



ULPGC

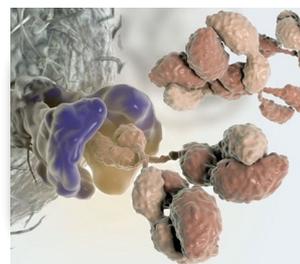
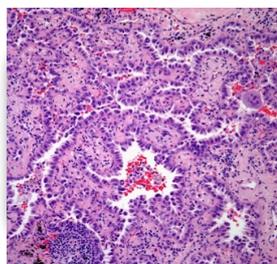
**Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria**

**Escuela de
Doctorado**



**RESULTADOS EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE
PULMÓN AVANZADO EN EL HOSPITAL
INSULAR DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
ENTRE LOS AÑOS 2009-2015**

Delvys Rodriguez Abreu



Las Palmas de Gran Canaria, Noviembre 2020

A mis hijas Paula y Alma

*Ser bueno es el único modo de ser dichoso.
Ser culto es el único modo de ser libre.*

José Martí

ÍNDICE

1	ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
2	ÍNDICE DE TABLAS.....	10
3	AGRADECIMIENTOS.....	11
4	ABREVIATURAS.....	14
5	INTRODUCCIÓN.....	17
5.1	EPIDEMIOLOGÍA.....	18
5.2	Tendencia al cambio del subtipo histológico en cáncer de pulmón.....	22
5.3	FACTORES DE RIESGO.....	25
5.3.1	Tabaco.....	25
5.3.2	Factores ambientales.....	29
5.3.3	Factores endógenos.....	33
5.4	Biología molecular.....	34
5.4.1	Descripción de las alteraciones genéticas en cáncer de pulmón... ..	35
5.5	Anatomía Patológica del CPNCP.....	38
5.5.1	Tipos histológicos.....	38
5.6	Diagnóstico.....	52
5.7	Factores pronósticos.....	62
5.7.1	Factores pronósticos dependientes del tumor (Excluidos los factores de extensión anatómica, TNM).....	64
5.7.2	Factores pronósticos dependientes del paciente.....	65
5.7.3	Factores relacionados con el ambiente.....	67
5.8	Tratamiento del CPNCP metastásico.....	68
5.8.1	Tratamiento de primera línea en CPNCP metastásico, sin mutaciones activadoras.....	69
5.8.2	Tratamiento de mantenimiento tras línea en CPNCP avanzado....	74
5.8.3	Tratamiento de enfermedad recurrente. Segunda línea en CPNCP avanzado.....	76
5.8.4	Inmunoterapia en CPNCP metastásico.....	79
5.8.5	Terapias dirigidas en pacientes con mutaciones activadoras.....	98
5.9	Cuidados Paliativos y Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas.....	130
6	JUSTIFICACIÓN.....	131
6.1	Objetivos principales.....	133
6.2	Objetivos secundarios.....	133
7	Materiales y Métodos.....	134
8	RESULTADOS.....	141
8.1	Características de los pacientes.....	142
8.2	Primera línea de tratamiento.....	144
8.3	Segunda línea de tratamiento.....	145
8.4	Tres línea o más de tratamiento.....	145
8.5	Tratamiento con inmunoterapia.....	145
8.6	Genotipificación.....	146
8.7	Supervivencia.....	147
8.7.1	Supervivencia según sexo.....	148
8.7.2	Supervivencia según edad.....	149
8.7.3	Supervivencia según ECOG.....	149
8.7.4	Supervivencia según subtipo histológico y tratamiento de QTP... ..	150

8.7.5	Supervivencia global según inclusión en ensayos clínicos en la primera línea de tratamiento.	152
8.7.6	Supervivencia global según tratamiento de mantenimiento.	152
9	DISCUSIÓN.....	154
10	CONCLUSIONES	166
11	RESUMEN/SUMMARY.....	168
12	ANEXOS	171
13	BIBLIOGRAFIA.....	182
14	ARTICULOS ASOCIADOS A ESTA TESIS	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. Leena Gandhi, Delvys Rodríguez-Abreu et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-2092 • Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Garassino M, Gadgeel S et al. <i>The Lancet. Oncology</i>, (2020), 387-397, 21(3) 	

1 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidencia de cáncer de pulmón en hombres en el año 2012.....	20
Figura 2: Incidencia de cáncer de pulmón en mujeres en el año 2012.	20
Figura 3: Sustancias carcinogénicas en el tabaco benzo(a)pireno y NKK.....	27
Figura 4: Rutas metabólicas de los carcinógenos del tabaco	28
Figura 5: Evolución molecular del cáncer de pulmón	36
Figura 6: Anatomía patológica del ADC.....	41
Figura 7: PET-TAC.....	57
Figura 8: Colley, Koch, Pasteur y von Behring.....	82
Figura 9: Primer paciente tratado con inmunoterapia	82
Figura 10: Nivolumab en CPNCP escamoso vs Docetaxel.....	87
Figura 11: Nivolumab en CPNCP no escamoso vs Docetaxel.....	88
Figura 12: Resumen anticuerpos monoclonales anti-PD1 y anti-PD-L1 en cáncer de pulmón	91
Figura 13: Familia de receptores al que pertenece EGFR.....	101
Figura 14: Esquema de la vía de señalización del EGFR.....	102
Figura 15: Exones de EGFR donde se producen las mutaciones.....	105
Figura 16: Esquema de la fusión de EML4- ALK.	119
Figura 17: Gráfica de Supervivencia global según tratamiento con inmunoterapia	146
Figura 18: Curva de supervivencia global según sexo.....	148
Figura 19: Curva de supervivencia según edad.....	150
Figura 20: Curva de supervivencia según ECOG.	150
Figura 21: Curva de supervivencia según subtipo histológico.	152
Figura 22: Curva de supervivencia según inclusión en ensayo clínico.	152
Figura 23: Curva de supervivencia según tratamiento de mantenimiento.....	153
Figura 24: Incidencias reportadas de EGFR mutado.	165

2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Oncogenes implicados en el cáncer de pulmón.....	38
Tabla 2: Genes supresores de tumores implicados en el cáncer de pulmón ...	39
Tabla 3: Clasificación de la IASLC/ ATS/ ER del ADC de pulmón(78).....	42
Tabla 4: Clínica del cáncer de pulmón: frecuencia de signos y síntomas.	45
Tabla 5: Metástasis más frecuentes en el cáncer de pulmón.	48
Tabla 6: Opciones de abordar la estadificación del mediastino.	59
Tabla 7: Supervivencia global según la clasificación clínica y la patológica. ...	64
Tabla 8: Equivalencias de escalas del estado funcional.	67
Tabla 9: Estudios en fase III con bevacizumab.....	71
Tabla 10: Resumen de resultados de Inmunoterapia con anti-PD1 y anti-PD-L1 en cáncer de pulmón	92
Tabla 11: Vacunas terapéuticas.....	94
Tabla 12: Respuesta y tiempo de progresión con TKI.	105
Tabla 13: Estudios de TKIs en primera línea vs quimioterapia en cáncer de pulmón no escamoso EGFR mutado.	115
Tabla 14: Características generales.....	144
Tabla 15: Tratamientos recibidos.....	145
Tabla 16: Respuesta al tratamiento según subtipos histológicos.....	145
Tabla 17: Mutación de EGFR según subtipos histológicos y sexo.....	147
Tabla 18: Mutaciones ALK y ROS-1	148
Tabla 19: Mutaciones de BRAF.	148
Tabla 20: Supervivencia según esquema de QMT en CP No escamoso.....	151
Tabla 21: Supervivencia según esquema de QMT en CP Escamoso.....	151
Tabla 22: Resumen de supervivencia estratificado en años y significación estadística según las variables estudiadas.	153

3 AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por apoyarme siempre y sufrir mis ausencias, en esta profesión donde dedico con placer gran parte de mi tiempo y vida.

A mi esposa, por su ayuda, comprensión, y su insistencia en que realizara esta tesis.

A mi equipo de ensayos clínicos: Fátima Guillen y Elia García, sin cuya dedicación y absoluta fidelidad jamás hubiera podido terminar este proyecto. Han sido el verdadero motor de esta tesis, trabajando día a día a mi lado y el de todos mis pacientes. Sumo a este equipo a María Cándida Déniz, Sara Suárez Guerra, dos personas muy valiosas incorporadas recientemente pero que ya forman parte de nuestro trabajo diario y cuya ayuda fue fundamental.

A la Dra. Elisa González, Endocrinóloga del Hospital Negrin, por todo su tiempo dedicado a este proyecto, por la pasión que trasmite en su trabajo y por su linda amistad.

Siempre se dice lo mismo, pero es real que durante el desarrollo de esta tesis han sido muchas las personas que, de una manera u otra, me han ayudado. Espero no omitir a ninguno. Todos me han aportado algo a este proyecto, mis más sinceros agradecimientos y quedo en eterna gratitud:

Al Profesor Dr. Manuel Sosa Henríquez, director de ésta tesis doctoral y de infinita sabiduría y paciencia.

Al Profesor Dr. Mariano Provencio Pulla, Oncólogo Médico, codirector de esta Tesis, del que siempre he tenido ayuda y ha guiado mi carrera como oncólogo en España.

A mis amigos de siempre el Dr. Elias Gracia y la Lic. Yaima Galán por su inestimable ayuda y su trabajo en el análisis estadístico de esta tesis.

La Dra. Julia Cruz Mojarrieta, Patóloga del IVO y madre adoptiva, por su cariño siempre y por enseñarme a ponerle miocardio a cualquier cosa en la vida.

A Elizabeth Flórez Vázquez, entrañable amiga, que ha movido cielo y tierra para poder entregar y realizar esta tesis.

La Dra. Loli del registro poblacional de cáncer de Canarias por facilitarme siempre los datos disponibles.

A todos y cada uno de mis amigos por el apoyo, comprensión y sobre todo por vuestro cariño.

A los pacientes y sus familiares que son los verdaderos protagonistas de éste estudio. Por y para ellos hemos realizado este trabajo.

4 ABREVIATURAS

CP	Cáncer de Pulmón
CPNCP	Carcinoma de pulmón no células pequeñas
TAC	Tomografía axial computarizada
PET	Tomografía con emisión de positrones
ADC	Adenocarcinoma
ADN	Ácido desoxirribonucleico
NNK	Nitrosamina 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona
CYP1A1	Aril-hidrocarburo-hidroxilasa
P450	Citocromo P450
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
bFGF	Factor básico de crecimiento fibroblástico
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
MYC	Gen Myc protooncogen
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidermico
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CMET	Gen Cmet
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APC	Gen Adenomatous polyposis coli
ATM	Gen ataxia telangiectasia mutated
RB	Gen del retinoblastoma
FGFR1	Receptor del factor de crecimiento de fibroblasto 1
MET	Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos
PTEN	Gen Phosphatase and tensin homolog
OMS	Organización Mundial de la Salud

SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SG	Supervivencia global
EE	Enfermedad Estable
RP	Respuesta Parcial
RC	Respuesta Completa
TR	Tasa de respuesta
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
EBUS	Ecografía Endobronquial
FISH	Fluorescence in situ Hybridization
IHQ	Inmunohistoquímica
TKI	Inhibidores de la Tirosina Quinasa
SLP	Supervivencia libre de progresión
RECIS	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SIAD	Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética
TNM	Tumor---Nódulos---Metástasis
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
GSTM1	glutathione S-transferase mu 1
LRP1B	Receptor relacionado a la lipoproteína de baja densidad
PTHrP	Proteína relacionada a la paratohormona
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
VAT	Videotoracoscopia
UICC	Unión Internacional contra el Cáncer
ECOG	Eastern Cooperative Group of Oncology
BCG	Bacillus de Calmette y Guérin
IL-2	Interleuquina-2
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
PD-1	programmed death-1
TIM3	T-cell immunoglobulin and mucin domain-3-containing molecule 3

LAG3	Lymphocyte- activation gene 3
KIR	Killer cell immunoglobulin-like receptor
FDG	¹⁸ F- fluoro-desoxiglucosa
AcMo	Anticuerpo monoclonal
SLPir	Supervivencia libre de progresión inmunorelacionada
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica

5 INTRODUCCIÓN

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es y será en los próximos años un problema sanitario de importancia mayor. En los últimos diez años han muerto más personas por cáncer que las que murieron durante la segunda guerra mundial. Alrededor de 12 millones de personas son diagnosticados anualmente con cáncer y de estos 8 millones mueren cada año. Se estima que para el año 2030, 12 millones de personas morirán cada año si no tomamos medidas para mejorar su control (1). En nuestro país, se calcula una prevalencia total de 1175,4 por 100.000 habitantes de pacientes con cáncer, y en Europa la prevalencia calculada estaría alrededor de 1253 casos por 100.000 habitantes. El mayor impacto en términos de prevalencia corresponde a los tumores de vejiga, próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de pulmón (CP) en hombres. En mujeres, la mayor prevalencia es para el cáncer de mama, seguido del cáncer colorrectal y de cuerpo uterino.

El CP es el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en el mundo desde hace varias décadas, el 58% de los casos en los países desarrollados, y el que origina mayor número de muertes por cáncer. A esto se añaden unas muy modestas tasas de supervivencia a largo plazo, a pesar de los notables avances en las técnicas de diagnóstico, estadiaje y tratamientos actuales. Por todo ello, la magnitud del problema tiene, sin duda, características de drama social.

Las tasas de incidencia varían de un continente a otro, de un país a otro y en nuestro país de una comunidad a otra. La estimación mundial en el 2012 fue de 1.820.000 casos nuevos (13% de todos los casos), con 1.600.000 muertes (19% de todos los casos). Sigue siendo el cáncer más común en los hombres de todo el mundo 1.200.000, un 17% del total y la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres. Entre las mujeres, el CP es la principal causa de muerte por cáncer en los países más desarrollados, y la segunda causa de muerte por cáncer en los países menos desarrollados. Las tasas de incidencia en mujeres son generalmente más bajas que en hombres, sin embargo, el CP en la mujer ya es el cuarto más frecuente en el mundo. En los hombres, las tasas de

incidencia más altas son en Europa (Centro, Este, Sur), Este de Asia, y Norteamérica y las más bajas en el África subsahariana, (2) (Figura 1).

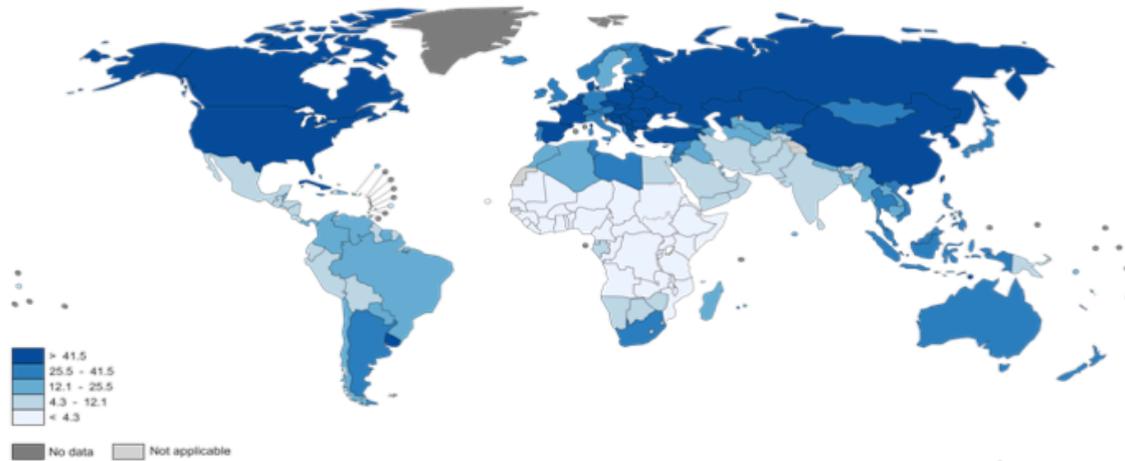


Figura 1: Incidencia de cáncer de pulmón en hombres en el año 2012. *Fuente: GLOBOCAN 2012.*

En las mujeres, las tasas más altas son en Norteamérica, Europa Occidental y Norte de Europa, Australia/Nueva Zelanda y Asia del Este (Figura 2). Las tasas de CP en mujeres chinas (20,4 casos por cada 100.000 mujeres) son más altas que las tasas entre las mujeres de países europeos, a pesar de que las mujeres chinas tienen una menor prevalencia de tabaquismo. Esto puede ser el reflejo de otros factores de riesgos comunes en esta zona, como la gran contaminación del aire y en especial en locales cerrados sin ventilación, o la exposición a otros agentes carcinogénicos (3).

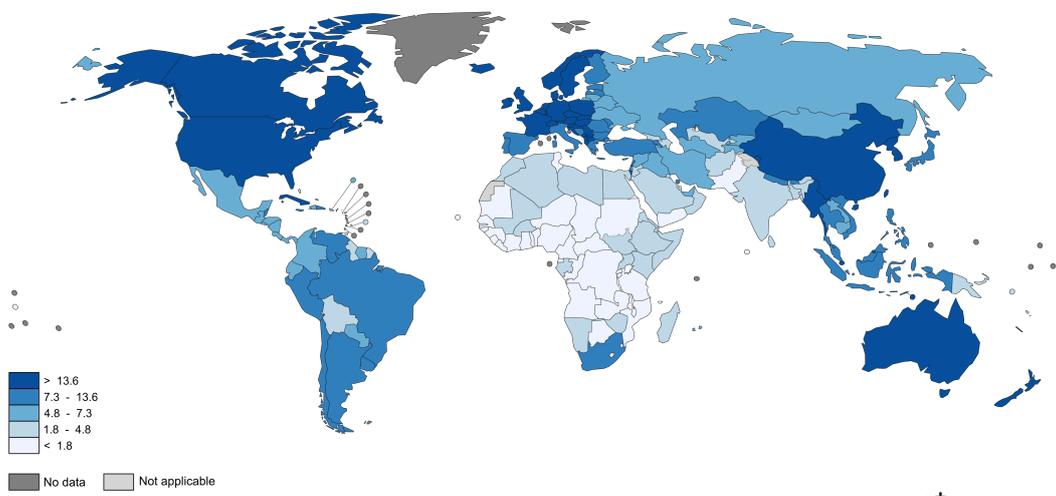


Figura 2: Incidencia de cáncer de pulmón en mujeres en el año 2012. *Fuente: GLOBOCAN 2012.*

En Europa, el CP es el cuarto tumor más frecuentemente diagnosticado, tras el de mama, colorrectal, y el de próstata, con 410.000 nuevos casos en el 2012, el 11,9% de todas las neoplasias. En hombres, es el tumor de mayor frecuencia, después del de próstata, con 291.000 nuevos casos (15,9%), mientras que en mujeres constituye la tercera neoplasia en frecuencia con 119.000 casos (7.4%) en el mismo año.

Además, fue la causa más frecuente de muerte por cáncer en Europa en 2012, con 353.000 muertes (una quinta parte del total); en los hombres constituyó la primera causa de muerte por cáncer, un 26,1% (254.000 muertes estimadas) y en mujeres fue la tercera en número de muertes (casi 100.000 muertes, un 12,7%)(4).

La incidencia global en España ha ido aumentando de modo ininterrumpido a lo largo del pasado siglo, especialmente en los hombres, es el tercer tumor más frecuente en nuestro país tras el cáncer colorrectal y próstata, estimándose en el año unos 21.780 casos nuevos, lo que representa un 16.9% de todos los cánceres. En hombres supone el 18.4%, mientras que en mujeres la incidencia continúa siendo, aproximadamente el 5%, aunque desde principios de los años 90 España es uno de los países con mayor incremento de este tumor en la población femenina. Se estima que esta diferencia de incidencia entre hombres y mujeres en nuestro país se irá acortando en las próximas décadas, debido aumento de mujeres fumadoras (5).

Según los datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. La primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio (30,3) y la tercera posición la ocupan la enfermedades del sistema respiratorio (11,7).

Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000) y la segunda causa en mujeres (con 180,0).

En España el CP cuenta con la mortalidad más elevada de todos los tumores, un 20% del total, superior a la suma de las muertes por cáncer de mama, próstata y colon. Constituye la primera causa de muerte por cáncer en hombres, en 2010 murieron 17.303 casos (26.2%), y en mujeres constituye la tercera causa de muerte, por detrás del cáncer de mama y el colorrectal, con 3.452 muertes (8.4%). Las previsiones para los próximos 20 años son poco halagüeñas pues se espera un aumento de la mortalidad por este tipo de cáncer.

El CP muestra una marcada variabilidad geográfica en nuestro país (6). Las provincias con mayor mortalidad son las de Sur-Oeste de España, incluyendo Cádiz, Huelva, Málaga, Sevilla, Extremadura, y Asturias, patrón que está condicionado por la mortalidad en hombres. En mujeres, sin embargo, el patrón es muy diferente, siendo las áreas con mayor mortalidad la Comunidad Autónoma Canaria (cuestión difícil de explicar), Pontevedra, Ourense, municipios del norte de la Coruña y Lugo, costa de Málaga, Girona, Asturias y Madrid. Este patrón geográfico puede poner de manifiesto el posible efecto de factores ambientales diferentes al hábito de fumar. En el norte de España podríamos hablar del Radón y de la contaminación ambiental (7).

La evolución de la mortalidad por CP en España muestra que el ritmo de incremento se ralentizó a partir de 1988 y que desde 1994 comienza a descender a un 0,35% anual, el mayor descenso se ha observado en el País Vasco (2% anual). Este descenso tampoco es uniforme, observándose que en algunas comunidades, como Aragón, Castilla-León, Murcia, Navarra y la Rioja, sigue existiendo una tendencia creciente. En mujeres el panorama es diferente, la mortalidad aumenta a un ritmo del 2,4% anual desde 1990, más en Aragón, Castilla-León, País Vasco y Valencia (8).

Según el Registro Poblacional de Cáncer de Canarias, en el año 2010 (último dato disponible), se diagnosticaron en la isla de Gran Canaria un total de 399 pacientes con cáncer de pulmón. De los cuales 334 fueron hombres y 65 mujeres. Representando el 88% de los tumores malignos de pulmón diagnosticados, y siendo los carcinomas de células pequeñas el 14,5% de los casos.

Los estudios denominados EUROCARE derivados de una base de datos europea han aportado datos de supervivencia poblacional por distintos tipos tumorales y países. Este es un aspecto interesante y a la vez comprometido. Las variaciones geográficas se han atribuido a diferentes motivos como el acceso a nuevas drogas, facilidad en uso de radioterapia, programas de rastreo poblacional u otros aspectos de difícil caracterización ligados a la calidad de la asistencia al paciente con cáncer. Los resultados de los estudios EUROCARE han llevado a los gobiernos de la Unión Europea a promover acciones que faciliten un rápido acceso a nuevas terapias así como al promover programas de rastreo o implantación de protocolos terapéuticos uniformes. Las variaciones de supervivencia más importantes se producen en tumores como cáncer de mama, melanoma o próstata y en general, todos los tumores sólidos, excepto los de testículo, estómago o tejidos blandos, tienen mejor supervivencia en USA que entre los pacientes europeos(9).

5.2 Tendencia al cambio del subtipo histológico en cáncer de pulmón.

Nos referimos a lo que se conoce como CP no microcítico, que incluye el cáncer escamoso, adenocarcinoma (ADC), carcinoma de células grandes y algún otro raro subtipo como el carcinoma adenoescamoso, mucoepidermoide o carcinoma adenoide quístico. A ello hay que sumar las diferentes y sucesivas clasificaciones histológicas que pueden explicar pequeñas variaciones porcentuales por reclasificación diagnóstica.

