IV después de alcanzar RO o EE al concluir la primera línea de tratamiento. En el análisis intermedio se observó un ligero incremento de la SG en el grupo vacunado (10,9 meses vs. 6,9 meses para el grupo de la vacuna y grupo control, respectivamente; ($p < 0,002$) (70). Un gran ensayo clínico fase III se encuentra en curso utilizando similar diseño al empleado en el estudio previo, primeros resultados se esperan sean presentados en 2016 (71).

CONCLUSIONES

Después de múltiples intentos en el pasado, la inmunoterapia parece por fin abrirse paso en el escenario terapéutico del cáncer de pulmón. Los resultados obtenidos con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a las moléculas correpresoras PD1 y su ligando PD-L1, han supuesto un hito en el abordaje del tratamiento sistémico de esta enfermedad, demostrando impacto en supervivencia global en 2.ª línea y una notable menor toxicidad que el tratamiento previamente considerado estándar, docetaxel. A partir de aquí, numerosos ensayos clínicos con diferentes agentes cuya diana es la modulación de la respuesta a nivel de la sinapsis inmune están en marcha, siendo especialmente interesantes aquellas estrategias basadas en combinaciones que puedan redundar en sinergismo. A pesar de estos esperanzadores avances, numerosas cuestiones siguen por dilucidarse, como es la identificación o validación de biomarcadores predictivos de respuesta, la nueva toxicidad inmunomediada o los criterios de respuesta inmunológicos con anticuerpos inmunomoduladores.

CORRESPONDENCIA:

Luis de la Cruz Merino
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani, s/n
41003 Sevilla
e-mail: lucme12@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
2. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
3. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
4. Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
5. Dunn GP, et al. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21(2):137-48.
6. Alberg AJ, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Supl.):e1S-29S.
7. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(262):3-11.
8. Jansen RL, et al. Interleukin-2 and interferon-alpha in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Immunother* (1991) 1992;12(1):70-3.
9. Gail MH. A placebo-controlled randomized double-blind study of adjuvant intrapleural BCG in patients with resected T1N0, T1N1, or T2N0 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or large cell carcinoma of the lung. *LCSG Protocol 771. Chest* 1994;106(6 Supl.):287S-292S.
10. Miotto D, et al. CD8+ T cells expressing IL-10 are associated with a favourable prognosis in lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69(3):355-60.
11. Jadus MR, et al. Lung cancer: A classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:160724.
12. Zou W, et al. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):467-77.
13. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
14. Lynch TJ, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2046-54.
15. Horinouchi H, et al. Phase I study of ipilimumab in phased combination with paclitaxel and carboplatin in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2015.
16. CA184-104. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01285609.*
17. CA184-156. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01450761.*
18. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998126.*
19. *ClinicalTrials.gov Identifier NCT01820754.*
20. Zatloukal P, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care following first line platinum-based therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Supl.; abstr 8071):15s.
21. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02000947.*
22. Francisco LM, et al. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010;236:219-42.
23. Chen YB, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: A 5-year-follow-up study. *Tumori* 2012;98(6):751-5.
24. Sznol M, et al. Antagonist Antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the Treatment of Advanced Human Cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(5):1021-34.
25. Dong H., et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8(8):793-800.
26. Wong RM, et al. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *Int Immunol* 2007;19(10):1223-34.
27. Blank C, et al. Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro. *Int J Cancer* 2006;119(2):317-27.
28. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
29. Gettinger SN, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558,

- ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2004-12.
31. Rizvi NA, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):257-65.
 32. Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015.
 33. Paz-Ares L, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.;abstr LBA109).
 34. Gettinger S, et al. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status [abstract]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2014;32(Supl. 5s):8024.
 35. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02041533.
 36. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in first-line NSCLC: Interim phase I results. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (Supl.;abstr 8023).
 37. Phase I study of single agent MK-3475 in patients with progressive locally advanced or metastatic carcinoma, melanoma, and non-small cell lung carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01295827.
 38. Garon EB, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018-28.
 39. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 (SCH900475) versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01905657.
 40. A randomized, open label, phase iii study of overall survival comparing pembrolizumab (MK-3475) versus platinum based chemotherapy in treatment naïve subjects with PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (Keynote 042). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02220894.
 41. A randomized open-label phase III trial of MK-3475 Versus platinum based chemotherapy in 1L subjects with PD-L1 Strong metastatic non-small cell lung cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02142738.
 42. A phase I/II study of MK-3475 (SCH900475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02039674.
 43. A phase 1/2 study exploring the safety, tolerability, and efficacy of MK-3475 in combination with INCB024360 in subjects with selected cancers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02178722.
 44. Vansteenkiste J, et al. Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). European Cancer Congress 2015.
 45. Besse B, et al. Phase II, single-arm trial (BIRCH) of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for locally advanced or metastatic PD-L1-selected non-small cell lung cancer (NSCLC). European Cancer Congress (ECC). Presented September 27, 2015, abstract 16LBA.
 46. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01846416.
 47. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02008227.
 48. Brahmer J, et al. Development of MEDI4736, an anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) antibody, as monotherapy or in combination with other therapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2014;2(Supl. 3):P179.
 49. Gulley JL, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: A phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.; abstr 8034).
 50. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01772004.
 51. Samuel et al. Immunogenicity and antitumor activity of a liposomal. MUC1 peptide-based vaccine. *Int J Cancer* 1998;75:295-302.
 52. Palmer, et al. Phase I study of the BLP25 (MUC1 Peptide) liposomal vaccine for active specific immunotherapy in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001;3:49-57.
 53. Butts C et al. Randomised phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV NSCLC. *J Clin Oncol* 2005;23:6674-81.
 54. Butts C, et al. Updated survival analysis in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BLP25): Phase IIB randomized, multicenter, open-label trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1337-42.
 55. Butts C, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:59-68.
 56. Wu YL, et al. INSPIRE: A phase III study of the BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Asian patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011;11:430.
 57. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00828009.
 58. Rochlitz et al. A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-II2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV Non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):735-44.
 59. Ramlau R, et al. A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-II2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:735-44.
 60. Quoix et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *Lancet Oncol* 2011;12(12):1125-33.
 61. Quoix et al. TG4010 immunotherapy combined with first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Phase IIB results of the TIME study. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2014;2(Supl. 3):O12.
 62. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01383148.
 63. Jang SJ, et al. Activation of melanoma antigen tumor antigens occurs early in lung carcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61:7959-63.
 64. Vansteenkiste. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2396-403.
 65. Ulloa-Montoya F, et al. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2388-95.
 66. Vansteenkiste, 2013. Adjuvant chemotherapy (ACT) is the standard of care for Stage II and IIIA NSCLC, and for high risk Stage IB NSCLC. However, the 5-year disease-free survival remains poor (35-50%) and about half of the patients will not receive ACT for various reasons. This Phase III trial investigated whether the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic (MAGE-A3 CI) as adjuvant therapy improved disease-free survival (DFS) in patients with resected NSCLC. *Annals of Oncology* 2014;25(Supl_4):iv409-iv416.
 67. Phase II study of a TGF-β2 antisense gene modified allogeneic tumor cell vaccine (Lucanix) in advanced NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(18S) (June 20 Supplement):7018.
 68. Bazhenova et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer *European Journal of Cancer* 2014;51(15):2099-268 (August 2014).
 69. González G, et al. Cancer vaccines for hormone/growth factor immune deprivation: A feasible approach for cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(3):229-41.
 70. Neningen Vinageras E, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1452-8.
 71. Saily A., et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of Racotumomab-Alum vaccine as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research*. May 1, 2014; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674
 72. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01460472

Tratamiento actual del cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación del EGFR: primera línea y manejo a la progresión

M.J. SOTELO, C. BUENO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Madrid

RESUMEN

En pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los inhibidores de tirosin quinasa (ITK) del EGFR han conseguido prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con quimioterapia estándar, y aunque los estudios no muestran diferencias significativas en supervivencia global (SG), se han alcanzado medianas de SG nunca antes vistas en pacientes tratados sólo con quimioterapia. Sin embargo, los pacientes que inicialmente responden al tratamiento, finalmente desarrollarán resistencia a estos agentes. La mutación secundaria T790M confiere resistencia al tratamiento con ITK del EGFR. En la actualidad están en desarrollo múltiples fármacos que han demostrado importante actividad antitumoral en pacientes portadores de la mutación T790M. En el presente artículo nosotros revisamos la evidencia actual en el manejo del CPNCP con mutación del EGFR.

PALABRAS CLAVE: CPNCP. EGFR. T790M. Inhibidor de tirosin quinasa.

INTRODUCCIÓN

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un miembro de la familia de receptores ErbB. La unión del ligando al dominio extracelular del EGFR es seguida por su dimerización con otros miembros de la familia ErbB, permitiendo la activación del dominio tirosin quinasa del receptor, lo cual llevará a su vez, a la activación de vías de señalización intracelulares (tales como Ras-Raf-Mek y PI3K-AKT), resultando en proliferación celular e inhibición de la apoptosis (1).

ABSTRACT

In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations, EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) significantly prolong progression-free survival compared to standard chemotherapy, and although differences in overall survival (OS) have not been statistically meaningful, TKI have achieved median OS values never seen before with chemotherapy. However, patients who initially respond to treatment eventually develop resistance to these agents. T790M secondary mutation confers resistance to treatment with EGFR TKI. Currently, multiple drugs that have shown significant antitumor activity in patients with the T790M mutation are in development. In this paper, we review the current evidence in the management of EGFR mutation positive NSCLC.

KEY WORDS: NSCLC. EGFR. T790M. Tyrosine kinase inhibitor.

La presencia de mutaciones en el EGFR permite la activación constitutiva del dominio tirosin quinasa del receptor, lo cual llevará al desarrollo y progresión tumoral (2).

Las mutaciones del EGFR están presentes en aproximadamente 10-15% de pacientes caucásicos con adenocarcinoma de pulmón (3), mientras que en población asiática la incidencia de mutaciones del EGFR es significativamente mayor (aproximadamente 50%) (4). Las mutaciones más frecuentes (aproximadamente 90%) son la delección en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21 (5).

El tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa (ITK) del EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) portadores de mutaciones activadoras del EGFR, incrementa la tasa de respuestas (TR) y prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con quimioterapia basada en platino (6-11). Sin embargo, estos agentes no han demostrado un beneficio significativo en supervivencia global (SG) en los ensayos clínicos, probablemente porque la mayoría de pacientes que recibieron quimioterapia en primera línea, fueron tratados con ITK del EGFR a la progresión.

Si bien estos fármacos han demostrado altas tasas de respuesta, casi todos los pacientes que inicialmente responden a estas terapias inevitablemente progresarán. Múltiples mecanismos están implicados en la aparición de resistencia a ITK del EGFR, siendo uno de los más frecuentes la presencia de la mutación de resistencia T790M (12).

En la actualidad están en desarrollo agentes que han mostrado resultados alentadores en pacientes portadores de mutaciones del EGFR que han adquirido la mutación de resistencia T790M (13,14).

En el presente artículo revisamos la evidencia actual en el manejo de pacientes con CPNCP portadores de mutaciones activadoras del EGFR.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CPNCP CON MUTACIÓN DEL EGFR

La presencia de mutaciones activadoras del EGFR identifica a un subgrupo de pacientes con CPNCP que es altamente sensible al tratamiento con ITK del EGFR. Por tal motivo, en la actualidad, el análisis del estatus mutacional del EGFR es parte del manejo estándar para decidir el tratamiento inicial de pacientes con CPNCP avanzado (15).

ITK EN MONOTERAPIA

La introducción de los ITK del EGFR en el tratamiento del CPNCP con mutación del EGFR ha significado un cambio en la historia natural de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.

Gefitinib y erlotinib son ITK de primera generación que demostraron en múltiples ensayos clínicos fase III (Tabla I), su superioridad en términos de TR y SLP, en comparación con quimioterapia basada en platino, como primera línea de tratamiento en pacientes con CPNCP con mutación del EGFR (6-9).

Tres ensayos clínicos fase III han evaluado el papel de gefitinib en pacientes con CPNCP con mutación del EGFR (6,7,16-19).

En el estudio IPASS, 1217 pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón avanzado previamente no

tratados, fueron asignados aleatoriamente a recibir gefitinib o carboplatino-paclitaxel (6,7). La presencia de mutaciones se identificó en 59,7% de los 437 pacientes evaluables. Entre los pacientes con mutaciones del EGFR, el tratamiento con gefitinib incrementó la TR (71,2% vs. 47,3%, $p < 0,001$) y prolongó de forma significativa la SLP (9,5 vs. 6,3 meses, hazard ratio (HR) 0,48, IC 95% 0,36-0,64, $p < 0,001$), en comparación con carboplatino-paclitaxel (6). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en términos de SG (21,6 vs. 21,9 meses, HR 1,00, IC 95% 0,76-1,33, $p = 0,990$) (7).

Mitsudomi y cols. llevaron a cabo el estudio WJTOG 3405 que enfrentó en la primera línea de tratamiento a gefitinib y cisplatino-docetaxel en 177 pacientes con CPNCP avanzado portadores de mutaciones del EGFR (16). Se observó un incremento significativo en TR (62,1% vs. 32,2%, $p < 0,0001$) y una mayor SLP (9,2 vs. 6,3 meses, HR 0,49, IC 95% 0,34-0,71, $p < 0,0001$), a favor de gefitinib. En la actualización de los datos de supervivencia tras 5 años de seguimiento, la SG con gefitinib no fue significativamente diferente en comparación con cisplatino-docetaxel (34,8 vs. 37,3 meses, HR 1,25, IC 95% 0,88-1,77, $p = 0,206$) (17).

En la misma línea, el estudio NEJ002 incluyó 230 pacientes con CPNCP metastásico y mutaciones del EGFR, los cuales fueron randomizados a recibir gefitinib o carboplatino-paclitaxel (18,19). La TR fue significativamente mayor en el brazo de gefitinib (73,7% vs. 30,7%, $p < 0,001$). Además, gefitinib prolongó de forma significativa la SLP (10,4 vs. 5,5 meses, HR 0,36, IC 95% 0,25-0,51, $p < 0,001$) (18). En este estudio tampoco se observó una diferencia significativa en SG (27,7 vs. 26,6 meses, HR 0,89, IC 95% 0,63-1,24, $p = 0,483$) entre ambos brazos del estudio (19).

La eficacia de erlotinib fue evaluada en 2 importantes ensayos clínicos fase III (Tabla I) (8,9,20).

En el estudio OPTIMAL, llevado a cabo en China, fueron tratados 154 pacientes con CPNCP avanzado con mutaciones del EGFR, con erlotinib o carboplatino-gemcitabina (8,20). El tratamiento con erlotinib se asoció de forma significativa con una mayor tasa de respuestas (83% vs. 36%, $p < 0,0001$) y una SLP más larga (13,1 vs. 4,6 meses, HR 0,16, IC 95% 0,10-0,26, $p < 0,0001$), en comparación con carboplatino-gemcitabina (8). El análisis de SG no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del estudio (22,7 vs. 28,8 meses, HR 1,04, IC 95% 0,69-1,58, $p = 0,691$) (20).

De manera similar, Rosell y cols. llevaron a cabo el estudio europeo EURTAC que incluyó 174 pacientes con CPNCP avanzado portadores de mutaciones del EGFR, quienes fueron randomizados a recibir erlotinib o quimioterapia basada en platino (cisplatino/carboplatino más docetaxel/gemcitabina) como primera línea de tratamiento (9). La TR con erlotinib fue marcadamente superior (64% vs. 18%).

TABLA I
ENSAYOS CLÍNICOS EN PRIMERA LÍNEA

Estudio	Tipo de estudio	Población exclusivamente EGFR+	Tratamiento	TR (%)	SLP (meses)	SG (meses)
IPASS (6,7)	Fase III	No	Gefitinib vs. carboplatino-paclitaxel	71,2 vs. 47,3 (p < 0,001)*	9,5 vs. 6,3 (p < 0,0001)*	21,6 vs. 21,9 (p = 0,990)*
WJTOG 3405 (16,17)	Fase III	Sí	Gefitinib vs. cisplatino-docetaxel	62,1 vs. 32,2 (p < 0,0001)	9,2 vs. 6,3 (p < 0,0001)	34,8 vs. 37,3 (p = 0,206)
NEJ002 (18,19)	Fase III	Sí	Gefitinib vs. carboplatino-paclitaxel	73,7 vs. 30,7 (p < 0,0001)	10,4 vs. 5,5 (p < 0,0001)	27,7 vs. 26,6 (p = 0,483)
OPTIMAL (8,20)	Fase III	Sí	Erlotinib vs. carboplatino-gemcitabina	83 vs. 36 (p < 0,0001)	13,1 vs. 4,6 (p < 0,0001)	22,7 vs. 28,8 (p = 0,691)
EURTAC (9)	Fase III	Sí	Erlotinib vs. cisplatino/carboplatino-docetaxel/gemcitabina	64 vs. 18 (p = ND)	9,7 vs. 5,2 (p < 0,0001)	19,3 vs. 19,5 (p = 0,87)
LUX-Lung 3 (10,21)	Fase III	Sí	Afatimib vs. cisplatino-pemetrexed	56 vs. 23 (p = 0,0001)	11,1 vs. 6,9 (p = 0,0001)	28,2 vs. 28,2 (p = 0,39)
LUX-Lung 6 (11,21)	Fase III	Sí	Afatimib vs. cisplatino-gemcitabina	66,9 vs. 23 (p < 0,0001)	11,0 vs. 5,6 (p < 0,0001)	23,1 vs. 23,5 (p = 0,61)
Jänne et al. (24)	Fase II	No	Dacomitinib	75,6*	18,2*	40,2*
FASTACT-2 (25)	Fase III	No	Cisplatino/carboplatino-gemcitabina + erlotinib vs. cisplatino/carboplatino-gemcitabina + placebo	84 vs. 15 (p < 0,0001)*	16,8 vs. 6,9 (p < 0,0001)*	31,4 vs. 20,6 (p = 0,0092)*
JO25567 (26)	Fase II	Sí	Erlotinib-bebacizumab vs. erlotinib	69 vs. 64 (p = 0,495)	16 vs. 9,7 (p = 0,0015)	ND

TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; ND: no disponible.
*Resultados en la población con mutaciones del EGFR.

Asimismo, erlotinib prolongó de forma significativa la SLP (9,7 vs. 5,2 meses, HR 0,37, IC 95% 0,25-0,54, $p < 0,0001$), aunque la SG no fue significativamente diferente (19,3 vs. 19,5 meses, HR 1,04, IC 95% 0,65-1,68, $p = 0,87$) entre ambos grupos de tratamiento.

Más adelante, afatinib, un ITK de segunda generación que se une de forma irreversible a los receptores de la familia ErbB, fue comparado frente a quimioterapia basada en cisplatino en sendos ensayos clínicos fase III (Tabla I), demostrando una importante actividad, con un beneficio significativo en SLP (10,11).

El estudio LUX-Lung 3 evaluó la eficacia de afatinib en comparación con cisplatino-pemetrexed en 345 pacientes (asiáticos y no asiáticos) con adenocarcinoma de pulmón avanzados portadores de mutaciones del EGFR. Afatinib incrementó de forma significativa la TR (56% vs. 23%, $p = 0,001$) y la SLP (11,1 vs. 6,9 meses, HR 0,58, IC 95% 0,43-0,78, $p = 0,001$) (10). Aunque no se observó una diferencia significativa en SG (28,2 meses en ambos, HR 0,88, IC 95% 0,66-1,17, $p = 0,39$) (21).

En la misma línea, Wu y cols. llevaron a cabo el estudio LUX-Lung 6 en el que se incluyeron 364 pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón avanzado con mutaciones del EGFR, quienes fueron randomizados a recibir afatinib o cisplatino-gemcitabina. Hubo un incremento significativo en TR con afatinib (66,9% vs. 23%, $p < 0,0001$). Además, afatinib prolongó de forma significativa la SLP (11,0 vs. 5,6 meses, HR 0,28, IC 95% 0,20-0,39, $p < 0,0001$), en comparación con cisplatino-gemcitabina (11). Este beneficio en SLP no se tradujo en un beneficio en SG (23,1 vs. 23,5 meses, HR 0,93, IC 95% 0,72-1,22, $p = 0,61$) (21).

Finalmente, un análisis de datos combinados de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 (21), no encontró diferencias estadísticamente significativas en SG entre afatinib y quimioterapia basada en cisplatino (25,8 vs. 24,5 meses, HR 0,91, IC 95% 0,75-1,11, $p = 0,37$). En el análisis específico por mutaciones, entre los pacientes con delección en el exón 19 (31,7 vs. 20,7 meses, HR 0,59, IC 95% 0,45-0,77, $p = 0,0001$), hubo un beneficio significativo en SG a favor de afatinib que no se observó entre los pacientes con mutación L858R en el exón 21 (22,1 vs. 26,9 meses, HR 1,25, IC 95% 0,92-1,71, $p = 0,16$). Este mismo hallazgo fue observado individualmente en los estudios LUX-Lung 3 (delección en el exón 19: 33,3 vs. 21,1 meses, HR 0,54, IC 95% 0,36-0,79, $p = 0,0015$; mutación L858R en el exón 21: 27,6 vs. 40,3 meses, HR 1,3, IC 95% 0,80-2,11, $p = 0,29$) y LUX-Lung 6 (delección en el exón 19: 31,4 vs. 18,4 meses, HR 0,64, IC 95% 0,44-0,94, $p = 0,023$; mutación L858R en el exón 21: 19,6 vs. 24,3 meses, HR 1,22, IC 95% 0,81-1,83, $p = 0,34$). Estos resultados, sumados a los datos preclínicos que muestran que los tumores con estas dos mutaciones del EGFR tienen distintas propiedades biológicas (22,23), pueden sugerir que existen diferencias en la sensibilidad a ITK del EGFR entre los tumores con

delección en el exón 19 y mutación L858R en el exón 21. Aunque esto deberá ser confirmado en futuros estudios prospectivos.

Dacomitinib es otro ITK de segunda generación, cuya eficacia ha sido evaluada en un estudio fase II (Tabla I), en el que se incluyeron 89 pacientes con CPNCP avanzado de los cuales 45 (51%) tenían mutaciones activadoras del EGFR (24). Entre los 45 pacientes con EGFR mutado, la TR, la SLP y la SG fueron 75,6%, 18,2 y 40,2 meses, respectivamente. Si bien, este estudio muestra que dacomitinib tiene importante actividad clínica en la primera línea del CPNCP con EGFR mutado, debemos esperar la confirmación de estos resultados en el estudio fase III ARCHER-1050 (ClinicalTrials.gov/NCT01774721) que compara la eficacia de dacomitinib y gefitinib en este escenario.

Aunque los ensayos clínicos fase III donde se ha evaluado la eficacia de los ITK del EGFR (gefitinib, erlotinib y afatinib) en la primera línea de tratamiento del CPNCP, no han conseguido demostrar un beneficio significativo en SG, hay que tener en cuenta el alto índice de cruzamiento a ITK del EGFR (56-98%) entre los pacientes tratados con quimioterapia (7,9,17,19-21), ya que esto puede estar confundiendo los resultados. Además, todos los estudios confirman que el tratamiento con ITK del EGFR en este escenario, consigue importantes medianas de SG de alrededor de 24 meses, lo cual es clínicamente relevante.

ESQUEMAS EN COMBINACIÓN

La eficacia de los ITK del EGFR en combinación con quimioterapia o bevacizumab en la primera del CPNCP con mutación del EGFR ha sido evaluada en ensayos clínicos fase II-III (25,26) (Tabla I).

Wu y cols. llevaron a cabo el estudio fase III FAS-TACT-2, en el que se incluyeron 451 pacientes con CPNCP avanzado previamente no tratados, quienes fueron randomizados a recibir 6 ciclos de cisplatino/carboplatino-gemcitabina (ciclos de 28 días) con erlotinib o placebo (administrado los días 15-28 de cada ciclo) (25). Los pacientes que no progresaron tras los 6 ciclos de tratamiento continuaron con erlotinib o placebo como mantenimiento. El estatus mutacional del EGFR se conoció en 241 pacientes, de los cuales 97 (40%) tuvieron mutaciones activadoras del EGFR. Entre los pacientes con mutaciones del EGFR, el tratamiento con quimioterapia-erlotinib incrementó de forma significativa la TR (84% vs. 15%, $p < 0,0001$), y prolongó significativamente la SLP (16,8 vs. 6,9 meses, HR 0,25, IC 95% 0,16-0,39, $p < 0,0001$) y SG (31,4 vs. 20,6 meses, HR 0,48, IC 95% 0,27-0,84, $p = 0,0092$), en comparación con quimioterapia-placebo. Es importante resaltar que en este estudio se observó un importante beneficio en SG a favor del brazo experimental, a pesar que 85% de

los pacientes con EGFR mutado del brazo quimioterapia-placebo recibieron ITK del EGFR posteriormente. Sin embargo, estos resultados necesitan ser confirmados en futuros ensayos clínicos diseñados exclusivamente para pacientes con mutaciones del EGFR.

El estudio fase II randomizado JO25567 evaluó la eficacia de añadir bevacizumab a erlotinib como primera línea de tratamiento en 154 pacientes con CPNCP avanzado de histología no escamosa, portadores de mutaciones del EGFR (26). No hubo diferencias significativas en TR entre erlotinib-bevacizumab y erlotinib (69% vs. 64%, $p = 0,495$). Aunque, añadir bevacizumab a erlotinib prolongó significativamente la SLP (16 vs. 9,7 meses, HR 0,54, IC 95% 0,36-0,79, $p = 0,0015$). Los datos de SG de este estudio aún están pendientes.

Aunque el estudio JO25567 muestra resultados alentadores con la combinación erlotinib-bevacizumab en la primera línea del CPNCP con EGFR mutado, son necesarios ensayos clínicos fase III que confirmen estos hallazgos. Actualmente están en marcha dos estudios fase II, BELIEF (clinicaltrials.gov/NCT01562028) y ACCRU RC1126 (clinicaltrials.gov/NCT01532089), que seguramente nos aportaran datos relevantes sobre la eficacia y seguridad de esta combinación.

MANEJO TRAS PROGRESIÓN A ITK DEL EGFR

Si bien los ITK del EGFR han demostrado altas tasas de respuesta, casi todos los pacientes que inicialmente responden a estas terapias inevitablemente progresarán tras 9-14 meses de tratamiento (6,8-11,16,18).

Se ha visto que algunos pacientes con CPNCP con mutación del EGFR que desarrollan resistencia a ITK del EGFR, tienen una rápida progresión de la enfermedad al suspender el tratamiento (27,28). En este sentido, hay evidencia disponible de que mantener el tratamiento con ITK del EGFR más allá de la progresión, podría impactar de forma positiva en la supervivencia de los pacientes (27,29).

Las guías de tratamiento actualmente contemplan que en aquellos pacientes con una lenta progresión de la enfermedad, una opción es continuar con el ITK del EGFR. En los pacientes con progresión monotópica (por ejemplo cerebral) es una opción realizar tratamiento local y continuar con el mismo tratamiento sistémico.

QUIMIOTERAPIA

Es sabido que un subgrupo de pacientes con CPNCP con mutaciones del EGFR con una lenta progresión de la enfermedad pueden beneficiarse de continuar con el ITK del EGFR. Sin embargo en aquellos pacientes con una marcada progresión o presencia de síntomas relacionados a la enfermedad progresiva, el tratamiento estándar es la

quimioterapia basada en platino. Basándonos en los datos del estudio IMPRESS, una vez iniciada la quimioterapia el ITK del EGFR debe suspenderse.

El estudio fase III IMPRESS, llevado a cabo por Mok y cols., incluyó 265 pacientes con CPNCP con mutaciones del EGFR, quienes habían progresado a gefitinib tras una respuesta mayor a 4 meses (Tabla II). Los pacientes fueron randomizados a cisplatino-pemetrexed-gefitinib o cisplatino-pemetrexed-placebo (30). No hubo diferencias significativas ni en TR (31,6% vs. 34,1%) ni en SLP (5,4 meses en cada brazo del estudio, HR 0,86, IC 95% 0,65-1,13, $p = 0,273$). Los resultados inmaduros de SG (33% de los eventos) sugirieron un efecto negativo cuando gefitinib fue continuado en combinación con cisplatino-pemetrexed (14,8 vs. 17,2 meses, HR 1,62, IC 95% 1,05-2,52, $p = 0,029$).

AFATINIB

Además del claro beneficio observado con afatinib en la primera línea del CPNCP con mutación del EGFR, existen datos que muestran que este ITK de segunda generación tiene modesta actividad en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con ITK del EGFR.

Dos estudios han evaluado el papel de afatinib en pacientes con resistencia a ITK de primera generación (31,32) (Tabla II). En el estudio fase IIb/III LUX-Lung 1 se incluyeron 585 pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado con estatus EGFR desconocido, quienes habían progresado a erlotinib o gefitinib, y una o dos líneas de quimioterapia (31). De 141 pacientes con muestra disponible para el análisis mutacional del EGFR, 96 (68%) tenían mutaciones del EGFR. Entre los pacientes con EGFR mutado, el tratamiento con afatinib prolongó significativamente la SLP (3,3 vs. 1,0 meses, HR 0,51, IC 95% 0,31-0,85, $p = 0,009$) en comparación con placebo, aunque no hubo diferencias significativas en términos de SG (HR 1,65, IC 95% 0,89-3,04). En esta misma línea, Katakami y cols. llevaron a cabo el estudio fase II LUX-Lung 4 en el que 62 pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado que habían progresado a erlotinib, gefitinib o ambos, y a una o dos líneas de quimioterapia, fueron tratados con afatinib (32). Del total de pacientes, 45 (72,6%) tenían mutaciones en el EGFR, y 51 (82,3%) cumplían criterios para resistencia adquirida a ITK del EGFR. Entre los 61 pacientes evaluables, la TR, la SLP y la SG fueron 8,2%, 4,4 y 19 meses, respectivamente.

ITK DE TERCERA GENERACIÓN

La mayoría de pacientes con CPNCP con EGFR mutado que inicialmente responden al tratamiento con ITK del EGFR desarrollaran resistencia a estos agentes y progresarán (6,8-11,16,18). Por tal motivo, un adecuado

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS EN SEGUNDA Y POSTERIORES LÍNEAS

Estudio	Tipo de estudio	Línea	Población exclusivamente EGFR+	Tratamiento	TR (%)	SLP (meses)	SG (meses)
IMPRESS (30)	Fase III	Segunda	Sí	Cisplatino-pemetrexed + gefitinib vs. cisplatino-pemetrexed + placebo	31,6 vs. 34,1 (p = NS)	5,4 vs. 5,4 (p = 0,273)	14,8 vs. 17,2 (p = 0,029)
LUX-Lung 1 (31)	Fase IIb/III	Tercera o posteriores	No	Afatinib vs. placebo	ND*	3,3 vs. 1,0 (p = 0,009)*	NS*
LUX-Lung 4 (32)	Fase II	Tercera o posteriores	No	Afatinib	8,2**	4,4**	19**
AURA (13)	Fase I/II	Cualquiera tras progresión a ITK	No	AZD9291	61Δ	9,6Δ	NDA
Sequist et al. (14)	Fase I/II	Cualquiera tras progresión a ITK	Sí	Rociletinib	59Δ	13,1Δ	NDA
Kim et al. (43)	Fase I	Cualquiera tras progresión a ITK	Sí	HM61713	29,2Δ	18,9 (semanas)Δ	NDA

TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo; ND: no disponible.

*Resultados en la población con mutaciones del EGFR. **Resultados en la población global del estudio. ΔResultados en la población con mutación T790M.

conocimiento de los mecanismos de resistencia a los ITK del EGFR podría ayudar al desarrollo de nuevas terapias dirigidas y estrategias terapéuticas eficaces.

Múltiples mecanismos están implicados en la aparición de resistencia a ITK del EGFR (33). La mutación T790M del EGFR es la mutación secundaria más frecuente y está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes que progresan tras una respuesta inicial a ITK del EGFR (12,34-37). La amplificación de MET es otro de los mecanismos que están involucrados en la aparición de resistencia a ITK del EGFR y se ha reportado en 5-20% de pacientes que progresan a estos agentes (38-41). También hay evidencia que demuestra que la transformación histológica a cáncer de pulmón de célula pequeña puede ser un mecanismo de resistencia en este escenario (33,42).

En la actualidad están en desarrollo ITK de tercera generación que han demostrado importante actividad en pacientes con CPNCP con mutaciones del EGFR que han adquirido la mutación secundaria T790M (13,14,43) (Tabla II).

AZD9291 es un ITK del EGFR potente e irreversible que demostró a nivel preclínico, mayor actividad antitumoral que afatinib, en tumores con mutación L858R del EGFR y mutación T790M (44). La eficacia y seguridad de AZD9291 fue evaluada en el estudio fase I/II AURA, en el que se incluyeron 253 pacientes que habían progresado a un tratamiento previo con un ITK del EGFR (13). De los 222 pacientes que fueron analizados para el estatus mutacional T790M, 138 (62%) tuvieron la mutación T790M del EGFR. Entre los pacientes con mutación T790M, la TR, la tasa de control de la enfermedad y la mediana de SLP fueron 61%, 95% y 9,6 meses, respectivamente.

Rociletinib (CO-1686) es otro ITK irreversible del EGFR que ha demostrado en estudios preclínicos, importante actividad en tumores con mutaciones del EGFR con o sin mutación de resistencia T790M (45). Sequist y cols. llevaron a cabo un estudio fase I/II en el que se incluyeron 130 pacientes con CPNCP con EGFR mutado, quienes habían progresado a un ITK del EGFR de primera o segunda generación (14). Del total de pacientes, 74 tuvieron la mutación T790M. Entre los pacientes con tumores T790M positivo, la TR fue 59% y la tasa de control de la enfermedad fue 93%. Tras una mediana de seguimiento de 10.5 semanas, la mediana estimada de la SLP fue 13,1 meses.

Un tercer ITK del EGFR de tercera generación es HM61713, el cual está siendo evaluado en un estadio fase I, en el que se incluyen pacientes con CPNCP con mutaciones del EGFR que habían progresado a un tratamiento previo con ITK del EGFR (43). En un análisis preliminar se observó que entre los pacientes portadores de la mutación T790M del EGFR, la TR, la tasa de control de la enfermedad y la SLP fueron 29,2%, 75% y 18,9 semanas, respectivamente.

Con respecto a la toxicidad asociada a los ITK de tercera generación, es interesante resaltar que la toxicidad

dad gastrointestinal y dermatológica (producida por la inhibición del EGFR no mutado) es menor tanto en frecuencia como en gravedad, en comparación con los ITK de primera y segunda generación. Esto probablemente se deba a que estos agentes tienen una menor actividad en células con EGFR no mutado, en comparación con ITK de primera y segunda generación (3).

Si bien los ITK de tercera generación han demostrado resultados alentadores en tumores portadores de la mutación de resistencia T790M, debemos esperar a los resultados de estudios fase III, como el estudio AURA3 (que compara AZD9291 con quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNCP avanzado que han progresado a un ITK del EGFR y cuyos tumores albergan la mutación T790M del EGFR; clinicaltrials.gov/NCT02151981) y el estudio TIGER-3 (que compara rociletinib con quimioterapia en pacientes con CPNCP que han progresado al menos a un ITK del EGFR y quimioterapia basada en platino; clinicaltrials.gov/NCT02322281), que seguramente nos aportaran datos importantes sobre la eficacia y seguridad de estos nuevos agentes.

CONCLUSIONES

La presencia de mutaciones del EGFR en pacientes con CPNCP predice respuesta a ITK del EGFR. En múltiples ensayos clínicos fase III, gefitinib, erlotinib y afatinib han demostrado un beneficio significativo en TR y SLP en la primera línea del CPNCP avanzado con mutaciones activadoras del EGFR, alcanzando largas medianas de SG, cambiando la historia natural de la enfermedad en este subgrupo de pacientes y convirtiéndose en el tratamiento estándar en este escenario.

La resistencia a los ITK del EGFR suele aparecer tras 9-14 meses de tratamiento. Mantener el mismo ITK del EGFR a pesar de la progresión de la enfermedad puede aportar un beneficio en supervivencia, por lo que si la progresión es lenta y asintomática, una opción es continuar con el mismo tratamiento añadiendo un tratamiento local si fuese necesario. En pacientes con una rápida progresión de la enfermedad el tratamiento estándar es la quimioterapia basada en platino. Basándonos en los resultados del estudio IMPRESS, una vez iniciada la quimioterapia se debe suspender el ITK, ya que la combinación de ambos podría impactar negativamente en la supervivencia de los pacientes. Afatinib podría ser una opción en pacientes que han progresado a quimioterapia y un ITK de primera generación, aunque debe tenerse en cuenta, que en este escenario, la actividad de este agente es modesta.

Múltiples mecanismos parecen estar implicados en la resistencia a los ITK, siendo el más frecuente la aparición de la mutación secundaria T790M. En la actualidad, varios ITK de tercera generación (AZD9291, rociletinib, HM61713) se encuentran en desarrollo. Los ensayos clí-

nicos fase I-II que han evaluado la eficacia y seguridad de estos nuevos agentes han mostrado resultados alentadores en pacientes portadores de la mutación de resistencia T790M que han progresado a ITK de primera y segunda generación. Sin embargo, debemos esperar a los resultados de estudios fase III que están actualmente en marcha para que confirmen estos hallazgos.

CORRESPONDENCIA:

Miguel J. Sotelo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Infanta Cristina
Avda. 9 de Junio, 2
28981 Madrid
e-mail: miguel.sotelo.lezama@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:760-74.
2. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33:369-85.
3. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, Kotsakis A. Current and future approaches in the management of non-small-cell lung cancer patients with resistance to EGFR TKIs. *Clinical Lung Cancer* 2015;16:252-61.
4. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014;9:154-62.
5. Yun CH, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: Mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* 2007;11:217-27.
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
7. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
8. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
10. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
11. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213-22.

12. Denis MG, Vallée A, Théoleyre S. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma. *Clin Chim Acta* 2015;444:81-5.
13. Jänne PA, Yang JC, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
14. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1700-9.
15. Felip E, Concha Á, De Castro J, Gómez-Román J, Garrido P, Ramírez J, et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A national consensus of the spanish society of pathology and the spanish society of medical oncology. *Clin Transl Oncol* 2015;17:103-12.
16. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
17. Yoshioka H, Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 2014;32(Supl. 15):abstract 8117.
18. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
19. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013;24:54-9.
20. Zhou C, Wu YL, Liu X, Wang C, Chen G, Feng JF, et al. Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(Supl. 15):abstract 7520.
21. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Papat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-51.
22. Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, et al. Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification. *Cancer Res* 2007;67:2046-53.
23. Zhu JQ, Zhong WZ, Zhang GC, Li R, Zhang XC, Guo AL, et al. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals. *Cancer Lett* 2008;265:307-17.
24. Jänne PA, Ou SH, Kim DW, Oxnard GR, Martins R, Kris MG, et al. Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1433-41.
25. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): A randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2013;14:777-86.
26. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): An open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1236-44.
27. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007;13:5150-5.
28. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: Implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 2011;17:6298-303.
29. Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, Mimori T, Takeuchi N, Matsuda Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: A retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2012;7:1722-7.
30. Mok TS, Wu Y, Nakagawa K, Kim S, Yang J, Ahn M, et al. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on first-line gefitinib: The phase III, randomised IMPRESS study. *Ann Oncol* 2014;25(Supl. 5):abstract LBA2_PR.
31. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-38.
32. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: A phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013;31:3335-41.
33. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-7.
34. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
35. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73.
36. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:5764-9.
37. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6494-501.
38. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20932-7.
39. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer* 2009;63:169-79.
40. Robinson KW, Sandler AB. The role of MET receptor tyrosine kinase in non-small cell lung cancer and clinical development of targeted anti-MET agents. *Oncologist* 2013;18:115-22.
41. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1089-96.
42. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
43. Kim DW, Lee DH, Kang JH, Park K, Han JY, Lee JS, et al. Clinical activity and safety of HM61713, an EGFR-mutant selective inhibitor, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations who had received EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Clin Oncol* 2014;32(Supl. 15):abstract 8011.
44. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046-61.
45. Walter AO, Sjin RT, Haringsma HJ, Ohashi K, Sun J, Lee K, et al. Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. *Cancer Discov* 2013;3:1404-15.

Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión

E. CARCERENY, T. MORÁN, A. ESTIVAL

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

RESUMEN

El descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica a principios de los años 2000, supuso un cambio de paradigma en el abordaje y tratamiento del cáncer de pulmón.

A las mutaciones de EGFR y su tratamiento con inhibidores tirosin quinasa, le siguieron otras alteraciones moleculares como ALK, ROS1. Todas ellas, cuando son tratadas de manera adecuada con fármacos diana, se reproducen los datos de eficacia en tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y calidad de vida, e incluso supervivencia global.

En el caso concreto de los carcinomas de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1, estos datos se han confirmado en varios estudios, que se detallan en esta revisión.

A pesar de este avance, quedan muchos retos por superar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, tanto de primera línea como a la progresión, que deben ser abordadas de manera individualizada.

PALABRAS CLAVE: Reordenamiento de ALK. Reordenamiento de ROS1. Inhibidores de tirosin quinasa.

INTRODUCCIÓN

Los recientes avances, en los últimos años, en el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) han supuesto un cambio de paradigma en esta enfermedad. El éxito de los tratamientos frente a tumores con mecanismos de adicción oncogénica, ha hecho que la búsqueda de nuevas dianas moleculares, y de tratamientos dirigidos cada vez más activos, se hayan desarrollado exponencialmente.

Las primeras alteraciones moleculares en ser descubiertas y tratadas de manera específica fueron las muta-

ABSTRACT

The discovery of oncogenic addiction mechanisms in lung cancer in the early 2000s marked a paradigm shift in the lung cancer management and treatment.

The detection of the EGFR mutations and its treatment with specific tyrosine kinase inhibitors, was followed by the discovery of other molecular alterations such as ALK, ROS1. Treatment with different targeted drugs against these molecular alterations has reproduced efficacy data in terms of response rate, progression-free survival and quality of life, and even overall survival.

In the present review, we detail the efficacy data in specific subgroups of lung cancer patients with ALK or ROS1 rearrangements.

Despite this progress, many challenges remain to be overcome in both diagnosis and treatment in first line and progression, which must be addressed individually.

KEY WORDS: ALK rearrangements. ROS1 rearrangements. Tyrosine kinase inhibitors.

ciones del gen EGFR (*epidermal growth factor receptor*) (1,2). El éxito de los inhibidores tirosin quinasa (ITQ), como gefitinib (3-5), erlotinib (6,7) y afatinib (8,9), en esta subpoblación de pacientes abrieron las puertas para la búsqueda de nuevas alteraciones moleculares en el cáncer de pulmón.

La rápida y eficiente identificación de mecanismos de adicción oncogénica en el CPCNP (10) ha revelado que las alteraciones moleculares más frecuentes afectan al gen KRAS, EGFR y ALK. Además de otras 10 alteraciones genéticas con una prevalencia menor del 5% en CPCNP, entre las que se incluyen las que afectan al gen ROS1, HER2 o BRAF, entre otros (11).

En esta revisión nos centraremos en dos de estas alteraciones. Relacionadas entre sí, tanto desde un punto de vista de su desarrollo filogenético, como en su tratamiento. Los reordenamientos de ALK y ROS1.

REORDENAMIENTOS DE ALK

El reordenamiento de ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) se describió por primera vez en líneas celulares de linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes (12). Se identificó una proteína de fusión, producto de la translocación cromosómica (2; 5) entre el gen NPM (*nucleophosmin*), situado en el cromosoma 5q35, con el gen de una proteína tirosin quinasa, ALK, en el cromosoma 2p23. Esta proteína quimérica NPM-ALK, contiene la porción N-terminal del NPM unida al dominio tirosin quinasa de la proteína ALK.