Los estudios demuestran un incremento de la incidencia de CP desde los años 70. En el periodo entre 1978-1982 la incidencia de CP entre hombres fue relativamente baja en Suecia, Noruega, Islandia y España con una incidencia de inferior a 60 por 100.000. Todos estos países han mantenido incidencias similares en periodo 1993-97, menos nuestro país que ha aumentado de forma significativa.

En cuanto a la tendencia al cambio de presentación de subtipo histológico se observan variaciones a lo largo del tiempo basadas en datos obtenidos del

EUROCORE-5(9). Estos estudios tienen limitaciones derivadas de un alto número de pacientes con subtipo histológico no especificado, así como que algunos carcinomas sólidos productores de moco fueron clasificados como Adenocarcinoma a partir de 1981, o bien a mejoría de técnicas diagnósticas. Aun así parece claro que existe de un aumento de la frecuencia de ADC (10, 11), puede que también debido a un incremento de cáncer entre mujeres y que este subtipo es relativamente más común en este sexo, pues si bien la incidencia de CP entre hombres ha llegado a una meseta, en mujeres esto no ha ocurrido aún y la incidencia es creciente y por ende, el diagnóstico de ADC, que representa las dos terceras partes del total de los tumores pulmonares entre mujeres. Este aumento se ha relacionado con el consumo de tabaco (12). En general, el número de fumadores entre hombres ha sido mucho más alto que en mujeres, y paralelamente al progresivo descenso del consumo de cigarrillos desde los 3800 cigarrillos por adulto y año en 1965 a los actuales 2800, ha habido una incorporación de la mujer a este hábito. Así se observa que mientras la prevalencia de fumadores varones ha comenzado a descender desde años 60 (13), en el sexo femenino esto no ha ocurrido hasta finales de los 70, e incluso en el sur de Europa no se ha detectado disminución del consumo hasta los años 80-90 (14, 15).

En España, la prevalencia de fumadores en mujeres se ha incrementado desde el 22,9% en 1987 al 27,2% en 1997 (16). La irrefutable evidencia de la asociación entre el CP y el consumo de tabaco, se ha visto reforzada por la comprobación de la influencia de las campañas para reducir su consumo y la consiguiente disminución de su incidencia producida, aunque interesantemente también afectando a la distribución de subtipos histológicos, con clara disminución del cáncer de células pequeñas y escamoso (17, 18).

En 1950, la razón entre escamoso y adenocarcinoma era de 1:18, en la actualidad es de 1:1,2-1,4. En una reciente revisión de la distribución por subtipo histológico en Estados Unidos realizada en 4439 casos se observó que el adenocarcinoma ha llegado a ser el más frecuente tanto en hombres (36,8% en la actualidad frente al 27,7% en 1980) como mujeres (46,5%), seguido del escamoso en hombres (31,6% en 2003 frente al 47,3% en 1980) y 25,4% en

mujeres. La incidencia de cáncer de células grandes fue del 18% en hombres y del 9,9% en mujeres, reduciéndose el carcinoma microcítico de pulmón pasando del 35,2% en 1980 a un 13,7% en hombres y 18,3% en mujeres en la actualidad. En definitiva, todos los datos indican que estamos ante un cambio claro en la tendencia de presentación del CP por subtipo histológico (19). Por tanto, hay una clara incidencia de presentación de ADC en ambos sexos y un declinar constante del cáncer microcítico de pulmón.

Hay diversas teorías que intentan explicar los cambios en la presentación histológica y una de ellas se relaciona con el uso de filtros en los cigarrillos. La introducción de los filtros ocurrió a mediados de los años 50 y según una teoría el filtro permitiría inhalaciones más profundas y sería menos efectivo a la hora de eliminar pequeñas partículas permitiendo el depósito de pequeños carcinógenos en zonas periféricas del pulmón, que son las áreas donde se produce el adenocarcinoma. Otros autores intentan explicar el fenómeno basado en los cambios en la composición de los cigarrillos según la cual se ha producido una reducción de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, inductor de cáncer escamoso y ha habido un aumento de nitrosaminas más relacionadas con los ADC (20). Todo ello avalaría los datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) que revelan que el incremento de ADC ocurre preferentemente entre fumadores, así se explicaría la mayor frecuencia de ADC en Estados Unidos, donde los fumadores con filtro son casi el 100%, comparado con Europa, alrededor del 70% (21). No es de extrañar, por tanto, que el primer punto del revisado Código Europeo Contra el Cáncer sea: “No fume. Y si usted fuma, déjelo. Si usted no puede dejarlo, no lo haga en presencia de no fumadores” (22).

Aún así, deben existir otras causas que expliquen una distribución histológica distinta entre hombres y mujeres. El carcinoma bronquioalveolar es el subtipo de ADC, que menos se asocia a fumar, es 2-4 veces más frecuente en mujeres que hombres, en población asiática y el 70% de las mujeres no son fumadoras (23). Epidemiológicamente todas las series que estudian el CP en mujeres obtienen las mismas conclusiones: suele ser a edad más temprana, con mayor presencia de ADC y una menor relación con hábito tabáquico que los hombres (24). Se

desconoce el papel exacto de las diferencias hormonales, aunque parece la circunstancia biológica más evidente. Sabemos el papel patogénico de los estrógenos en otros tumores como cáncer de mama o endometrio, pero es desconocido en el CP. En cualquier caso, existe expresión de receptores estrogénicos α (25) y β (26) en células de CP que podrían estar involucradas en el desarrollo alveolar y del surfactante pulmonar así como en mecanismos de reparación del ADN. Se han descrito otras diferencias como mayor frecuencia de mutaciones de K-ras (27) y menor capacidad de reparación de ADN en mujeres (28), lo que conllevaría mayor riesgo para desarrollo de cáncer de pulmón frente al tabaco, aunque mayor respuesta a tratamiento con platino.

5.3 FACTORES DE RIESGO

5.3.1 Tabaco

Con todo lo que sabemos hoy y lo explicado anteriormente, nadie pone en duda que el factor de riesgo más importante para el CP es el hábito de fumar. Puede afirmarse que aproximadamente el 80-90% de los casos se relacionan con el consumo de tabaco (29, 30). Sin embargo, sólo el 10-15% de los fumadores desarrollará un CP, lo que hace pensar en la posibilidad de una susceptibilidad determinada por la predisposición genética. Han transcurrido varios siglos desde que John Hill, médico, botánico y prolífico escritor londinense, sospechó por primera vez, en 1761, del tabaco como inductor de cáncer, así como su coetáneo Sir Percival Pott's (1714-1788). En el año 1912 Isaac Adler describe en una monografía 374 casos recogidos de la literatura mundial donde de alguna manera relacionaba el uso del tabaco con el CP (31). Pero fue en el período 1914-1918 cuando Yamagawa e Ichikawa, en sus investigaciones con conejos, demostraron el poder carcinógeno del alquitrán producido en la combustión del tabaco y no fue hasta 1950 cuando Doll y Hill demostraron claramente una asociación epidemiológica entre el tabaco y la mortalidad por CP (32-34). La evidencia de la relación entre el tabaco y el CP se fundamenta en un gran volumen de trabajos de investigación epidemiológica, tanto prospectivos como retrospectivos, sobre la base de unos criterios bien establecidos para atribuir

causalidad a dicha asociación (consistencia, fuerza, especificidad, relación temporal y coherencia).

En las distintas fases de la combustión del tabaco se encuentran, al menos, 4.000 compuestos químicos de los cuales alrededor de 50 son reconocidos por su capacidad para generar cáncer (Figura 3) (35). Dentro de las sustancias carcinógenas más significativas se encuentran la nitrosamina 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) y los hidrocarburos policíclicos aromáticos como el benzopireno (Figura 4). El efecto individual de los carcinógenos es difícil de estudiar a nivel molecular ya que en la práctica, lo que se produce es una exposición crónica a una mezcla compleja de moléculas consideradas carcinógenas o procarcinógenas, ya en 1996 se relacionó el benzopireno, con alteraciones en 3 lugares específicos del gen p53, gen supresor de tumores, que estaba alterado en el 50-70% de los casos de CP(36), y en el año 2000, Smith et al demostraron que algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos son capaces de ocasionar diversas mutaciones en otros genes (37).



Figura 3: Sustancias carcinogénicas en el tabaco.

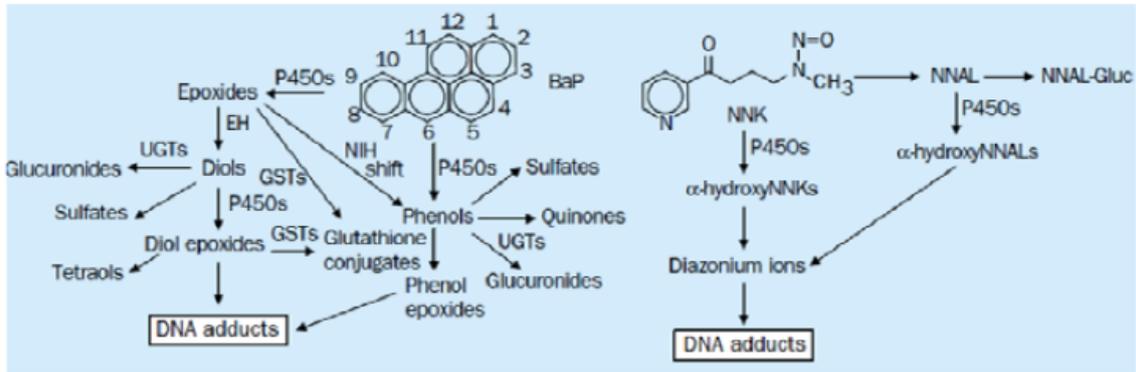


Figura 4: Rutas metabólicas de los carcinógenos del tabaco benzo(a)pireno y NNK. EH, epóxido hidrolasa; BaP, benzo(a)pireno; GST, glutatión S-transferasa; NNAL, 4-(metilnitrosamina)-1-(3- piridil)-1-butanol; UGT, UDP-glucuronosil transferasa; P450, citocromo P450.

La NNK puede inducir mutaciones en el protooncogén K-ras y sobreestimar la actividad de la ADN metiltransferasa en los neumocitos tipo II, situación que en modelos animales de CP se relaciona con el desarrollo de ADC (38). Las mutaciones de K-ras se encuentran en un 30-40% de los adenocarcinomas de pulmón y se relacionan con la exposición al tabaco (39), a la vez que la metilación aberrante de ADN es característica del CP. Por otra parte, los hidrocarburos aromáticos inducen mutaciones en el gen supresor p53, implicado en la regulación del ciclo celular, en la reparación del ADN y en la apoptosis. Las mutaciones inducidas por los hidrocarburos policíclicos se manifiestan característicamente como transversiones G*T que afectan a la cadena no transcritora, lo cual indica una reparación preferencial del ADN transcrito. Las transversiones G*T que afectan a p53 en el CP se observan con mayor frecuencia entre los fumadores (40, 41).

La gran mayoría de los cigarrillos consumidos en los países industrializados poseen filtros. Esto reduce el tamaño de las partículas inhaladas, lo que facilita el depósito de los carcinógenos en un nivel más profundo del pulmón. Además, las mezclas de tabaco más modernas contienen mayor cantidad de nitratos, los cuales se transforman en nitrosamidas como la NNK. Aunque inicialmente se pensaba que los cigarrillos modernos con bajo contenido en alquitrán y nicotina podrían disminuir la exposición a carcinógenos, los fumadores de cigarrillos light normalmente compensan esta circunstancia realizando bocanadas e inhalaciones más profundas y vigorosas (42). Tal como habíamos dicho

previamente, estos datos pueden explicar en parte el incremento de la incidencia de ADC como subtipo histológico más frecuente de CP en los últimos años. Además, el Cancer Prevention Study II, donde se incluyeron más de 940.000 pacientes tanto fumadores activos y ex fumadores como no fumadores, demostró que el riesgo de CP era mayor en varones y mujeres fumadores de cigarrillos de tabaco con alto contenido de alquitrán (más de 22 mg) sin filtro que en los fumadores de tabaco con un contenido de alquitrán medio (15-21 mg) (43).

No obstante, el riesgo del CP asociado al tabaco no es exclusivo de los cigarrillos. Los puros contienen más tabaco por unidad, producen más monóxido de carbono que los cigarrillos y tienen un mayor contenido de nitratos, que generan óxidos de nitrógeno, nitrosamidas y amonio. De hecho, el humo de los puros es tan carcinógeno, si no más, como el humo del tabaco (44).

El riesgo relativo de CP en un fumador de larga evolución frente a un no fumador varía entre 10 y 30 veces. El riesgo acumulado entre los fumadores puede alcanzar el 30%, frente al 1% de los no fumadores (35).

El riesgo de desarrollar un CP varía en función del número de cigarrillos consumidos diariamente. Así un fumador de 40 cigarrillos tiene casi el doble de posibilidades que el que fume 20 o menos. En función de estos datos y referido a la esperanza de vida, podemos decir que un fumador de 10 cigarrillos/día perdería 2-3 años y uno de 40 cigarrillos/día llegaría a perder 8-10 años (45). Los datos obtenidos en el ensayo Cancer Prevention Study II indican que fumar un paquete de cigarrillos al día durante 30 años aumenta la mortalidad específica por CP un 20-40% en varones y un 14-20% en mujeres en comparación con las personas que nunca han fumado. Este riesgo prácticamente se dobla si el consumo se mantiene durante más de 40 años (35). Richard Doll y Richard Peto desarrollaron un modelo de riesgo de CP en el que la duración del hábito tabáquico resultaba ser un factor más significativo que el número de cigarrillos fumados en individuos con un consumo de paquetes/año comparable. En este modelo, la relación entre el número de cigarrillos fumados al día y el riesgo de CP era relativamente lineal; sin embargo, la duración del consumo de tabaco se

asociaba con un incremento exponencial del riesgo de CP. Por ejemplo, un consumo 3 veces mayor de cigarrillos al día se asocia a un aumento del riesgo de CP 3 veces mayor, mientras que una duración del hábito tabáquico 3 veces mayor se asocia a un incremento del riesgo de CP de 100 veces (46).

Estudios recientes han demostrado que el tabaquismo es un factor independiente de supervivencia en pacientes con CP, sin que su efecto esté mediado por la comorbilidad (47). Otros factores que han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar CP son la edad de comienzo, el grado de inhalación, el contenido de nicotina y el uso de cigarrillos sin filtro. Entre los fumadores, la edad en la que el riesgo aumenta es al final de la década de los años cuarenta, con un aumento continuo hasta un pico en el final de la década de los años sesenta (43).

El abandono del hábito tabáquico se asocia claramente con una reducción del riesgo de desarrollar CP frente a los fumadores activos. Esta reducción del riesgo se hace evidente a los 5 años del abandono. Estudios de cohortes establecen que los ex fumadores de más de 15 años presentan un 80-90% de reducción del riesgo frente a los fumadores activos. Estos datos indican que el abandono del hábito tabáquico reduce sustancialmente el riesgo de desarrollar un CP, que, no obstante, nunca iguala al de los individuos que jamás han fumado, ni siquiera después de un gran período de abstinencia (48).

La exposición ambiental al tabaco también ha demostrado ser causa de un aumento del riesgo de desarrollar CP, aunque este riesgo podría estar asociado a una susceptibilidad individual. Aproximadamente un 17% de los tumores en pacientes no fumadores estaría en relación con la exposición ambiental al tabaco durante la infancia y la adolescencia. Los individuos expuestos al humo del tabaco inhalan los carcinógenos del tabaco en unas concentraciones significativamente inferiores a las de los fumadores activos (49).

5.3.2 Factores ambientales

En las ciudades, la contaminación del aire (especialmente las cercanas a carreteras con mucho tráfico) parece aumentar el riesgo de CP. Este riesgo es mucho menor que el que ocasiona el hábito de fumar, pero algunos investigadores calculan que a escala mundial alrededor del 5% de todas las muertes por CP se pueden deber a la contaminación del aire exterior.

En un estudio norteamericano prospectivo de cohortes que incluía a 8.000 varones se demostró una relación directa entre la polución ambiental y el riesgo de CP (tasa de mortalidad ajustada de 1,26)(50). Otro estudio reflejaba un aumento de riesgo de CP en los individuos que vivían en zonas con industrias dedicadas al plomo, cinc o cobre (51).

Estudios epidemiológicos señalan que el riesgo de CP se asocia con los niveles de urbanización, y la densidad de vehículos de motor puede ser un factor predictivo de mortalidad por cáncer. Algunos trabajos demuestran un incremento del riesgo de CP (incluso ajustado a la exposición al tabaco) si existe una exposición a los humos resultantes de la combustión de gasoil (52). Estos gases podrían inducir daños oxidativos en el ADN o la metilación de p16 en las células epiteliales pulmonares, lo que aportaría evidencia acerca de los potenciales efectos carcinógenos de la contaminación medioambiental.

La exposición ocupacional a sustancias como el arsénico, el asbesto o los hidrocarburos aromáticos policíclicos explica el 18% de los casos de CP en varones y menos del 1% en las mujeres. Otros factores de riesgo reconocidos son las radiaciones ionizantes, la contaminación atmosférica, metales como el cromo o el níquel, u otros compuestos como el formaldehído, entre otros.

La exposición al asbesto se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar CP, como demuestra un número importante de estudios. Un estudio de cohortes holandés estableció un riesgo relativo de 3,5 de desarrollar CP en personas expuestas a asbesto ajustado por la edad y el consumo de tabaco (53). Todas las variantes más frecuentes y comerciales de asbesto se han asociado a CP, con una relación que es dependiente de la dosis, aunque el potencial cancerígeno varía según el tipo de fibra, de tal forma que para un mismo grado

de exposición el riesgo es considerablemente mayor para los trabajadores expuestos a anfíboles que en los expuestos a otras fibras (54). La exposición conjunta a asbesto y tabaco multiplica el riesgo de CP.

El CP se presenta 30-35 años después de la exposición al asbesto. A pesar de que el uso de fibras de asbesto en los países industrializados ha descendido en los últimos años, la exposición al asbesto continuará siendo un factor de riesgo ocupacional muy relevante en las próximas décadas.

La exposición al Arsénico también se asocia a mayor riesgo de CP. Estudios en cohortes en fundidores de cobre y mineros de estaño, expuestos al arsénico, demostraron una mayor incidencia en CP. También se ha demostrado esta relación, en expuestos a agua para consumo doméstico con elevados niveles de arsénico.

Parece demostrada una mayor incidencia de CP entre las personas con silicosis, incluso en ausencia de hábito tabáquico.

El radón es un gas radiactivo que se origina naturalmente al descomponerse el uranio en el suelo y las rocas. No se puede ver, no tiene sabor ni tiene olor. Según la *U.S. Environmental Protection Agency (EPA)*, el radón es la segunda causa principal de CP, y es la causa principal entre los no fumadores (55).

En el ambiente exterior hay tan poco radón que probablemente no sea peligroso. Pero en el interior, el radón puede estar más concentrado. Cuando se inhala, entra a los pulmones, exponiéndolos a pequeñas cantidades de radiación. Esto puede aumentar el riesgo de CP. El riesgo de CP debido al radón es mucho menor que el riesgo que causa el humo del tabaco. Sin embargo, el riesgo por radón es mucho mayor en las personas que fuman que en las que no fuman.

Los niveles de radón en el suelo varían por todo el país, aunque estos niveles pueden ser altos en cualquier lugar. Las casas que se construyeron sobre depósitos naturales de uranio en algunas partes de Estados Unidos pueden crear altos niveles de radón en el interior, especialmente en los sótanos. Los

estudios de esas áreas han encontrado que el riesgo de padecer CP es mayor en las personas que han vivido muchos años en una casa contaminada con radón.

Los efectos carcinógenos de la radiaciones son variables. Los pacientes con linfoma o cáncer de mama que han recibido radiaciones externas a altas dosis en las regiones ganglionares axilares, supraclavicular o mediastínica tienen mayor riesgo de desarrollar CP (56). El tiempo de latencia en el CP inducido por estas radiaciones es de 5-10 años.

Por otro lado, ciertas enfermedades respiratorias se han asociado a la posibilidad de padecer CP, principalmente la EPOC y otros procesos que desembocan en fibrosis, como la fibrosis pulmonar idiopática, la asbestosis o la silicosis. Algunos estudios estiman la prevalencia de la EPOC en pacientes con CP entre 50-65% (57), superior a la población general, y un estudio de cohortes publicado en el año 2000 concluye que los individuos con fibrosis pulmonar difusa tienen entre 8 y 14 veces incrementado el riesgo de CP (58).

Por último, diversos estudios sugieren que la ingesta habitual de algunos alimentos, como frutas y verduras, tienen un efecto protector pudiendo reducir la posibilidad de padecer CP entre el 20 y 33%, apoyados por las propiedades antioxidantes y antiproliferativas de diversos micronutrientes asociados a dietas ricas en dichos alimentos (carotenos, retinoides, etc.) (59). En general, los datos disponibles no son concluyentes en lo que se refiere al impacto de las vitaminas y los micronutrientes en el riesgo de desarrollar CP. Hasta ahora los estudios no han demostrado claramente una asociación entre la ingesta de retinol, o las concentraciones circulantes de retinol, y la reducción del riesgo del CP. Asimismo, la mayoría de los estudios indican que la ingesta de vitamina C y los valores séricos de ácido ascórbico pueden asociarse con un riesgo menor de CP (60).

En cuanto a la ingesta de ácido fólico, los estudios muestran valores inferiores en las dietas de los pacientes con CP (61), lo cual podría traducirse en una limitación de la capacidad de reparación del ADN. Todo esto invita a pensar en

la posibilidad de que la administración de suplementos de folato podría ser una medida para prevenir el CP.

En definitiva, es posible que una dieta rica en frutas y, sobre todo, verduras reduzca discretamente el riesgo de sufrir cáncer de pulmón aunque, en realidad, actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) no considera que se disponga de evidencias suficientes a favor del papel protector que pudiera jugar la dieta en la génesis del CP.

5.3.3 Factores endógenos

En cuanto al sexo se ha demostrado que la frecuencia de muerte por CP es mayor en hombres que en mujeres, tanto en ausencia como en presencia del hábito tabáquico (62). De cualquier manera, la relación con el sexo es menos clara para la incidencia que para la mortalidad (63). La incidencia puede ser mayor en mujeres fumadoras que en hombres fumadores, aunque la mortalidad sea mayor en estos últimos.

Se ha postulado en cuanto a la raza y/o etnia que existe mayor riesgo de CP en no fumadores afroamericanos y asiáticos que en blancos, esto únicamente ha podido ser demostrado en hombres afroamericanos de entre 40 a 54 años (64).

El papel de los factores hereditarios es menos entendido para el CP que para otros tipos de cáncer. Aunque no existe ninguna alteración genética concluyente que defina el riesgo de padecer CP, numerosos estudios sugieren que los familiares de primer grado tienen un incremento del riesgo de desarrollar CP (65). Un metaanálisis de 28 estudios de casos-control y 17 estudios de cohortes observacionales mostró un incremento del riesgo de CP asociado con tener un familiar afecto (riesgo relativo 1,8, 95% CI 1,6-2,0). El riesgo era mayor en familiares con parientes diagnosticados de CP a edades tempranas y con múltiples miembros de la familia afectados (66).

Se admite que el riesgo individual de CP puede estar determinado por alteraciones congénitas en los genes que codifican proteínas esenciales en el

metabolismo de los carcinógenos, sobre todo del humo del tabaco. Los mejor estudiados son CYP1A1 y GSTM. El CYP1A1 es un miembro del gran sistema enzimático de los Citocromos P450, que son enzimas tipo I, es decir, que actúan activando a los carcinógenos y permitiendo así su unión al ADN que resultará alterado, ADN aberrante. La expresión por lo tanto de CYP1A1, es un factor de riesgo. Por su parte GSTM1 es una forma activa del sistema enzimático Glutación-S-Transferasa, enzimas tipo II, por lo que su acción se ejerce inactivando carcinógenos, en concreto a los metabolitos reactivos de los Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos. Si en un individuo hay polimorfismos inactivos como GSTM1-null, también incrementa el riesgo (67). Un genotipo que asocie expresión de CYP1A1 y GSTM1-null, debería considerarse de alto riesgo (68).

5.4 Biología molecular

El CP es el resultado de un proceso escalonado que incluye múltiples alteraciones genéticas, como resultado de la acción carcinogénica de numerosos agentes, fundamentalmente, del tabaco. En individuos fumadores, se ha observado que las células del epitelio pulmonar están siendo agredidas constantemente por la acción de los compuestos carcinógenos que contiene el tabaco, los cuales producen las alteraciones genéticas y los consecuentes cambios en los niveles de ciertos mRNAs y proteínas, diferenciando las células normales de las tumorales, dañando así a todo el epitelio respiratorio como resultados de la exposición mantenida a un cancerígeno (69). (Figura 5)

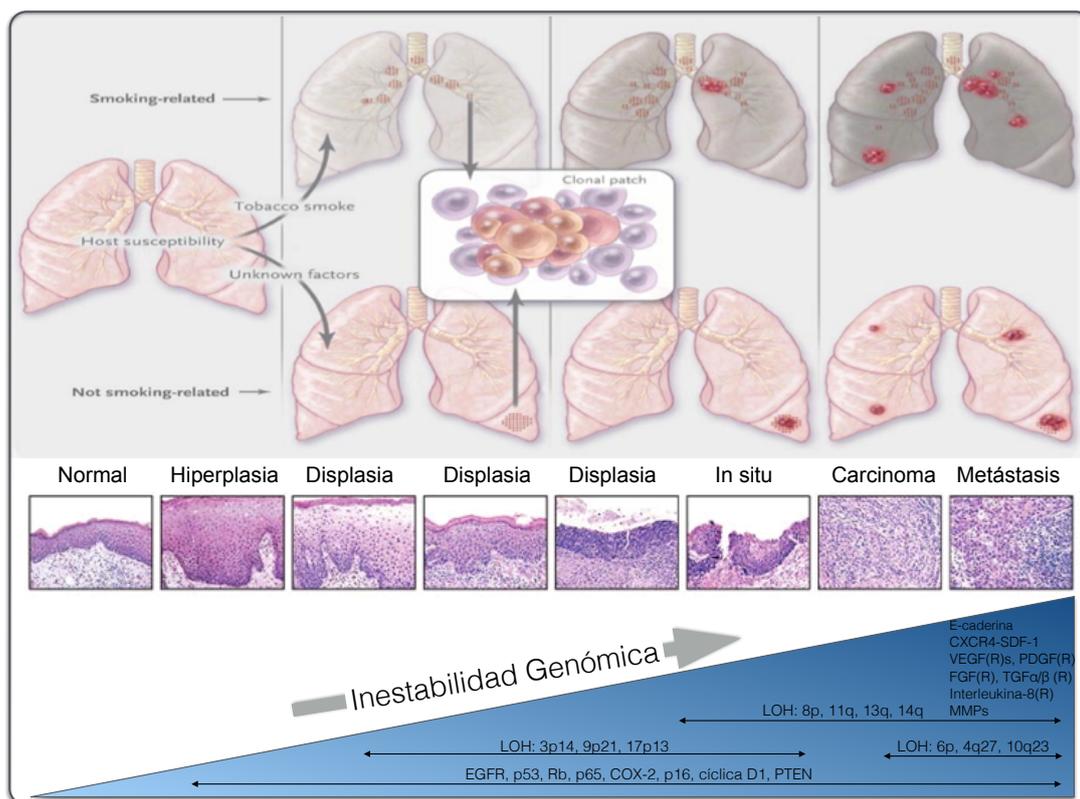


Figura 5: Evolución molecular del cáncer de pulmón. Modificado Herbst R. NEJM 2008

5.4.1 Descripción de las alteraciones genéticas en cáncer de pulmón

En las primeras etapas de cáncer se dan un acúmulo de alteraciones en determinados genes esenciales para el crecimiento y división celular, que conducen a una proliferación clonal de poblaciones celulares anormales. Los genes implicados son: *protooncogenes*, *genes supresores* y *genes reparadores del ADN*. Todas estas alteraciones hacen que la célula neoplásica adquiera características que la diferencian de la normal, adquiriendo las llamadas *marcas o rasgos moleculares del CP (Hallmarks of Cancer)* como son (70):

1. Inestabilidad genómica.
2. Insensibilidad frente a señales antiproliferativas.
3. Autonomía frente a señales de crecimiento.
4. Resistencia a la apoptosis.
5. Potencial ilimitado de replicación.
6. Capacidad de invasión y metástasis.
7. Capacidad para inducir la angiogénesis: se ha visto la trascendencia que el microambiente tisular supone en el desarrollo tumoral, especialmente de los

tumores sólidos. Ya en 1971, un cirujano Americano, Judah Folkman sugirió, la necesidad de la formación de nuevos vasos a partir de los esbozos endoteliales preexistentes; y diversos estudios experimentales en modelos animales y en clínica humana han confirmado la importancia de la angiogénesis en el crecimiento tumoral (71). El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) son los más importantes en la inducción de la angiogénesis.

8. La reprogramación del metabolismo energético celular.
9. La capacidad para evadir la destrucción por el sistema inmunológico.

Estas alteraciones incluyen la amplificación de genes de la familia MYC, mutaciones activadoras en EGFR, KRAS, BRAF o beta-catenina, tanto amplificaciones como mutaciones en los genes CMET o PIK3CA y translocaciones cromosómicas que afectan el gen ALK. La inactivación de genes supresores de tumores en CP se da mediante pérdida de heterocigosidad (LOH, del inglés *loss of heterocosity*) y mutaciones que ocurren en los genes APC y ATM, este tipo de alteraciones junto con deleciones homocigotas se dan en los genes RB, PTEN, TP53, SMAD4, LKB1 y BRG1. La hipermetilación de promotor es otro mecanismo de inactivación que, junto con otros genéticos, en cáncer de pulmón puede afectar a P16 y LRP1B(72).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que los genes que se han asociado con el cáncer de pulmón hasta el momento representan probablemente una pequeña parte del conjunto de genes que participan en su desarrollo. En este sentido es importante destacar que los genes que se encuentran alterados con relativa frecuencia, >15-20%, representan una minoría (TP53, KRAS, EGFR, STK11, CDKN2A); mientras que para la mayoría de ellos (PTEN, ERBB2, BRAF, PIK3CA, MET, ALK), la frecuencia descrita hasta el momento es baja, 5-10%, (Tablas 1 y 2)(73).

Oncogenes	Cáncer de Pulmón	Vía
AKT1, AKT2, AKT3	ADC (raro), Escamoso	PI3K
ALK	ADC (3–13%)	RTK
BRAF	ADC (6%), Escamoso	RAF
CCNE1	ADC (12%)	CRB1/CDK
DDR2	Escamoso (3–8%)	RTK
EGFR	ADC (40–50%),	RTK
ERBB2	ADC (7–14%)	RTK
ERBB3	Escamoso (2%)	RTK
FGFR1	ADC (1–3%), Escamoso	RTK
HRAS	Escamoso (3%)	RAS
KRAS	ADC (30%), Escamoso	RAS
MDM2	ADC (20%)	MTP53
MET	ADC (25%)	RTK
MYC,MYCN, MYCL	ADC (31%), Escamoso	Regulador
NKX2.1/TTF1	ADC (20%)	Vías de desarrollo
NRAS	ADC (<1%), Escamoso	RAS
NRF2	Escamoso (19%)	Estres oxidativo
PIK3CA	ADC (raro), Escamoso	PI3K
RET	ADC (1–2%)	RTK
ROS	ADC (1.5%)	RTK
SOX2	Escamoso (21%)	Vías de desarrollo
TP63	Escamoso (16%)	Vías de desarrollo

Tabla 1: Oncogenes implicados en el cáncer de pulmón

El estudio de la biología molecular en cáncer de pulmón tiene una implicación directa con su clínica, de tal forma que proporciona información útil para la prevención, detección temprana, el diagnóstico y pronóstico y las posibles respuestas al tratamiento.

Ejemplo de ellos es que en la actualidad, la presencia de mutaciones de EGFR y la positividad para ALK, se considera crucial en un subgrupo de pacientes con CPNCP. Los pacientes EGFR y ALK positivos, tienen un comportamiento clínico del tumor y, sobre todo, una respuesta terapéutica a los TKI de estas vías moleculares mucho mayor que los negativos, dando lugar a una supervivencia que sobrepasa los dos años de mediana frente a los doce meses del cáncer de pulmón convencional.

Genes supresores de tumores	Cáncer de Pulmón	Vía afectada
PTEN	ADC (raro), Escamoso (8%)	PI3K
ARID1A	ADC (8%)	Regulación epigenética
ASCL4	Escamoso (3%)	Vías de desarrollo
CDKNA2/	ADC(>20%), Escamoso (72%)	RB1/CK
CUL3	Escamoso (7%)	Estrés oxidativo
EP300 SCLC	EP300 SCLC (9%)	Regulación epigenética
KEAP1	ADC (11%), Escamoso (12%)	Vías de desarrollo
LKB1	ADC (15–30%), Escamoso (2%)	LKB1/AMPK
MLL2	Escamoso(19%)	Regulación epigenética
NF1	ADC (8–10%), Escamoso (11%)	RAS
NOTCH	Escamoso (13%)	Vías de desarrollo
RASA1	Escamoso (4%)	RAS
RB1	ADC (rare), escamoso (7%)	RB1/CDK
SETD2	ADC (5%)	Regulación epigenética
SMARCA4	ADC (10%)	Regulación epigenética
TP53	ADC (70%), Escamoso (80%)	TP53
TSC1, TSC2	Escamoso (6%)	PI3K

Tabla 2: Genes supresores de tumores implicados en el cáncer de pulmón

5.5 Anatomía Patológica del CPNCP

A pesar del gran desarrollo y avances en las técnicas de diagnóstico y de biología molecular, la clasificación del cáncer de pulmón por subtipos histopatológicos sigue siendo la base fundamental para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta enfermedad. Asimismo el correcto diagnóstico histológico nos guiará en los estudios moleculares a realizar y por lo tanto en el tratamiento correcto y dirigido a las alteraciones genéticas encontradas.

5.5.1 Tipos histológicos

El diagnóstico del CP se establece en base a la clasificación patológica de la OMS desde el año 1967, cuando se publica la primera edición. Esta clasificación ha sufrido posteriores revisiones en 1981 y 1999, estando actualmente en vigor la publicada en 2004(74).

La OMS clasifica el cáncer de pulmón en los siguientes subtipos histológicos:

- Adenocarcinoma (incluye el carcinoma bronquioloalveolar): 38%
- Carcinoma escamoso: 20%
- Carcinoma de célula grande: 5%
- Otros carcinomas no célula pequeña: 18%
- Carcinoma de célula pequeña: 13%
- Otros: 6%

5.5.1.1 Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (Carcinoma no microcítico de pulmón)

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma (ADC) es actualmente el subtipo histológico predominante en muchos países, supone alrededor del 40% de todos los casos.

La incidencia de adenocarcinoma está aumentando y esto puede deberse al cambio en el hábito tabáquico. La asociación con el tabaco es mayor en el carcinoma escamoso y en el carcinoma de célula pequeña, así muchos adenocarcinomas aparecen en pacientes no fumadores. Este subtipo histológico es el más frecuente en mujeres y en no fumadores.

Los adenocarcinomas se originan del epitelio alveolar o de las glándulas mucosas bronquiales. Característicamente asienta sobre cicatrices pulmonares crónicas, como las tuberculosas. Histológicamente forman glándulas o estructuras tubulares y secretan mucina (Figura 6B). Tiene menor diseminación ganglionar y disemina a distancia más precozmente. Suelen ser de localización periférica (Figura 6A).

Los asuntos relacionados con la subclasificación del ADC son muy importantes. En la clasificación del 2004/2009, los términos de carcinoma bronquioloalveolar (BAC) y ADC mixto (70% de los ADC) creaban mucha confusión entre los clínicos. Desde 2011 existe una nueva clasificación⁽⁷⁵⁾, donde se establecen los criterios diagnósticos del ADC con una terminología uniforme para citologías y muestras de biopsias pequeñas, además de recomendaciones para la selección

de tejidos para estudios inmunohistoquímicos y biomoleculares. Con esta nueva clasificación se ha conseguido una clara definición entre lesiones pre-invasivas, mínimamente invasivas, invasivas y sus variantes. Los cambios específicos incluyen el ADC in situ (AIS: <3 cm con patrón lepidico (células tapizando las paredes de los alveolos) sin invasión estromal, vascular o pleural e histológicamente pueden ser no-mucinoso, mucinoso o mixto(75), el ADC mínimamente invasivo (MIA: es un ADC <3 cm con patrón predominantemente lepidico y un componente invasivo <5 mm. El componente invasivo es otro tipo histológico diferente al lepidico constituido por células tumorales infiltrando el estroma. Es importante el TAC para valorar la extensión del componente invasivo ya que con la resección sublobar tienen un buen pronóstico(76).

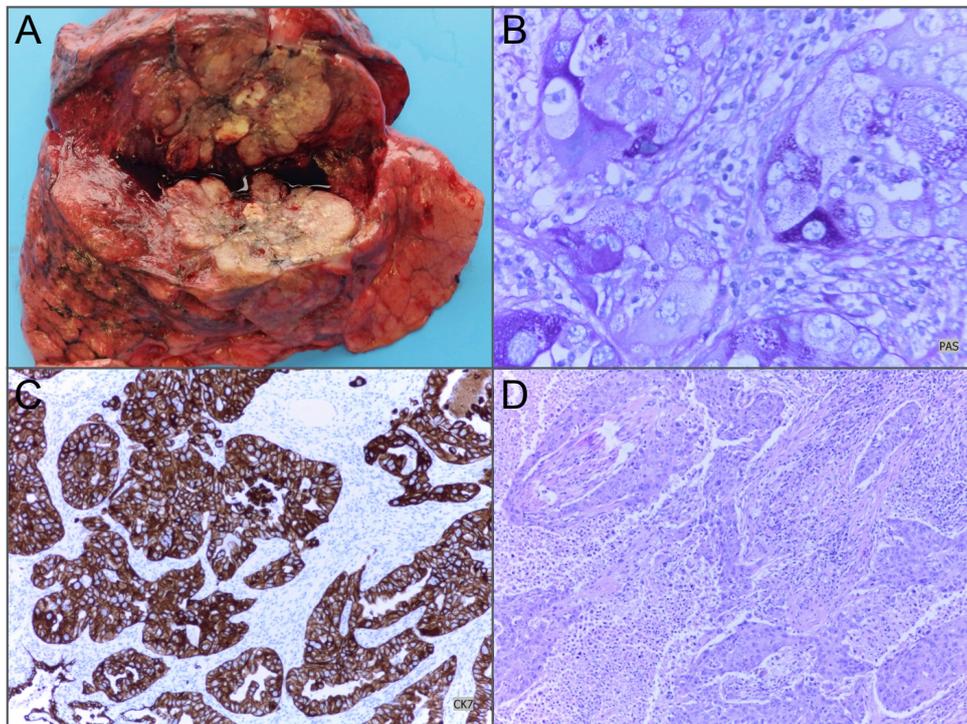


Figura 6: Anatomía patológica del ADC. (A) Nódulo tumoral de 65 mm con bordes festoneados y foco central de necrosis situado en periferia del lóbulo pulmonar. (B) ADC invasivo predominantemente sólido con producción de mucina intracitoplasmática (PAS 40X). (C) Células cilíndricas altas positiva para CK 7 tapizando las glándulas tumorales con núcleos basales en ADC con patrón predominantemente acinar (IHQ 25x). (D) Carcinoma de células escamosas constituido por sábanas epiteliales que infiltran el parénquima pulmonar con células sueltas con queratinización individual y necrosis (H&E 25x). *Cortesía de Dra. Julia Cruz Mojarrieta*

Una nueva estratificación de los subtipos del ADC invasivo (13) se compone de una combinación compleja de diferentes patrones histológicos, en el que al

menos un foco invasivo debe medir >5 mm (12), los patrones se clasifican en incrementos porcentuales semicuantitativos del 5%, con implicaciones pronóstica según el patrón predominante: lepidico (anteriormente era BAC no mucinoso), acinar (Figura 6C), micropapilar y sólido (Figura 6B), con variantes tales como ADC mucinoso invasivo coloide, fetal y entérico(75), presentando peor pronóstico los patrones micropapilar, papilar, sólido y acinar basada en el patrón predominante(77). Además se recomienda abandonar el término “carcinoma bronquioloalveolar”(8).

Clasificación de la IASLC/ATS/ER

Lesiones preinvasivas

- Hiperplasia adenomatosa atípica
- ADC in situ (<3cm, crecimiento lepidico puro sin invasión, antes BAC)
 - No mucinoso
 - Mucinoso
 - Mixto

ADC minimamente invasivo

- No mucinoso
- Mucinoso
- Mixto

ADC invasivo

- Predominantemente lepidico (antes BAC con patrón no mucinoso con invasión >5mm)
- Predominantemente acinar
- Predominantemente papilar
- Predominantemente micropapilar
- Predominantemente sólido con producción de mucina

Variantes de ADC invasivo

- ADC mucinoso invasivo
 - Coloide
 - Fetal (bajo y alto grado)
 - Entérico
-

Tabla 3: Clasificación de la IASLC/ ATS/ ER del ADC de pulmón(78).

El antiguo bronquioloalveolar (ahora con patrón lepidico) es una entidad independiente, es el único carcinoma de pulmón que puede crecer por toda la vía aérea sin destruir ni invadir el tejido. La extensión a través de los septos alveolares da un patrón de crecimiento neumónico por lo que este tumor puede simular en las pruebas de imagen una neumonía o un patrón en vidrio deslustrado en la TAC. Se han encontrado numerosas anomalías genéticas

ligadas a este tumor, la más importante del subtipo no mucinoso, es la mutación en el dominio tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (deleciones en el exón 19 y mutaciones en el exón 18 y 21). La importancia radica en la sensibilidad de las células tumorales a los fármacos que bloquean EGFR. En el subtipo mucinoso se observa con mayor frecuencia la translocación del gen ALK.

Carcinoma escamoso

La incidencia del carcinoma de células escamosas de pulmón ha ido descendiendo en los últimos años. Es el tipo histológico más relacionado con el hábito tabáquico.

Deriva del epitelio de revestimiento bronquial. Presenta áreas de queratinización (perlas de queratina), necrosis central y puentes intercelulares, en los que se basa el diagnóstico histológico (Figura 6D). Cuando se diagnostica con biopsia endobronquial es importante diferenciarlo de lesiones escamosas no invasivas; en algunos casos el carcinoma in situ puede tener numerosas alteraciones celulares y ser difícil de distinguir de un carcinoma invasivo solo por su apariencia citológica.

Se origina en los bronquios proximales. Tiende a ser central y a afectar a los lóbulos superiores, puede haber áreas de neumonitis obstructiva y atelectasia. Diseminan fundamentalmente a los ganglios linfáticos y es el que menos diseminación a distancia presenta. Es la causa más frecuente de masa maligna cavitada (cavitan el 20%) y de síndrome de Pancoast (aparece en tumores que están localizados en los vértices pulmonares, fundamentalmente epidermoides, produciendo una destrucción de la primera y segunda costillas, así como afectación de las raíces nerviosas C8, T1 y T2, con clínica de dolor en hombro y brazo, síndrome de Horner). Este tumor también es el que, con más frecuencia, puede secretar una sustancia PTH-like.

Carcinoma de células grandes

Es el menos frecuente de todos los carcinomas de células no pequeñas. Es una neoplasia indiferenciada sin rasgos de carcinoma de células pequeñas, escamoso o adenocarcinoma. Suele ser un diagnóstico de exclusión, lo que hace necesario el uso de un panel de anticuerpos inmunohistoquímicos básicos, para descartar otros subtipos histológicos; con TTF1 y CK7 un ADC; con P40, P63 y CK5/6 un carcinoma de células escamosas y con CD56 y cromogranina, los carcinomas neuroendocrino. Esto hace que su incidencia ha disminuido al mejorar las técnicas diagnósticas(78).

Se presenta frecuentemente como una gran masa periférica, con afectación hilar y áreas de neumonitis. Presenta metástasis extratorácicas en el 80% de los casos. Como síndrome paraneoplásico suele producir ginecomastia. Tiene un comportamiento biológico extremadamente agresivo e incluye muchas variantes. Algunas variantes histológicas poco comunes en la OMS/AIECP (Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón) son:

- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNECG).
- Carcinoma basaloide.
- Carcinoma semejante al linfopitelioma.
- Carcinoma de células claras.
- Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoideo.

5.5.1.1.1 Manifestaciones clínicas del CPNCP

Las manifestaciones clínicas del CP pueden depender de diversos aspectos como el subtipo histológico, la localización en el pulmón (crecimiento central o periférico), la diseminación loco regional, las metástasis a distancia, los síndromes paraneoplásicos o ser el resultado de una combinación de estos mecanismos. La presencia, número e intensidad de los síntomas al diagnóstico pueden estar relacionados con la extensión de la enfermedad. Se estima que menos de un 10% pueden estar asintomáticos, alrededor de un 25% pueden tener síntomas relacionados con el tumor primario, el 35% síntomas sistémicos

como anorexia, astenia y pérdida de peso relacionados con el tumor, y el 30% síntomas específicos de metástasis. De hecho, la existencia de síntomas puede asociarse significativamente con la supervivencia.

La clínica del CP esta claramente relacionada con la localización del tumor primario. Los carcinomas epidermoides y el carcinoma microcítico suelen tener un crecimiento central. La imagen radiológica típica es la de una masa hilar con o sin afectación del mediastino. La existencia de una cavitación es más frecuente en los carcinomas epidermoides, aunque también puede verse en los carcinomas indiferenciados de células grandes. Los tumores centrales producirán con mayor frecuencia síntomas relacionados con la afectación de bronquios principales, lobares o segmentarios proximales, como tos, hemoptisis, disnea, o síntomas de obstrucción bronquial que puede implicar neumonitis obstructiva y atelectasia.

El adenocarcinoma y el carcinoma indiferenciado de células grandes suelen tener un crecimiento periférico. La imagen radiológica de los tumores periféricos es un nódulo intrapulmonar o, menos frecuentemente, un infiltrado pulmonar. El dolor pleurítico y la afectación pleural pueden ser síntomas de los tumores periféricos.

Signos y Síntomas	Frecuencia (%)
Asintomático	5-15
Tos	5-75
Hemoptisis	5-35
Dolor torácico	15-40
Disnea	5-60
Anorexia y pérdida de peso	20-70
Dolor óseo	5-20
SVCS	0-5
Disfagia	0-2
Fiebre	0-20
Síndrome paraneoplásico	0-10

Tabla 4: Clínica del cáncer de pulmón: frecuencia de signos y síntomas.

Más del 90% de los pacientes con CP presentarán síntomas al momento del diagnóstico (Tabla 8) (79). Por ello, una correcta historia clínica y exploración física, junto con las pruebas analíticas convencionales, pueden ser muy descriptivas de la extensión y el pronóstico de la enfermedad.