El papel del receptor ALK en mamíferos en condiciones fisiológicas es desconocido, aunque se cree que participa en el desarrollo y la diferenciación del sistema nervioso. La proteína ALK aparece durante las fases del desarrollo, mientras que en el adulto su expresión es escasa y restringida al sistema nervioso central (13). Se ha visto que ALK es inactivo en ausen-

cia de unión al ligando, y que su expresión aumenta en la apoptosis, mientras que su activación constitutiva o a través de la unión al ligando lleva a una disminución de la apoptosis (14). La activación constitutiva de ALK lleva a la transformación oncogénica mediante la fosforilación de los sustratos citoplasmáticos de forma aberrante y la desregulación de las vías de señalización intracelulares.

En 2007, se describió la existencia del reordenamiento de ALK con el gen EML-4 (*echinoderm microtubule associated protein like-4*), en el CPCNP (15,16) (Fig. 1). Desde entonces, se han descrito otros genes con los que puede existir translocación con ALK, y múltiples variantes de translocación EML-4/ALK. El gen de fusión EML4-ALK se produce como consecuencia de la inversión del fragmento del brazo corto del cromosoma 2 entre los loci 2p21 y 2p23, donde se encuentran los genes EML-4 y ALK, respectivamente. Se han descrito distintos punto de rotura en EML-4, con los exones 2, 6, 13, 14, 15, 18 y 20 (17). Sin embargo, la rotura en ALK se produce siempre en el exón 20 del gen, que contiene el dominio intracitoplasmático completo del receptor. La translocación más frecuente es E13; A20 (33%), seguida de E6a7b; A20 (29%) y E20; A20 (9%) (18).

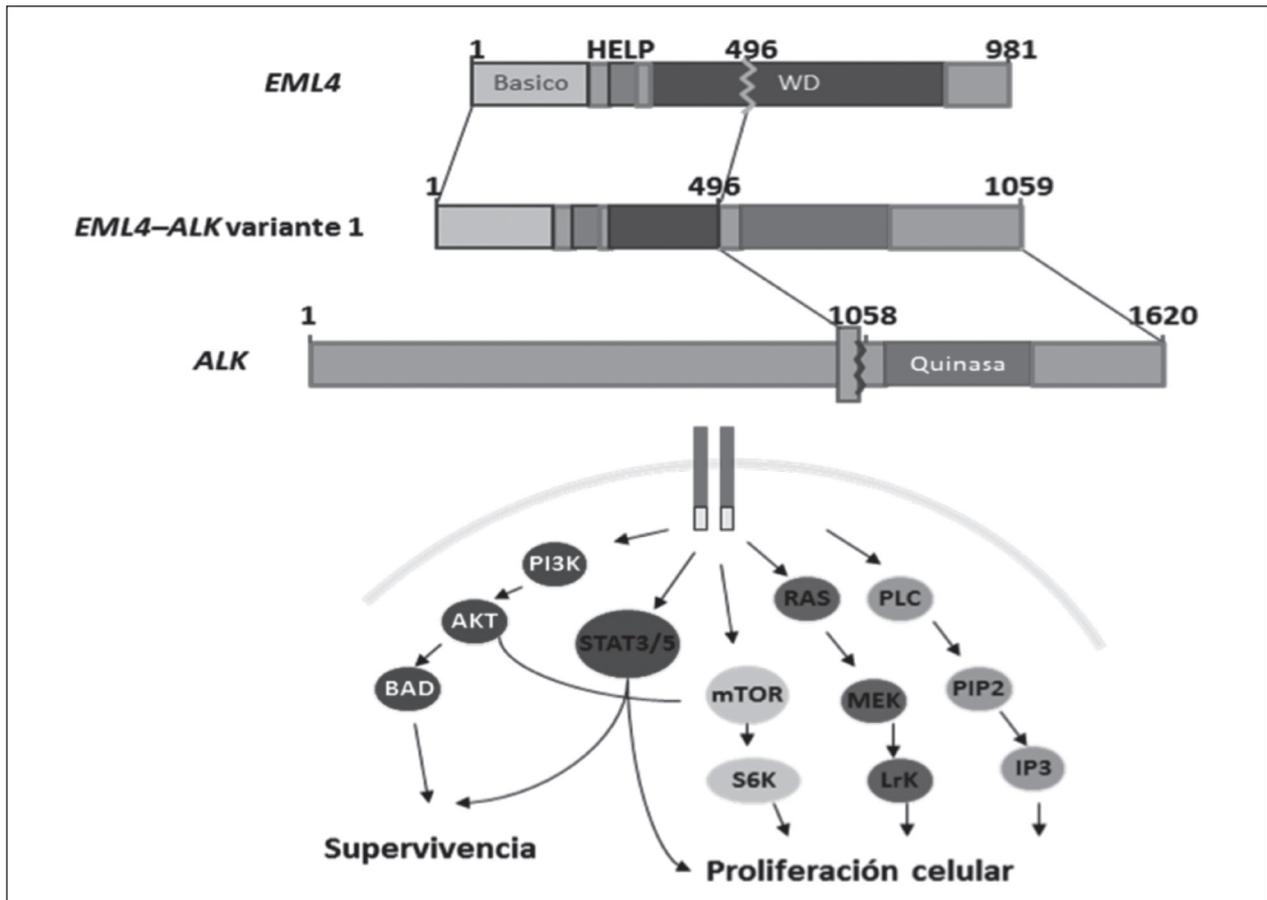


Fig. 1. Reordenamiento de ALK y vías de señalización.

MÉTODOS DE DETECCIÓN

La identificación de las proteínas de fusión de ALK en el CPCNP lleva a la necesidad inmediata de técnicas de detección en las muestras patológicas que permitan la localización de esta subpoblación de pacientes.

Hasta la fecha las técnicas más desarrolladas son: la FISH (*fluorescence in situ hybridation*), RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) e IHC (*immunohistochemistry*) (19,20).

La FISH identifica las alteraciones cromosómicas. Presenta la limitación de su complejidad y el no estar disponible en todos los hospitales. Mediante esta técnica, se puede identificar cualquier reordenamiento de ALK, conocido o no. Además, permite el uso de muestras de archivo parafinadas. Esta técnica emplea dos sondas marcadas que se unen a los dos fragmentos opuestos del punto de corte de ALK. En ausencia de translocación, el material genético está cercano. Se considera positivo cuando aparecen señales rojas y verdes separadas por una distancia superior a dos señales, o señales rojas solas. En ambos casos en más de un 15% de las células.

La RT-PCR identifica fragmentos de RNA mensajero. La técnica es rápida y sencilla, pero con una tecnología que no está disponible en todos los centros. Permite definir el tipo concreto de reordenamiento que presenta el paciente, pero no permite identificar nuevas alteraciones o aquellas que no hayamos definido previamente.

La IHC reconoce la presencia de la proteína. Sus principales ventajas, son que se trata de una técnica disponible en la mayoría de centros y su menor coste. Y los inconvenientes principales, son la expresión débil de la proteína EML4-ALK y que la arquitectura de muestras archivadas puede verse artefactada, afectando al resultado.

La FISH, por su desarrollo más precoz y su sensibilidad, ha llevado a que se establezca como estándar de cribado de los pacientes en la mayoría de ensayos clínicos. Pero su complejidad y coste ha llevado a la realización de distintas propuestas de cribado, por distintos grupos, que incluyen la IHC por su sencillez y menor coste.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LOS TUMORES ASOCIADAS AL REORDENAMIENTO DE ALK

Desde su descripción, en CPCNP, han aparecido numerosos estudios y series de casos que exploran la prevalencia de la proteína de fusión de ALK en CPCNP y en otras neoplasias.

La positividad para ALK se ha encontrado hasta en un 11,6% de los pacientes con CPCNP (21), siendo la prevalencia media en población no seleccionada de alrededor del 3% (22). Es importante resaltar que estos estudios varían tanto en la población de pacientes seleccionada como en la aproximación diagnósti-

ca (RT-PCR, IHC y/o FISH), explicando esto la gran variabilidad de resultados.

Existen una serie de características que se relacionan con una mayor frecuencia de aparición de reordenamiento de ALK. La histología de adenocarcinoma y la presencia de TTF1 positivo por IHC, se ha relacionado con una mayor frecuencia, aunque se han descrito casos en escamosos. Además, existen variantes histológicas de adenocarcinoma con mayor frecuencia de reordenamiento de ALK, como la variante en células en anillo de sello en población caucásica. No habiéndose encontrado relación ni en la etnia ni en el sexo de los pacientes, la edad se relaciona con esta alteración, presentando los pacientes una edad media menor (hasta 14 años más joven) que la población general diagnosticada de CPCNP. Además, su presencia se correlaciona fuertemente con el hábito tabáquico, siendo más frecuente en no fumadores o exfumadores (22,23).

Del mismo modo, parece que los reordenamientos de ALK son mutuamente excluyentes con otras alteraciones moleculares, como las mutaciones de EGFR o de KRAS (24).

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON REORDENAMIENTO DE ALK

Los datos clínicos que apoyan el tratamiento dirigido vienen de ensayos clínicos fase I, fase II y fase III en segunda y primera línea de tratamiento (Tabla I).

Crizotinib (Xalkori[®], Pfizer) es un inhibidor oral de molécula pequeña de los receptores tirosin quinasa ALK, ROS1 y c-Met, entre otros (25). Crizotinib es altamente selectivo para ALK, uniéndose a la zona de unión de la adenosin trifosfato de la enzima ALK, impidiendo la unión del ATP y la subsiguiente autofosforilación, que es necesaria para la activación de la proteína.

La eficacia y seguridad de crizotinib fue valorada a través de una serie de ensayos clínicos llamados PROFILE.

El estudio fase I, PROFILE 1001 (26), se inició en 2006 con un esquema de escalada de dosis en pacientes con tumores sólidos, seguido de una preselección de pacientes con CPCNP estadio IIIB-IV con reordenamiento de ALK para incluir una cohorte enriquecida de estos pacientes a la dosis recomendada para el fase 2, de 250 mg dos veces al día. Los objetivos del estudio incluían la tasa de respuestas (TR), la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) a los 6 y 12 meses, la determinación de la seguridad y la tolerancia, y el perfil farmacocinético de crizotinib. Entre el 27 de agosto de 2008 y el 1 de junio de 2011, 149 pacientes con ALK reordenado se incluyeron en esta cohorte, 143 eran incluibles para la valoración de la respuesta. Ochenta y siete de 143 (60,8%) (95% CI 52,3-68,9) pacientes presentaron una respuesta objetiva. La mediana de tiempo

TABLA I
ESTUDIOS CLÍNICOS CON ITQ EN PACIENTES CON CPCNP CON REORDENAMIENTO DE ALK O ROSI

Alteración molecular	Fármaco	Estudio	Referencia	Fase	Número de pacientes	Brazos de tratamiento	TR (%)	SLP(m)	SG(m)
ALK	Crizotinib	PROFILE 1001	Camidge 2012 (26)	I	149	Crizotinib	60,8	9,7	NR
ALK	Crizotinib	PROFILE 1005	Kim 2012 (27)	II	261	Crizotinib	59,8	8,1	NS
ALK	Crizotinib	PROFILE 1007	Shaw 2013 (28)	III	347	Crizotinib vs. docetaxel/ pemetrexed	65 vs. 20 p < 0,001	7,7 vs. 3	p = 0,54
ALK	Crizotinib	PROFILE 1014	Solomon 2014 (28)	III	343	Crizotinib vs. cisplatino o carboplatino/pemetrexed	74 vs. 45 p < 0,001	10,9 vs. 7	NS
ALK	Certitinib	NCT 01283516	Shaw 2014 (38)	I	130	Certitinib	58 (crizotinib previo 56)	7	p = 0,36 NR
ALK	Alectinib	NCT 01588028	Gadgeel 2014 (39)	I	47	Alectinib	55	NR	NR
ROSI	Crizotinib	PROFILE 1001	Shaw 2014 (48)	I	50	Crizotinib	72	19,2	NR
ROSI	Crizotinib	EUROS	Mazieres 2015 (49)	Retrospectivo	31	Crizotinib	80	9,1	NR

vs.: versus; TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo; NR: no reportado.

hasta la confirmación de la respuesta fue de 7,9 semanas (95% CI 2,1-39,6) y la mediana de duración de la respuesta fue de 49,1 semanas (95% CI 39,3-75,4). La mediana de SLP fue de 9,7 meses (95% CI 7,7-12,8). Los datos de SG no estaban maduros en el momento de la última publicación relacionada con el estudio, pero se estimó una SG a los 6 y 12 meses de 87,9% (95% CI 81,3-92,3) y 74,8% (66,4-81,5), respectivamente. Ciento cuarenta y cuatro de los 149 pacientes (97%) presentaron efectos adversos relacionados con el medicamento, mayoritariamente grado 1 y 2. Los más frecuentes fueron: alteraciones visuales, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos y edema periférico. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron: neutropenia, aumento de alanin aminotransferasa (ALT), hipofosfatemia y linfopenia.

Un estudio fase 2, PROFILE 1005, (27) se puso en marcha para analizar la eficacia de crizotinib a dosis de 250 mg dos veces al día por vía oral en pacientes con CPCNP estadio IV con reordenamiento de ALK. Tenemos los resultados de eficacia de los primeros 261 pacientes incluidos. Del mismo modo que el resto de estudios con crizotinib, la determinación de ALK se realizó por la técnica de FISH, con sonda *break-apart*. Las características clínicas de los pacientes de este estudio fueron similares a las observadas en el fase 1: pacientes relativamente jóvenes, con una media de edad de 52 años (rango 24-82), predominantemente no fumadores (67%) o exfumadores (28%), e histología predominantemente de adenocarcinoma (94%). Más del 88% de los pacientes habían recibido previamente al menos dos líneas de tratamiento previas, y el 53% recibieron al menos tres. La TR fue del 59,8% (95% CI: 53,6, 65,9), incluyendo 4 respuestas completas. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 6,1 semanas y la mediana de duración de respuesta de 45,6 semanas (95% CI, 35,3, 53,6). La mediana de SLP fue 8,1 meses (95% CI, 6,8, 9,7).

Un estudio abierto, multinacional, fase III (PROFILE 1007) (28) comparó crizotinib frente a la quimioterapia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ALK a la progresión de una primera línea de tratamiento en pacientes. De febrero 2010 a febrero 2012, se realizó el cribaje de 4.967 pacientes para incluir 347 pacientes, 173 en el brazo de crizotinib (250 mg dos veces al día) y 174 al de quimioterapia en ciclos de tres semanas de pemetrexed (500 mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²). Se permitía la inclusión de pacientes con una ECOG PS de 0 a 2, y pacientes con metástasis cerebrales. A la progresión en el brazo de quimioterapia, se permitía el cruzamiento de los pacientes a crizotinib. El objetivo primario del estudio era la SLP. Las características de los pacientes estaban bien balanceadas, y eran similares a las observadas en los anteriores estudios: mayor proporción de pacientes menores de 65 años, no fumadores o exfumadores, o con histología de adenocarcinoma. La duración media de la SLP fue 7,7 meses (95% CI, 6,0 a 8,8) en el brazo de crizotinib, com-

parado con 3 meses (95% CI, 2,6 a 4,3) en el grupo de quimioterapia (HR 0,49; 95% CI, 0,37 a 0,64; $p < 0,001$). En el análisis de subgrupos, la mejoría en SLP fue significativamente mayor, a favor de crizotinib, tanto para los pacientes con pemetrexed (HR 0,59; 95% CI, 0,43 a 0,80; $p < 0,001$) como docetaxel (HR 0,30; 95% CI, 0,21 a 0,43; $p < 0,001$). La tasa de respuestas, verificado por una revisión externa, fue significativamente mayor para el grupo de crizotinib, 65% (95% CI, 58 a 72) frente al de quimioterapia, 20% (95% CI, 14 a 26) ($p < 0,001$). El análisis interino para SG no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento (HR para crizotinib de 1,02; 95% CI, 0,68 a 1,54; $p = 0,54$). El 64% de los pacientes en el brazo de quimioterapia, recibieron crizotinib a la progresión. Los efectos adversos más frecuentes en la rama de crizotinib fueron alteraciones visuales, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, elevación de enzimas hepáticas, edema, infección respiratoria de vías altas, disgeusia y convulsiones. Mayoritariamente estas fueron grado 1 o 2, con la excepción de la elevación de las enzimas hepáticas que fue de grado 3 o 4 en el 16% de los pacientes. Las toxicidades más frecuentes en el brazo de quimioterapia fueron: fatiga, alopecia, disnea y rash. El 19% de los pacientes presentaron neutropenia en el brazo de quimioterapia, frente al 13% de crizotinib, con 16 casos de neutropenia febril. Este estudio incluía también análisis de calidad de vida (QLQ-C30 y QLQ-LC13). Estos análisis demostraron una disminución significativamente mayor de los síntomas con respecto los basales para el grupo de crizotinib en alopecia, tos, disnea, fatiga, dolor torácico y dolor en general ($p < 0,001$, para todas las comparaciones). Además estos pacientes presentaron un mayor retraso en el empeoramiento de los síntomas. Se objetivó también una mejoría en la calidad de vida global desde la basal para el grupo de pacientes tratados con crizotinib frente a quimioterapia ($p < 0,001$). De manera similar, todas las subcategorías para la calidad de vida favorecieron a este grupo de manera estadísticamente significativa, excepto para la función cognitiva.

Finalmente, en diciembre de 2014 se publicaron los resultados del estudio fase 3 en primera línea de tratamiento (PROFILE 1014) (29) de crizotinib (250 mg dos veces al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable) frente a quimioterapia (pemetrexed, a dosis de 500 mg/m², más cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 administrado cada 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos) para pacientes con CPCNP con enfermedad localmente avanzada o metastásica con reordenamiento de ALK con ECOG PS de 0 a 2. Se incluían también pacientes con metástasis cerebrales.

Entre enero de 2011 y julio de 2013, se incluyeron un total de 343 pacientes, con una randomización 1:1. A los pacientes de la rama de quimioterapia que presentaban progresión de enfermedad, confirmada por una revisión radiológica externa, se les permitían el cruzamiento a crizotinib. El objetivo primario del estudio era SLP y los

objetivos secundarios incluían: TR, SG, seguridad, y calidad de vida. Las características clínicas de los pacientes estaban bien balanceadas en ambas ramas de tratamiento, y eran similares a las observadas en estudios previos. La mediana de SLP fue de 10,9 meses (95% IC, 8,3 a 13,9) para los pacientes en la rama de crizotinib, comparado con 7,0 meses (95% IC, 6,8 a 8,2) en los pacientes en la rama de quimioterapia (HR, 0,45; 95% IC, 0,35 a 0,60; $p < 0,001$). El tratamiento con crizotinib favorecía a todos los subgrupos analizados. La tasa de respuestas fue significativamente mejor para este brazo de tratamiento, 74% (95% IC, 67 a 81) frente a 45% (95% IC, 37 a 53) ($p < 0,001$). La duración media de la respuesta fue de 11,3 meses y de 5,3 meses, para crizotinib frente a quimioterapia. No se observaron diferencias en SG entre ambos grupos (HR, 0,82; 95% CI, 0,54 a 1,26; $p = 0,36$). El 70% de los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron crizotinib a la progresión de la enfermedad, por lo que cabe destacar que el 30% de los pacientes en el brazo de quimioterapia, no recibieron nunca crizotinib a la progresión. En el momento de la publicación del estudio, 74 de 89 pacientes con progresión de enfermedad (83%) continuaron recibiendo crizotinib más allá de la progresión de enfermedad por una media de 3 meses (95% IC, 0,7 a 22,6). En cuanto a la seguridad, los efectos adversos con una incidencia mayor del 5% para el brazo de crizotinib frente a quimioterapia fueron alteraciones visuales (71%), diarrea (61%) y edema (49%). Los efectos secundarios en el brazo de quimioterapia, al menos un 5% superior fueron: fatiga (38%), anemia (32%), y neutropenia (30%). La mayoría de efectos adversos fueron grado 1-2. La elevación de transaminasas grado 3-4 ocurrió en 24 pacientes en el grupo de crizotinib (14%) frente a 4 pacientes en el grupo de quimioterapia (2%), pero estas alteraciones se manejaron adecuadamente con discontinuación y/o reducciones de dosis. Un caso de neumonitis fatal se describió en un paciente al cruzamiento con crizotinib tras progresión a quimioterapia. La calidad de vida se analizó por los test QLQ-C30, QLQ-LC13, y EQ-5D, objetivando una mejoría desde la basal en la calidad de vida global en los pacientes en el brazo de crizotinib frente a los de quimioterapia ($p < 0,001$). Además estos pacientes presentaron una mejoría significativamente mayor desde la basal para los dominios de las funciones físicas, sociales, emocionales y el rol funcional ($p < 0,001$). Hubo una mayor reducción global estadísticamente significativa de los síntomas dolor, disnea e insomnio por el test QLQ-C30 para el brazo de crizotinib frente a quimioterapia, y de los síntomas tos, disnea, dolor torácico, dolor en hombro o brazo, y dolor en otras localizaciones usando el test QLQ-LC13. Además presentaron un retraso mayor en el empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón en el brazo de crizotinib.

La función normal de ALK es desconocida en adultos humanos, pero se sabe que está relacionada con el desarrollo del intestino (30) y nervio retiniano (31) en

Drosophila. Por este motivo, las toxicidades más frecuentes de crizotinib son las relacionadas con el tracto digestivo y la visión. Los efectos adversos de los 3 estudios han sido analizados en una comunicación (32). A nivel gastrointestinal los más frecuentes fueron: náuseas (49%), diarrea (44%), vómitos (41%) y estreñimiento (29%). La incidencia de alteraciones visuales aparece en un 42%, y habitualmente son de escasa duración y sin repercusión. La mayoría de las toxicidades son leves, grado 1-2. La toxicidad G 3-4 más frecuente relacionada con el fármaco fue la neutropenia (7%), y la elevación de la alanin-aminotransferasa (ALT) (6%) y aspartato-aminotransferasa (AST) (< 3%).