Síntomas por crecimiento endobronquial de un tumor central

Los síntomas más frecuentes son tos seca, hemoptisis, disnea, estridor o sibilancias, fiebre y tos productiva en relación con la aparición de una posible neumonía obstructiva, o dolor torácico inespecífico. La hemoptisis masiva es muy rara como forma de presentación, siendo mucho más típica la presencia de expectoración hemoptoica persistente. El crecimiento de los tumores endobronquiales frecuentemente da lugar a atelectasias o neumonías por obstrucción y abscesos.

Síntomas por crecimiento del tumor periférico

Los síntomas más frecuentes son tos, disnea, dolor torácico localizado, pleurítico, absceso pulmonar por cavitación tumoral. Si la pleura está afectada, bien por el tumor primario o por la infección asociada puede aparecer dolor pleurítico con o sin derrame pleural. La pérdida de pulmón funcional se va a asociar con disnea, cuya severidad depende de la cantidad de pulmón afectado y de la reserva funcional previa del paciente.

Por extensión, por contigüidad o por metástasis ganglionar

Los tumores centrales por extensión pueden dar lugar a síntomas variados dependiendo del órgano afectado por contigüidad, así pueden aparecer síntomas de obstrucción traqueal, parálisis diafragmática, síntomas derivados de la aparición de una fístula broncoesofágica, disfagia en caso de invasión o compresión de esófago o disfonía por afectación del nervio recurrente laríngeo en caso de tumor del lóbulo superior izquierdo. La invasión cardiaca es rara, pero lo es menos la pericarditis, que puede originar arritmias o derrame pericárdico. El síndrome de vena cava superior se produce por compresión o invasión de dicho vaso en tumores del lóbulo superior derecho, produciendo dilataciones venosas en hombros y brazos, cefalea y edema cervical y facial, pudiendo constituir una urgencia médica.

Los tumores periféricos pueden afectar a la pared torácica con invasión de costillas y cuerpos vertebrales o derrame pleural (que puede aparecer, por otra parte, también en los centrales). Entre un 5 a un 8% de los casos de carcinoma pulmonar presentan de hecho invasión o extensión directa sobre la pared torácica.

El tumor de Pancoast se origina periféricamente en el vértice de uno de los dos lóbulos superiores, en el surco pulmonar superior, que es la muesca que la arteria subclavia produce en la cúpula pleural y en los vértices de ambos lóbulos superiores. Debido a su localización, el tumor puede invadir en su crecimiento y por extensión directa las raíces inferiores del plexo braquial, el ganglio estrellado, la cadena simpática, los nervios intercostales, los vasos linfáticos de la fascia endotorácica, las costillas y las vértebras vecinas. Por lo tanto, puede producir dolor en la cintura escapular, brazo y antebrazo, atrofia de los músculos de la mano, anhidrosis y síndrome de Claude-Bernard-Horner (ptosis palpebral, miosis y enoftalmos). Puede aparecer destrucción radiológica de la primera y segunda costilla(80).

Manifestaciones clínicas frecuentes debidas a metástasis a distancia

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es, desgraciadamente, muy frecuente en el carcinoma broncogénico: alrededor del 40% de los pacientes con carcinoma no microcítico se presentan con metástasis, siendo aún mayor la incidencia en los microcíticos. Las localizaciones más frecuentes son óseas, hígado, cerebro, glándulas suprarrenales, pleura y piel (Tabla 5). Luego las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de estas localizaciones (81).

Hígado

Cuando están presentes suelen producir debilidad y pérdida de peso. Su presencia conlleva muy mal pronóstico.

Localización	Frecuencia (%)
Óseas	20-30
Cerebrales	10-50
Hepáticas	10-25
Suprarrenales	25-45
Adenopatías supraclaviculares	15-20
Corazón + pericardio	20
Riñón	10-15
Pleura	10-15
Tracto digestivo	10
Coloides	0-5
Piel	1-3

Tabla 5: Metástasis más frecuentes en el cáncer de pulmón.

Hueso

Puede existir metástasis en cualquier hueso, especialmente en esqueleto axial y regiones proximales de huesos largos. El dolor está presente en más del 25% de los pacientes.

Cerebro

Las metástasis intracraneales suelen estar presentes hasta en un 10% del cáncer de pulmón en el momento de su presentación. Pueden producir cefaleas, náuseas, vómitos, convulsiones y confusión.

Linfadenopatias

El lugar más común es la fosa supraclavicular, que puede verse infiltrada en el 15-25% de los casos durante el curso de la enfermedad. La presencia de linfadenopatias palpables facilita mucho el diagnóstico.

5.5.1.1.2 Síndromes paraneoplásicos

Se han descrito una gran variedad de síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón. Los síntomas del tumor se producen por efectos remotos debido a mecanismos diversos, tales como la producción de sustancias tumorales biológicamente activas: hormonas polipeptídicas, prostaglandinas, citocinas, inmunocomplejos o por mecanismos autoinmunes, sin relación directa con los efectos locorreionales o metastásicos del tumor. Estos son los llamados

síndromes paraneoplásicos que pueden aparecer hasta en un 10% de los casos, pueden preceder en meses o años a la detección del tumor y, excepcionalmente, pueden regresar si ha sido posible reseca el tumor. Son más frecuentes en el carcinoma microcítico y en el carcinoide debido a su propias células de origen(82). Los más frecuentes son anorexia y pérdida de peso, hipercalcemia no metastásica, hiponatremia, neuropatía periférica, anemia, tromboflebitis y acropaquias.

Los clasificaremos en: sistémicos, endocrinometabólicos, osteoarticulares, neurológicos, hematológico-vasculares, renales y mucocutáneos. El espectro de síndromes paraneoplásicos asociados a los tumores microcíticos difiere de los asociados a los no microcíticos. De este modo, el tumor microcítico es la histología de sólo un 5% de los casos asociados con osteoartropatía hipertrófica. En los microcíticos, además, la hipercalcemia de mecanismo humoral es muy rara. Por otra parte, la gran mayoría de pacientes con cáncer de pulmón con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing o síntomas neurológicos de origen paraneoplásico tiene un tumor de estirpe microcítica(83).

Sistémicos

- Astenia, anorexia, pérdida de peso, disminución de la masa muscular: puede deberse a diversos mecanismos, se ha atribuido a la presencia de mediadores como el factor de necrosis tumoral, o a sustancias hormonales como la epinefrina, la corticotropina, o la insulina.
- Fiebre: puede deberse a neumonitis obstructiva o causa infecciosa, pero a veces puede ser persistente, no responder a antibióticos y ser de origen paraneoplásico.
- Polimiositis, dermatomiositis.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Endocarditis trombótica no bacteriana.
- Hipotensión ortostática.
- Hipertensión.

Endocrinológicos o metabólicos

Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término ectópico se refiere a la producción de hormonas en un tejido atípico que las sintetiza. Es posible que muchos casos de producción de hormonas ectópica se deba a la desdiferenciación celular.

La propensión que tienen algunos cánceres en producir hormonas particulares sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desrepresión de algunas vías selectivas. Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más frecuentes son la hipercalcemia por la producción excesiva del a pTHrP y de otros factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica(84).

Síndrome de Cushing, es más frecuente en el microcítico, en un 1-5%, típicamente con un comienzo rápido de los síntomas (hiperglucemia, poliuria, alcalosis hipocaliémica, debilidad muscular). También los carcinoides bronquiales pueden asociarse con este síndrome.

Hipercalcemia no metastásica, más frecuente en el epidermoide, puede dar lugar a anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, confusión y coma.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente en la neurohipófisis. Su producción ectópica de origen tumoral es causa frecuente del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se asocia especialmente al microcítico, aunque el síndrome clínico solo se manifiesta en menos del 5% ya que sólo aparecen síntomas (disminución del nivel de conciencia e incluso convulsiones) cuando el sodio plasmático disminuye muy significativamente o de forma rápida. Puede también asociarse a diversas causas no tumorales.

Otros: ginecomastia, acromegalia, galactorrea, hiper o hipoglucemia, síndrome carcinoide, acidosis láctica, hipouricemia, hipertiroidismo, hiperamilasemia.

Hematológicas-vasculares

Las alteraciones hematológicas pueden ser la expresión de un síndrome paraneoplásico, aunque lo más habitual es que se deban a efectos directos o indirectos del tumor de otra naturaleza. La *anemia*, presente en más de un 20%, suele ser carencial o por invasión de médula ósea. La reacción leucemoide o leucoeritroblástica y la eosinofilia elevada y persistente sí son, más probablemente, paraneoplásicas. Se encuentra eosinofilia en un 3% de los pacientes con cáncer de pulmón.

Otras manifestaciones son *trombocitosis*, *púrpura trombopénica* y *vasculitis*. La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las manifestaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con cáncer ya que se produce liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor y alteración en la agregación plaquetaria. El *síndrome de Trousseau* es la coexistencia de cáncer de órgano sólido con trombosis venosa profunda.

Osteoarticulares

Osteoartropatía hipertrófica: La osteoartropatía hipertrófica se manifiesta por la presencia de alteraciones de los dedos, denominadas acropaquias o dedos en palillos de tambor, trastornos articulares y, ocasionalmente, vasomotores. A pesar de estar muy relacionado con los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de pulmón, también puede aparecer en enfermedad crónica cardíaca o pulmonar. Dado que la presencia del síndrome completo es rara, lo más frecuente son las acropaquias, que están presentes en cerca del 30% de CPNCP, y son más comunes en el sexo femenino(85). Consisten en deformaciones de los dedos de las manos y de los pies, con ensanchamiento de las falanges distales e incurvación de las ungas en forma de vidrio de reloj, en sentido longitudinal y transversal. Habitualmente son asintomáticas, y a menudo descubiertas por el médico que explora al paciente. síndrome articular, presente en menos del 5% de enfermos, se caracteriza por una poliartritis simétrica dolorosa, localizada en tobillos, rodillas o muñecas, que produce dolor, tumefacción y derrame típicamente no inflamatorio, con una imagen radiológica de neoformación ósea perióstica a nivel diafisario de los huesos largos distales, lo que produce un contorno óseo múltiple. Aunque su patogenia es desconocida,

se postulan mecanismos hormonales, como la producción ectópica de hormona de crecimiento, neurogénicos y vasculares. Su instauración es muy rápida, y puede preceder en varios meses al diagnóstico del tumor, por lo que puede tener un gran valor para el diagnóstico precoz.

Neurológicos

Son poco frecuentes y no guardan relación con el tamaño del tumor, se suelen asociar a los tumores microcíticos. En el 60% de los casos con síntomas neurológicos paraneoplásicos estos preceden al diagnóstico de cáncer. Casi todos son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales(86).

Se han descrito las siguientes alteraciones:

- *Neuropatía periférica*: En esta entidad se afecta básicamente el axón respetándose relativamente la mielina. La característica típica en el estudio histológico es la de una gangliorradiculitis
- *Degeneración cerebelosa*: suele aparecer inicialmente mareo, oscilopsia, visión borrosa o diplopía, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia y disfagia variable. El trastorno se debe a la degeneración de las células de Purkinje, con afectación variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos.
- *Encefalitis límbica*.
- *Mielopatía necrotizante*.
- *Síndrome opsoclonus-mioclonus*. El opsoclono es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias en todas las direcciones de la mirada. Generalmente estará acompañado de mioclono y ataxia. Suele evolucionar, si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, hacia encefalopatía, coma y muerte.
- *Pseudoobstrucción intestinal*.
- *Retinopatía*.
- *Síndrome de Lambert-Eaton* es un síndrome similar a la miastenia con rasgos clínicos y electroencefalógrafos peculiares que pueden preceder en años a la neoplasia. Se trata de un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede producir una debilidad muscular similar a la que se produce en la

miastenia. La musculatura proximal de las extremidades inferiores se afecta con frecuencia. El 70% tiene afectados los pares craneales con ptosis palpebral y diplopía, con alteración de los reflejos y del sistema nervioso autónomo con sequedad de boca e impotencia. Se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales del calcio en las terminaciones nerviosas motoras. La mayoría de los pacientes presentan un tumor asociado, el más frecuente es el carcinoma pulmonar de células pequeñas(87).

Renales

Glomerulonefritis, síndrome nefrótico.

Mucocutáneos

Acantosis nigricans, melanosis generalizada, enfermedad de Bazex, eritema gyratum repens, hipertrichosis, prurito-urticaria, signo de Leser-Trelat.

Las manifestaciones clínicas del carcinoma broncogénico son muy variables, pudiendo dar lugar a multitud de síntomas por muy diversos mecanismos. La presencia de estos síntomas en un paciente de riesgo debe hacernos siempre sospechar su existencia e iniciar estudio de despistaje.

5.6 Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico de CP se lleva a cabo a raíz de una sospecha diagnóstica ante diversas manifestaciones clínicas, posteriormente es al realizar algún estudio radiológico cuando se detecta la anomalía. Con menos frecuencia se tratará de pacientes a los que se les realiza un estudio rutinario de imagen y se pone de manifiesto una imagen sospechosa.

Es fundamental la realización de una buena anamnesis y una exploración física completa. Historia completa incluida historia familiar, laboral y consumo de tabaco. Es necesario recoger hábitos tóxicos del paciente: si ha fumado, cuánto y durante cuánto tiempo (paquetes/año=número de paquetes/día por años fumando); y si es exfumador, hasta cuándo fumó y cuánto fumó, exposición a factores ambientales de riesgo, antecedentes familiares, etc.

Pruebas complementarias

Radiografía de tórax.

Es una de las primeras exploraciones complementarias que se debe realizar. Es la técnica de elección cuando existe sospecha. Se debe realizar una radiografía PA y una lateral. En las radiografías simples de tórax se puede observar alguna anormalidad en un 85% de los pacientes con un carcinoma broncogénico. La radiografía de tórax detecta el 75% de los cánceres de pulmón. Suele diagnosticar el 5-15% de los cánceres de pulmón en pacientes asintomáticos(88).

Son imágenes sugestivas de malignidad la aparición de un nódulo pulmonar solitario, la presencia de calcificaciones, atelectasia, derrame pleural, ensanchamiento mediastínico, etc.

- Nódulo pulmonar solitario: aparece en un 33% de los cánceres de pulmón. Morfológicamente son de aspecto denso, redondeado, de contorno lobulado, irregular y espiculado, con tractos lineales dirigidos hacia el hilio. Su tamaño es inferior de 3-4 cm de diámetro.
- Masa tumoral: aparece en el 28% de los cánceres de pulmón. Suele ser de un tamaño superior a los 5 cm.
- Neumonía: suele ser persistente y de mala resolución. Aparece en el 25% de los cánceres de pulmón. Cuando se observa una masa periférica con broncograma aéreo hay que pensar en el carcinoma bronquioloalveolar.
- Cavitación: suele ser típico del carcinoma escamoso y sobretodo si es de localización central. La cavidad aparece como consecuencia de la necrosis del tumor por isquemia y puede confundirse con un absceso pulmonar.
- Linfangitis: el patrón radiológico se traduce en la identificación de líneas B de Kerley (evidencia de edema), algunas veces asociadas a un componente nodular, posiblemente por la existencia de depósitos hematógenos, que crean un patrón de aspecto reticulonodular.

- Atelectasia: es la manifestación radiológica más frecuente del cáncer de pulmón. Es frecuente que el colapso pulmonar que produce el tumor sea irregular ya que la masa impide la retracción allí donde está situada ello hace que la cisura correspondiente, al retraerse, adopte la forma de una S (signo de Golden).

TAC

Es la técnica radiológica de elección para el diagnóstico del cáncer de pulmón. Sirve tanto para el diagnóstico como para realizar el estudio de extensión. Aporta datos de la localización del tumor, tamaño, relaciones con estructuras vecinas, afectación de ganglios mediastínicos y afectación a distancia(89).

- Lesiones menores de 1 cm, que no han sido detectadas por la radiografía de tórax.
- Invasión pleural: un derrame pleural en un paciente con cáncer de pulmón puede ser benigno (neumonía) o maligno (metástasis pleurales). La TAC puede visualizar modularidad en la superficie pleural que indicaría metástasis pleurales, por tanto un T4 que suele ser irresecable.
- Invasión de pared torácica: existen signos como destrucción ósea, pérdida de plano graso de separación entre el tumor y la pared, ángulo obtuso tumor/pared y más de 3cm de contacto tumor/pared. Estos tumores no serían irresecables ya que se podría hacer una resección en bloque de la pared torácica con reconstrucción posterior.
- Invasión mediastínica: invasión de vasos mediastínicos, tráquea, esófago y/o cuerpo vertebral descarta resección quirúrgica. Si se sospecha infiltración traqueal se puede completar el estudio con una broncoscopia para visualizar la superficie mucosa de la vía aérea.
- Diferenciar entre la necesidad de lobectomía o neumonectomía: las nuevas técnicas sobre todo las reconstrucciones de TAC tridimensionales ayudan a diferenciar la invasión tumoral de estructuras adyacentes sobretodo grandes vasos que a veces conllevan una resección pulmonar completa.

- Afectación de ganglios mediastínicos: como norma, se considera que la presencia de adenopatías mediastínicas mayores de 1 cm de diámetro en TAC obliga a confirmar su naturaleza neoplásica.
- Metástasis a distancia: se incluye en el estudio de extensión un TAC de abdomen superior para intentar diagnosticar la presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales. Solo se realizaría TAC de cráneo en pacientes con síntomas neurológicos, en el estudio de extensión del carcinoma microcítico de pulmón y en pacientes con estadios avanzados que vayan a someterse a un tratamiento radical.

Resonancia magnética

No aporta ventajas importantes respecto a la TAC. No se usa de rutina en la estadificación del carcinoma de pulmón. Se suele emplear para evaluar la invasión de la vena cava superior, arterias pulmonares y corazón y para la evaluación de los tumores apicales (Tumores de Pancoast), pues delimita mejor la invasión del plexo braquial, arteria subclavia y canal medular. También se utiliza cuando se encuentra una lesión suprarrenal y es necesario diferenciar entre adenoma o metástasis(90).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Para mejorar su resolución espacial, se añade a la TAC (PET-TAC). Su uso se basa en la afinidad de las células tumorales por la glucosa por eso, en vez de contraste, se inyecta un análogo de la glucosa, la ¹⁸F-fluoro-desoxiglucosa (FDG). La captación de FDG por un tejido es sugestiva de tumor, pero también puede estar presente en estados de inflamación y en tejidos normales como cerebro o vejiga (Figura 7).

Es útil para detectar la afectación mediastínica y no es invasiva a diferencia de la mediastinoscopia. Es una técnica muy útil en el estudio de extensión(91). Sirve para predecir los resultados del tratamiento y valorar la respuesta al mismo. Su principal utilidad está en el valor predictivo negativo que aporta. Si hay captaciones en localizaciones no habituales o por ello cambia la indicación de tratamiento radical o paliativo debe confirmarse anatomopatológicamente.

Citología de esputo

La rentabilidad diagnóstica es variable (40-70%) dependiendo de la localización del tumor y del número de muestras extraídas.

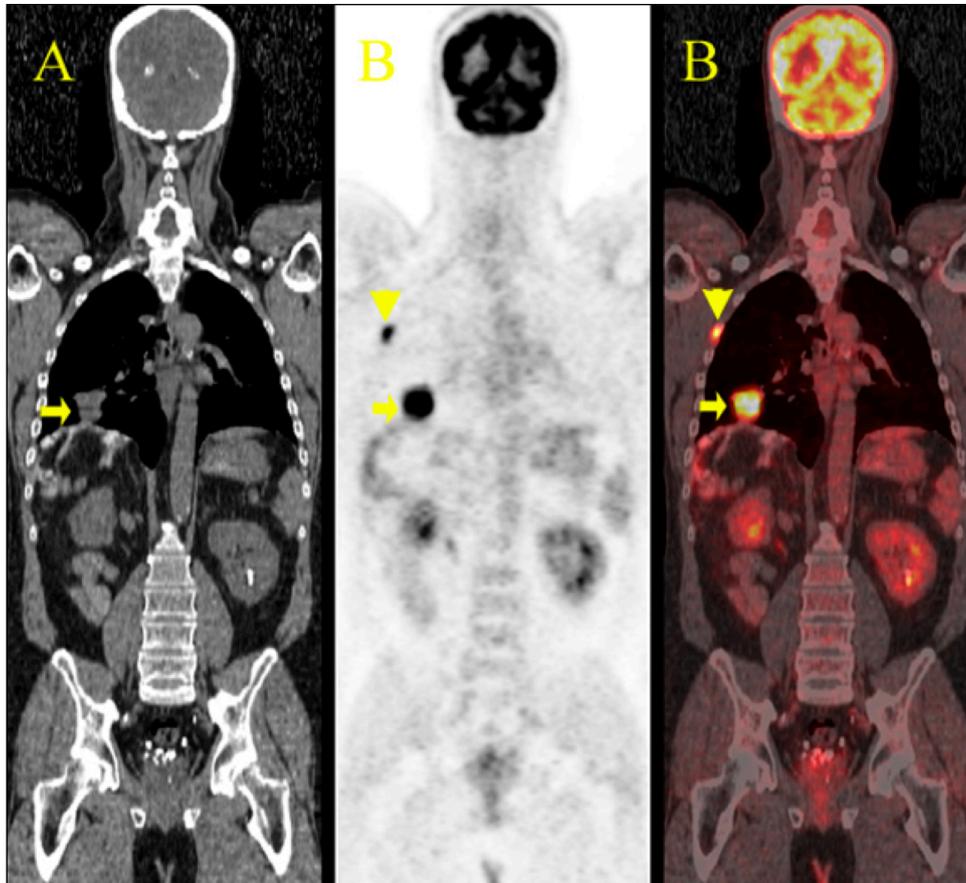


Figura 7: A: Imagen de TAC en un paciente afecto de cáncer de pulmón en el que se observa masa en lóbulo inferior derecho. B: Imagen de PET que permite visualizar una segunda afectación tumoral e imagen de PET-TAC que permite localizar la segunda lesión en la parrilla costal.

Fibrobroncoscopia con biopsia, cepillado bronquial y BAS

La fibrobroncoscopia aporta muestra histológica del tumor e información sobre la localización del tumor y su extensión a tráquea y mediastino. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia, cepillado y lavado bronquial es del 74, 59 y 48% respectivamente. Para que la rentabilidad sea adecuada, deben realizarse 3-4 biopsias y combinarlo con el correspondiente estudio citológico del broncoaspirado.

Punción aspiración con aguja fina

Es un método que puede ser empleado para obtener una muestra de los tumores que están localizados más periféricos. Se suele realizar guiada por prueba de imagen, sobre todo TAC. Su sensibilidad es del 90% y su especificidad del 97%. También se puede utilizar para biopsiar lesiones en otras localizaciones sospechosas de metástasis como hígado, hueso, suprarrenales, etc.

Mediastinoscopia

Es la técnica quirúrgica más utilizada para examinar con alta sensibilidad las estaciones ganglionares más inaccesibles a las otras técnicas (adenopatías paratraqueales derechas y traqueobronquiales proximales). Esta técnica no tiene buen acceso a la ventana aortopulmonar, región subcarinal y cadenas preaórticas, para ello, si es preciso, se realizará una videotoracoscopia (VAT) o una mediastinotomía anterior.

Se realizará siempre ante la existencia de adenopatías patológicas en la TAC torácica, y en tumores hiliares antes de la cirugía en un tumor de Pancoast. Se realizará siempre que no exista enfermedad neoplásica diseminada más allá del mediastino, y cuando el enfermo pueda tolerar una futura cirugía de resección pulmonar(92).

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la mediastinoscopia son la parálisis del nervio recurrente izquierdo e infección de la herida quirúrgica, mientras que las más graves serían la mediastinitis y la hemorragia.