RESISTENCIA A CRIZOTINIB

A pesar de la respuesta inicial a crizotinib, la mayoría de pacientes progresan durante el primer año de tratamiento por la aparición de resistencias.

Estos mecanismos de resistencia se pueden clasificar en dos categorías: dependientes de ALK (afectan a la diana terapéutica) o independientes de ALK (por activación de otras vías de señalización) (33) (Fig. 2).

Los mecanismos de resistencia basados en ALK se basan fundamentalmente en la aparición de mutaciones, con distinto grado de resistencia a crizotinib, o a la aparición de amplificación de ALK. Se calcula que una tercera parte de los pacientes progresan por mecanismos relacionados con la aparición de mutaciones secundarias o por la aparición de amplificación de ALK. Se han descrito múltiples mutaciones que afectan a la región tirosin quinasa de la proteína: L1196M, C1156Y, G1269A, 1151Tins, L1152R, G1202R y S1206Y. A diferencia de lo que ocurre con los pacientes con mutaciones de EGFR, donde predomina la mutación de resistencia T790M, en los pacientes con reordenamiento de ALK no existe esta predominancia.

El segundo grupo de mecanismos de resistencia se

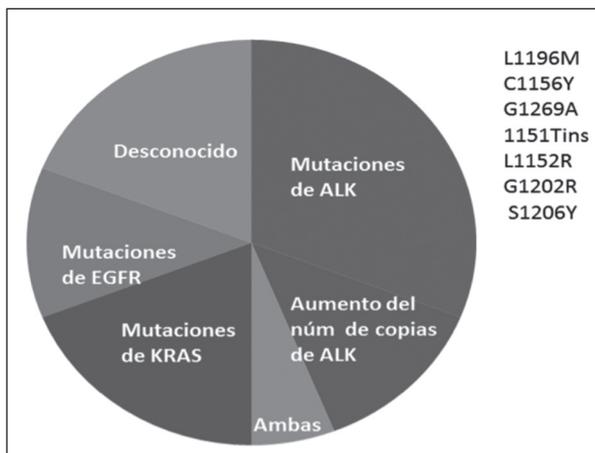


Fig. 2. Mecanismos de resistencia en pacientes con reordenamiento de ALK tratados con crizotinib.

relaciona con la activación de vías de señalización alternativas. En series de rebiopsias se ha objetivado que la mitad de los pacientes con resistencia a crizotinib presentan por IHC una activación de la vía de EGFR (34), y que en modelos *in vitro* de líneas celulares con reordenamiento de ALK esta sobreexpresión puede mediar la resistencia a crizotinib (35). Otras vías de señalización implicadas en la resistencia a son cKIT (33) o la adquisición de mutaciones activadores de EGFR o KRAS (35).

Estos distintos mecanismos moleculares, que subyacen a la progresión de los pacientes con reordenamiento de ALK tratados con crizotinib, se pueden traducir en distintos tipos de progresión clínica que pueden tener aproximaciones distintas.

Además de la progresión en varias localizaciones y sintomática, los pacientes pueden presentar una progresión indolente (lenta y asintomática) o una oligoprogresión (en una única localización), especialmente importante en este último caso la progresión a nivel cerebral.

En los pacientes que presentan una progresión sintomática y en varias localizaciones, la primera opción de tratamiento debería ser la inclusión en ensayo clínico, con alguno de los fármacos en desarrollo que potencialmente pueden revertir la resistencia a crizotinib. Para aquellos pacientes, no candidatos a ensayo clínico, la alternativa sería el empleo de dichos fármacos a través de un uso compasivo o extendido, y como alternativa la quimioterapia.

En la práctica clínica es frecuente en estos pacientes la recidiva a nivel cerebral. La razón por la que en una proporción importante de pacientes tratados con crizotinib se produce progresión a nivel del SNC es desconocida y los datos de los estudios son contradictorios. En el estudio PROFILE 1005 (27), sólo 2 de los 18 pacientes incluidos con metástasis a nivel del SNC desarrollaron progresión a ese nivel estando en tratamiento con el fármaco, mientras que en otro estudio (36), 13 de 28 pacientes ALK positivos (46%) tratados con crizotinib desarrollan metástasis cerebrales. La baja concentración de crizotinib que se alcanza a nivel del líquido cefalorraquídeo comparado con el plasma podría ser el motivo de esta elevada tasa de recidiva a nivel del SNC (37).

Existen múltiples fármacos en desarrollo para pacientes con translocación de ALK a la progresión de crizotinib, desde nuevos inhibidores de ALK, inhibidores duales o inhibidores de HSP90 (*heat shock protein 90*). Nos centraremos en describir los resultados de ceritinib y alectinib, que son los que presentan un desarrollo más avanzado.

Ceritinib (Zykadia TM, Novartis) es un inhibidor de nueva generación de ALK, capaz de inhibir tanto ALK nativo como con mutaciones de resistencia. Un estudio fase I, NCT 01283516 (38), incluyó pacientes con reordenamiento de ALK. Un total de 130 pacientes se trataron en este fase I, 59 en la parte de escalada de dosis y 71 en la fase de expansión, la mayoría de ellos con CPCNP, 122

de 130 (94%). El 68% habían recibido en líneas previas crizotinib. La dosis máxima tolerada se estableció en 750 mg al día. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron náuseas (82%), diarrea (75%), vómitos (65%), fatiga (47%) y aumento de ALT (35%). Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron el aumento de ALT (21%), el aumento de AST (11%) y la diarrea (7%), los cuales revirtieron al discontinuar el tratamiento. Se describieron 4 casos de enfermedad pulmonar intersticial que revirtió al discontinuar el fármaco y con la administración de tratamiento estándar. De los 114 pacientes que recibieron al menos 400 mg de ceritinib, 1 paciente (1%) tuvo una respuesta completa, 65 pacientes (57%) respuesta parcial y 25 pacientes (22%) enfermedad estable. Ochenta y tres de 122 pacientes (68%) habían recibido previamente tratamiento con crizotinib. La TR en estos pacientes fue del 56% (95% CI, 45 a 67). Se incluían pacientes con progresión a nivel SNC no tratadas. Entre los 66 pacientes con CPCNP con respuesta y que fueron tratados, al menos con 400 mg de ceritinib, 64% (95% CI, 50 a 74) tuvieron una duración de respuesta de 8,2 meses (95% CI, 6,9 a 11,4). La mediana de SLP fue de 7,0 meses (95% CI, 5,6 a 9,5) y en el subgrupo de 80 pacientes que habían recibido previamente crizotinib, la mediana de SLP fue de 6,9 meses (95% CI, 5,3 a 8,8).

Por otro lado, también tenemos resultados del estudio fase I de alectinib (NCT01588028) (39). En este estudio fase I/II, se incluyeron pacientes con CPCNP avanzado con reordenamiento de ALK con, que podía haber sido tratados o no con crizotinib. Se permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales. Se han notificado los datos de 47 pacientes del estudio. La dosis máxima tolerada de alectinib fue 900 mg dos veces al día, siendo la dosis de 600 mg dos veces al día la dosis seleccionada para el fase II. Las toxicidades más frecuentes fueron: astenia (30%), mialgia (17%) y edema periférico (15%). La toxicidad grado 3-4 fue el aumento de gamma-glutamilo-transpeptidas (4%). En el momento de corte de datos, con un seguimiento medio de 126 días, 44 pacientes pudieron ser evaluados. La TR valorada por el investigador fue del 55%, con una (2%) respuesta completa. Dieciséis pacientes (32%) presentaron enfermedad estable. De los 21 pacientes con metástasis cerebrales, 6 (29%) tuvieron una respuesta completa (3 no confirmadas), 5 (24%) respuesta parcial y 5 (24%) enfermedad estable.

Al igual que ocurre con otros mecanismos de adición oncogénica en CPCNP, la resistencia adquirida a los ITQ en los pacientes con reordenamiento de ALK tratados con crizotinib aparecen inevitablemente. La nueva generación de inhibidores ALK y los inhibidores de HSP90 suponen una alternativa real al tratamiento con quimioterapia.

REORDENAMIENTO DE ROS1

Un análisis reciente ha demostrado un aumento significativo de la SG en pacientes con CPCNP con mecanis-

mos de adición oncogénica, cuando se tratan de manera dirigida (40).

Además de las mutaciones de EGFR y el reordenamiento de ALK, existen otras alteraciones moleculares, menos frecuentes, pero con potenciales tratamientos diana, que pueden ser tratados de manera más eficaz con fármacos dirigidos (41). Entre estas otras alteraciones, cuya frecuencia se sitúa entre el 1% o inferior, pero que puede verse incrementada si seleccionamos por características clínicas y moleculares, destacan los reordenamientos de ROS1, entre otras.

ROS1 (cromosoma 6q22) es un receptor tirosin quinasa huérfano, de la familia de los receptores de la insulina. Hasta la fecha no se le conocen ligandos y su actividad nativa se desconoce. En modelos murinos, se ha objetivado que ROS1 se transcribe temporalmente en el epitelio del riñón, pulmón, corazón, intestino y testículo (42), especulando que podría estar relacionado con la transición epitelio mesénquima en estos órganos.

Los reordenamientos de ROS1, se describieron por primera vez en glioblastomas, donde este se fusiona con el gen FIG (43). Posteriormente, se describieron en otros tumores, entre ellos en CPCNP, como potenciales mecanismos de adición oncogénica (44). En total, se han descrito nueve genes, con los que ROS1 se puede unir, siendo CD74 el más frecuentemente implicado. Estas fusiones de ROS1 en los exones 32, 34, 35 o 36 con otros genes (SLC34A2, CD74, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2 y CCDC6) (45), se caracterizan por la retención del dominio tirosin quinasa, permitiendo la actividad constitutiva del receptor. Como consecuencia, de esa actividad constitutiva se estimulan una serie de señales intracelulares de crecimiento, proliferación y disminución de la apoptosis, entre las que destacan las vías de SHP1 y SHP2, PI3k/AKT/mTOR, JAK/STAT y MAPK/ERK.

Siguiendo el conocimiento generado con los reordenamiento de ALK, las estrategias para el cribado de los reordenamientos de ROS1 se han basado en 3 métodos: FISH, IHC y RT-PCR. De tal modo que se ha usado la FISH como test predominante en los estudios iniciales (Fig. 3).

Esta alteración, se ha descrito en un 0,7-1,7% de los pacientes con CPCNP (46,47), al igual que lo que ocurre con los reordenamientos de ALK (a la cual, está emparentada filogenéticamente). Las características clínicas de los pacientes con esta alteración son superponibles a las que observamos en los pacientes ALK. Es más frecuente en histología de adenocarcinoma, en no fumadores o exfumadores ligeros, y con una edad media inferior a la que solemos ver en pacientes con CPCNP.

En cuanto al tratamiento, crizotinib ha mostrado eficacia también en esta subpoblación de pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1 (Tabla I). Una cohorte expandida, del estudio fase I, PROFILE 1001 con crizotinib, incluyó 50 pacientes con reordenamiento de

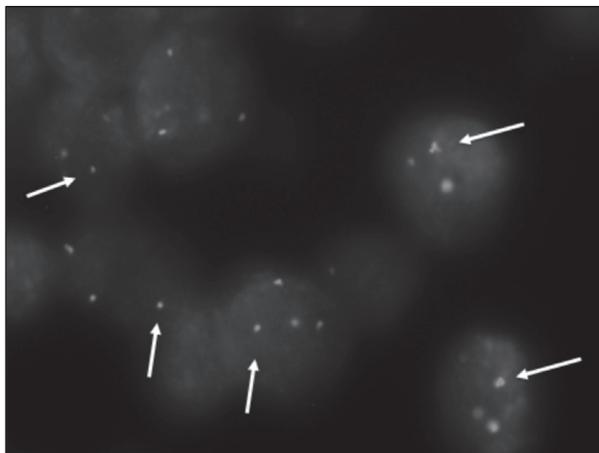


Fig. 3. Imagen de FISH de paciente con reordenamiento de ROS1.

ROS1 (48). La TR fue del 72%, incluyendo 3 pacientes con respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 17,6 meses y la SLP de 19,2 meses. La SG no se alcanzó y el perfil de toxicidad fue similar al observado en los estudios con pacientes con reordenamiento de ALK.

Otro estudio, el EUROS1, con una cohorte retrospectiva de pacientes europeos, ha comunicado el resultado de 31 pacientes ROS1 positivo con CPCNP tratados con crizotinib. La edad media de los pacientes fue de 50,5 años, 64,5% de ellos mujeres, y 67,7% nunca fumadores. La TR fue de 80% y la tasa de control de enfermedad del 86,7%, con una SLP fue de 9,1 meses (49).

Ha finalizado otro estudio, fase II, en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1 y tratados con crizotinib, el estudio EUCROS. Estamos pendiente de la comunicación de los resultados.

Otros ITQ, solos o en combinación, o inhibidores de HSP90 se están ensayando en esta población de pacientes, y estamos pendientes de resultados.

Como se ha mencionado anteriormente, del mismo modo que ocurre con los otros mecanismos de adicción oncogénica en cáncer de pulmón tratados con ITQ, tras un periodo inicial de respuesta presentan progresión de enfermedad. Se ha definido distintos mecanismos de resistencia, aunque son menos conocidos que en otras cohortes de pacientes con mecanismos de adicción oncogénica. Se han descrito la existencia de mutaciones de resistencia, como la aparición de la mutación ROS1 G2032R, en un paciente (50) o en líneas celulares (51). La activación de la vía de EGFR (52) o la implicación de la transformación epitelio mesénquima (51).

En modelos preclínicos, distintos fármacos han mostrado actividad a la resistencia. Cabozantinib, un inhibidor de c-MET/RET/VEGFR, ha demostrado actividad en ensayos preclínicos (53). Nuevos ITQ frente a ROS1 se están testando en esta población de pacientes, como AP26113 o PF-06463922 (54). Otra posible aproximación, parece ser la inhibición de la HSP90 (55).

CONCLUSIONES

El avance más importante en el tratamiento del cáncer de pulmón ha venido del descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica.

Más allá de las mutaciones de EGFR, existen otras alteraciones moleculares como los reordenamientos de ALK y ROS1, que si somos capaces de detectarlas y tratarlas de manera adecuada, modificamos la historia natural de la enfermedad.

Crizotinib ha demostrado ser superior a la quimioterapia, en eficacia y calidad de vida, en estas poblaciones de pacientes.

A pesar de ello, los pacientes acaban desarrollando resistencias, por lo que un abordaje individualizado, añadiendo tratamiento local y continuando la inhibición o añadiendo nuevos fármacos en desarrollo, como ceritinib o alectinib, mejora la supervivencia de estos pacientes.

Muchas preguntas quedan por responder: ¿es mejor el tratamiento secuencial con crizotinib seguido de los nuevos inhibidores, o es mejor empezar directamente con los nuevos inhibidores?, ¿cómo hay que tratar la oligoprogresión o las progresiones lentas o asintomáticas?, ¿las metástasis cerebrales deben ser manejadas con fármacos más activos?

Está en nuestra mano encontrar las respuestas que permitan dar una mejor supervivencia y calidad de vida a nuestros pacientes con cáncer de pulmón que presentan estas alteraciones.

CORRESPONDENCIA:

Eric Carcereny
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia Badalona
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera de Canyet, s/n
08916 Badalona, Barcelona
e-mail: ecarcereny@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
2. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500.
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.

5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22.
10. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: A clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2010;2(5):146-58.
11. Rothschild S. Targeted therapies in non-small cell lung cancer-beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)* 2015;7(2):930-49.
12. Bullrich F, Morris SW, Hummel M, et al. Nucleophosmin (NPM) gene rearrangements in Ki-1-positive lymphomas. *Cancer Res* 1994;54(11):2873-7.
13. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, et al. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J* 2009;420(3):345-61.
14. Allouche M. ALK is a novel dependence receptor: Potential implications in development and cancer. *Cell Cycle* 2007;6(13):1533-8.
15. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
16. Ouyang T, Bai RY, Bassermann F, et al. Identification and characterization of a nuclear interacting partner of anaplastic lymphoma kinase (NIPA). *J Biol Chem* 2003;278:30028-36.
17. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008;14:6618-24.
18. Sasaki T, Rodig SJ, Chiriac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(10):1773-80.
19. Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphomakinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:1467-77.
20. Wang R, Pan Y, Li C, et al. The use of quantitative real-time reverse transcriptase PCR for 5' and 3' portions of ALK transcripts to detect ALK rearrangements in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2012;18:4725-32.
21. Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010;9:188.
22. Koh Y, Kim DW, Kim TM, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):905-12.
23. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216-23.
24. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115(8):1723-33.
25. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cyto-reductive anti-tumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6(12 Pt 1):3314-22.
26. Camidge R, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011-9.
27. Kim D-W, Ahn M-J, Shi, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.). Abstr. 7533.
28. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
29. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
30. Loren CE, Englund C, Grabbe C, et al. A crucial role for the anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase in gut development in *Drosophila melanogaster*. *EMBO Rep* 2003;4(8):781-6.
31. Bazigou E, Apitz H, Johansson J, et al. Anterograde Jelly belly and Alk receptor tyrosine kinase signaling mediates retinal axon targeting in *Drosophila*. *Cell* 2007;128(5):961-75.
32. Blackhall F, Shaw A, Jänne P, et al. Crizotinib safety profile in elderly and non-elderly patients with advanced ALK+ non-small cell lung cancer. Poster presented at: the European Cancer Congress; Amsterdam, September 27; 2013.
33. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012;4(120).
34. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res* 2011;71(18):6051-60.
35. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1472-82.
36. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Continuation of EGFR/ALK inhibition after local therapy of oligoprogressive disease in EGFR mutant (Mt) and ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 7526.
37. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011;29:e443-5.
38. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-97.
39. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): Results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28.
40. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
41. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-104.
42. Matsushima H, Wang LH, Shibuya M. Human cros-1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptor like molecule. *Mol Cell Biol* 1986;6:30004.
43. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9270-4.
44. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190-203.

45. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18(3):378-81.
46. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J. Clin. Oncol* 2012;30:863-70.
47. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-9.
48. Shaw AT, Ou S, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
49. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-9.
50. Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 2013;368:2395-401.
51. Song A, Kim TM, Kim DW, et al. Molecular changes associated with acquired resistance to crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2379-87.
52. Davies KD, Mahale S, Astling DP, et al. Resistance to ROS1 inhibition mediated by EGFR pathway activation in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2013;8(12).
53. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):166-74.
54. Zou HY, Li Q, Engstrom LD, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:3493-8.
55. Sang J, Acquaviva J, Friedland JC, et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2013;3:430-43.

Nuevas terapias frente al carcinoma escamoso de pulmón: fármacos, dianas moleculares e inmunoterapia

E. HOLGADO MARTÍN

Unidad de Oncología Torácica y Neurooncología. Centro Integral Oncológico Clara Campal. Madrid

RESUMEN

El estudio de las alteraciones moleculares presentes en el carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC, del inglés *non-small cell lung cancer*) ha supuesto un cambio radical en el manejo de esta patología, especialmente en la última década. Sin embargo, mientras que los avances se han centrado en adenocarcinoma, el tratamiento de la variedad escamosa (Sq-CLC, del inglés *squamous cell lung carcinoma*) no ha cambiado significativamente. Recientemente, la aplicación de los avances en las técnicas moleculares en esta variante ha contribuido de manera esencial a descifrar su complejidad genética e identificar rutas oncogénicas para las que disponemos de un gran número de agentes que se están estudiando en ensayo clínico. De especial relevancia, la inmunoterapia mediante agentes dirigidos frente al antígeno-4 del linfocito T-citotóxico, el receptor de muerte programada PD-1 y sus ligandos, ha resurgido como una nueva terapia con resultados prometedores. La presente revisión de los resultados de estas estrategias terapéuticas en Sq-CLC permite una visión más optimista en el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso de pulmón. Dianas terapéuticas. Regulación inmune. PD-1/PD-L1. Medicina personalizada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en el mundo (1). Clásicamente este tumor se subclasifica de forma general en carcinoma microcítico (SCLC, del inglés *small cell carcinoma*) y no microcítico (NSCLC, del inglés *non-small cell lung carcinoma*), y este último en adenocarcinoma (~40%), carcinoma escamoso (~20-30%) y carcinoma de células

ABSTRACT

The knowledge of molecular pathogenesis of non-small cell lung cancer (NS-CLC) has increased significantly and changed the principles of therapy during the last years. While the advancements have been limited mainly to the adenocarcinoma variant of NS-CLC, the therapy for squamous lung cancer (Sq-CLC) has not changed. Recently, the exhaustive study of the genetics of Sq-CLC has contributed to a better understanding of the complexity of this clinical entity. This progress has identified promising targetable genes and pathways in which a wave of targeted agents and new cytotoxic alternatives are being tested in clinical trials. More remarkably, targeting immune checkpoints, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, programmed death-1 receptor and its ligands, have emerged as a new therapy to personalized treatments. The review of the therapeutic strategies presented in this article give us an optimistic view of the potential for improved outcomes in this devastating illness.

KEY WORDS: *Squamous cell lung cancer. Therapeutic targets. Immune checkpoints. PD-1/PD-L1. Personalized therapy.*

grandes (~10%). El carcinoma escamoso o epidermoide de pulmón (Sq-CLC, del inglés *squamous cell lung carcinoma*) se correlaciona de forma positiva con el hábito tabáquico, y su incidencia está en descenso desde la década de los sesenta gracias a la implementación de leyes antitabaco, la disminución del consumo y los cambios en la composición del tabaco (2).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL Sq-CLC

El Sq-CLC se localiza de forma fundamental en las vías aéreas centrales, lobares y segmentarias produciendo como síntomas principales disnea, tos, hemoptisis, atelectasia y neumonía obstructiva. Sin embargo en los últimos años el patrón de localización de este tipo de tumor también ha variado. Frente a su localización central, aproximadamente un 50% de los casos se manifiestan como un nódulo periférico que suele cavitarse hasta en un 30% de los casos (3). Este tipo de tumor se disemina por vía linfática prioritariamente y el desarrollo de metástasis a distancia es inferior en comparación con adenocarcinoma.

El Sq-CLC se origina en áreas de displasia y metaplasia escamosa localizadas en el tracto respiratorio. Histológicamente, los Sq-CLC bien diferenciados se caracterizan por la presencia de queratina, la formación de bandas intercelulares y formaciones perladas intracelulares. En los poco diferenciados, estas características se aprecian de forma poco uniforme en el tejido tumoral aunque en los casos donde se procede a punción con aspiración con aguja fina (PAAF), el procedimiento rutinario mediante la tinción de Papanicolau para citología permite determinar la existencia de queratina intracelular y confirmar el diagnóstico de Sq-CLC (4). Recientemente, y a consecuencia de los distintos procedimientos diagnósticos empleados: PAAF, biopsia con aguja gruesa (BAG), biopsia/resección quirúrgica; la determinación de Sq-CLC en pequeñas muestras de biopsia o citología se presenta en ocasiones como un factor que dificulta las decisiones terapéuticas ya que desaconseja la práctica de estudios mutacionales que dirijan las decisiones terapéuticas y sin embargo, en el 0,4-4% de los casos podría tratarse de un carcinoma adeno-escamoso, que puede presentar alteraciones en EGFR y ALK en similar porcentaje a lo determinado en adenocarcinoma. De ahí que la obtención de muestras con mayor rendimiento de tejido tumoral y con una mayor representación de la complejidad del tejido tumoral sean las de elección hoy en día.

En cuanto a los procedimientos de inmunohistoquímica (IHQ), la determinación de CK5/6, TTF1, p63 y marcadores neuroendocrinos son procedimientos de rutina para el diagnóstico diferencial. El Sq-CLC es de forma consistente TTF1 negativo y p63 positivo. Recientemente el anticuerpo anti- Δ NP63 (isoforma p40) ha demostrado mayor especificidad y ha sustituido a p63 en el proceso diagnóstico (5).

¿DE QUÉ EVIDENCIAS CLÍNICAS DISPONEMOS PARA CLASIFICAR AL Sq-CLC COMO UNA ENTIDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA DIFERENTE DEL RESTO DE HISTOLOGÍAS DEL NSCLC?

Históricamente el tratamiento de primera línea para los pacientes diagnosticados de NSCLC en estadio avanzado

y con buen estado general (PS, del inglés *performance status*, 0-1) consiste en la administración de un doblete con platino. En este sentido, los cuatro diferentes regímenes empleados de forma habitual en 2002 obtuvieron similares tasas de respuesta (ORR: 19%) con una mediana de supervivencia global (mOS) de 7,9 meses (95%CI: 7,3-8,5) y supervivencias a 1 y 2 años de 34% y 12%, respectivamente (6). Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que el Sq-CLC es una entidad clínica independiente del NSCLC no escamoso, y que, aun tratándose en estadio IIIB como cualquier otro NSCLC, en estadios más avanzados presenta peculiaridades que hacen de esta variante histológica una entidad única.

Las primeras evidencias del distinto comportamiento del Sq-CLC surgen en 2004 cuando en los estudios fase II con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular, en combinación con quimioterapia de primera línea se observa un 31% de casos con hemoptisis, fundamentalmente en los pacientes con histología escamosa. De hecho, en los posteriores ensayos fase III (E4599, AVAiL) se restringió el uso de este anti-angiogénico al tratamiento de tumores no escamosos, aprobándose su uso en primera línea en concomitancia con paclitaxel-carboplatino (CBDCA) o cisplatino (CDDP)-gemcitabina en 2006 y 2008 respectivamente, para pacientes diagnosticados de NSCLC metastásico de histología no escamosa (7,8). En consonancia con la diferente respuesta a anti-angiogénicos, la sensibilidad al citotóxico pemetrexed también es un rasgo diferencial del Sq-CLC. En 2008, el estudio fase III de no inferioridad de CDDP-gemcitabina vs. CDDP-pemetrexed en primera línea para NSCLC enfermedad avanzada, confirmó que al contrario de lo observado en adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, el tratamiento con CDDP-pemetrexed en los 244 pacientes diagnosticados de Sq-CLC era inferior al tratamiento convencional: mOS: 9,4 vs. 10,8 meses (HR: 1,23; 95% CI95%: 1,0-1,5) (9). De la misma forma, en 2009, el estudio aleatorizado doble ciego de tratamiento en primera línea con un doblete que incluyera platino seguido de pemetrexed de mantenimiento vs. quimioterapia estándar seguida de tratamiento de soporte en 663 pacientes con NSCLC demostró de nuevo que en los 182 pacientes con Sq-CLC, el tratamiento con pemetrexed no favorecía ninguno de los objetivos primarios ni secundarios: mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS): 2,4 vs. 2,5 meses (HR 1,03; CI95%: 0,71-1,49) y mOS: 9,9 vs. 10,8 meses (HR: 1,07; CI95%: 0,77-1,50) (10). Los resultados de pemetrexed para Sq-CLC en segunda línea no fueron menos desalentadores. En un análisis retrospectivo publicado en el año 2007 se confirmó que la variante Sq-CLC tratada con pemetrexed presentaba peores datos de supervivencia en comparación con docetaxel: mOS 6,2 vs. 7,4 meses (HR: 1,563; 95%CI: 1,074-2,264) (11). Esta menor sensibilidad a pemetrexed se mantuvo incluso en los estudios de pemetrexed a dosis

de 900 mg/m² (12). Entre otros mecanismos, estas diferencias se han relacionado con niveles más elevados de la enzima timidilato sintasa en Sq-CLC en comparación con los adenocarcinomas (13).

La diferente sensibilidad del Sq-CLC a los tratamientos más activos en otras variantes de NSCLC se evidencia también en la revisión que incluye estudios de tratamiento de pacientes diagnosticados Sq-CLC en enfermedad avanzada o recurrente con mutaciones somáticas en *EGFR* y tratados con gefitinib (14). En esta revisión de estudios en su mayoría asiáticos y publicados entre 2004 y 2010, se identifican 238 pacientes en los que tras excluir carcinomas “not otherwise specified” (NOS), se analiza la respuesta al tratamiento y la localización de las mutaciones en un total de 30 casos de Sq-CLC y 3 adeno-escamosos y 205 casos de histología no escamosa. Los resultados confirman que en los casos de variante escamosa, a pesar de la existencia de mutaciones sensibles a inhibidores de EGFR en 21 de 33 pacientes (64%) tales como: Del19, G719X, L858R y L861Q; los pacientes muestran una significativa menor tasa de respuestas y supervivencia global que los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma con *EGFR* mutado, confirmando la menor eficacia de los inhibidores de EGFR en los pacientes diagnosticados de Sq-CLC. La menor incidencia de las mutaciones con mayor sensibilidad a los inhibidores EGFR en Sq-CLC, así como la activación de rutas de señalización alternativas como PI3K/AKT/mTOR... son, entre otras, las razones que justifican la menor eficacia de los inhibidores de EGFR en Sq-CLC (15).

Recientemente, las agencias americana (FDA) y europea del medicamento (EMA) han aprobado la nueva formulación de paclitaxel recubierto en nano-capas de albúmina, el nab-paclitaxel (Abraxane®), en combinación con CBDCA para el tratamiento en primera línea de todas las histologías del NSCLC. Esta aprobación se basa en la tasa de respuestas y el perfil de seguridad más favorable objetivados en el estudio fase III (CA031) donde se comparaba la combinación estándar de paclitaxel soluble-CBDCA (sb-P/C) vs. nab-paclitaxel-CBDCA (nb-P/C) en 1.052 pacientes diagnosticados de NSCLC avanzado. En este estudio la tasa de respuestas (ORR), objetivo primario del ensayo, resultó superior en el grupo experimental: 33% vs. 25% (“response rate ratio”, RRR: 1,31; 95%CI: 1,08-1,59). En el análisis de la tasa de respuestas por subgrupos, la variante escamosa resultó ser la más beneficiada en comparación con otros subtipos histológicos: 41% vs. 24% (RRR: 1,68; 95%CI: 1,27-2,22) y 26% vs. 25% (RRR: 1,034; 95%CI: 0,78-1,35), respectivamente. Desafortunadamente y a pesar del adecuado balance en los tratamientos recibidos en segunda y sucesivas líneas en ambos grupos, los resultados de supervivencia global y PFS no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas a nivel global ni por subtipos histológicos.

En base a las evidencias clínicas descritas previamente, los análisis por subgrupos histológicos de los ensayos

para NSCLC muestran al Sq-CLC como una entidad muy diferente en la que los estudios moleculares más actuales revisados a continuación, confirman un perfil molecular específico que justifica la diferencia clínico-patológica entre Sq-CLC y el resto de variantes histológicas y sugiere el empleo de nuevas terapias de mayor eficacia.

PATOGÉNESIS

Diferenciar entre esta variante histológica y el adenocarcinoma de pulmón supone contestar a las siguientes preguntas: a) ¿el Sq-CLC proviene de un tipo celular específico?; b) ¿cuáles son las diferencias genéticas y epigenéticas que dirigen las diferencias histológicas más comunes del NSCLC?; y c) ¿las rutas de señalización características del Sq-CLC albergan dianas terapéuticas que permiten emplear nuevas estrategias de tratamiento más eficaces que los tratamientos actuales?

Partiendo de la base de que en el epitelio bronquial no se localizan células escamosas, su presencia sólo puede asociarse a los cambios originados por la continua exposición al tabaco u otros carcinógenos y la génesis de lesiones pre-tumorales: hiperplasia de células basales, metaplasia escamosa y displasia escamosa. Es en este punto donde el avance en las técnicas “ómicas” y la mejor caracterización molecular del Sq-CLC han permitido comprender la complejidad y heterogeneidad de este tumor. Así, las alteraciones morfológicas tras la exposición del epitelio bronquial al tabaco tales como pérdidas alélicas en 3p21, 3p22-24 y 3p25, se suceden en la metaplasia de imbalances en 8p21-23 y 9p21 donde se localiza *CDKN2A*, con la posterior pérdida de 13q14 (*RBI*) y 17p13 (*TP53*) (16,17). Sugiriendo que el Sq-CLC se origina a partir de una sucesión de alteraciones genéticas bien definidas en las que se localizan genes supresores de tumores y oncogenes cuya de-regulación condiciona las diferencias en la génesis del Sq-CLC respecto de la de otros subtipos de NSCLC.

ALTERACIONES GENÉTICAS DE Sq-CLC

En las dos últimas décadas se han descrito alteraciones genéticas predominantes en Sq-CLC con respecto a otros NSCLC. Se han descrito perfiles de expresión específicos relacionados con independencia del estadiaje inicial, con los tiempos de recaída y de supervivencia (18); y aunque su uso como marcador pronóstico no se ha extendido en la práctica clínica, sí ha permitido progresar en el conocimiento de las bases moleculares de esta enfermedad.

Los primeros estudios de expresión génica para la identificación de alteraciones oncogénicas claves en Sq-CLC sugirieron la relevancia de los genes implicados en las rutas de *WNT-HDAC2*, angiogénesis (*TCE1*,

HIF1A, *ATR*, *RPS6KA*) *TGFB*, marcadores de diferenciación escamosa y algunas dianas de la quimioterapia como *MTHFD2*, *MTHFD1*, *DTYMK* y *FOLR1* (19). Posteriormente, a medida que se progresaba en el conocimiento del genoma humano, se determinaron nuevos elementos diferenciadores del Sq-CLC respecto del resto de NSCLC que podrían suponer un estímulo oncogénico iniciador de esta variante histológica y destacaron:

- *P63* es un factor de transcripción localizado en el amplicón 3p cuya amplificación se ha determinado hasta en el 88% de los casos de Sq-CLC. Mantiene una gran homología con *TP53* y es capaz de activar la transcripción de dianas habituales de P53. Por el contrario la isoforma Δ NP63 α (P40), más específica de Sq-CLC, se comporta como un antagonista de P53 y supone un factor de supervivencia para las células basales del epitelio traqueobronquial (20). Su presencia en las lesiones pre-invasivas otorgan a esta isoforma un papel pre-patogénico en lugar de oncogénico.
- *SOX2* localizado en 3q26.3-q27 es un factor de transcripción relacionado con el mantenimiento de características de células madre tumorales del epitelio bronquial cuya amplificación se ha observado hasta en un 20% de los Sq-CLC. Sin embargo, su papel como oncogén en el curso clínico del tumor es aún controvertido (21,22). Quizás el hecho más relevante sea que en general, los casos de Sq-CLC con niveles elevados de proteína *SOX2* se acompañan de niveles elevados de ciclina D1, lo que permitiría tratamientos dirigidos (22).

La activación de la ruta de señalización *KEAP1-NFE2L2* relacionada con la adaptación al estrés oxidativo y el causado por xenobióticos, se ha observado en el 38% y 18% de los Sq-CLC y adenocarcinomas, respectivamente (23). Las ventajas de la activación de esta ruta se traducen en mejorías metabólicas y una mayor capacidad de exclusión de fármacos nocivos para la célula tumoral. Desafortunadamente no existen inhibidores selectivos.

Sin embargo, la mayor aportación al conocimiento de la distinta biología del Sq-CLC proviene del estudio de los 178 pacientes cuyos tumores se analizaron dentro del *Cancer Genome Atlas research network* (TCGA) en el que las muestras se procesaron para un estudio comprensivo “global” que incluyó determinación de mutaciones somáticas, número de copias del DNA, secuenciación de RNA y expresión génica, metilación de promotores y análisis histológico mediante IHQ (24). Como hallazgo diferenciador clave respecto al adenocarcinoma, se confirmó la amplificación del cromosoma 3p en Sq-CLC; además se determinó una media de eventos genéticos por cada caso que se distribuía de la siguiente manera:

360 mutaciones exónicas, 165 reordenamientos y 323 zonas del DNA con alteraciones en el número de copias. En la mayoría de los casos las mutaciones se concentraban en 10 genes, entre ellos: *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *MLL2*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1* y *RBI*. Dado que los procedimientos bio-informáticos utilizados fueron muy restrictivos, se decidió ampliar el estudio mutacional atendiendo a la secuencia de mutaciones características de Sq-CLC presentes en otras bases de datos (COSMIC), y a los 10 genes anteriores se sumaron *HRAS*, *SMAD4*, *EGFR*, *TSC1* y *BRAF* como genes con mayor número de mutaciones por caso. De la media de 165 reordenamientos por caso determinados en el estudio, ninguno de los tumores incluidos presentaba reordenamiento alguno en común y las rutas de señalización más características de Sq-CLC identificadas en el estudio fueron las de diferenciación escamosa en el 44% de los casos y estrés oxidativo en el 34%. Como ejemplo del análisis integrado de las diferentes plataformas “ómicas” destacó la inactivación del gen supresor de tumores *CDKN2A* (INK4/p16 y ARF/p14) en el 72% de los casos, bien por metilación del promotor en el 21% de los casos, por mutaciones en el 18%, formas alternativas de *splicing* en el 4% y delección homocigótica en el 29%. Y lo que es más importante, en el 96% de los tumores se objetivaron una o más mutaciones en proteínas con dominios tirosina quinasa (TK), serina/treonina quinasas, mutaciones en la región catalítica y subunidades reguladoras de PI3K, receptores hormonales nucleares, receptores acoplados a proteínas G, proteasas y/o fosatasas.

A pesar de la complejidad de los datos obtenidos en el estudio TCGA y de la dificultad de las herramientas informáticas actuales para la interpretación conjunta de los diferentes resultados, las predicciones computacionales iniciales sugieren que hasta un 50-70% de las alteraciones encontradas podrían tener un impacto funcional en las células tumorales y, en consecuencia, ser potenciales dianas terapéuticas. De hecho, en base a los tratamientos disponibles hoy en día frente a las rutas de señalización más destacables, proponemos las rutas de los genes *FGFR*, *PI3K/AKT*, *DDR*, *VEGFR*, *ERBB* y *HLA-A* como rutas probablemente oncogénicas en Sq-CLC y de las que por tanto detallamos su situación a continuación.

DIANAS TERAPÉUTICAS EN Sq-CLC

El número de opciones terapéuticas para pacientes diagnosticados de no-Sq-CLC desarrolladas en la última década (anti-EGFR/ALK) contrasta con las escasas indicaciones para Sq-CLC. Afortunadamente, los estudios mencionados anteriormente describen una plétora de dianas susceptibles de tratamiento que se detallan en la figura 1.

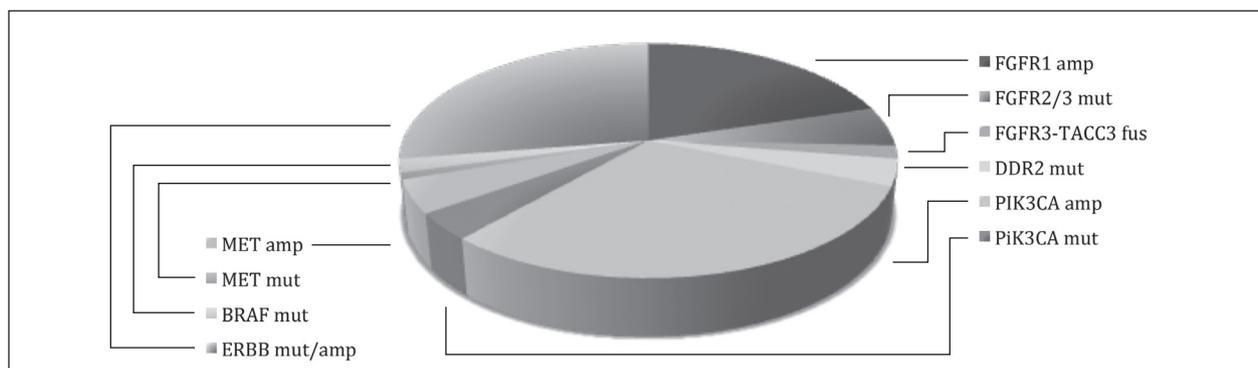


Fig. 1. Distribución de dianas terapéuticas en Sq-CLC (amp: amplificación; mut: mutación; fus: fusión) (24,65,66).

FGFR

La familia de receptores de FGF (del inglés *fibroblast growth factor*) se compone de cuatro miembros con actividad tirosina quinasa. La presencia de niveles elevados del ligando FGF se ha asociado a un peor pronóstico en NSCLC (25). La amplificación de *FGFR1*, localizado en 8p12, se ha determinado en un 15-22% de los casos de Sq-CLC frente a un 4% en adenocarcinoma (26), y en el estudio TCGA se identificaron 12 diferentes mutaciones distribuidas entre *FGFR2* y *FGFR3* que acontecían de forma conjunta con otras mutaciones en *TP53*, *HRAS*, *KRAS*, *PIK3CA* y *CDKN2A*, lo que sugiere que, aunque la ruta de FGFR pueda no ser suficiente por sí misma para iniciar el desarrollo del Sq-CLC, tiene relevancia suficiente en Sq-CLC como para ser una buena diana terapéutica.

En base a estos datos, existen en la actualidad múltiples agentes anti-FGFR en ensayos clínicos. El inhibidor de FGFR1-3, AZD4547, obtuvo una respuesta parcial y cuatro estabilizaciones de la enfermedad en un fase Ib para el tratamiento de Sq-CLC en progresión a quimioterapia (27). Además, AZD4547 se está ensayando en monoterapia en el estudio fase II/III (Lung-MAP) para Sq-CLC en segunda línea (NCT02154490) (28) y en combinación con docetaxel en un fase I/II en NSCLC que incluye todas las histologías (NCT01824901). El inhibidor de FGFR1-3, PDGFR, FLT3, KIT y VEGFR, dovitinib (TKI258), está en ensayo fase II en Sq-CLC en segunda línea o sucesivas (NCT01861197); el pan-inhibidor de FGFR, ponatinib, en fase II/III en carcinoma escamoso de cabeza y cuello y NSCLC en progresión a quimioterapia (NCT 01761747), y el inhibidor de FGFR, VEGFR y PDGFR, nintedanib, en fase II para todas las variantes de NSCLC en tercera línea (NCT01948141). Este último, el fase III LUME-Lung 1 en combinación con docetaxel en pacientes diagnosticados de NSCLC ha demostrado un beneficio en mPFS en todas las variantes. Sin embargo tan solo el grupo de adenocarcinoma presentó un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global (29).

PI3K/AKT

La activación de las rutas de PI3K y RAS a partir de múltiples receptores tirosina quinasa, inactivación de PTEN y/o activación de proteínas G unidas a receptores de membrana entre otros, se da hasta en un 69% de los casos de Sq-CLC. Se han determinado mutaciones y amplificaciones de *PIK3CA* en Sq-CLC en un 3,6-6,5% y 33-43%, respectivamente vs. 1,5-2,6% y 0,1-9,6% en el adenocarcinoma (15,30). Las mutaciones en *AKT* y la pérdida de función de PTEN también se han descrito con mayor frecuencia en Sq-CLC (31-33). Así pues, la alteración de estas rutas supone una atractiva oportunidad terapéutica.

El pan-inhibidor de PI3K, buparsilib (BKM120), se está estudiando en monoterapia en comparación con docetaxel en segunda línea de Sq-CLC en el estudio fase II (NCT01297491), y en asociación a paclitaxel-CBDCA en el estudio fase I/II (NCT01820325). El inhibidor específico de AKT, MK2206, está en ensayo fase II en pacientes en progresión a erlotinib (NCT01294306), y en combinación con erlotinib o AZD6244 en función de la expresión de biomarcadores en fase II (NCT01248247).

Sin embargo, los resultados de los ensayos con inhibidores específicos de estas rutas no están siendo espectaculares. Esto supone la perpetuación de señales de supervivencia y progresión tumoral por mecanismos paralelos (mTORC1/2, Erk...), motivo por el que el futuro de estos agentes parece implicar su combinación con otras terapias. En este sentido, y sin ser motivo de discusión en esta revisión, los ensayos clínicos adaptativos y con métodos estadísticos bayesianos en tiempo real supondrían una gran ayuda al simplificar el número de combinaciones y dosis a estudiar para los diferentes fármacos.