EBUS (endobronquial ultrasound)

Es una técnica broncoscópica que emplea ultrasonidos para visualizar estructuras dentro y adyacentes a la vía aérea. Con una punción transbronquial se podría confirmar la afectación mediastínica del tumor. Se diferencia de la EUS (eco-endoscopia) en que el EBUS se realiza durante la broncoscopia y el EUS durante la endoscopia. Tiene una sensibilidad y una especificidad comparables a la mediastinoscopia(93).

Las indicaciones son el estadiaje del carcinoma no microcítico de pulmón, el diagnóstico de lesiones endobronquiales, nódulos pulmonares periféricos,

alteraciones mediastínicas (linfadenopatías, etc.) y puede servir como guía de tratamiento endobronquial.

Técnica	Estaciones accesibles	Sensibilidad/VPN (%)	Ventajas	Inconvenientes
Mediastinoscopia	1,2,3,4,7,10	86 /94	Rápida	Efect 2º nerv. laríngeo y vascular
Mediastinotomía	5,6	55/96	Acceso AP	Dolor pared torácica
VATS	2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	100/100	Acceso como toracotomía	Dolor pared torácica
EUS	4L,5,7,8,9	69/88	No abierta	Muestra pequeña
EBUS	2,4,7,10	69/88	No abierta	Muestra pequeña
EUS+EBUS	2,4,5,7,8,9,10	93/97	Suma de resultados	Precisa neumólogo y digestólogo
VAMLA	2,4,7,8	100/98	Mejor accesibilidad a todos ganglios	Efect 2º nerv. laríngeo y vascular

Tabla 6: Opciones de abordar la estadificación del mediastino. *VATS cirugía torácica video-asistida. EUS esofagoscopia guiada por ecografía. EBUS broncoscopia guiada por ecografía. VAMLA linfadenectomía mediastínica video-asistida. VPN valor predictivo negativo*

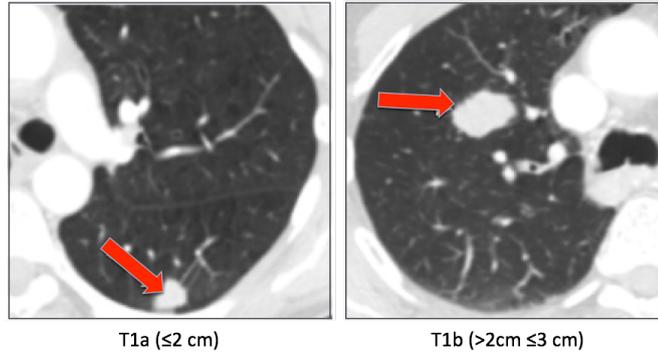
Estadificación

Desde el punto de vista histórico, la estadificación del cáncer de pulmón ha ido pareja al resto de los tumores: en 1943-1952 Pierre Denoix desarrolla la clasificación TNM para el estudio de los tumores malignos. En 1966, la UICC (Unión Internacional contra el Cáncer) recomienda la clasificación TNM para el cáncer de pulmón. En la actualidad utilizamos el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), del 2007 y actualizada en el 2010. La T evalúa el tumor primario, la N la afectación ganglionar y la M la existencia de metástasis a distancia.

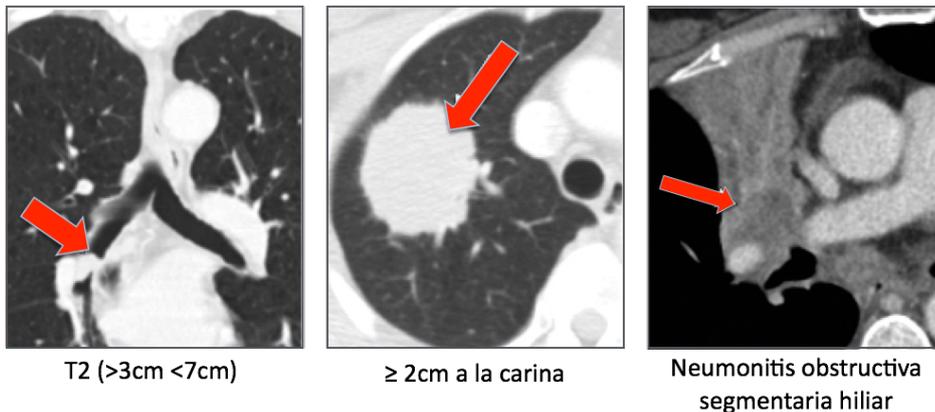
Séptima edición del TNM para cáncer de pulmón(94):

- Tx: tumor no evidenciado o demostrado por imagen o broncoscopia.
- T0: no evidencia de tumor primario.

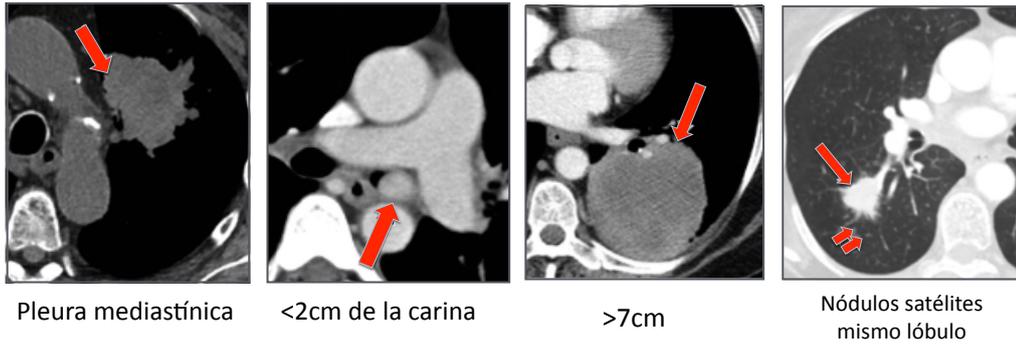
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumor ≤ 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral y no localizado en el bronquio principal.
 - o T1a: ≤ 2 cm.
 - o T1b: > 2 cm pero < 3 cm.



- T2: Tumor con cualquiera de las siguientes características en tamaño o en extensión. Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm. Invade pleura visceral. Invade el bronquio principal a una distancia a la carina ≥ 2 cm. Asocia atelectasia o neumonitis obstructiva con extensión a la región del hilio, pero sin afectar a la totalidad del pulmón.
 - o T2a: > 3 cm pero ≤ 5 cm.
 - o T2b: > 5 cm pero ≤ 7 cm.



- T3: > 7 cm o que invade directamente algún órgano o estructura de las siguientes: pared costal, diafragma, nervio frénico, pleura medistínica, el pericardio parietal, o tumor del bronquio principal a menos de 2cm de la carina sin afectarla, o atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o nódulos separados en el mismo lóbulo.

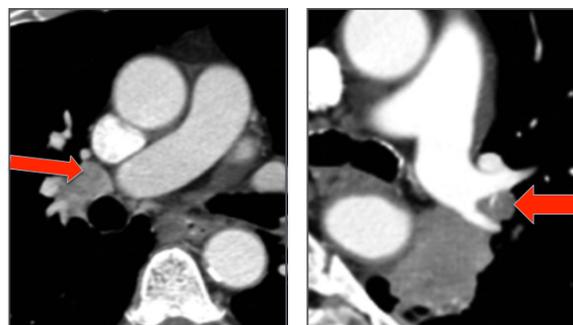


- T4: tumor de cualquier tamaño que invade mediastino, grandes vasos, corazón, tráquea, nervio recurrente laríngeo, cuerpo vertebral, esófago, carina o nódulos separados en diferentes lóbulos del mismo pulmón.



Nódulos satélites diferente lóbulo mismo pulmón

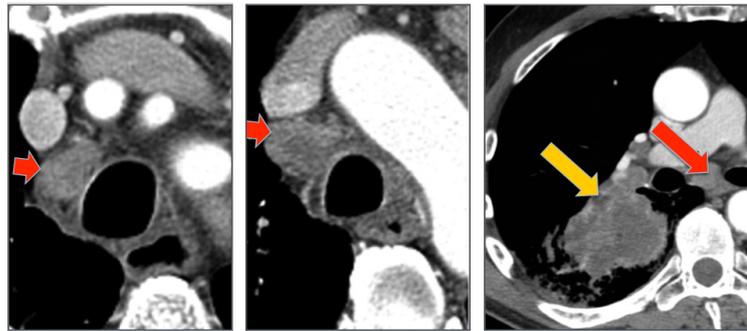
- Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: sin afectación ganglionar regional.
- N1: nódulos peribronquiales ipsilaterales (interlobulares, lobulares y segmentarios), hiliares ipsilaterales e intraparenquimatosos, incluyendo los afectados por extensión directa del tumor.



Adenopatía hilar ipsilateral

Adenopatía interlobar ipsilateral

- N2: ganglios mediastínicos ipsilaterales incluyendo el más alto, los de la ventana aortopulmonar, ligamento pulmonar, pre y retrotraqueales y/o subcarinales.



Adenopatía hilar ipsilateral

Adenopatía paratraqueal inferior ipsilateral

Adenopatía subcarinal

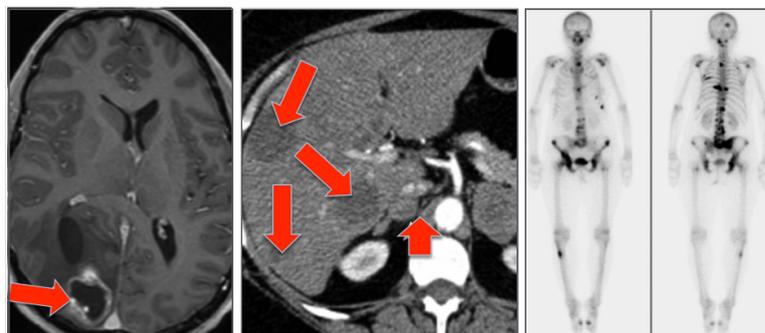
- N3: ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, en escaleno ipsilateral o contralateral, y ganglios supraclaviculares.



Adenopatía paratraqueal superior contralateral

Adenopatía supraclavicular

- Mx: la presencia de metástasis a distancia no se puede valorar.
- M0: ausencia de metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia incluyendo nódulos tumorales pulmonares contralaterales, nódulos pleurales y derrame pleural o pericárdico.
 - o M1a: nódulos tumorales pulmonares contralaterales o nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico.
 - o M1b: diseminación a distancia en otros órganos.



Metástasis cerebral

Metástasis hepáticas

Metástasis óseas

En la siguiente Tabla se expone la clasificación por estadios:

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB

Cualquier TN con M1a o M1b es estadio IV.

5.7 Factores pronósticos

Para poder tratar de forma adecuada a un paciente con cáncer de pulmón, es preciso el conocimiento de tres aspectos de su enfermedad: la localización del tumor, su histología, y una serie de variables que se definen como factores pronósticos. Estas variables informarán de una parte de la heterogeneidad asociada con el curso de la enfermedad y su resultado.

Existen clasificaciones consensuadas en cuanto a la extensión del cáncer de pulmón (clasificación TNM) y en cuanto a su clasificación histológica (clasificación de la OMS del 2004), pero de momento no existen acuerdos sobre la mejor clasificación de los factores pronósticos.

El TNM actual agrupa a pacientes según su extensión anatómica, con una supervivencia esperada similar. Pero existen una serie de factores que no están incluidos en esta clasificación anatómica y que tienen un papel fundamental en las decisiones diarias sobre su mejor tratamiento(95). (Tabla 7)

Conviene diferenciar lo que se entiende por factor pronóstico y factor predictivo, ya que ambos términos se utilizan en ocasiones de forma indistinta. Los factores pronósticos, tal y como los define el National Cancer Institute de Estados Unidos (NCI) son aquellas “situaciones, afecciones o características del paciente que pueden usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad

o la probabilidad de que ésta recurra”, (esto lo diferencia de los factores de riesgo). El factor predictivo es la probabilidad de que suceda dicho evento en función de una intervención o tratamiento. El factor predictivo es indicativo, pues, de la eficacia de un tratamiento.

Estadio	Clasificación clínica		Clasificación patológica	
	Supervivencia mediana (meses)	Supervivencia 5 años (%)	Supervivencia mediana (meses)	Supervivencia 5 años (%)
IA	60	50	119	73
IB	43	43	81	58
IIA	34	36	49	46
IIB	18	25	31	36
IIIA	14	19	22	24
IIIB	10	7	13	9
IV	6	2	17	13

Tabla 7: Supervivencia global según la clasificación clínica y la patológica.

Hasta ahora se han descrito en la literatura un gran número de variables clínicas y moleculares relacionados con el tumor y el paciente con valor pronóstico en esta enfermedad. En la revisión publicada en 2002 por Brundage et al. en la que se incluyeron 889 artículos, se recogen un total de 169 factores. Sus autores destacan que la gran heterogeneidad de los estudios publicados hasta la fecha junto con el reducido número de factores estudiados en cada uno de ellos individualmente y la baja potencia estadística de la mayoría impide extraer conclusiones claras acerca de muchas de las variables descritas(96).

Sin embargo, existen algunos factores pronósticos a los que se hace referencia en múltiples publicaciones y cuya relevancia se ha confirmado en numerosos estudios publicados a lo largo de los últimos 30 años. En general, los factores pronósticos se pueden clasificar de dos maneras:

5.7.1 Factores pronósticos dependientes del tumor (Excluidos los factores de extensión anatómica, TNM).

La histología

La histología es un factor pronóstico reconocido; de hecho, la importancia del subtipo histológico queda reflejada en la clasificación de la OMS de 2004(97). En estudios realizados en pacientes intervenidos, como el del *Lung Cancer Study Group*(98), el pronóstico fue mejor en pacientes con histología escamosa que en adenocarcinomas (SG a 5 años del 65 vs 55%, respectivamente). Pero estos datos se basaban en una revisión realizada en la década de 1990-2001(96), donde no existían la diferenciación que tenemos hoy por genotipificado, ni los datos con nuevos fármacos más activos para este subgrupo, por lo que este factor en la actualidad debe tomarse con precaución. Dentro de los adenocarcinomas, el pronóstico varía según el subtipo. Los de patrón sólido con producción de mucina, los de células claras y los papilares se correlacionan con un peor pronóstico. Asimismo, un estudio realizado por Miyoshi demostró que pacientes con un adenocarcinoma de patrón micropapilar presentaban diferencias significativas en cuanto a metástasis ganglionares intrapulmonares y afectación pleural, con una peor supervivencia a 5 años para aquellos en estadio I (79 vs 93%)(99). Por otro lado, la reciente Clasificación Internacional Multidisciplinaria del adenocarcinoma Pulmonar, avalada por la IASLC, define otros subtipos histológicos de adenocarcinoma que, si resecaados, presentan una supervivencia a 5 años del 100% (adenocarcinoma *in situ*) o próxima al 100% (adenocarcinoma mínimamente invasivo)(75).

En efecto hoy es obligatorio clasificar los CPNCP metastásicos por su subtipo histológico pues sabemos, la buena respuesta de los ADC al pemetrexed y la frecuencia de mutaciones en el gen que codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico, como factor predictivo de respuesta.

Es importante además señalar el componente neuroendocrinos de los CPNCP, ya que existen varios estudios(10) que demuestran que los carcinomas de célula grande neuroendocrinos y los mixtos con componente neuroendocrino presentan una disminución de la supervivencia y del tiempo libre de recurrencia(100).

Otro estudio retrospectivo en pacientes con CPNCP, con 12.428 pacientes evaluó el impacto de factores pronósticos, entre los que se encontraba la variable tipo histológico (ADC *frente* carcinoma de células escamosas *frente* otros tipos). El carcinoma epidermoide presentó, de forma significativa, mejor pronóstico sólo en el estadio IIIA(101).

Marcadores moleculares

Las mutaciones de K-ras, detectables en el 30-40% de los ADC, se han asociado a un peor pronóstico en múltiples estudios retrospectivos. Un estudio prospectivo en ADC de pulmón E-I, con un 22% de K-ras(27). La supervivencia a 5 años de aquellos pacientes con mutación del K-ras fue del 40% en comparación con el 70% de los que no portaban dicha mutación.

Las mutaciones de p53 también se han asociado con peor supervivencia en CPNCP. Un metaanálisis de 11 estudios retrospectivos con más de 1000 pacientes demostró peor supervivencia en aquellos que presentaban la mutaciones de p53(102). Este efecto parece limitarse a ADC, no siendo aparente en cánceres epidermoides. La localización y tipo de mutación de p53 parece tener una particular relevancia en cuanto al pronóstico; así, las mutaciones en pacientes en estadio I que afectan a la estructura de p53 parecen tener marcado efecto en el descenso de la supervivencia, lo que no ocurre con otras mutaciones sin sentido. El efecto pronóstico negativo de la mutación de p53 afecta tanto a ADC como a carcinoma epidermoide.

Mediante el empleo de matrices de tejido (*tissue arrays*) varios grupos han sido capaces de identificar perfiles de expresión génica involucrando de 22 a 50 genes con marcada capacidad predictiva de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con CPNCP sometidos a resecciones quirúrgicas con intención curativa.

5.7.2 Factores pronósticos dependientes del paciente

Estado funcional

El estado funcional hace referencia al estado de salud general y a las capacidades del paciente para llevar a cabo las actividades de su vida diaria de manera autónoma.

Se han desarrollado distintas escalas con el fin de evaluar este aspecto de la forma más objetiva posible, siendo la de Karnofsky y la ECOG las más utilizadas (Tabla 8). Esta última, desarrollada por el Eastern Cooperative Group of Oncology, es la más extendida en nuestro medio. En ella se otorga una puntuación de 0 a 5(103).

Etapa o nivel	Equivalencia I.K.	Descripción
0	IK 100-90%	Asintomático y con actividad normal hogareña y laboral
1	IK 80-70%	Síntomas de enfermedad, pero ambulatorio. Capaz de desarrollar actividades del diario vivir.
2	IK 60-50%	Postrado o en reposo menos del 50% del tiempo. Solo necesita ocasionalmente asistencia.
3	IK 40-30%	Postrado o en reposo más del 50% del tiempo. Necesita cuidados parciales de la familia o enfermería.
4	IK 20-10%	Postrado 100% del tiempo. Incapacidad total. Necesita cuidados totales de la familia o enfermería.

Tabla 8: Equivalencias de escalas del estado funcional.

Se ha comprobado que existe una relación directa entre los índices de buen estado general y la supervivencia, la tolerancia y la respuesta al tratamiento en los estadios avanzados(104).

Sexo

Varios estudios han apoyan el valor pronóstico del sexo, habiéndose demostrado reiteradamente la mejor evolución de mujeres frente a hombres. En un estudio Español, en el que se incluyó análisis multivariante para descartar la posible interferencia de otros factores, el sexo demostró ser un factor pronóstico independiente, observándose una supervivencia a los 5 años del 11,8% en mujeres frente al 9,2% en hombres(105).

Pérdida de peso

Los pacientes en los que se documenta una pérdida de peso de más del 5% en los 3 a 6 meses previos al diagnóstico de la enfermedad se ha demostrado que tiene un peor pronóstico que aquellos que no la experimentan(106).

Edad

El valor pronóstico de la edad ha sido un tema muy debatido, ya que la exclusión de los pacientes de edad avanzada de muchos de los estudios que se realizan en este ámbito ha supuesto un sesgo importante. Hoy en día existe cierto consenso al respecto y se considera en general que la edad por sí sola no constituye un factor pronóstico negativo.

La comorbilidad

Cada vez tratamos más pacientes con mayor edad y con mayor número de comorbilidades y sabemos que puede influir negativamente sobre la supervivencia(47). De hecho, podríamos decir, que la comorbilidad explica parte de la variabilidad que presentan en su pronóstico los CPNCP en estadios iniciales intervenidos.

5.7.3 Factores relacionados con el ambiente

Los tratamientos administrados a los pacientes influyen claramente en su pronóstico, así como el retraso en el inicio de dichos tratamiento. Cada vez existen mayor evidencia sobre la necesidad de establecer centros de referencias para el tratamiento de diferentes tipos de tumores por su impacto positivo en la supervivencia.

Cada centro debería evaluar y establecer sus tiempos, con los recursos disponibles, reevaluando su influencia sobre el pronóstico de sus pacientes.

5.8 Tratamiento del CPNCP metastásico.

A lo largo de la historia, la cirugía ha sido siempre la mejor opción de tratamiento curativo para pacientes con CP resecable. Cuando ésta no ha podido aplicarse, la radioterapia ha sido utilizada para el control del tumor primario y de los ganglios linfáticos locorregionales.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología y el tratamiento del CPNCP. A pesar de esto, la quimioterapia sigue siendo el pilar del tratamiento cuando la enfermedad es metastásica y sus principales objetivos son: mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes o prolongar la supervivencia. La mediana de supervivencia del CPNCP metastásico continúa siendo muy pobre (107). Sólo en un pequeño subgrupo de pacientes con alteraciones moleculares conocidas como EGFR(108), ALK(109) y ROS1(110), contra las cuales existen terapias dirigidas, se han logrado mejores resultados y mayor supervivencia, aunque desafortunadamente también se generan finalmente resistencias a estas terapias, mediante alteraciones moleculares en gran medida desconocidas.

Al momento de tomar una decisión sobre cual es el mejor tratamiento a escoger, debemos tener en cuenta varios factores, como son:

- Características clinicopatológicas:
 - Histología.
 - Edad del paciente.
 - ECOG
 - Presencia de comorbilidades.
 - Preferencias del paciente.

- Características biológicas:
 - Presencia de mutaciones activadoras con: EGFR, BRAF, ALK, ROS1, otras de evidencia aún discutida (K-ras, MET, RET, etc)

5.8.1 Tratamiento de primera línea en CPNCP metastásico, sin mutaciones activadoras.

La quimioterapia basada en platinos es el tratamiento estándar. Los primeros esquemas de tratamiento comenzaron a utilizarse en los años 70, pero no fue hasta la publicación de los resultados de un metanálisis en 1995 cuando se estableció como tal su indicación, demostrando que este tratamiento producía aunque de forma modesta, un beneficio tanto de la supervivencia global (SG), como de calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte. Este meta-análisis, incluyó 9.387 pacientes de 52 estudios desde 1965 a 1991, con una reducción del riesgo de muerte del 27% con una mejoría en la supervivencia al año del 10% y de 1,5-2 meses en la media de SG(111). El principal problema de los esquemas utilizados en este meta-análisis era la toxicidad que presentaban. Esto motivó la búsqueda de nuevos esquemas, menos tóxicos y más efectivos.

En la década de los 90 se incorporaron nuevos fármacos, los denominados de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, taxanos, camptotectinas). La combinación de estos agentes con platinos consiguió mejorar los resultados con respecto a los que se habían obtenido con los dobletes con fármacos de segunda generación(112) y diversos meta-análisis han confirmado también una mayor eficacia de estos fármacos cuando se combinan con platinos que cuando se combinan entre sí(113-115) o cuando se utilizan en monoterapia(115). Reafirmando así la utilidad de la QT en el CPNCP(116). La duración de la QT no debe exceder de 4 ciclos si existe estabilización de la enfermedad, y no más de 6 ciclos si hay respuesta.

En cuanto al hecho de si existen o no diferencias entre carboplatino y cisplatino, tenemos un meta-analisis con ligera ventaja en términos de SG a favor de cisplatino, por lo que siempre que las condiciones del paciente lo permitan usaremos este último pero sobre todo en adyuvancia o neoadyuvancia(117).