DDR

La familia de receptores tirosina quinasa DDR (del inglés, *discoidin domain receptor*) se compone de los miembros *DDR1* y *DDR2*, ambos son receptores de colágenos y elementos clave en la regulación de la morfogé-

nesis y polaridad epitelial (34). En el 3,8% de Sq-CLC se ha determinado una mutación activadora de *DDR2*, y su papel oncogénico en Sq-CLC ha sido demostrado *in vitro* e *in vivo* (35). Sin embargo y a pesar de su escasa prevalencia, lo más alentador ha sido la respuesta obtenida en el caso de un paciente diagnosticado de leucemia mieloide crónica y Sq-CLC portador de mutación en *DDR2* tras tratamiento con el inhibidor multi-quinasa dasatinib (36).

ANGIOGÉNESIS

A pesar de los resultados de los primeros estudios en fase II donde bevacizumab se asocia a un mayor riesgo de hemoptisis en Sq-CLC, los mecanismos por los que los agentes anti-angiogénicos inducen hemorragia pulmonar aún son desconocidos.

Son varios los estudios que han explorado diferentes esquemas de tratamiento para mejorar la seguridad bevacizumab en Sq-CLC y prevenir la hemoptisis. En el estudio fase II BRIDGE se evaluó la incidencia de hemoptisis en 31 pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso con enfermedad avanzada difiriendo la introducción de bevacizumab en primera línea al tercer ciclo de paclitaxel-CBDCA seguido de bevacizumab de mantenimiento (37). Tan sólo 1 de los 31 pacientes (3,2%) presentó hemoptisis grado 3. Sin embargo, en el estudio SWOG-S0533

de CDDP-VP16 concurrente con RT seguido de consolidación con docetaxel y bevacizumab y el fase I/II de paclitaxel-CBDCA-bevacizumab de inducción seguido de radioterapia concurrente y posterior erlotinib, ambos en NSCLC estadio III, concluyeron la necesidad de excluir los pacientes con Sq-CLC por la incidencia de hemoptisis masiva y neumonitis severa (38,39).

Otros anti-angiogénicos orales como el inhibidor de VEGFR-1,-2,-3, PDGFR y c-kit, motesanib, evaluado en primera línea en combinación con paclitaxel-CBDCA en el estudio fase III MONET1 (40), y sorafenib estudiado en el fase III ESCAPE en combinación con paclitaxel-CBDCA en primera línea (41), han mostrado los mismos perfiles de toxicidad en Sq-CLC. Por el contrario, dos estudios fase III, uno con vadimezan (ASA404) en combinación con paclitaxel-CBDCA en primera línea y el otro con sunitinib en combinación con erlotinib en segunda línea en NSCLC, no presentaron diferencias significativas en la incidencia de sangrado pulmonar entre las diferentes estirpes histológicas incluidas (42,43). Ninguno de los estudios mostró beneficio alguno en mOS. Nuevos agentes con actividad anti-angiogénica en estudio clínico se detallan en la tabla I.

En conclusión, a pesar de la relevancia de la formación de neo-vasos en el proceso de oncogénesis y progresión tumoral, los receptores pro-angiogénicos actúan sobre diferentes rutas de señalización donde los fármacos

TABLA I
ENSAYOS DE EVALUACIÓN DE ANTIANGIOGÉNICOS EN Sq-CLC

Agentes	Dianas	Línea de tratamiento	Fase	Histología	n	Objt. primario	Estado actual	Identificador
Axitinib	VEGFR1	Primera línea en combinación con CDDP-gemcitabina	II	Sq-CLC enf avanzada	38	RR	Completado	NCT00735904
	VEGFR2							
	VEGFR3							
	PDGFR							
	c-KIT							
Cediranib	VEGFR1	Primera línea en combinación con paclitaxel-CBDCA	III	NSCLC enf avanzada	306	OS	Completado	NCT00795340
	VEGFR2							
	VEGFR3							
Pazopanib	VEGFR1	Segunda línea en monoterapia	II/III	NSCLC enf avanzada	600	OS	Completado	NCT01208064
	VEGFR2	Segunda línea y sucesivas en combinación con erlotinib	II	NSCLC enf avanzada	201	PFS	Completado	NCT01027598
	VEGFR3							
	PDGFR							
	c-KIT							
Ramucirumab	IgG1 anti-VEGFR2	Primera línea en combinación con CDDP/CBDCA+pemetrexed/gemcitabina	II	NSCLC enf avanzada	280	PFS	Activo	NCT01160744

RR: tasa de respuestas; OS: supervivencia global; PFS: supervivencia libre de progresión.

TABLA II

PERFIL DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA FAMILIA DE PROTEÍNAS ErbB EN Sq-CLC

<i>ErbB</i> receptor/alteración	% en Sq-CLC
EGFR sobreexpresión	57-82% (68,69)
EGFR amplificación/polisomía	7-26% (24,46)
EGFRvIII mutación	3-5% (44,45)
EGFR mutación en kinasa	1-3% (24,70)
ERBB2 mutación/amplificación	4% (24)
ERBB3 sobreexpresión	28% (71,72)
ERBB4 mutación	1-2% (24,73,74)

inhibidores multi-quinasa de última generación presentan un mejor perfil de seguridad y presagian una mayor eficacia anti-tumoral.

ErbB

A pesar de los resultados obtenidos en los estudios revisados por Shukuya y cols. (14), los inhibidores de EGFR se están ensayado ampliamente en Sq-CLC. ¿Por qué continuar investigando esta línea de tratamiento en Sq-CLC? En la tabla II se representa la incidencia de alteraciones en la familia de receptores ErbB en Sq-CLC describiéndose que, si bien las mutaciones en *EGFR* no llegan al 4-5% de los casos, los datos de sobreexpresión del gen alcanzan en algunos estudios hasta el 82% de los pacientes. En el estudio TCGA se evidenció una mutación de *EGFR* (L861Q) en 2/178 casos (24), y a diferencia de otros estudios donde la mutación *EGFR*vIII se describe en un 3-5% de casos de Sq-CLC (44,45), en el estudio TCGA no se encontró en ningún caso. Entonces, ¿de qué evidencias clínicas disponemos para proponer el uso de la inhibición de la ruta de EGFR en pacientes con Sq-CLC hoy en día?

En primer lugar un estudio prospectivo con erlotinib en segunda línea en 71 casos diagnosticados de Sq-CLC en enfermedad avanzada, la presencia de un elevado número de copias de EGFR determinado mediante FISH en 19/71 (26,7%) casos se asoció a una significativa mejor tasa de respuestas (26,3% vs. 2,0%, $p = 0,005$) (46). Los estudios posteriores respecto al valor de la determinación de los niveles de EGFR mediante FISH vs. IHQ son controvertidos tal y como demuestran los estudios ISEL y BR.21 (47,48). En segundo lugar y como elementos de mayor robustez clínica para determinar el papel del anticuerpo monoclonal IgG1 anti-EGFR, cetuximab, se han publicado los resultados de dos ensayos fase III randomizados en primera línea para NSCLC enfermedad avanzada, FLEX y BMS99 (49,50). En el primero, el tratamiento con CDDP-vinorelbina-cetuxi-

mab en el subgrupo de 377 pacientes diagnosticados de Sq-CLC presenta un beneficio en la mediana global de supervivencia de 1,3 meses (10,2 vs. 8,9 meses) (HR: 0,8; 95%CI: 0,64-1,0). En el estudio BMS99 que incluyó 122 casos de Sq-CLC de un total de 676 NSCLC, el tratamiento con cetuximab en el subgrupo de Sq-CLC no alcanzó la significación estadística tanto en el objetivo primario, mPFS (HR: 0,7; 95%CI: 0,47-1,05) como para el secundario, mOS: 9,3 vs. 9,95 meses (HR: 0,87; 95%CI: 0,59-1,27). El metaanálisis posterior de estos dos fases III y dos estudios fases II aleatorizados confirmó la actividad de cetuximab en Sq-CLC con un pequeño beneficio en la supervivencia global (HR: 0,77; 95%CI: 0,64-0,93) pero sin alcanzar beneficio alguno en la mPFS (HR: 0,9; 95%CI: 0,74-1,09) (51).

Sin embargo, es el estudio SQUIRE el que mejor define el papel de la inhibición de la ruta de EGFR en Sq-CLC. En este estudio se aleatorizaron 1.038 pacientes en estadio IV a recibir tratamiento de primera línea con CDDP-gemcitabina con el anticuerpo monoclonal de segunda generación IgG1 anti-EGFR, necitumumab, con la opción de tratamiento de mantenimiento tras 6 ciclos vs. CDDP-gemcitabina (52). Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 25 meses, los resultados demuestran que la combinación con necitumumab es superior al grupo control, tanto para el objetivo primario, mOS, como para el secundario mPFS: 11,5 m vs. 9,9 m, (HR: 0,84; 95%CI: 0,74-0,96) y 5,7 vs. 5,5 meses (HR: 0,85; 95%CI: 0,74-0,98), respectivamente. Sorprendentemente, los datos de supervivencia son mejores en pacientes fumadores y desafortunadamente la estratificación de los casos en base a los niveles de EGFR determinados mediante IHQ (H-score > 200) no demostraron su valor pronóstico.

Aunque el beneficio de esta asociación es pequeño (1,6 meses), está en consonancia con los datos obtenidos con otros anti-EGFR. Sin embargo, la aprobación de esta combinación en primera línea queda por resolver al determinarse ciertos desequilibrios que pudieran haber beneficiado al grupo del fármaco experimental tales como diferencias en el número de ciclos de CDDP-gemcitabina en el grupo control, el no poder valorarse el efecto del mantenimiento con necitumumab en el grupo control y un mayor número de eventos tromboembólicos en el grupo experimental.

Por último, destacar los resultados del estudio fase III LUX-Lung 8 (NCT01523587) de afatinib vs. erlotinib en pacientes diagnosticados de Sq-CLC en progresión a primera línea de quimioterapia (53). En este estudio, el tratamiento con el inhibidor irreversible de EGFR, afatinib, demuestra un beneficio clínico estadísticamente significativo tanto en el objetivo primario mPFS como en los secundarios, mOS, ORR y DCR en comparación con erlotinib: 2,6 vs. 1,9 meses (HR: 0,81; 95%CI: 0,69-0,96), 7,9 vs. 6,8 meses (HR: 0,81; 95%CI: 0,69-0,95), 5,5 vs. 2,8% ($p = 0,055$) y 50,5% vs. 39,5% ($p = 0,002$),

respectivamente. Con un perfil de toxicidad similar y sin haberse aprobado aún este tratamiento por las agencias reguladoras, los datos presentados en este estudio ponen de relevancia una vez más, la importancia de la ruta EGFR en Sq-CLC.

En definitiva, los resultados obtenidos en los estudios específicos con inhibidores de EGFR en Sq-CLC reflejan la importancia de *EGFR* en el tratamiento de este tumor, tanto en primera como en segunda línea, mereciendo continuar la exploración de los nuevos anti-EGFR como estrategia terapéutica en esta variante histológica.

HLA-A, INMUNOTERAPIA

La pérdida de función del antígeno de histocompatibilidad clase I (HLA-A), descrita por primera vez en Sq-CLC en el estudio TCGA, constituye un mecanismo de evasión tumoral frente a la actividad de los linfocitos T. Este hallazgo supone la base de una novedosa estrategia terapéutica anti-tumoral de especial relevancia en esta variable histológica (24,54).

En la respuesta inmune anti-tumoral se necesita, en primer lugar, la expresión de neo-antígenos capaces de ser presentados de forma eficaz a los linfocitos y en segundo lugar, se requiere la integridad de los mecanismos de activación y amplificación del linfocito frente a estos neo-antígenos.

En las maniobras inmunomoduladoras en cáncer es tan importante la competencia del sistema inmune como la inmunogenicidad del tumor. Así, favorecer la inmunocompetencia en presencia de una adecuada antigenicidad tumoral podría favorecer el éxito de estas terapias. Por el contrario, la ausencia de antigenicidad del tumor condicionaría una menor eficacia de las terapias inmunes.

Respecto a la antigenicidad del Sq-CLC, el estudio ATCG demostró una media de 360 mutaciones somáticas y 165 reordenamientos por tumor, lo que significa la expresión de un elevado número de nuevos antígenos (24). De hecho, diferentes estudios clasifican al Sq-CLC entre los tumores con mayor número de neo-antígenos, siendo superado tan sólo por el melanoma (55,56). Por otro lado, en lo que concierne a la inmunocompetencia, es clave que las células presentadoras de antígenos (APC) sean capaces de procesar y exponer estos antígenos a los linfocitos y que estos sean capaces de orquestrar una respuesta antitumoral organizada. Para evitar fenómenos de autoinmunidad y modular la respuesta de los linfocitos, entre otros, frente a antígenos habituales del organismo, se han identificado múltiples interacciones proteína-receptor denominados “*immune-checkpoints*”, entre los que se encuentran CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) y PD-1 (*programmed cell death protein 1*) como los más estudiados (57).

En el caso de CTLA4, el estudio fase II con el anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, ipilimumab, en combina-

ción con paclitaxel-CBDCA en primera línea en NSCLC demostró que el tratamiento con ipilimumab asociado a quimioterapia a partir del tercer ciclo presentaba un aumento estadísticamente significativo en la irPFS de especial relevancia en histología escamosa: HR: 0,40 (95%CI: 0,18-0,87) vs. no-escamoso HR: 0,81, (95%CI: 0,53-1,26). (58) En base a estos resultados, en el estudio fase III (NCT01285609) se está evaluado este esquema de ipilimumab asociado a quimioterapia en 920 pacientes diagnosticados de Sq-CLC. La fase de reclutamiento ha finalizado recientemente.

PD-1 se expresa en células T, B y células mieloides evitando la activación de las células T a nivel periférico en la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T-memoria. En Sq-CLC se ha objetivado la expresión de los ligandos PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-H3) como mecanismos de evasión de la respuesta inmune anti-tumoral (59). En base a estos hallazgos, el estudio en fase I KEYNOTE-001 con el anticuerpo monoclonal anti-PD1, pembrolizumab, en pacientes diagnosticados de NSCLC en diferentes líneas de tratamiento presentó una tasa de respuesta del 23,5% en los 85 pacientes diagnosticados de Sq-CLC (60). En la actualidad existen dos estudios: un fase II/III que compara la actividad de pembrolizumab vs. docetaxel en segunda línea para pacientes diagnosticados de NSCLC (NCT01905657); y un fase I/II que evalúa la eficacia de combinar pembrolizumab en primera línea con quimioterapia, ipilimumab, erlotinib o gefitinib. Ambos estudios contemplan la inclusión de pacientes con todas las histologías de NSCLC.

El anticuerpo monoclonal IgG4 anti PD-1, nivolumab, restaura la inmuno-competencia frente al tumor. Los primeros ensayos en fase I y II obtuvieron tasas de respuesta del 15-17% con medianas de supervivencia de aproximadamente 8,2-9,2 meses en pacientes diagnosticados de Sq-CLC en progresión a quimioterapia (61,62). Más recientemente y reflejado en la figura 2, el estudio fase III CheckMate 017 de nivolumab vs. docetaxel en segunda línea en 272 pacientes diagnosticados de Sq-CLC con-

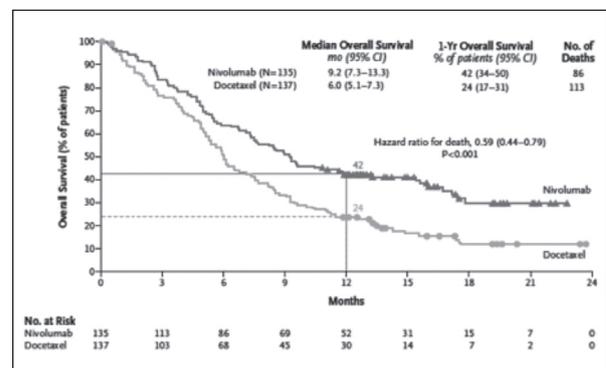


Fig. 2. Análisis de supervivencia en el estudio fase III nivolumab vs. docetaxel en segunda línea en Sq-CLC (adaptado de Brahmer et al.) (72).

firma la superioridad de nivolumab frente a docetaxel: mOS: 9,2 vs. 6,9 meses (HR: 0,59, 95%CI: 0,44-0,79), ORR: 20% vs. 9% (p = 0,008) y mPFS: 3,5 vs. 2,8 meses (HR: 0,62, 95%CI: 0,47-0,81) (63). Estos resultados han llevado a la aprobación del fármaco en el tratamiento de segunda línea de Sq-CLC por la FDA en marzo del 2015, y más recientemente, por la EMA en julio de este año.

En el momento actual existen diferentes ensayos clínicos que evalúan la eficacia de nivolumab en combinación con quimioterapia en primera línea ((NCT02041533), (NCT02477826), en monoterapia en tercera línea y sucesivas (NCT01721759) específico para Sq-CLC y en neo-adyuvancia (NCT02259621).

La relevancia de los anti PD-1 como nuevos agentes antitumorales no se centra de forma aislada en su eficacia sino además en el perfil de seguridad mucho más favorable para el paciente que el de la quimioterapia actual.

Desafortunadamente, tan sólo el 30% de los pacientes diagnosticados de Sq-CLC se benefician de estos tratamientos. A pesar del esfuerzo para determinar biomarcadores predictivos de respuesta a agentes antiPD-1, la determinación mediante IHQ de PD-L1 no discrimina de forma eficaz los pacientes que se benefician del tratamiento de los que no. Esto puede deberse en primer lugar a las distintas técnicas y anticuerpos empleados en los diferentes estudios, lo que evidencia la falta de consenso en la determinación de biomarcadores; y en segundo lugar a la asunción de que todos los tumores son igualmente antigénicos. Sin embargo, como muestra la figura 3, los resultados presentados en el estudio KEYNOTE-001 demuestran cómo la predicción de neo-antígenos en base al hábito tabáquico fundamentalmente, separa de forma más eficaz a los pacientes con mejor respuesta.

En el momento actual se encuentran en estudio múltiples fármacos dirigidos frente tanto al receptor PD-1 como a su ligando, PD-L1. Dentro de los primeros se encuentran lambrolizumab (MK-3475) y pidilizumab (CT-011), y de los segundos, MPDL3280A, BMS936559 y MEDI4736. Todos presentan resultados muy prometedores en los estudios en fases tempranas donde presentan tasas de respuesta en torno a un 8-23% y estabilizaciones prolongadas en pacientes diagnosticados de NSCLC muy pre-tratados.

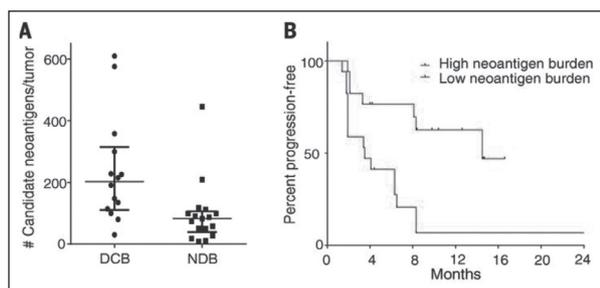


Fig. 3. Análisis de la respuesta al inhibidor anti PD-1, pembrolizumab, en función de la carga de neo-antígenos (adaptado de Rizvi et al.) (67).

El futuro de estas terapias implica mejorar su eficacia mediante combinaciones con otros fármacos para aumentar la liberación de antígenos y la inmunogenicidad del tumor mediante quimioterapia, vacunas, infusión de linfocitos T intratumorales y tratamientos frente a dianas específicas y alteraciones epigenéticas (64).

CONCLUSIÓN

En resumen, si bien las alteraciones susceptibles de tratamiento son frecuentes en Sq-CLC, la reducida uniformidad de las mismas hace que sean estrictamente necesarios los estudios con biomarcadores predictivos de actividad antitumoral para seleccionar con mayor eficacia los tratamientos más adecuados en esta variante histológica. Por otro lado, la reciente aprobación del inhibidor PD-1, nivolumab, y los esfuerzos por mejorar la actividad inmune antitumoral, aunque pudo considerarse inicialmente como un mecanismo más general frente al tumor, es eficaz en tan sólo en un 30% de los pacientes, y emplear los niveles de PD-L1 como marcador predictivo de respuesta no resuelve el problema de seleccionar tratamientos verdaderamente eficaces para cada paciente.

La medicina personalizada ha pasado de seleccionar el tratamiento en base a la histología de más de 100 tipos de tumores, a procurar tratamientos específicos para cada paciente basados en dianas del propio tumor. Sin embargo, hoy en día contamos con más de 1.000 tipos de tumores genéticamente distintos. La variabilidad de la expresión de las dianas en el propio tumor, así como los cambios de la expresión de estas dianas tras el tratamiento e incluso en el tejido metastásico, hacen imperativo el hecho de re-biopsiar el tejido tumoral, analizar los biomarcadores de los que disponemos en la actualidad y mantener el optimismo en el desarrollo de nuevas terapias frente no sólo al Sq-CLC sino frente en la totalidad de los tumores diagnosticados en los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Esther Holgado Martín
Unidad de Oncología Torácica y Neurooncología
Centro Integral Oncológico Clara Campal
C/ Oña, 10
28050 Madrid
e-mail: eholgado@hmhospitales.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2015;65:5-29.
2. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: Emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. The Lancet Oncology 2012;13:e418-426.

3. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003;27:978-84.
4. Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, Zakowski MF, Thornton RH, Riely GJ, et al. Subtyping of non-small cell lung carcinoma: A comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol* 2011;6:1849-56.
5. J.A. Bishop, J. Teruya-Feldstein, W.H. Westra, G. Pelosi, W.D. Travis, N. Rekhtman, p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma, *Mod Pathol*, 25 (2012) 405-415.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Eastern Cooperative Oncology, Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:92-8.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:2542-50.
8. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(2008):3543-51.
10. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
11. Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John WJ, Scagliotti GV. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2(Supl. 4).
12. Okabe T, Kubota K, Tamura T, Yamamoto M, Nakagawa K, Adachi S, et al. Prognostic factors affecting survival on pretreated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) – Subgroup analysis in a randomized Ph II study of pemetrexed 500 mg/m² and 1000 mg/m². *European Journal of Cancer Supplements* 2007;5:376.
13. Takezawa K, Okamoto I, Okamoto W, Takeda M, Sakai K, Tsukioka S, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1594-601.
14. Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: A pooled analysis of published reports. *Cancer Sci* 2011;102:1032-7.
15. Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, Lockwood WW, Sato M, Okumura N, et al. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res* 2008;68:6913-21.
16. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Bryant D, Hung J, Minna JD, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene* 1999;18:643-50.
17. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Mele G, Milchgrub S, Girard L, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res* 2000;60:1949-60.
18. Raponi M, Zhang Y, Yu J, Chen G, Lee G, Taylor JM, et al. Gene expression signatures for predicting prognosis of squamous cell and adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res* 2006;66:7466-72.
19. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, Gilks CB, Naoki K, Bhattacharjee A, et al. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol* 2006;24:5079-90.
20. Massion PP, Taflan PM, Jamshedur Rahman SM, Yildiz P, Shyr Y, Edgerton ME, et al. Significance of p63 amplification and overexpression in lung cancer development and prognosis. *Cancer Res* 2003;63:7113-21.
21. Wilbertz T, Wagner P, Petersen K, Stiedl AC, Scheble VJ, Maier S, et al. SOX2 gene amplification and protein overexpression are associated with better outcome in squamous cell lung cancer. *Mod Pathol* 2011;24:944-53.
22. Lu Y, Futtner C, Rock JR, Xu X, Whitworth W, Hogan BL, et al. Evidence that SOX2 overexpression is oncogenic in the lung. *PLoS One* 2010;5:e11022.
23. Solis LM, Behrens C, Dong W, Suraokar M, Ozburn NC, Moran CA, et al. Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features. *Clin Cancer Res* 2010;16:3743-53.
24. Cancer Genome Atlas. Research Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012;489:519-25.
25. Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, Busund LT, Bremnes RM. Prognostic impact of fibroblast growth factor 2 in non-small cell lung cancer: Coexpression with VEGFR-3 and PDGF-B predicts poor survival. *J Thorac Oncol* 2009;4:578-85.
26. Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, Mermel C, Cho J, Sharifnia T, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2011;6:e20351.
27. Paik PK, Shen R, Ferry D, Soria JC, Mathewson A, Kilgour E, et al. A phase 1b open-label multicenter study of AZD4547 in patients with advanced squamous cell lung cancers: Preliminary antitumor activity and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2014;32.
28. Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara PN, Jr, Hirsch FR. Squamous cell lung cancer: From tumor genomics to cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2015;21:2236-43.
29. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al.; LU-LS Group Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:143-55.
30. Kawano O, Sasaki H, Endo K, Suzuki E, Haneda H, Yukiue H, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006;54:209-15.
31. Do H, Solomon B, Mitchell PL, Fox SB, Dobrovic A. Detection of the transforming AKT1 mutation E17K in non-small cell lung cancer by high resolution melting. *BMC Res Notes* 1 2008:14.
32. Malanga D, Scrima M, De Marco C, Fabiani F, De Rosa N, De Gisi S, et al. Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung. *Cell Cycle* 2008;7:665-9.
33. Jin G, Kim MJ, Jeon HS, Choi JE, Kim DS, Lee EB, et al. PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2010;69:279-83.
34. Valiathan RR, Marco M, Leitinger B, Kleer CG, Fridman R. Discoidin domain receptor tyrosine kinases: new players in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:295-321.
35. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, Xu C, Dutt A, Zhou W, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov* 2011;1:78-89.
36. Pitini V, Arrigo C, Di Mirto C, Mondello P, Altavilla G. Response to dasatinib in a patient with SQCC of the lung harboring a discoid-receptor-2 and synchronous chronic myelogenous leukemia. *Lung Cancer* 2013;82:171-2.
37. Hainsworth JD, Fang L, Huang JÉ, Karlin D, Russell K, Faoro L, et al. BRIDGE: An open-label phase II trial evaluating the safety of bevacizumab + carboplatin/paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced, previously untreated, squamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:109-14.
38. Wozniak AJ, Moon J, Thomas TR, Kelly K, Mack PC, Gaspar LE, et al. SWOG S0533: A pilot trial of cisplatin (C)/etoposide (E)/radiotherapy (RT) followed by consolidation docetaxel (D) and bevacizumab (B) (NSC-704865) in three cohorts of patients

- (pts) with inoperable locally advanced stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30:Abstr 7018.
39. Socinski MA, Stinchcombe TE, Moore DT, Gettinger SN, Decker RH, Petty WJ, et al. Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined-modality treatment of stage III non-small-cell lung cancer: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3953-9.
 40. Scagliotti GV, Vynnychenko I, Park K, Ichinose Y, Kubota K, Blackhall F, et al. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1. *J Clin Oncol* 2012;30:2829-36.
 41. Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, Reck M, Pereira JR, Thomas M, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1835-42.
 42. Lara PN, Jr., Douillard JY, Nakagawa K, von Pawel J, McKeage MJ, Albert I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vandimezan (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2965-71.
 43. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, Strausz J, Makhson A, Reck M, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2070-8.
 44. Ji H, Zhao X, Yuza Y, Shimamura T, Li D, Protopopov A, et al. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:7817-22.
 45. Sasaki H, Kawano O, Endo K, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. EGFRvIII mutation in lung cancer correlates with increased EGFR copy number. *Oncol Rep* 2007;17:319-23.
 46. Lee Y, Shim HS, Park MS, Kim JH, Ha SJ, Kim SH, et al. High EGFR gene copy number and skin rash as predictive markers for EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced squamous cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:1760-8.
 47. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5034-42.
 48. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:133-44.
 49. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al.; FS Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
 50. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010;28:911-7.
 51. Pujol JL, Pirker R, Lynch TJ, Butts CA, Rosell R, Shepherd FA, et al. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials of chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;83:211-8.
 52. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al.; S investigators. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:763-74.
 53. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syringos KN, Lee KH, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 8002.
 54. Hiraki A, Kaneshige T, Kiura K, Ueoka H, Yamane H, Tanaka M, et al. Loss of HLA haplotype in lung cancer cell lines: Implications for immunosurveillance of altered HLA class I/II phenotypes in lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:933-6.
 55. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
 56. Brown SD, Warren RL, Gibb EA, Martin SD, Spinelli JJ, Nelson BH, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Res* 2014;24:743-50.
 57. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
 58. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2046-54.
 59. Boland JM, Kwon ED, Harrington SM, Wampfler JA, Tang H, Yang P, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer* 2013;14:157-63.
 60. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al.; K- Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:2018-28.
 61. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and long-term safety of nivolumab (Anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-12.
 62. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): A phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:257-65.
 63. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Podubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015;373:123-35.
 64. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69-74.
 65. Kim CH. Druggable targets of squamous cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;75:231-5.
 66. Hall PE, Spicer J, Popat S. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol* 2015;11:2175-91.
 67. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8.
 68. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: Correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003;21:3798-807.
 69. Gately K, Forde L, Cuffe S, Cummins R, Kay EW, Feuerhake F, et al. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:58-66.
 70. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:339-46.
 71. Yi ES, Harclerode D, Gondo M, Stephenson M, Brown RW, Younes M, et al. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10:142-8.
 72. Jaiswal BS, Kljavin NM, Stawiski EW, Chan E, Parikh C, Durinck S, et al. Oncogenic ERBB3 mutations in human cancers. *Cancer Cell* 2013;23:603-17.
 73. Kan Z, Jaiswal BS, Stinson J, Janakiraman V, Bhatt D, Stern HM, et al. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature* 2010;466:869-73.
 74. Soung YH, Lee JW, Kim SY, Wang YP, Jo KH, Moon SW, et al. Somatic mutations of the ERBB4 kinase domain in human cancers. *Int J Cancer* 2006;118:1426-9.

Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo? Perspectivas futuras

M. GRANJA ORTEGA, C. AGUADO DE LA ROSA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El carcinoma microcítico de pulmón (CPCP) es una variante agresiva de cáncer de pulmón que está asociada de forma directa con el consumo de tabaco, presentándose en la mayoría de las ocasiones como una enfermedad diseminada al diagnóstico. A pesar de un alto porcentaje de tasas de respuesta iniciales, las recaídas son tempranas y el pronóstico de estos pacientes continúa siendo pobre.

En estadios limitados, la combinación de tratamiento quimioterápico sistémico basado en doblete con platino-etopósido y radioterapia torácica hiperfraccionada seguida de radioterapia holocraneal profiláctica ha supuesto un aumento en la supervivencia global de estos pacientes.

Por el contrario, en estadios avanzados los avances han sido menores. A pesar de la respuesta inicial con dobletes de platino, el pronóstico a la recurrencia sigue siendo desfavorable, con un modesto beneficio en supervivencia con fármacos como topotecán. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios con nuevas terapias dirigidas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón microcítico. Sensible. Refractario. Diseminado. Radioterapia. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma microcítico de pulmón (CPCP) forma parte de un amplio espectro de tumores neuroendocrinos de pulmón que incluyen desde el tumor carcinoide de bajo grado hasta las variantes más indiferenciadas como el tumor neuroendocrino de célula grande de alto grado o el carcinoma microcítico de pulmón (1). Este último, corresponde aproximadamente a un 15% de los tumores de pulmón y se caracteriza por su alto índice proliferativo y el rápido desarrollo de metástasis.

ABSTRACT

Small cell lung cancer in an aggressive lung tumour with patients often presenting extensive disease at the time of diagnosis and it is strongly associated with cigarette smoking. Despite high initial response rates, most patients relapse and prognosis remains poor.

Patients with limited stage disease benefit from concurrent thoracic radiotherapy and systemic chemotherapy with platinum doublet plus etoposide and prophylactic cranial irradiation.

Although various chemotherapeutic agents have been evaluated for progressive SCLC, topotecan remains the only FDA approved-therapy for recurrent disease.

KEY WORDS: *Small cell lung cancer. Sensitive. Refractory. Diseminated. Radiotherapy. Treatment.*

El CPCP está asociado con el hábito tabáquico, estimándose que aproximadamente el 90% de los pacientes que desarrollan CPCP son fumadores o exfumadores de larga evolución y el riesgo de desarrollar esta variante de cáncer de pulmón aumenta en función de la cantidad consumida (2,3).

A diferencia de tumores de pulmón no de célula pequeña (CPNCP) los casos esporádicos descritos en población no fumadora no se han visto relacionados con mutaciones somáticas específicas (4).

Histológicamente, se define como un tumor maligno de estirpe epitelial caracterizado por células de pequeño

tamaño con escaso citoplasma, bordes celulares mal definidos y ausencia de nucléolos y hasta en un 10% de casos podremos encontrarnos componente de célula grande (1). A pesar de las diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas con otros tumores de estirpe neuroendocrina, el CPCP comparte con ellos, la expresión de marcadores de diferenciación neuroendocrina como enolasa neuronal específica, L-DOPA, descarboxilasa o péptido liberador de gastrina (5).

En los últimos años, se han identificado diversas características moleculares y genéticas de estos tipos de tumores como la activación de protooncogenes, o la pérdida o inactivación de genes supresores de tumores. Cabe destacar por su frecuencia, la delección de 3p(14-23) del gen FHIT, mutaciones del gen MAD1L1, así como mutaciones de RB1 y TP53 (hasta en el 75-100% de casos). Estas mutaciones disminuyen la actividad proapoptótica durante la tumorigénesis, confiriendo el carácter agresivo a este tumor (6,7). Otras alteraciones moleculares descritas son: sobreexpresión del gen cKIT, la amplificación del oncogén MYC o pérdida de PTEN.

Las manifestaciones clínicas del CPCP pueden ser muy variadas dada su velocidad de crecimiento y la tendencia a metastatizar de forma temprana (la mayoría debutarán con metástasis, más frecuentemente en hueso, hígado, glándulas adrenales y cerebro). Los síntomas varían desde síntomas respiratorios (tos, disnea), constitucionales (astenia, anorexia, pérdida de peso) como consecuencia de la enfermedad diseminada, o alteraciones bioquímicas y/o clínicas secundarias a síndromes paraneoplásicos. No es infrecuente la hemoptisis o el síndrome de vena cava debido a grandes masas mediastínicas con compromiso bronquial o de grandes vasos (8).

Los síndromes paraneoplásicos asociados a CPCP más frecuentes son el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), el síndrome de Cushing, y los síndromes neurológicos incluyendo desde neuropatías sensitivas, sensitivo-motoras hasta encefalomiелitis (8,9).

Entre los factores pronósticos más importantes se encuentran la edad, el *performance status* (PS), niveles de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, cerebrales o infiltración de médula ósea al diagnóstico y el intervalo libre de enfermedad (ILE) tras una terapia sistémica inicial (10-12).

ESTADIFICACIÓN

Históricamente, el sistema de estadificación más empleado para el CPCP fue la clasificación propuesta por la International Association for the Study of Lung Cancer, que dividía a estos tumores en dos categorías: los pacientes con *enfermedad limitada*, que eran aquellos con enfermedad limitada a un hemitórax y afectación ganglionar que podían incluirse dentro del mismo campo de radioterapia, y los *estadios diseminados*, que eran aque-

llos que por el contrario, presentaban una enfermedad no incluíble dentro de un solo campo de radioterapia (12).

Actualmente, se acepta la clasificación TNM tanto para CPCP como para CPNCP. En una combinación de ambas, se define el estadio limitado como aquellos estadios I a III (Tx, Nx, M0). En la última actualización de las guías NCCN del 2015, se excluyen aquellos tumores T3-4 por múltiples nódulos pulmonares o con un tamaño tumoral demasiado grande para ser abarcado por un único campo de radioterapia. Estos últimos junto con el estadio IV (Tx, Nx, M1a/b) pertenecen al llamado estadio diseminado (13,14).

TRATAMIENTO

Los pacientes con CPCP tienen una mediana de supervivencia de 2 a 4 meses sin tratamiento. El CPCP es un tumor altamente sensible a quimioterapia alcanzando tasas de respuestas objetivas iniciales del 60-80%. Mientras que el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad limitada es la combinación de quimioterapia + radioterapia, en la enfermedad diseminada, el tratamiento sistémico ha demostrado aumentar la supervivencia global y un mejor control sintomático.

ESTADIOS LOCALIZADOS

Cirugía

En la década de los 70, los resultados obtenidos con la introducción del tratamiento quimioterápico en CPCP, llevaron al abandono de la opción quirúrgica en esta histología (33).

Varios ensayos fase III en los que los pacientes fueron randomizados a tratamiento quirúrgico +/- radioterapia torácica no demostraron superioridad con la cirugía. En cambio, estudios retrospectivos recientes han demostrado beneficio del tratamiento quirúrgico en estadios I/II con medianas de supervivencia global de 47 meses en pacientes con estadios Ia-IIb tratados con cirugía seguido de tratamiento quimioterápico adyuvante +/- radioterapia torácica. Sin embargo, el único estudio randomizado que exploró el papel de la cirugía en pacientes con CPCP tratados inicialmente con quimiorradioterapia no demostró beneficio clínico al añadir tratamiento quirúrgico (35-37).

En la práctica clínica habitual, se considera la opción quirúrgica en aquellos pacientes con estadios clínicos I (T1-2 N0) previa estadificación mediastínica bien mediante mediastinoscopia o EBUS/EUS. En cuanto a la técnica quirúrgica es preferible la lobectomía a la segmentectomía o la resección en cuña, seguido de tratamiento quimioterápico adyuvante si no existen metástasis ganglionares. En caso de confirmarse la afectación

ganglionar, el tratamiento quimiorradioterápico es de elección. En todos estos pacientes debe considerarse la RHP, una vez finalizado el tratamiento adyuvante (13).

Radioterapia torácica

La adición de radioterapia torácica al tratamiento quimioterápico ha mejorado los resultados de supervivencia en pacientes con enfermedad limitada. Dos meta-análisis han demostrado que la adición de RT torácica reduce las recaídas locales y produce un discreto aumento, aunque estadísticamente significativo en SG (tasas de repuesta 80%, mediana de supervivencia de 17 meses) (28,29).

Un estudio fase III del JCOG demostró que la quimiorradioterapia con esquema de cisplatino-etopósido (CE) concomitante era superior al tratamiento secuencial (30). Además, el inicio temprano del tratamiento RT (entre el primer o segundo ciclo de quimioterapia) ha demostrado ser la estrategia más eficaz dentro de los esquemas de concomitancia (32). Según las recomendaciones de las guías clínicas actuales, pacientes con estadios limitados y un PS 0-1 deberían ser tratados con CE durante 4-6 ciclos, junto con RT hiperfraccionada concomitante (dosis de 45 Gy) debiendo iniciarse durante el primer o segundo ciclo de quimioterapia (13).

ESTADIOS DISEMINADOS

Quimioterapia

Desde los años 70, el régimen estándar incluía la combinación de tres fármacos: ciclofosfamida, vincristina más antraciclina (doxorubina o epirubicina) (CAV/CEV). Posteriormente, distintos estudios randomizados demostraron que el esquema CE mostraba una eficacia similar a CAV o CEV, con un perfil de toxicidad más favorable (15,16).

Así pues, el esquema estándar en primera línea consiste en la combinación de platino (carboplatino o cisplatino) con etopósido. Las dosis recomendadas de etopósido son 80-120 mg/m²/día durante 3 días y cisplatino 60-80 mg/m² i.v. día 1 en ciclos de 21 días (13).

Carboplatino ha demostrado una eficacia similar a cisplatino. En un meta-análisis incluyendo 4 ensayos clínicos randomizados con un total de 663 pacientes, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre cisplatino y carboplatino en cuanto a tasas de respuestas objetivas (67% vs. 66%), supervivencia libre de progresión (SLP) (5,5 vs. 5,3 meses) o supervivencia global (SG) (9,6 vs. 9,4 meses) (20). A pesar de ello, en la práctica clínica habitual, el uso de carboplatino se suele limitar a población no subsidiaria de recibir tratamiento con cisplatino (pacientes ancianos, con comorbilidades o con bajo PS) (17-19).

Otras combinaciones con topotecán o pemetrexed han sido evaluadas en primera línea sin conseguir demostrar superioridad frente a la combinación de platino-etopósido (21-23). Un estudio del grupo japonés evaluó la combinación de cisplatino con irinotecán (CI), demostrando un aumento SG (12,8 vs. 9,4 meses) y en tasa de respuestas objetivas respecto a CE (24). Sin embargo, dos estudios posteriores no consiguieron reproducir la superioridad de este esquema en SG, SLP ni tasa de respuesta (25,26). Los resultados de un meta-análisis analizando la población incluida en estos estudios, sugieren una discreta mejoría en SLP y SG de CI respecto a CE; sin embargo el perfil de efectos secundarios de la combinación con irinotecán es mayor que en el grupo de CE (27).

Radioterapia holocraneal profiláctica (RHP)

La proporción de recidivas clínicas en el sistema nervioso central (SNC) es superior al 50%, aun incluyendo a aquellos pacientes que logran respuestas completas con tratamiento sistémico.

Actualmente, la RHP es de elección tras una primera línea de tratamiento quimioterápico en pacientes con estadios limitados y en aquellos con enfermedad diseminada que alcanzan una respuesta completa o parcial, logrando una disminución de la incidencia de aparición de metástasis cerebrales y un aumento de SG en ambos grupos.

La dosis recomendada es de 25 Gy administrada en fracciones de 2,5 Gy durante 10 días. Dosis superiores no han demostrado aumento en SG, y sí un aumento de efectos secundarios y neurotoxicidad a largo plazo (33,34).

ENFERMEDAD RECURRENTE

A pesar de la buena respuesta de estos pacientes al tratamiento inicial, la mayoría de ellos presentarán recurrencia o progresión de la misma. El factor más importante a la hora de definir el pronóstico de estos pacientes va a ser el intervalo de tiempo comprendido entre la administración del tratamiento y la progresión. Podemos definir pacientes sensibles como aquellos que presentan un intervalo libre de enfermedad mayor de 3 meses. Pacientes resistentes aquellos cuyo intervalo libre de enfermedad es menor de 3 meses y refractarios si no responden a una terapia inicial de inducción (2).

En pacientes con ILE de más de 6 meses, la reintroducción del esquema de tratamiento inicial es la estrategia recomendada, alcanzando tasas de respuesta de hasta el 50-67% en algunos pacientes con remisiones a 8 meses de finalizar una terapia sistémica inicial (2,13,33).

Para pacientes con duración de las remisiones entre 3-6 meses, topotecán ha sido el fármaco más estudiado, siendo equivalente a CAV en términos de SG, SLP y

tasas de respuesta aunque con mejor perfil de toxicidad. La administración de topotecán vía intravenosa u oral ha mostrado resultados similares de eficacia y toxicidad (38-40).

Otros agentes en monoterapia que han demostrado eficacia en estudios fase II en pacientes con enfermedad sensible han sido amrubicina, irinotecán, etopósido, paclitaxel, docetaxel e ifosfamida, mostrando tasas de respuestas objetivas entre el 23 y el 52%. Sin embargo, muchos de ellos presentaban un perfil de efectos secundarios mayor que con topotecán (2,33,41).

Amrubicina es una antraciclina sintética que ha demostrado eficacia en CPCP recurrente incluyendo a aquellos pacientes con enfermedad refractaria. En varios ensayos fase II sobre población japonesa se objetivaron tasas de respuesta del 37-52% con una mediana de supervivencia global de 11,2 meses (42-44).

En comparación con topotecán, amrubicina ha demostrado mayor tasa de respuestas objetivas tanto en pacientes con enfermedad sensible (53% vs. 21%) como refractarios (17% vs. 0%) (43). A la vista de estos alentadores resultados, varios ensayos clínicos fase 2 y 3 se han llevado a cabo, estando pendiente de resultados definitivos en el momento actual (NCT00388960, NCT00660540).