Hasta el año 2006, los dobletes de platino asociados a gemcitabina, vinorelbina o taxanos eran los esquemas de referencia en primera línea para el CPNCP en estadios avanzados, siendo el régimen de cisplatino/gemcitabina el que mostraba un mayor beneficio en el tiempo libre de progresión(118). Hasta este

momento la selección de los diferentes esquemas terapéuticos se hacía en función a criterios empíricos.

En el 2006, la FDA aprobó el bevacizumab para el CPNCP como tratamiento de primera línea, en combinación con carboplatino y paclitaxel(119), y posteriormente la EMA lo aprobó asociado a QT basada en platino, para el tratamiento en primera línea de CPNCP avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo en los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas, resultando así el primer marcador que seleccionaba las indicaciones tomando en consideración las características del tumor(120). Además de la histología escamosa, se recomendaba evitar su uso en pacientes con historia de hemoptisis o sangrado recientes.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante la unión y neutralización de todas las isoformas VEGF-A. La eficacia y la seguridad del bevacizumab han sido evaluadas, además de los dos estudios anteriores en un 3 estudios fase III (Tabla 9) (121).

Estudio	Población diana	Objetivos	Resultados
Eastern Cooperative Oncology Group trial E4599	CPNM (no escamoso) estadio IIIB o IV, ECOG 0 o 1 N=878 pacientes	Comparar paclitaxel+carboplatino vs. paclitaxel+carboplatino +bevacizumab	Mayor RO Mayor SG y SLP
AVAiL trial	CPNM (no escamoso) estadio IIIB o IV, ECOG 0 o 1 N=1.043 pacientes	Comparar SLP entre gemcitabine +cisplatino+bevacizumab a dosis bajas (7,5mg/kg) vs. bevacizumab a dosis altas (15mg/kg) vs. placebo	Mayor RO Mayor SLP
PointBreak trial	CPNM (no escamosos) IIIB o IV N=900 pacientes	Comparar índice de respuesta, supervivencia media y SLP entre pemetrexed+carboplatino +bevacizumab seguido de pemetrexed+bevacizumab vs. paclitaxel+carboplatino +bevacizumab seguido de bevacizumab	Mayor PFS. SG sin diferencias

Tabla 9: Estudios en fase III con bevacizumab.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que, al impedir su actividad biológica, reduce la

vascularización de los tumores y, por tanto, inhibe el crecimiento del tumor. El gen VEGF está localizado en el cromosoma 6p21.3 y es un mediador clave en la angiogénesis, ya que es el más potente factor angiogénico conocido(122). Un aumento de la expresión VEGF en el tumor o en el suero se ha asociado con tumores en estadio avanzado, y sus niveles son significativamente más altos en el Adenocarcinoma que en el carcinoma escamoso. La familia VEGF está formada por distintas proteínas, llamadas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PIGF (placental growth factor)(123).

El VEGF produce un aumento de la mitosis de las células endoteliales, controla la permeabilidad vascular y aumenta la supervivencia del endotelio vascular. Los VEGF realizan estas funciones mediante la unión a sus receptores (VEGFR), que se encuentran en las células endoteliales. Hay 3 tipos de receptores: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, todos ellos con actividad TK(124).

En ensayo de Sandler et al (ECOG 4599), se incluyeron 878 pacientes con CPNCP avanzado no epidermoides. Para evitar las toxicidades asociadas al bevacizumab se excluyeron los pacientes con tratamiento anticoagulante, hemoptisis y metástasis cerebrales. Los pacientes se aleatorizaron a recibir uno de los esquemas habituales de quimioterapia, carboplatino/paclitaxel con o sin bevacizumab. Los pacientes del brazo con bevacizumab aumentaron significativamente la mediana de supervivencia global y la supervivencia a 1 y 2 años (12,3 vs. 10,3 meses, 51% vs. 44% y 23% vs. 15%, respectivamente). El tratamiento fue bien tolerado, aunque las toxicidades del grupo con bevacizumab aumentaron claramente en los pacientes con más de 70 años. Además, un análisis posterior del grupo de pacientes con histología de Adenocarcinoma aumentó la supervivencia hasta los 14,2 meses frente a 10,3 meses en el grupo tratado con quimioterapia sola (HR: 0,69; intervalo de confianza, IC, 95%: 0,68-0,83)(125).

El estudio de Reck incluyó a 1.043 pacientes que aleatorizó en 3 brazos: cisplatino/gemcitabina solos, asociados a bevacizumab a bajas dosis (7,5 mg/kg) o asociados a bevacizumab a altas dosis (15 mg/kg)(23). En la última revisión

no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los 3 grupos (13,1, 13,6 y 13,4 meses, respectivamente).

El estudio PointBreak contribuye a la experiencia publicada sobre bevacizumab en combinación con dobles basados en platino en pacientes con CPNCP avanzados de histología no escamoso. Este estudio no cumplió su objetivo principal de mejoría en SG con Platino/pemetexed/bevacizumab (CP-B). La mediana de SG alcanzada en los dos brazos (12,6 meses, CP-B; 13,4 meses, Carbo/Paclitaxel/beva) fue comparable a la obtenida en el brazo de Carbo/Paclitaxel/beva del estudio ECOG 4599 (12,3 meses). Los dos estudios fase IV de tipo observacional, SAIL(126) y ARIES(127), orientados a la seguridad del medicamento en la clínica asistencial, han alcanzado resultados similares en términos de respuesta, SLP y de SG.

El estudio de Scagliotti et al., demostró la no inferioridad del esquema cisplatino/pemetrexed (Cisp/Pem) frente al doblete de cisplatino/gemcitabina (Cisp/Gem) en pacientes con CPNCP estadios IIIB y IV, obteniéndose medianas de SG de 10,3 meses (IC 95% 9,8 – 11,2) para Cisp/Gem y de 10,3 (IC 95% 9,6 -10,9) para Cisp/Pem. Sin embargo fue en el análisis de subgrupos realizado por histologías el que demostró un aumento estadísticamente significativo de la SG con Cisp/Pem en los pacientes que presentaban histología de ADC (12,6 vs 10,9 meses) o carcinoma de células grandes (10,4 vs 6,7 meses). Por el contrario, en los pacientes con histología de células escamosas los resultados fueron a favor del uso de Cisp/Gem (9,4 vs 10,8 meses)(128). De esta manera la histología, vuelve a ser considerada un factor relevante en la elección del tratamiento de primera línea del CPNCP.

Por otra parte, en cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con el esquema de Cisp/Pem experimentaron un menor número de efectos adversos grado 3 y 4 que los pacientes tratados con Cisp/Gem, de manera significativa para casi todos los eventos registrados. Este estudio permitió la aprobación en 2009 por la EMA del uso de esta combinación en la primera línea del CPNCP avanzado con histología no escamosa.

El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), interfiriendo así con la vía del factor de crecimiento epidérmico. En la actualidad el cetuximab no tiene un papel establecido en el tratamiento del CPNCP, ya sea como parte de la terapia inicial o como terapia de segunda línea.

Se ha estudiado ampliamente como parte de la primera línea en dos grandes ensayos de fase III, en combinación con un doblete basado en platino. En el estudio FLEX, 1125 pacientes no tratados previamente (34% con carcinoma escamoso) fueron aleatorizados a recibir cisplatino/vinorelbina con o sin cetuximab por un máximo de seis ciclos(129). Se permitía el uso de cetuximab como mantenimiento tras la finalización de la quimioterapia. La adición de cetuximab a la quimioterapia aumentó significativamente la SG (11,3 frente a 10,1 meses). La TR objetiva fue significativamente mayor con la quimioterapia más cetuximab (36 frente a 29%), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la SLP (4,8 meses en ambos grupos). Los pacientes que recibieron cetuximab tuvieron un aumento significativo de los eventos adversos: mayor incidencia de erupción cutánea, más neutropenia febril, mas diarreas y reacciones alérgicas relacionadas con la medicación.

El otro estudio fase III fue el BMS-099, donde 676 pacientes (20% carcinomas escamosos) fueron aleatorizados a recibir carboplatino/docetaxel o paclitaxel cada tres semanas durante seis ciclos o el mismo esquema de quimioterapia más cetuximab semanal(130). Los pacientes asignados a cetuximab continuaron recibiendo cetuximab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad.

El objetivo principal del estudio fue la PFS. La adición de cetuximab a la quimioterapia no aumentó significativamente la SLP en comparación con la quimioterapia sola (mediana de 4,4 frente a 4,2 meses con la quimioterapia sola). El aumento en la SG con el régimen basado en cetuximab no fue estadísticamente significativa (9,7 frente a 8,4 meses), aunque esta diferencia fue similar a la observada en el ensayo FLEX. Se han realizado grandes esfuerzo intentando encontrar un factor predictivo de beneficio a la adición de cetuximab

a la quimioterapia, pero ninguno de los marcadores moleculares que han sido estudiadas hasta la fecha, han dado resultados claros(131, 132).

El necitumumab es otro anticuerpo monoclonal que se dirige al EGFR. Dos ensayos fase III han dado resultados contradictorios sobre el papel potencial de necitumumab en primera línea.

En el ensayo SQUIRE, 1093 pacientes con carcinoma de células escamosas del pulmón fueron aleatorizados a recibir cisplatino/gemcitabina, más necitumumab, o cisplatino/gemcitabina solo(133). Los resultados demostraron que la SG fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron necitumumab en comparación con cisplatino gemcitabina sola (mediana de 11,5 frente a 9,9 meses). Esto a costa de una mayor toxicidad que se incrementó significativamente con el necitumumab, mayor hipomagnesemia (9 frente a 1%), erupciones cutáneas (4 frente a <1%), y mayor número de eventos tromboembólicos venosos (5 frente a un 3%).

En el ensayo INSPIRE, 633 pacientes con CPNCP no escamoso, fueron aleatorizados a recibir Cisp/Pem con o sin necitumumab(134). No hubo diferencia significativa en la SG (mediana 11,3 con necitumumab frente a 11,5 meses con quimioterapia sola, HR 1,01; IC del 95%: 0,84 a 1,21). La toxicidad fue similar a la observada en el ensayo SQUIRE.

Necitumumab no ha sido aún aprobado para el CPNCP, y su uso sigue siendo en marco de ensayos clínicos. Actualmente esta pendiente de la evaluación final de la FDA para el carcinoma escamoso en primera línea. En la actualidad todas las guías terapéuticas, incluyendo las nuestras seleccionan el tratamiento de QT en primera línea en función de la histología.

(Ver algoritmo al final del tratamiento).

5.8.2 Tratamiento de mantenimiento tras línea en CPNCP avanzado.

Si tras la administración de QT de primera línea existe respuesta o estabilización, podemos optar por terapias de mantenimiento, que consiste como su nombre lo

indica en continuar con algún tratamiento. Puede emplearse uno de los fármacos utilizados en primera línea, en cuyo caso hablamos de mantenimiento propiamente dicho (continuación), o bien un fármaco (ya sea citostático o un fármaco dirigido) no incluido en la primera línea de tratamiento, lo que conocemos como terapia secuencial (*switch maintenance*). Los objetivos que se persiguen con esta estrategia son aumentar el control de la enfermedad, con lo que se retrasa su progresión, un mayor control de los síntomas, con lo que también retrasa el deterioro clínico del paciente y, en última instancia, aumentar la SLP y la SG de los pacientes. Este tratamiento se mantendrá hasta progresión tumoral o toxicidad inaceptable. La mayoría de las opciones estudiadas lo fueron para la histología no escamosa, empleándose bevacizumab, pemetrexed, erlotinib o cetuximab; mientras para los pacientes con histología escamosa se ha utilizado cetuximab, gemcitabina y erlotinib.

El lugar del pemetrexed en el tratamiento de mantenimiento ha quedado establecido a través del estudio PARAMOUNT(135). Este estudio fase III incluyó 1.022 pacientes que recibieron tratamiento con CP en la inducción durante 4 ciclos. Se aleatorizaron 539 pacientes con CPNCP de histología no escamosa, sin progresión tras 4 ciclos de inducción, a recibir mantenimiento con pemetrexed o placebo. La variable principal de eficacia fue SLP, cuya mediana fue de 4,11 meses en el grupo de pemetrexed, respecto 2,83 en la rama placebo (HR=0,62 [0,49-0,79], p=0,00006). En términos de SG también se observó un beneficio en el mantenimiento con pemetrexed, con 13,86 meses de mediana respecto a los 11,10 del grupo control (HR= 0,78 [0,61-0,98], p=0,0343). En el estudio AVAPERL(136), 253 pacientes sin progresión tras recibir tratamiento de inducción con cisplatino, pemetrexed y bevacizumab eran randomizados a recibir tratamiento de continuación con bevacizumab en monoterapia o bevacizumab junto con pemetrexed. Se produjo una duplicación aproximada de la SLP, estadísticamente significativo de 7,4 frente a 3,7 meses, a favor del tratamiento de mantenimiento con bevacizumab y pemetrexed. La gemcitabina ha explorado su papel en el mantenimiento de continuación a través de tres estudios. Quizá el más representativo sea el publicado por Perol y cols., donde se objetivó un beneficio en la SLP en los pacientes en mantenimiento, pero sin diferencias en la SG(137) y sin indicación en este contexto. Por otro lado, los fármacos más

estudiados para la estrategia de mantenimiento de tipo secuencial, *switch maintenance*, son el pemetrexed, erlotinib y el docetaxel. Dos estudios randomizados fase III han demostrado beneficio en cuanto a la SLP y SG con la administración de pemetrexed y erlotinib tras 4 o 6 ciclos de quimioterapia de inducción, en ausencia de progresión(138, 139). Tanto pemetrexed como erlotinib quedan restringidos a pacientes con histología no escamosa y en ausencia de mutaciones para EGFR o ALK positivas. En cuanto al docetaxel, este fármaco ha demostrado incremento en la SLP de forma estadísticamente significativa sin beneficio en la SG aunque con claro empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes(140).

El papel del manteniendo de continuación con bevacizumab esta perfectamente establecido tanto en los estudios de primera línea que se permitía continuar con bevacizumab, como en los estudios PointBreak y AVAPERL.

5.8.3 Tratamiento de enfermedad recurrente. Segunda línea en CPNCP avanzado.

Ante la progresión o recaída tumoral en pacientes previamente tratados que conserven una ECOG 0/1, lo adecuado es plantearse tratamiento de segunda línea. Sólo el 20-30% de los pacientes logran recibir una segunda línea de quimioterapia, en general con fármacos únicos. Se han utilizado monoterapia con docetaxel, pemetrexed, erlotinib y gefitinib. El porcentaje de respuestas es muy variable, en general inferior al 15%, y la supervivencia se sitúa entre 4-8 meses(141).

El docetaxel demuestra en dos ensayos clínicos fase 3 un aumento de la SG y la calidad de vida, en comparación con vinorelbina, ifosfamida(142), y al mejor tratamiento de soporte (BSC)(143), no obstante con una toxicidad no despreciable y sin poder definir unos criterios claros a la hora de seleccionar los pacientes.

Posteriormente en el estudio de Hanna, et al., se aleatorizaron 571 pacientes previamente tratados a recibir pemetrexed o docetaxel en monoterapia y se demuestra la no inferioridad del antifolato frente al antimicrotubulo, con

respuestas similares para los dos fármacos (9,1 frente a 8,8%), así como una SG similar (8,3 frente a 7,9 meses). Sin embargo, el perfil de toxicidad fue favorable a pemetrexed(144). En el estudio BR-21, 731 pacientes en progresión tras tratamiento quimioterápico se aleatorizaron a recibir erlotinib o placebo(145). El tratamiento con erlotinib produjo un beneficio en el tiempo a la progresión, en la supervivencia y en la calidad de vida. Un 5% de los pacientes abandonó el tratamiento por efectos secundarios.

Hasta la fecha, seis ensayos fase III han comparado EGFR-TKI y la QT en pacientes tratados previamente EGFR no seleccionado(146-150). El estudio INTEREST fue el más grande y comparó gefitinib frente a docetaxel, pero no hubo diferencia significativa entre estos dos agentes en términos de mediana de la SLP (2,2 v 2,7 meses, respectivamente) y la mediana de SG (7,6 v 8,0 meses, respectivamente). Esta tendencia también se confirmó para los pacientes japoneses en el estudio V15-32. Otros fármacos estudiados incluyeron erlotinib frente a pemetrexed en el grupo Griego y erlotinib frente a docetaxel o pemetrexed en el estudio TITAN, obteniéndose resultados similares; no hubo diferencia en SLP y la SG entre los TKI del EGFR y la quimioterapia. El último estudio publicado es el DELTA(151) con resultados similares a los estudios fase III anteriormente publicados. El estudio TAILOR no permitió crossover y se observó mejor SLP y SG en el brazo de docetaxel. De manera general en pacientes sin mutación de EGFR, la QT tiene una tendencia a mayor SG.

Con el objetivo siempre de mejorar los resultados en segunda línea se han combinado con la QT otros agentes biológicos como, antiangiogénicos y anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía EGFR.

Se han publicado los resultados de dos antiangiogénicos, con impacto en la SG, nintedanib y ramucirumab, ambos en combinación con docetaxel.

El estudio REVEL es un fase III aleatorizado, doble ciego, de ramucirumab más docetaxel comparado con placebo más docetaxel en CPNCP, en progresión tras platino. Se incluyeron un total de 1.253 pacientes, con histología no escamosa (73%) y escamosa (26%). Ramucirumab más docetaxel aumentó significativamente la mediana de la SG en comparación con placebo más

docetaxel (10,5 meses frente a 9,1 meses) respectivamente. Además, retrasó significativamente la progresión de la enfermedad (SLP de 4,5 meses para ramucirumab más docetaxel frente a 3,0 meses para placebo más docetaxel, $p < 0,001$)(152).

Con nintedanib tenemos dos estudios fase 3 en segunda línea. Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinasa que bloquea tres tipos de receptores celulares: los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular, que es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células del músculo liso vasculares). Además se inhiben la proteína tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina cinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src (Src).

El estudio LUME-Lung 1 es un estudio fase III aleatorizado, doble ciego que comparó nintedanib más docetaxel con placebo más docetaxel en pacientes con CPNCP localmente avanzado o metastásico después del tratamiento de primera línea. En el estudio participaron 1.314 pacientes. La ganancia de SLP global fue de 1,4 meses y de SG en el subgrupo de adenocarcinoma fue de 2,3 meses que aunque es un efecto estadísticamente significativo, es clínicamente pequeño. El HR de SG en el subgrupo de adenocarcinoma es de 0,83 (IC95% 0,7-0,99); $p=0,0359$. El HR de SG en pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses desde el inicio de primera línea fue de 0,75 (IC95% 0,6-0,92); $p=0,0073$, con una diferencia de + 3 meses a favor del grupo de Nintedanib(153).

El estudio LUME-Lung 2 es un fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se comparó nintedanib en combinación con pemetrexed frente a placebo en combinación con pemetrexed, en pacientes con CPNCP no escamoso localmente avanzado (IIIB), metastásico (IV) o recurrente tras fracaso de la quimioterapia de primera línea (se excluyeron pacientes con histología escamosa). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para

recibir bien nintedanib en combinación con pemetrexed (n=353) o placebo más pemetrexed (n=360). Cuando se habían reclutado 713 pacientes, un análisis intermedio de la SLP realizado por el investigador, no alcanzó el punto pre-especificado y el estudio se detuvo por falta de eficacia, no identificándose problemas de seguridad. Posteriormente, los datos de SLP evaluada por un comité central independiente mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes tratados con pemetrexed más nintedanib en comparación con placebo más pemetrexed (mediana SLP 4.4 meses nintedanib vs. 3.6 meses placebo)(154).

El cetuximab también se estudió en un estudio fase III como tratamiento de segunda línea, en combinación con pemetrexed como agente único o docetaxel(155). Este ensayo también fue negativo sin mejoría en la SLP. Además, el perfil de eventos adversos fue peor para los que recibieron cetuximab, y no había ningún beneficio en términos de calidad de vida.

Recientemente ha aparecido otro fármaco NIVOLUMAB, del cual ya disponemos de dos estudios fase III publicados y con aumento de SG en esta línea de tratamiento y pertenece a una nueva clase de fármacos que están cambiando la manera de tratar el cáncer de pulmón, la <INMUNOTERAPIA>.

Por la importancia de este tema, lo novedoso y que muchos de nuestros pacientes han sido tratados en ensayos clínicos con estos fármacos, creemos merece profundizar en esta revisión.

5.8.4 Inmunoterapia en CPNCP metastásico.

La quimioterapia se dirige a células tumorales que se dividen rápidamente, y las terapias dianas a eventos moleculares claves 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 ataque y destruya el tumor, con toda la especificidad que esto conlleva y con la ventaja que el sistema inmune tiene memoria, disminuyendo así la toxicidad y logrando respuestas duraderas.

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(156). 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 solo 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 el sistema inmune, complica bastante el proceso de eliminación tumoral por parte de este(156).

Aproximadamente el 44% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tienen más de 70 años(157), donde la senectud del sistema inmune es una realidad establecida, favoreciendo esto el crecimiento tumoral y la falta de respuesta a la quimioterapia que vemos en esta enfermedad.

El concepto de utilizar el sistema inmune para atacar el tumor no es algo reciente, hace mas 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, ahora conocida como *Streptococcus pyogenes*, y descubrió que similares hallazgos habían sido reportados por Koch, Pasteur y von Behring con anterioridad (Figura 8), todo esto lo llevó a provocar una infección intencional con erisipela el 3 de mayo de 1891 a un paciente con un cáncer de amígdala y posteriormente crear una mezcla de *Streptococcus pyogenes* muertos y de *Serratia marcescens* que denominó toxina de Coley y que administró a múltiples pacientes(158) (Figura 9). 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.

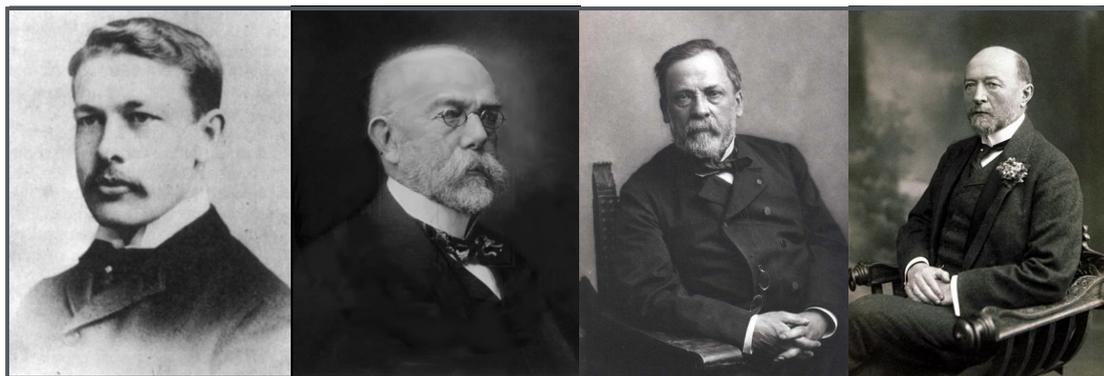


Figura 8: Colley, Koch, Pasteur y von Behring

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(159), levamisol y BCG(160). Sin embargo hoy tenemos suficiente evidencia preclínica y clínica para considerar al CPNCP como un candidato adecuado a la inmunoterapia. La clara correlación entre la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumor y una mejor supervivencia(161), la capacidad del CPNCP de atraer células inmunosupresoras como T-reg y células mieloides supresoras, además de secretar citoquinas que disminuyen las respuestas de las células T(162).

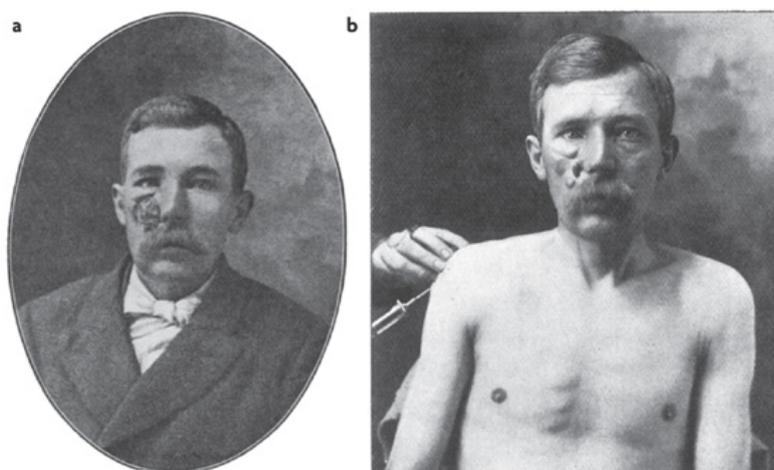


Figura 9: Primer paciente con un cáncer de amígdala tratado provocando intencionalmente erisipela por William Coley a. (1899): tras 63 inyecciones: RP 50%. b. tras más tratamientos. Según Coley el paciente seguía vivo en 1910.

La interacción entre las células presentadoras del antígeno y los linfocitos T es un proceso complejo en el que intervienen múltiples receptores y ligandos de la superficie celular de ambas células que tienen como fin mantener la homeostasia

inmune (Checkpoint). Las principales moléculas co-inhibidoras que conocemos hasta hoy 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) and killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR).

Sabemos que ciertos tumores usan estas vías para escapar de la inmunovigilancia, encontrando estas moléculas sobreexpresadas en la células tumorales y en las células del microambiente tumoral(163, 164).

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 la respuesta inmune, nos ha permitido en los últimos tres años ser testigos de una nueva era en el tratamiento del CPNCP.

5.8.4.1 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, frenando 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 de pacientes con estadio IV (E-IV), en un estudio fase 2, aleatorizado, donde se comparó el uso de carboplatino-paclitaxel con o sin ipilimumab, pero sólo cuando se utilizó tras la quimioterapia (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 observándose lo mismo en el brazo concurrente(165).

Probablemente se deba a la liberación antigénica que se logra al administrar la quimioterapia al inicio, así como 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 y tomando como dosis para seguir investigando la de 10mg/kg(166). Las toxicidades grado 3/4 más frecuentes fueron anemia, leucopenia, astenia y las grado 3/4 inmunorrelacionadas fueron colitis, transaminitis, hipofisitis y cutáneas.

Dos estudios fase 3 están actualmente en curso evaluando este esquema con quimioterapia(CA184-104, CT.gov, NCT01285609 y CA184-156 CT.gov, NCT01450761). Un fase 1 evaluando la combinación de ipilimumab y terapias dianas (erlotinib y crizotinib) en pacientes con CPNCP, EGFR y ALK positivos (NCT01998126) y un fase 2 evaluando la combinación con quimioterapia en neoadyuvancia (NCT01820754).

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 al no aumento de la SLP en 87 pacientes con CPNCP en un fase 2 de mantenimiento, comparado con observación en pacientes con respuesta o enfermedad estable tras quimioterapia(167). Existe un estudio en marcha de combinación con MEDI4736 (NCT02000947).

Anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1

La inhibición de la vía de muerte celular programada 1 (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 inhibitor de las células T, que al unirse con su ligando evita que las células T continúen activas. La función normal del 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 T-reg activadas, células B y células NK. Diversos tumores expresan de forma constitutiva o inducida los ligandos del PD-1 (PD-L1 y PD-L2)(168). En CPNCP se puede encontrar

sobreexpresado PD-L1 en un 40-50% de las muestras estudiadas y se asocia a peor pronóstico(169).

La inhibición de la interacción entre PD-1 y PD-L1 puede lograrse utilizando ya sea Acs anti-PD-1 o anti-PD L1(170). Los tejidos normales, excepto los macrófagos, expresan poco o nada de PD-L1 en su superficie(171), 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 Acs 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(172, 173). 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 pulmón.

Nivolumab

Pacientes previamente tratados.

Probado inicialmente en un ensayo clínico fase 1, con varios niveles de dosis (1, 3 y 10mg/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) de 17% y un perfil de toxicidad aceptable. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (32 a 66 meses), tenemos 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 3mg/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 escamosos como para los 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 observó diferencias en cuanto a las respuestas en pacientes EGFR y K-ras positivos.

Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes fueron prurito, exantema, fatiga, náusea, 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 a la infusión y vitíligo. Los eventos pulmonares relacionados con el nivolumab ocurrieron en 12 pacientes (9%), con 4 casos de neumonitis grado 3/4 (2%) y existieron 3 muertes relacionadas al tratamiento por neumonitis(174, 175).

Otro estudio en pacientes previamente tratados, es un fase 2, que evaluó el uso de nivolumab a 3mg/kg cada 15 días en histología escamoso, que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento (CheckMate 063); 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 mantenía 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 al tratamiento(176). 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 a docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas, presentados ambos recientemente (ASCO 2015).

En pacientes con histología escamosa (CheckMate 017), se incluyeron 272 paciente, de los cuales 135 recibieron nivolumab y 137 docetaxel. Se obtuvo un 20% de RO con nivolumab frente al 9% con docetaxel, de los cuales en el 59% ,la respuesta duró 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 (HR= 0.59, P=0.00025); al año el 42% de los pacientes estaban vivos con nivolumab frente al 24% con docetaxel. Estos datos han permitido que la FDA el 4 de Marzo de 2015, diera la aprobación para su uso en pacientes con CPNCP de histología escamosa al nivolumab (Opdivo). El

tratamiento con nivolumab fue bien tolerado con un 7% de EA grado 3/4 relacionados frente al 55% con docetaxel(177).

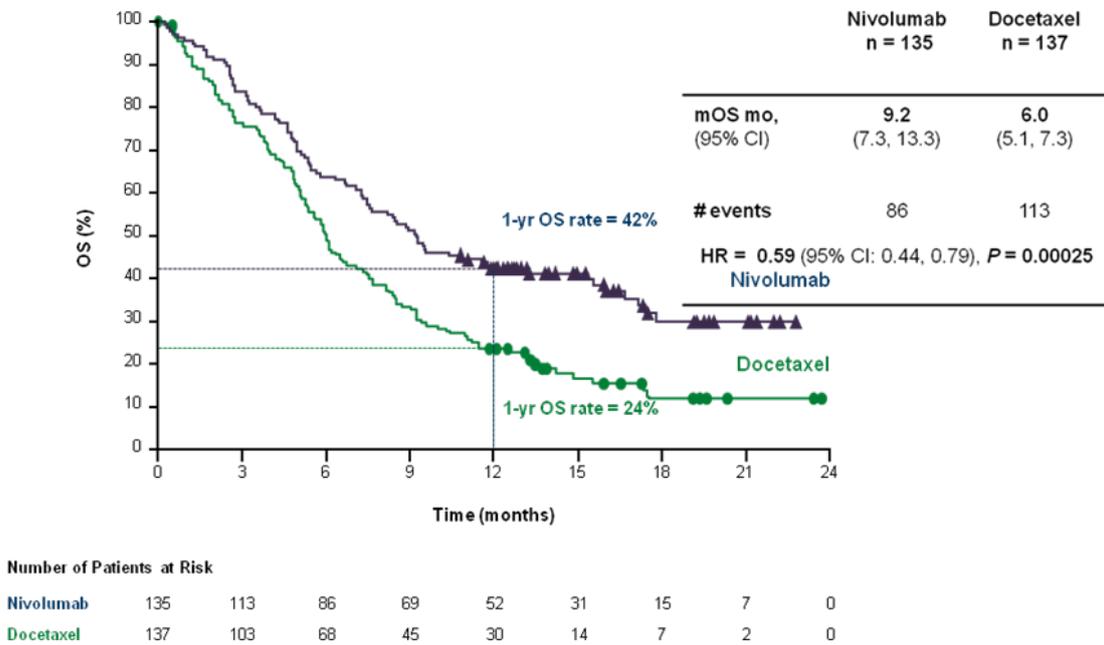


Figura 10: Nivolumab en CPNCP escamoso vs Docetaxel (con permiso de New England Journal of Medicine)

En pacientes con histología no escamosa el CheckMate 057, ha sido el segundo fase 3 en demostrar aumento de supervivencia en segunda línea. 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). La expresión de PD-L1 que estaba predefinida (1%, 5%, 10%), fue predictivo de beneficio a favor del nivolumab, en pacientes con niveles de PD-L1>1%, las tasas de RO prácticamente se triplicaban (31% Nivo frente 12% D) y la SG se duplica (17.2 meses, Nivo frente a 9 meses, D). 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(178).

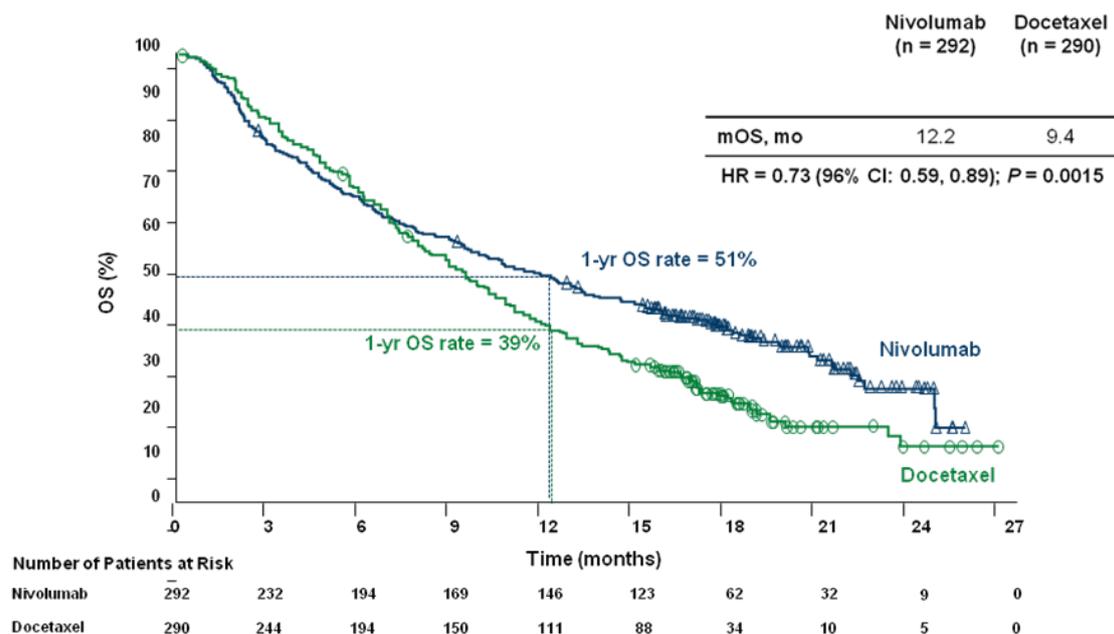


Figura 11: Nivolumab en CPNCP no escamoso vs Docetaxel

Pacientes no tratados previamente (primera línea).

El CheckMate 012 es un ensayo clínico fase 1 en curso que estudia el uso en primera línea de tratamiento de nivolumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia, erlotinib, bevacizumab e ipilimumab. Hasta la fecha tenemos datos 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(179). En pacientes PD-L1 positivos la RO son del 50%. Actualmente esta en curso un estudio fase 3, aleatorizado, en primera línea de CPNCP, PD-L1 positivo que compara nivolumab 3mg/kg frente a quimioterapia a elección del investigador, ya ha completado el reclutamiento y en espera de los resultados (NCT02041533).

Los datos de la combinación de nivolumab con dobletes de platinos son prometedores, se combinó con cisplatino-pemetrexed, con cisplatino-gemcitabina y con carboplatino-taxol, donde en un total de 54 pacientes se obtuvo una RO 33-50%, una SLP de 24 semanas; en el subgrupo de

carboplatino-taxol y nivolumab a 5mg/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, pero 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 y 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 cual es la mejor manera de combinar estas drogas, ni cual es su papel real en pacientes con la mutación T790M y sobre todo con los datos actuales con TKI de 3ra 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.

Pembrolizumab

En el estudio fase 1 KEYNOTE-001, 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 2mg/kg cada 3 semanas (n=6), 10mg/kg cada 2 semanas (n=202) y 10mg/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). Sin existir diferencias en la respuesta según dosis, esquema e histología.

En pacientes fumadores o exfumadores las RO fueron del 22.5% comparados 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 en pacientes con más de un 50% de expresión en las células tumorales de PD-L1 se correlacionó con mayor respuesta, donde se obtuvo un 45.2% de respuesta (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(180). Estos datos han permitido que la FDA aprobara recientemente al pembrolizumab como segundo fármaco de este grupo para el manejo del CPNCP tras quimioterapia.

Actualmente tres estudios fase 3 han concluido su reclutamiento y esperamos los resultados; el KEYNOTE-010 (NCT01905657) en segunda línea comparado con docetaxel y donde se han incluido 920 pacientes. Los otros dos son en primera línea comparados con quimioterapia, el KEYNOTE-042 (NCT02220894) ha aleatorizado 1240 pacientes PD-L1 positivos, a quimioterapia basada en platino versus pembrolizumab 200mg cada 3 semanas y en el KEYNOTE-024 (NCT02142738), se incluyeron 300 pacientes con expresión fuertemente positiva del PD-L1 (>50%), a pembrolizumab 200mg cada 3 semanas o quimioterapia de primera línea.

El KEYNOTE-021 (NCT02039674), evalúa la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, terapias dianas e ipilimumab y debe incluir 320 pacientes. El KEYNOTE-037 (NCT02178722), esta diseñado para estudiar la combinación de pembrolizumab con un inhibidor de IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase).

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

Figura 12: Resumen anticuerpos monoclonales anti-PD1 y anti-PD-L1 en cáncer de pulmón

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 son menores que los 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, donde de 53 pacientes con CPNCP en 11(21%) se obtuvo RO, donde se observó 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, demostrando un aumento de la SG 12.6 meses con atezo 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%)(181).

Otro estudio fase 2 presentado en ECCO/ESMO 2015 fue el BIRCH, 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 expresión alta de PD-L1 respuestas de 26%, 24% y 27% respectivamente y en los que presentaban expresión media RO de 19%, 17% y 17%. La SG a 6 meses fue de 79%, 80%, 75% respectivamente, aunque los datos de SG aún no están maduros(182).

Hay dos estudios más que han concluido el reclutamiento pero aún no se han presentado el FIR (NCT01846416), fase 2 en pacientes PD-L1 positivo y el OAK (NCT02008227), fase 3 aleatorizado en segunda o tercera línea frente a docetaxel.

Fase	Agente	Dosis	Histología	Respuestas	Mediana Duración respuesta (meses)	SLP/ SLP 12 (meses)	SG / SG 12meses (meses)
III	Nivolumab	3mg/kg/ 2semanas vs Docetaxel	Escamoso 2º línea	20% vs 9 %	No alcanzado vs 8.4meses	3.5/21% vs 2.8/6%	9.2 / 42% vs 6.0 / 24%
III	Nivolumab	3mg/kg/ 2semanas vs Docetaxel	No escamoso 2º 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	2mg/kg o 10 mg/kg / 3 semanas 10mg/kg/ 2 semanas Vs Docetaxel	CPNCP Cualquier línea PDL1 positivo	19.4%	12.5	3.7	12.0
II	Atezolizumab	1200mg/ 3semanas vs Docetaxel	CPNCP 2º o 3º línea	38% vs 13%	No alcanzada	9.7 vs 3.9	No alcanzada vs 11.1
I/II	Durvalumab	10mg/kg/ 2semanas	CPNCP 2º o posteriores	14% vs 23%	No alcanzada	No alcanzada	No alcanzada
I	Avelumab	10mg/kg/ 2semanas	CPNCP 2º línea PDL1 positivo	12 %		2.9	

Tabla 10: Resumen de resultados de Inmunoterapia con anti-PD1 y anti-PD-L1 en cáncer de pulmón

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)(183). 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 con actividad en pacientes pretratados en un fase 1 presentado en ASCO 2015(184). Actualmente esta en marcha un estudio fase 3 aleatorizado frente a docetaxel en segunda y tercera línea (NCT01772004).

5.8.4.2 Vacunas Terapéuticas en Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPNCP)

Las vacunas terapéuticas 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 CPNCP 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 evaluando diferentes estrategias encaminadas a solucionar este problema. De esta manera, se han 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 CPNCP: 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 CPNCP, 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 11 se expone un resumen de los resultados de los principales estudios con estas vacunas.

Estudio	N	Fase	Estadio	Vacuna/ Formulación	Diseño	Régimen	Resultados
MAGRIT Vansteenkiste et al, 2014	2272	III	IB-IIIa reseado	MAGE-A3: vacuna recombinante antígeno MAGE-A3 + AS15 (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 período de 27 meses.	Mediana SLE: MAGE-A3 60.5 vs Placebo 57.9 (HR 1.024)
START Butts 2014	1513	III	III no reseable	Tecemotide (Liposomal-BLP25) glicoproteína MUC1	Tecemotide vs placebo después de RO o EE al tratamiento de 1ra línea con QT (doblete platino) RT	8 dosis semanales, seguidas de reinmunización es 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% Mediana SG 20.3 vs 17.8 meses (HR 0.94, p=0.594)
STOP Bazgenova et al, 2014	532	III	III-IV	Belagenpumatucl-L. vacuna de células tumerales alogénicas a partir de 4 líneas de células de CPCNP (H460, H520, SKLU-1, and RH2) transfectadas con un plasmido antisentido de TGF2	Belagenpumatucl-L vs placebo después de RO o EE al tratamiento de 1ra línea con QT (doblete platino) RT	18 dosis mensuales y 2 trimestrales hasta EP o salida del ensayo	SG 20.37 meses vs. 8.93
Combret Ramos T. 2012, 2013	405	III	III-IV	CimaVax. EGF recombinante asociado a una proteína recombinante de la <i>Neisseria</i> <i>Meningitidis</i> P64K + Montanide ISA51 (adyuvante)	CimaVax vs placebo después de RO o EE al tratamiento de 1ra línea con QT (doblete platino) RT Aleatorización 2:1	Ciclofosfamida (200mg/m2) día -3, CimaVax fase de inducción 5 dosis con intervalo de 14 días. Fase de mantenimiento mensual	Niveles de EGF séricos basales elevados (>870 pg/ml) predictivo de respuesta a la vacuna.
Neninger et al, 2008	80	IIB	III-IV	CimaVax. EGF recombinante asociado a una proteína recombinante de la <i>Neisseria</i> <i>Meningitidis</i> P64K + Montanide ISA51 (adyuvante)	CimaVax vs placebo después de RO o EE al tratamiento de 1ra línea con QT (doblete platino) RT	Ciclofosfamida (200mg/m2) 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= .0124 BRA vs PRA (11.7 vs 3.6 meses)
TIME. Quoix E et al. 2014	148	IIB	III-IV	TG4010 : Virus modificado para expresar IL2 y MUC1	TG4010 + QT (CDDP+ +Gemcitabine) 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 NeuGcGM3 + alúmina (adyuvante)	Racotumumab vs placebo después de RO o EE al tratamiento de 1ra línea con QT (doblete platino) RT	5 inmunizaciones cada 2 semanas y reinmunización es 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) 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
Butts et al; 2011	171	IIB	III-IV	Tecemotide (L- BLP25) glicoproteína MUC1	Tecemotide + MTS vs MTS	8 dosis semanales seguidas de reinmunización es 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

Tabla 11: vacunas terapéuticas

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;

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 CPNCP. La vacuna es capaz de inducir respuesta inmune caracterizada por proliferación de células T contra MUC1 y producción de interferón gamma(185). 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. Basado en estos datos se condujo un ensayo Fase IIB(186) que comparó el uso de la vacuna contra mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con CPNCP 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, 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%(187). Basado en estos resultados se llegó al estudio START, un ensayo clínico fase III llevado a cabo en pacientes con CPNCP 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(188). Un estudio similar al START, el INSPIRE, está realizado en Asia(189). La vacuna L-BLP-25 está siendo también evaluada en combinación con bevacizumab después de quimiorradioterapia en pacientes con CPNCP estadio III.

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 CPNCP tratados uno experimentó una significativa reducción del tumor después de 5 dosis de tratamiento. Posteriormente, TG4010 fue evaluado en un ensayo clínico fase II en combinación con quimioterapia basada en sales de platino(190). 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 CPNCP 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(191). 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 CPNCP estadio III/IV(192).

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 CPNCP(193). En un estudio inicial 7 de 25 pacientes que recibieron un curso completo de la vacuna MAGE-A3 obtuvieron 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 CPNCP estadio IB/II resecaado, 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(194). No obstante, una firma de expresión génica identificó pacientes que podían beneficiarse de la vacuna MAGE-A3(195). A partir de estos resultados, se diseñó un gran ensayo fase III aleatorizado y doble ciego, estudio MAGRIT, donde se reclutaron 2272 pacientes con CPNCP estadio IB/IIIA completamente resecaado 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(194).

Lucanix (Belagenpumatucel): Belagenpumatucel-L es una vacuna de células tumorales alogénicas desarrollada a partir de 4 líneas de células de CPNCP (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(196). Este estudio fue seguido de un ensayo clínico fase III, aleatorizado a doble ciegos, que incluyó pacientes con CPNCP estadios III/IV que habían obtenido RO o EE posterior a la primera línea de tratamiento: el estudio STOP. 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 CPNCP. 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(197). 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(198). 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 $p=0.0001$). 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 neuglicosilado (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; ($P<0.002$)(199). Un gran ensayo clínico fase III se encuentra en curso utilizando similar diseño al empleado en el estudio previo, se esperan los primeros resultados sean presentados en 2016.

5.8.5 Terapias dirigidas en pacientes con mutaciones activadoras

Como explicamos previamente la carcinogénesis pulmonar es un proceso crónico que involucra múltiples alteraciones genéticas, celulares y tisulares, resultado de modificaciones en genes que regulan el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis, lo que finalmente lleva al desarrollo de cáncer. Estas alteraciones pueden ser sustituciones, deleciones, inserciones, inversiones y translocaciones, al igual que silenciosas o neutras, deletéreas o letales, sin sentido o con sentido equívoco. Algunas se consideran conductoras cuando confieren ventajas a la célula tumoral para evolucionar en el proceso de crecimiento, permitiéndole la selección positiva de la neoplasia. Por el contrario,

muchas son pasajeras, porque no modifican el curso biológico de la enfermedad. Aproximadamente, 100.000 mutaciones somáticas se han reportado en el último cuarto de siglo desde que la primera se encontrara en el HRAS. El cáncer de pulmón constituye una de las enfermedades más complejas, ya que contiene más de 33.000 alteraciones, de las que cerca de 500 se consideran dominantes(200). Se han reportado modificaciones en vías de señalización, que contribuyen a la tumorigénesis del pulmón, como, EGFR, KRAS, cMET y AKT, etc.

Vía de señalización del EGFR

El epidermal growth factor (EGF) fue originalmente aislado por Cohen en 1962(201), después, en 1975 se confirmó la existencia del receptor de EGF (EGFR) y tres años después se identificó dicho receptor como una proteína que aumentaba la fosforilación cuando se unía a EGF(202). El EGFR está expresado en todas las células epiteliales y muchas células mesenquimales normales, tiene un amplio rango de funciones dependiendo del origen del tejido y de su estado de diferenciación. Además de su papel en las células normales, la disregulación en la señalización del EGFR se ha implicado en la patogénesis de muchos tumores. Se ha asociado con la carcinogénesis y progresión del tumor, a través de diferentes mecanismos como la sobre expresión del receptor y el ligando, así como también a través de diferentes mutaciones, las cuales se asocian con la activación de distintas vías de señalización.