En pacientes refractarios otros agentes quimioterápicos han demostrado actividad en monoterapia en ensayos clínicos fase II. En pacientes pretratados paclitaxel trisemanal en monoterapia alcanzó tasas de respuestas del 29% con una supervivencia media de 3 meses; por otro lado, la combinación de este fármaco con gemcitabina aumentaba la tasa de respuestas hasta un 40% (45,46).

Datos preliminares de estudios fase 2 sugieren que temozolamida puede ser útil en pacientes con CPCP refractario, especialmente en aquellos con tumores que presentan metilaciones del gen MGMT. Además, por su capacidad en atravesar la BHE, podría ser un agente más activo en pacientes con metástasis cerebrales (47,48).

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

El CPCP cuenta con determinadas barreras que hacen difícil su estudio a nivel molecular, como son la escasez de tejido tumoral (en la mayoría de las ocasiones, los estudios moleculares se realizan sobre muestras de tejido tumoral obtenidas durante cirugías de CPCP estadio I, siendo esta forma de presentación poco frecuente), la propia complejidad molecular de este tipo de tumor y el pobre conocimiento actual en cuanto a los mecanismos de resistencia en enfermedad recurrente (incluyendo alteraciones moleculares que puedan adquirirse después de un tratamiento inicial).

Datos preclínicos sugerían que los inhibidores de aurora quinasa y de poloquinasa podían ser efectivos en tumores con amplificación de *myc* (49). Un estudio fase II llevado a cabo con alisertib (inhibidor de aurora quina-

sa A) mostró una tasa de respuestas del 27% en pacientes con enfermedad refractaria (50).

Otras dianas terapéuticas emergentes en el tratamiento de estos tumores son: mutaciones en la vía PI3K/AKT/mTOR, que han mostrado sensibilidad a inhibidores duales de TORC1/2; los inhibidores de la PARP como veliparib, testados en combinación con terapia basada en platinos en primera línea o en segunda línea en combinación con temozolamida (51). Un pequeño porcentaje de pacientes con CPCP pueden presentar alteraciones en la familia de receptores FGFR (*fibroblast growth factor receptor*). En concreto, la amplificación de FGFR1 ha demostrado *in vitro* sensibilidad a los inhibidores de FGFR. A la vista de estos resultados, varios ensayos fase II se están llevando a cabo con estos fármacos, como el JNJ-42756493 (paninhibidor de FGFR) o el BIBF1120 (agente multidiana, inhibidor de FGFR, VEGFR y PDGFR) (NCT01703481, NCT01441297).

Recientemente se han publicado dos estudios que analizan la genómica del CPCP mostrando amplificaciones frecuentes de SOX2 y mutaciones en CREBBP, EP300 y MLL, genes implicados en modificaciones de histonas y que puede constituir futuras dianas terapéuticas (52).

Asimismo, la inmunoterapia parece que puede jugar un papel importante en CPCP. Los resultados iniciales de un estudio fase II de ipilimumab combinado con quimioterapia en 1.ª línea muestran un beneficio en SLP (NCT01331525). Un análisis de muestras de CPCP de un fase III de este mismo agente en combinación con quimioterapia, no mostró expresión de PD-L1 en células tumorales por técnicas inmunohistoquímicas, sin embargo el 18% de los macrófagos intratumorales tenían expresión de PD-L1 y hasta un 48% de linfocitos infiltrantes fueron PD-L1 positivos (53,54).

Otros estudios con agentes inmunoterápicos que actualmente se encuentran en fase de reclutamiento incluyen fármacos como pembrolizumab, nivolumab, o la combinación de este último con ipilimumab, la mayoría de ellos en segunda línea tras una terapia inicial basada en platino (NCT02481830, NCT02538666, NCT02402920, NCT02359019, NCT01450761, NCT02046733).

CONCLUSIÓN

El CPCP continúa siendo un tumor de pobre pronóstico y con escasos avances significativos en los últimos años. La supervivencia de los pacientes con estadios limitados ha mejorado tras la integración de la radioterapia torácica a dosis hiperfraccionadas durante la administración de quimioterapia sistémica. La RHP ha jugado un papel importante en el aumento de supervivencia tanto en enfermedad limitada como en estadios avanzados.

En cuanto a las terapias sistémicas, en primera línea continúa siendo de elección la combinación de platino-etopósido sin otro tratamiento que haya logrado

demostrar superioridad desde hace 30 años. En segunda línea, cabe destacar la importancia de topotecán tanto en formulación oral como intravenosa, en pacientes con remisiones sensibles entre 3-6 meses. Asimismo, la amrubicina (antraciclina aprobada en Japón en segunda línea de CPCP) ha demostrado beneficio en tasas de respuesta y SG tanto en población sensible como en refractaria.

Con el avance de la biología molecular, el desarrollo de las terapias dianas y la inmunoterapia, se ha abierto un nuevo campo terapéutico para este tipo de tumores que parece arrojar resultados prometedores

CORRESPONDENCIA:

Mónica Granja Ortega
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: monica.granja.ortega@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC, editors. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Vol. 10. Lyon: IARC press; 2004.
- Van Meerbeek JP, Fennell DA, De Ruysscher D. Small cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1741-55.
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male, female differences diminishing and adenocarcinoma rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-99
- Ruding CM, Avila-Tang E, Harris CC, et al. Lung cancer in never smokers: Molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009;15:5646-61.
- Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-14.
- Coe BP, Lee EH, Chi B et al. Gain of a region on 7p22.3 containing MAD1L1, is the most frequent event in small-cell lung cancer cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:11-9.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985;56:2107-11.
- Sheperd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:21-7.
- Paesmans MN, Lafitte JJ, Lecomte JN, et al. Validation and comparison of published prognostic classification for small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (suppl 1): s104 (abstr 2650)
- Paesmans MN, Sculier JP, Lecomte JN, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow up of 5 years. *Cancer* 2000;89:523-33.
- Stahel R, Ginsberg R, Havermann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: A consensus report. *Lung cancer* 1989;5:119-26.
- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-small cell lung cancer, Version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:515-24.
- Sheperd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: Proposals of regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis, classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.
- Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-61.
- Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
- Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris et al. Carboplatin (CBD-CA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1574-8.
- Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-7.
- Okamoto H, Watanabe K, Kunikane, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-9.
- Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-8.
- Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2044-51.
- Heigener DF, Freitag L, Eschbach C, et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (P) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomized phase III trial (abstract 7513). *J Clin Oncol* 2008;26(15S):400s.
- Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PC) versus etoposide plus carboplatin (EC) in chemonaive patients (pts) with extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Interim results (abstract NSA). *J Clin Oncol* 2008;26.
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
- Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
- Natale RB, Lara PN, Chansky K, et al. S0124: A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC) (abstract 7512). *J Clin Oncol* 2008;26(15S):400s.
- Lara PN, Redman M, Lenz HJ, et al. Cisplatin (Cis)/etoposide (VP16) compared to cis/irinotecan (CPT11) in extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC): Pharmacogenomic (PG) and comparative toxicity analysis of JCOG 9511 and SWOG 0124 (abstract 7524). *J Clin Oncol* 2007;25(18S):390s.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-5.

30. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-60.
31. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: A prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1632-41.
32. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11(2):336-44.
33. Hann CL, Rudin CM. Management of small-cell lung cancer: Incremental changes but hope for the future. *Oncology (Williston Park)*. 2008 Nov 30;22(13):1486-92.
34. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
35. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106:320S-323S.
36. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:64-72.
37. Bischof M, Debus J, Herfarth K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183:679-84.
38. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
39. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1743-9.
40. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
41. Faylona EA, Loehrer PJ, Ansari R, et al. Phase II study of daily oral etoposide plus ifosfamide plus cisplatin for previously treated recurrent small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1209-14.
42. Hasegawa Y, Takeda K, Kashii T, et al. Clinical experiences of amrubicin hydrochloride (Calsed) monotherapy in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 2005;45:811-15.
43. Jotte RM, Conkling PR, Reynolds CP, et al. A randomized phase II trial of amrubicin (AMR) vs. topotecan as second-line treatment in extensive-disease small-cell lung cancer (SCLC) sensitive to platinum-based first-line chemotherapy (abstract 8040). *J Clin Oncol* 2008;26(15S):433s.
44. Ettinger DS, Jotte RM, Gupta V, et al. A phase II trial of single-agent amrubicin (AMR) in patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) that is refractory or progressive within days of completion of first-line platinum-based chemotherapy (abstract 8041). *J Clin Oncol* 2008;26(15S):434s.
45. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347-51.
46. Dómine M, Larriba JLG, Morales S, et al. Gemcitabine and paclitaxel as second line treatment in small cell lung cancer (SCLC). A multicentric phase II study (abstract 1263). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20.
47. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012;18(4):1138-45.
48. Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer* 2014;86(2):237-40.
49. Sos ML, Dietlein F, Peifer M, et al. A framework for identification of actionable cancer genome dependencies in small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:17034-9.
50. Melichar B, Adenis A, Lockhart AC, et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: A five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):395-405.
51. Owonikoko TK, Zhang G, Deng X, et al. Poly (ADP) ribose polymerase enzyme inhibitor, veliparib, potentiates chemotherapy and radiation in vitro and in vivo in small cell lung cancer. *Cancer Med* 2014;3:1579-94.
52. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44:1111-6.
53. Graus F, Reck M, Bondarenko I, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013;24:75-83.
54. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretic L, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer* 2015;51:421-6.

Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP/SLCG)

M. PROVENCIO¹, B. MASSUTÍ², M. FERNÁNDEZ³

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. Presidente GECP. ²Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. Secretario GECP. ³Grupo Español de Cáncer de Pulmón

RESUMEN

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) fue el primer grupo de investigación formado por oncólogos que creado en España con el objetivo de *avanzar en los resultados del tratamiento del cáncer de pulmón*. Desde sus inicios, el GECP ha centrado todos sus esfuerzos en promocionar y potenciar la investigación traslacional, permitiendo así una rápida incorporación de los avances en el tratamiento de la enfermedad y en la práctica clínica diaria.

El GECP está formado por una amplia variedad de especialistas relacionados con el cáncer de pulmón. Cuenta con una red de más de 150 hospitales en España que realizan sus investigaciones de manera coordinada. Actualmente es uno de los principales grupos de investigación de Europa.

PALABRAS CLAVE: GECP. Cáncer pulmón. Grupo cooperativo. Investigación traslacional.

INTRODUCCIÓN

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), fundado en 1991, fue el primer grupo de investigación formado por oncólogos que se creó en España con el objetivo de *avanzar en los resultados del tratamiento del cáncer de pulmón*. Cuatro años después, el 18 de julio de 1995, El Grupo Español de Cáncer de Pulmón se constituye formalmente en Madrid como una asociación. Desde su creación, el GECP ha centrado todos sus esfuerzos en promocionar y potenciar la investigación traslacional, permitiendo así una rápida incorporación de los avances en el tratamiento de la enfermedad y en la práctica clínica diaria.

Dado el incremento, tanto de la actividad científica del grupo como del número de centros e investigadores

ABSTRACT

The Spanish Lung Cancer Group (SLCG) was the first research group made up of oncologists created in Spain with the aim of making advances in the treatment results of lung cancer. Since its foundation, the SLCG is focused in promoting and fostering translational research, thus enabling to rapidly incorporate the advances into the treatment of the disease and into daily clinical practice.

The SLCG consists of a wide variety of specialists associated with lung cancer. It has a network of more than 140 hospitals spread throughout Spanish territory that conduct their research in a coordinated manner.

The GECP has become one of the main research groups in Europe.

KEY WORDS: SLCG. Lung cancer. Cooperative group. Translational research.

vinculados a la misma, en 2001 se decide abrir en Barcelona la sede propia del Grupo, con personal propio que gestione las actividades del GECP.

En la actualidad, con una historia compartida de 24 años de actividad e ilusiones, el GECP se ha convertido en uno de los principales grupos de investigación de Europa, con multitud de estudios realizados, más de 100 publicaciones de relevancia internacional y más de 15.000 pacientes incluidos en sus investigaciones. El Grupo está formado por una amplia variedad de especialistas relacionados con el cáncer de pulmón (oncólogos, cirujanos torácicos, radioterapeutas, investigadores básicos) de toda España y es un referente en el hallazgo e investigación de nuevas mutaciones moleculares para el desarrollo de terapias personalizadas contra el cáncer de pulmón.

El GECP es un grupo independiente, sin ánimo de lucro. Cuenta con una red de más de 150 hospitales repartidos por todo el territorio español que realizan sus investigaciones de manera coordinada.

Desde su creación, la misión del GECP ha sido:

- Favorecer el trabajo multidisciplinar y la coordinación entre diferentes centros y especialistas para:
 - La comunicación e integración de la investigación básica y clínica.
 - La colaboración con otros grupos cooperativos en estudios multinacionales.
 - Incrementar los estándares de calidad en la práctica clínica.
 - Aumentar el nivel asistencial a los pacientes.
- Posibilitar el desarrollo de protocolos y nuevas líneas de investigación.
- Facilitar el acceso temprano a nuevos tratamientos y fármacos.
- Potenciar la investigación traslacional.
- Crear itinerarios específicos para cada paciente y buscar, de este modo, terapias más efectivas que mejoren la calidad de vida de los enfermos y aumenten las tasas de supervivencia.

Una característica definitoria del GECP desde su inicio ha sido una estrecha colaboración en la práctica totalidad de sus proyectos con la investigación básica en el campo de la genómica y biología molecular.

Entre los más de 65 estudios puestos en marcha en el seno del GECP, figuran estudios de referencia internacional que han sido determinantes en los cambios en la práctica asistencial de los pacientes. Ensayos clínicos desarrollados por el GECP han sido tenidos en cuenta en las decisiones de las autoridades sanitarias para la aprobación de fármacos en el cáncer de pulmón.

El GECP ha publicado más de 100 artículos originales en revistas internacionales, de entre las que destacan las que se exponen en la tabla I.

GECP: DIFUSIÓN Y FORMACIÓN

El GECP ha organizado con periodicidad bianual 7 Simposios Educativos y 11 Congresos Internacionales, que este año tendrá lugar en Barcelona. Asimismo ha llevado a cabo 3 cursos de Capacitación en Cáncer de Pulmón y tiene prevista una cuarta edición para el primer trimestre de 2016.

En todas estas actividades se ha contado con la participación de especialistas nacionales e internacionales tanto europeos, americanos como asiáticos. En los congresos se han presentado resultados recientes de experiencias internacionales. También el GECP ha organizado diversas reuniones de investigación traslacional sobre un área de creciente interés como es la farmacogenómica y su potencial aplicación en clínica.

TABLA I
PUBLICACIONES DEL GECP EN REVISTAS INTERNACIONALES

<i>Revista</i>	<i>N.º de artículos</i>
<i>The New England Journal of Medicine</i>	2
<i>PLoS One</i>	2
<i>Journal Clinical Oncology</i>	9
<i>Annals of Oncology</i>	5
<i>Lung Cancer</i>	12
<i>Clinical Cancer Research</i>	8
<i>Clinical Lung Cancer</i>	6
<i>Seminar in Oncology</i>	5
<i>Lancet Oncology</i>	2

GECP. COLABORACIONES INTERNACIONALES

El GECP es considerado pionero a nivel mundial en la investigación farmacogenética del cáncer de pulmón. En la actualidad el GECP se halla entre los grupos de trabajo más activos a nivel internacional en el campo del cáncer de pulmón.

Las cooperaciones internacionales que el GECP mantiene con otros grupos de trabajo e investigación son múltiples:

- European Thoracic Oncology Platform (ETOP).
- Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC).
- Assoziation Italiana Oncologia Toracica (AIOT).
- Grupo Estudio Cancro Pulmao (GECP).
- Manchester NHS Foundation.
- Hellenic Group.
- Belgium and Luxemburg groups.
- Saudi Arabia.
- Chinese Group.
- CIO Koln (Germany).
- NVALT (Netherlands).
- CTIG (USA).
- ENCORE CLINICAL (USA).
- NCIC Canadá.
- Institute Gustave Roussy (Francia).

EL GECP Y LA SOCIEDAD

Como expertos en cáncer de pulmón, los miembros del Grupo Español en Cáncer de Pulmón están volcados en la concienciación social frente a la enfermedad, destacando entre sus líneas de trabajo:

- Informes anuales de difusión mediática sobre la situación del cáncer de pulmón en España.

- Detección y alerta de novedades y nuevas tendencias sobre la enfermedad.
- Organización y difusión de Congresos y Simposios anuales sobre cáncer de pulmón que reúnen en cada edición a más de 300 expertos nacionales e internacionales.
- Lanzamiento de campañas a favor del establecimiento de leyes más restrictivas frente al tabaco.
- Campañas de divulgación y concienciación frente al tabaco en colectivos de riesgo: "Cortos deja de fumar ya".
- Apoyo a Asociaciones de Pacientes.

El GECP en cifras:

- + 360 especialistas asociados
- + 150 hospitales miembros
- + 65 estudios realizados
- + 100 publicaciones de relevancia
- + 15.000 pacientes incluidos en investigaciones

El GECP, que en casi sus 25 años de andadura se ha constituido como un grupo de trabajo en el cáncer de pulmón de referencia a nivel mundial, tiene como objetivo principal seguir trabajando para avanzar en la superación del cáncer de pulmón a través de la investigación.

CORRESPONDENCIA:

Mariano Provencio
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
C/ Manuel de Falla, 1
28222 Majadahonda, Madrid
e-mail: mprovenciop@gmail.com

Inmunoterapia y Radioterapia:

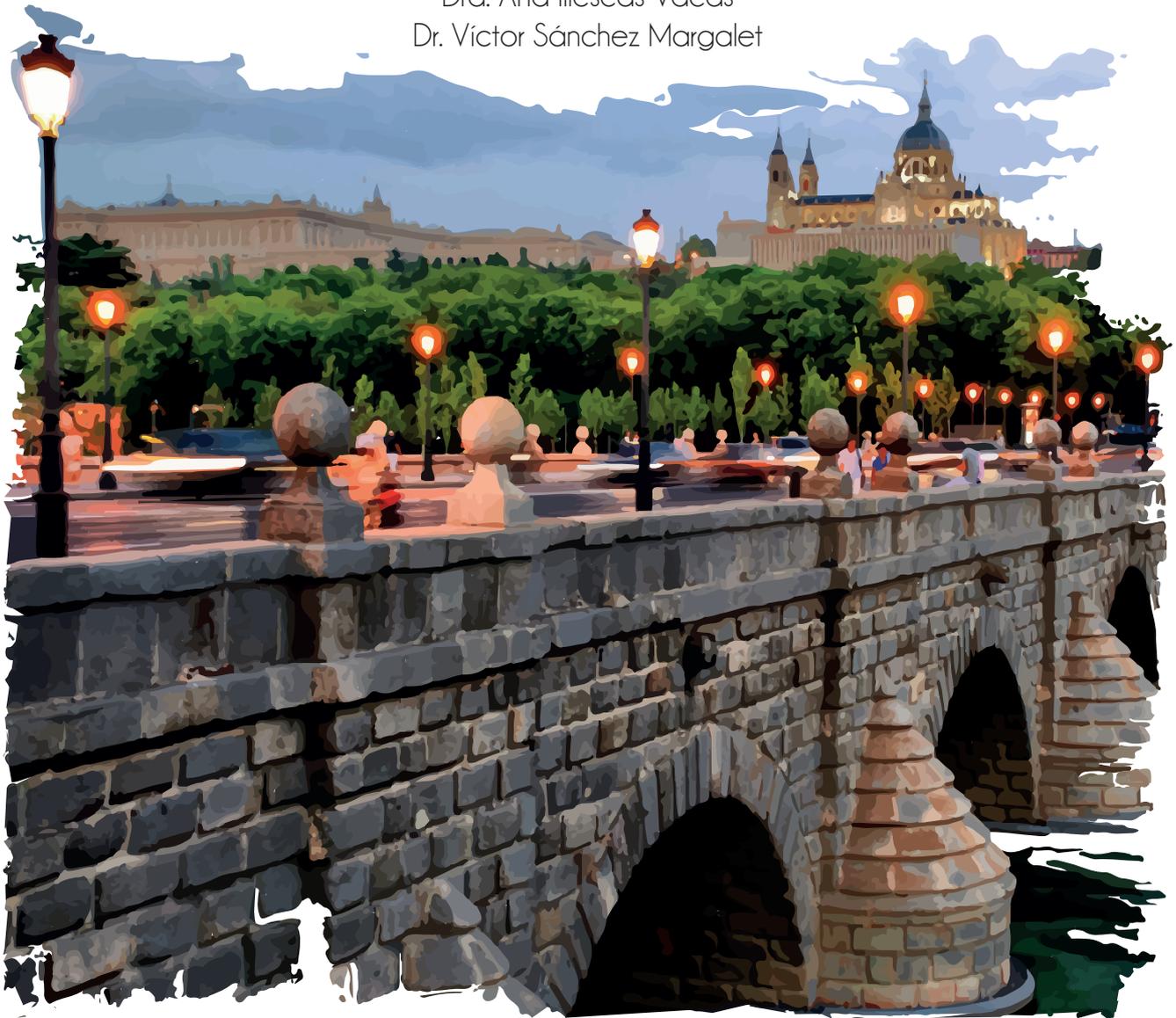
bases para una nueva estrategia terapéutica multimodal

Coordinadores Científicos

Dr. Luis de la Cruz Merino

Dra. Ana Illescas Vacas

Dr. Víctor Sánchez Margalet



M A D R I D

15 de diciembre de 2015

I Seminario educacional de GÉTICA



SEDE

Real Academia Nacional de Medicina (RANM)

Manejo Multidisciplinar del

Cáncer urológico

Expert Consensus

Coordinado por:

SOGUG - GUO - URONCOR

MADRID

25 y 26 de febrero de 2016



La Sabiduría. Símbolo de los 3 elementos

www.grupoaran.com