El gen que codifica al EGFR se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 7 y codifica para una proteína transmembrana, con un tamaño molecular aproximado de 170kDa. Pertenece a una familia de cuatro receptores de membrana, con actividad de tirosinacinas (TK): ErbB1 (EGFR, HER1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) and ErbB4 (HER4). Todos los miembros de esta familia, presentan una estructura similar que consiste de tres regiones: una región extracelular, donde se localiza el dominio de unión al ligando, una región transmembrana, donde se ancla a la membrana plasmática y una región intracelular, donde se encuentra el dominio de tirosina quinasa, y una región carboxiterminal que contiene residuos de tirosina y elementos reguladores del receptor. La unión de los ligandos al dominio extracelular da lugar a la

oligomerización del receptor, que activa la porción tirosina quinasa de la molécula y origina la autofosforilación de ambos dominios del receptor (Figura 13).

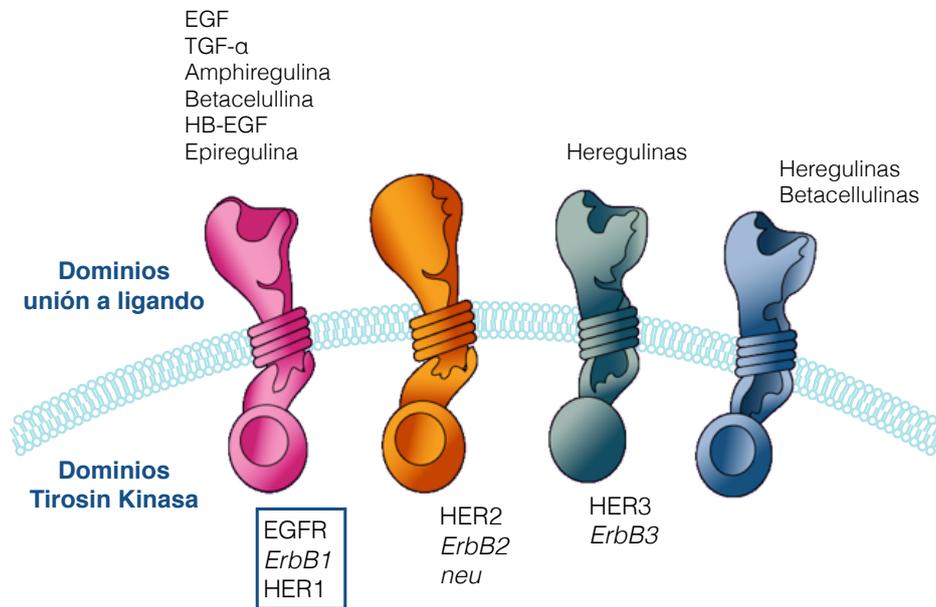


Figura 12: Familia de receptores al que pertenece EGFR.

Aunque existen distintas alteraciones relacionadas con EGFR, como la amplificación génica y la sobreexpresión proteica, solo la presencia de mutaciones del gen se considera hoy en día un factor predictivo de eficacia al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de EGFR. La mutación da lugar a un incremento de la actividad del factor de crecimiento y conlleva cambios conformacionales que convierten a la célula mutada en adicta a las señales de EGFR, por lo que, al administrar un TKI, la activación se interrumpe y desencadena la muerte celular (Figura 14).

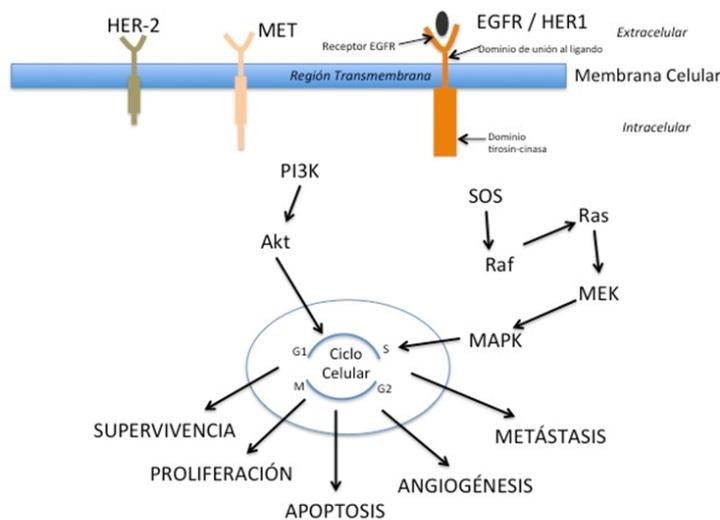


Figura 13: Esquema de la estructura de EGFR con representación de la región extracelular, donde se localiza el dominio de unión al ligando, una región transmembrana, donde se ancla a la membrana plasmática y una región intracelular donde se encuentra el dominio tirosin-cinasa. Esquema de la vía de señalización del EGFR con representación de la autofosforilación y la consiguiente activación de vías de activación que inducen la regulación de la proliferación e invasión celular, angiogénesis, inhibición, apoptosis y metástasis.

Al inicio de la investigación en este campo no se tenía todo tan claro y los fármacos utilizados, como el gefitinib se desarrollaron como terapia para la sobre-expresión de EGFR; los niveles altos de expresión de proteína EGFR se consideraban como un potencial biomarcador predictivo. El bloqueo de EGFR como terapia de distintos tumores se basaba en la amplia expresión de dicho receptor en muchos cánceres epiteliales. El desarrollo clínico de anticuerpos anti-EGFR se inició en el cáncer colorrectal, mientras que estudios con (TKIs) mostraron eficacia en el cáncer de pulmón no microcítico(203). Se trata de un TKI oral que se unen competitivamente con la adenosina-trifosfato de la región catalítica de EGFR, suprimiendo la autofosforilación y regulando la señalización.

Inicialmente, Gefitinib se estudió como monoterapia para cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en dos estudios fase II, IDEAL-1(204) e IDEAL-2(205). Los pacientes eran asignados a recibir 250 mg o 500 mg diarios de gefitinib. La tasa de respuestas (TR) fue de 18% en el IDEAL-1 y del 10% en el IDEAL-2, sin diferencias entre las dosis. La SG fue de 7 meses y la supervivencia a 1 año fue del 27% y 35%, similares a las esperadas con quimioterapia. Un punto importante de estos estudios fue que los pacientes que respondían lo hacían de

forma llamativa con una desaparición muy rápida de los síntomas. Estos dos estudios permitieron la aprobación por la US Food and Drug Administration (FDA) en 2003 de gefitinib como tratamiento de NSCLC tras fracaso de al menos a una línea de quimioterapia previa. Ya que la eficacia no disminuía con dosis de 500 mg o 250 mg pero sí aumentaba la toxicidad, se concedió la aprobación a dosis de 250 mg. El análisis univariante encontró TR 2,5 veces mayor en pacientes asiáticos que en los que no lo eran (27% versus 10%; $p=0.002$), mientras que los análisis multivariantes mostraron mayor TR en mujeres versus hombres (odds ratio 2.65) y en Adenocarcinoma comparado con otras histologías (odds ratio 3.45).

En vista de los datos y su buen perfil de toxicidad comparado con la quimioterapia gefitinib fue examinado como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia en 2 estudios fase III, los estudios INTACT-1(206) e INTACT-2(207). Se aleatorizaron más de 2.000 pacientes a quimioterapia con 250 mg, 500 mg de gefitinib o placebo. Ambos estudios fallaron en demostrar beneficio en datos de supervivencia al añadir el fármaco a la quimioterapia.

Por el contrario el estudio INTEREST analizó los datos de 1433 pacientes con CPNCP avanzado pretratado (al menos una línea previa de platino) a los que aleatorizó a gefitinib versus docetaxel (723 en el grupo del gefitinib y 710 en el grupo de docetaxel). La no inferioridad de gefitinib fue confirmada en términos de SG (7,6 meses versus 8 meses). Este estudio estableció la no inferioridad de gefitinib frente a docetaxel, sugiriendo que gefitinib era un tratamiento válido para pacientes pretratados con CPNCP.

Posteriormente el estudio ISEL evaluó la terapia con gefitinib en CPNCP en 1.692 pacientes refractarios a quimioterapia. Los pacientes fueron asignados 2:1 a gefitinib (250 mg/día) o placebo. La supervivencia fue de 5,6 meses para gefitinib y 5,1 meses para placebo y SG a 1 año fue del 27% y 22% respectivamente(208). En base a estos datos en 2005 la FDA restringió el uso de gefitinib.

Al igual que el anterior, erlotinib es un competidor reversible para unirse al bolsillo de la adenosina-trifosfato del EGFR. A diferencia del gefitinib la dosis máxima tolerada fue de 150 mg/día obtenida de los estudios fase I(209). En un estudio fase II de pacientes con CPNCP refractarios, erlotinib obtuvo TR de 12,3% y una SG de 8,4 meses, datos similares a los obtenidos con la quimioterapia(210). Como con gefitinib, erlotinib se combinó con quimioterapia para primera línea de CPNCP avanzado en 2 ensayos clínicos aleatorizados, TRIBUTE y TALENT, y ambos fallaron a la hora de demostrar beneficio en SG añadiendo la terapia dirigida(211, 212).

El estudio BR.21 evaluó la eficacia en segunda línea de erlotinib en 731 pacientes asignados 2:1 a erlotinib o placebo(213). Al revés que el estudio ISEL para gefitinib, BR.21 demostró un aumento de SG de 6,7 meses frente a 4,7 meses en el grupo placebo. En base a estos datos la FDA aprobó erlotinib como segunda y tercera línea de NSCLC en 2004.

Sin embargo, la situación era de una aplicación de un fármacos sin una clara diana, en la que unos pacientes respondían y otros no. Los factores clínicos hacían ver una asociación positiva para mujeres, no fumadores y Adenocarcinomas, con resultados contradictorios para la utilización de la IHQ como fuente de selección.

En el 2004 todo cambio cuando tres grupos identificaron mutaciones somáticas en el dominio tirosina quinasa del EGFR, las cuales se asociaban a altas tasas de respuesta a los TKI. El primero recogió los datos de 9 pacientes que respondían a gefitinib, de ellos, 8 tenían mutación de EGFR. Por lo contrario, de los 7 que no respondían, ninguno tenía la mutación de EGFR ($p < 0.001$)(214). El segundo recogía mutaciones en 5 de los 5 pacientes que respondían a gefitinib y el tercero idénticos resultados con erlotinib(215, 216).

La mayoría de estas mutaciones (85%) afectan a un pequeño grupo de aminoácidos. Suele implicar delección del exón 19 (45-50%) y cambio en exón 21 de leucina 858 por arginina (L858R) (35-40%) (Figura 15).

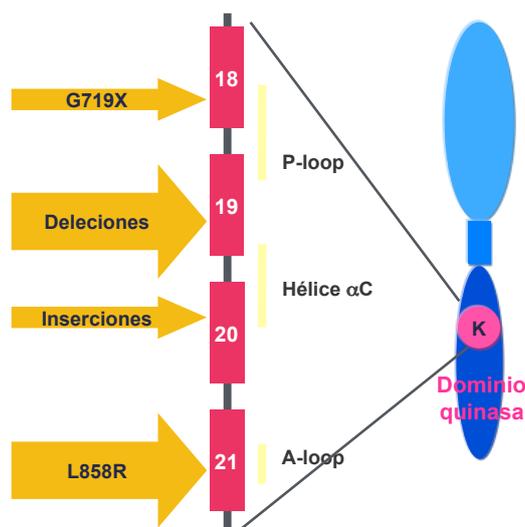


Figura 14: Exones de EGFR donde se producen las mutaciones

En base a estos datos se explicó la aparente predicción de respuesta que se obtenía en base al número de copias del gen EGFR. Las mutaciones de EGFR estaban presentes en el 78% de los pacientes con un elevado número de copias del gen, mientras que solo un 33% de los pacientes con un bajo número de copias tenían la mutación.

En cuanto a las características clínicas destacadas anteriormente, se ha visto su asociación con la mutación de EGFR pero por sí solas no son factores que se relacionen con la eficacia.

Datos de respuestas y tiempo hasta la progresión

Tras los hallazgos antes comentados se pusieron en marcha estudios que analizaron las TR a los TKI en tumores con mutación de EGFR, y se halló que variaban entre un 55 % y un 78 % (Tabla 12).

Estudio	Número de pacientes	EGFR+ (%)	TKI	Tasa de respuesta (%)	Tiempo a la progresión (meses)
Sutami, 2006	107	38 (35%)	Gefitinib	78	9.4
Asahina, 2006	82	20 (24%)	Gefitinib	75	8.9
Tatuar, 2008	118	32 (27%)	Gefitinib	75	11.5
Paz-Ares, 2006	428	67 (15%)	Erlotinib	82	13.3
Rosell, 2009	2105	350 (16%)	Erlotinib	55	14

Tabla 12: Respuesta y tiempo de progresión con TKI.

El primero de ellos fue un estudio prospectivo de fase II con gefitinib en pacientes con mutaciones EGFR, y de los 107 pacientes incluidos mostraban una mutación 38. Las tasas de respuestas fueron del 78 % (una RC y 20 RP), con un tiempo hasta la progresión y una mediana de SG de 9,4 meses y 15,4 meses, respectivamente. En este estudio se hallaron diferencias significativas entre pacientes con la mutación y los *wild type* en términos de TR (78 % frente a 14 %, $p = 0,0017$) y de mediana de SG (15,4 frente a 11,1 meses, $p = 0,0135$)(217). De manera similar, en otro estudio se analizaron 82 pacientes japoneses, 20 (24 %) de ellos con mutación de EGFR. De éstos, se administró gefitinib a 16 (80 %) y las TR fueron del 75 %, con una mediana de SLP de 8,9 meses(218). Posteriormente, y también con gefitinib, se evaluó la eficacia del fármaco en 118 pacientes con CPNCP, de los cuales 32 presentaban la mutación. Las TR fueron del 75 %, con tasas de control de la enfermedad del 96 %, SLP de 11,5 meses y supervivencia a un año del 79 %(219).

Para población europea, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón puso en marcha un estudio entre abril de 2005 y noviembre de 2008, para el que reclutó 2.105 pacientes de 129 hospitales españoles. Se encontró mutación de EGFR en 350 pacientes (16,6 %), con más frecuencia en la mujeres no fumadoras con Adenocarcinoma de pulmón. La supervivencia libre de progresión de los 217 pacientes que recibieron erlotinib en este estudio fue de 14 meses, con una mediana de supervivencia global de 27 meses(220).

Tratamiento en primera línea de la enfermedad avanzada EGFR mutada.

Tras estos resultados se pusieron en marcha distintos estudios para comprobar la eficacia de los TKI como primera línea de tratamiento.

El First-SIGNAL fue un ensayo clínico de fase III que aleatorizó a 313 pacientes de origen coreano, no fumadores, con ADC de pulmón en estadio IIIB o IV, para recibir gefitinib (250 mg/día) o QT (cisplatino 80 mg/m² el día 1 y gemcitabina 1.250 mg/m² los días 1 y 8, durante nueve ciclos). Desde octubre de 2005 hasta noviembre de 2007 se aleatorizaron 159 pacientes al brazo de gefitinib y 154 al de cisplatino-gemcitabina. La SLP fue de 5,8 meses con gefitinib (IC 95 %: 4,1 a 6,5 meses) y de 6,4 meses con cisplatino-gemcitabina (HR: 1,198; IC 95 %:

0,944-1,520; $p = 0,138$). Las curvas de SLP mostraban un beneficio para cisplatino-gemcitabina los primeros siete meses, pero luego cambiaban a favor del gefitinib. En cuanto a la SG, no hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento (HR: 0,932; IC 95 %: 0,716-1,213; $p = 0,604$), con supervivencias a uno y dos años del 74,2 % y el 76,2 %, y del 47,7 % y el 47,4 %, con gefitinib y cisplatino-gemcitabina, respectivamente(221).

En cuanto a la toxicidad, el gefitinib se asoció a exantema y aumento de las transaminasas, mientras que la quimioterapia produjo toxicidad hematológica, astenia, náuseas, vómitos y alopecia. Dos pacientes (1,3%) del brazo de gefitinib desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial y murieron. Se realizó un subanálisis de la mutación de EGFR y se halló que la presentaban 42 pacientes (13%). Entre los que recibían gefitinib se analizó si la mutación de EGFR era un predictor de respuesta y se observó un aumento de la TR (84,6% frente a 25,9 %; $p < 0,001$) y de la SLP (HR: 0.377; IC 95 %: 0,210 0,674; $p < 0,001$), algo que no ocurría en los pacientes que habían recibido cisplatino-gemcitabina. Los autores de este estudio explicaron que el 75% de los pacientes del grupo de cisplatino-gemcitabina recibieron también un TKI del EGFR durante el curso de la enfermedad, y que ése podía ser el motivo de no encontrar variaciones en la supervivencia global. También se suponía que el fallo en la demostración de superioridad de los TKI podía deberse a una selección de la población según criterios clínicos, no en función de la mutación de EGFR.

El estudio IPASS aleatorizó a pacientes que no habían recibido tratamiento, con Adenocarcinoma, asiáticos y no fumadores, para recibir gefitinib (250 mg/día) o carboplatino (AUC 5-6) con paclitaxel (200 mg/m²)(222). De marzo de 2006 a octubre de 2007 se reclutaron 1.217 pacientes, y de ellos 609 recibieron gefitinib y 608 carboplatino/paclitaxel. El estudio cumplió su objetivo primario, que era demostrar no inferioridad en cuanto a SLP, con tasas a los 12 meses del 24,9 % con gefitinib y del 6,7 % con carboplatino/paclitaxel. La HR para progresión o muerte fue de 0,79 (IC 95 %: 0,65-0,85; $p < 0,001$). En este mismo estudio se analizó la mutación de EGFR en 437 muestras, de las cuales 261 fueron positivas (59,7 %). En estos pacientes, la SLP era mayor si recibían gefitinib (HR: 0,48; IC 95 %: 0,36-0,64; $p < 0,001$). La TR en este subgrupo fue del 71,2 % para

el gefitinib y el 47,3 % para carboplatino/paclitaxel ($p < 0,001$). Por el contrario, en los pacientes sin mutación de EGFR los datos fueron positivos para la combinación de carboplatino/paclitaxel (HR para progresión o muerte con gefitinib: 2,85; IC 95%: 2,05-3,98; $p < 0,001$; mediana de SLP: 5,5 meses frente a 1,5 meses). En cuanto a la supervivencia global, los datos preliminares eran similares en ambas ramas de tratamiento, pero posteriormente se publicó un estudio de SG sólo en pacientes con mutación de EGFR, sin diferencias entre gefitinib y quimioterapia (HR: 1,0; IC 95 %: 0,76-1,33; $p = 0,99$)(223). Este último dato puede explicarse por la alta tasa de pacientes que en el momento de presentar progresión de la enfermedad cambiaban de rama de tratamiento.

En el estudio NEJ002 se seleccionaron 230 pacientes con mutación de EGFR y se les administró gefitinib o carboplatino/paclitaxel(224). La SLP fue mayor con el TKI que con la quimioterapia (HR: 0,30; IC 95%: 0,22-0,41; $p < 0,001$), con medianas de 10,8 y 5,4 meses y TR del 73,7% y el 30,7%, respectivamente. Con datos posteriores, la mediana de SG y la tasa de supervivencia a dos años fueron de 27,7 meses y del 57,9 % en el grupo de gefitinib, y de 26,6 meses y el 53,7% en el grupo de carboplatino/paclitaxel (HR:0,887; IC 95 %: 0,634-1,241; $p=0,483$). La toxicidad más importante en el grupo del gefitinib fue el desarrollo, en tres pacientes, de enfermedad pulmonar intersticial, que llevó a la muerte a uno de ellos. En cuanto a la supervivencia global, el grupo de gefitinib tuvo una supervivencia de siete meses más que el grupo que recibía quimioterapia (30,5 meses frente a 23,6 meses), sin alcanzar significación estadística.

De manera similar, el estudio WJTOG3405 reclutó a 177 pacientes en 36 centros de Japón, todos ellos con mutación de EGFR, y comparó el gefitinib frente a quimioterapia con cisplatino (80 mg/m²) y docetaxel (60 mg/m²) cada 21 días. La SLP fue de 9,2 meses (IC 95 %: 8-13,9) en el grupo de gefitinib y de 6,3 meses (IC 95 %: 5,8-7,8) en el de quimioterapia (HR: 0,489; IC 95 %: 0,336-0,71; $p < 0,001$). La toxicidad más grave asociada con el TKI fue la enfermedad intersticial pulmonar (incidencia del 2,3 %)(225). Recientemente se ha evaluado de nuevo la SG con valores hasta el 31 de julio de 2011, con un seguimiento de 34 meses, y se ha hallado una SG en el grupo de gefitinib de 36 meses, que no ha sido estadísticamente diferente de los 39 meses del grupo de quimioterapia.

Basándose en los resultados de los tres estudios anteriores, en el año 2009 se aprobó gefitinib en la Unión Europea como tratamiento de primera línea para el CPNCP con mutación de EGFR.

Con respecto al erlotinib, el estudio OPTIMAL analizó su eficacia y tolerabilidad en comparación con la quimioterapia estándar en primera línea en pacientes con CPNCP y mutación de EGFR(226). Se llevó a cabo en 22 centros de China e incluyó 165 pacientes que fueron aleatorizados para recibir erlotinib (83 pacientes) o cisplatino con gemcitabina (82 pacientes). El objetivo primario fue la SLP, con una mediana de 13,1 meses con erlotinib (IC 95 %: 10,6-16,5) y de 4,6 meses con quimioterapia (HR: 0,16; IC 95 %: 0,1-0,26; $p < 0,0001$). En cuanto a la toxicidad, la quimioterapia se asoció a un aumento de efectos secundarios de grado 3-4, sobre todo neutropenia (42 %) y trombocitopenia (40 %). El erlotinib produjo elevación de las transaminasas (4%) y exantema (2 %). Según datos presentados en la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2012, siete pacientes todavía siguen respondiendo en el grupo de erlotinib. En cuanto a la SG, no difiere significativamente entre ambos grupos (HR: 1,065; $p = 0,6849$) y ello puede deberse al gran cruzamiento que hubo desde el grupo de quimioterapia al del TKI.

Por último, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón desarrolló un estudio con erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de pulmón con mutación de EGFR (estudio EURTAC)(108). De forma distinta a todos los estudios anteriormente descritos, se incluyó población caucásica de centros de España, Francia e Italia. Los pacientes elegidos habían sido diagnosticados de CPNCP en estadio IIIB (con derrame pleural positivo) o IV, con mutación de EGFR y no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Los pacientes se trataban con erlotinib (150 mg/día) o quimioterapia intravenosa (cisplatino 75mg/m² y docetaxel 75 mg/m² el día 1 o cisplatino 75 mg/m² el día 1 y gemcitabina 1250 mg/m² los días 1 y 8). Desde febrero de 2007 hasta enero de 2011 se reclutaron 173 pacientes, con una mediana de seguimiento final de 18,9 meses en el grupo del erlotinib y de 14,4 meses en el de quimioterapia. En el análisis final se observó una mediana de SLP de 9,7

meses (IC 95 %:78,4-12,3) con erlotinib y de 5,2 meses (IC 95 %: 4,5-5,8) con la quimioterapia (HR: 0,37; IC 95 %: 0,25-0,54; $p < 0,0001$). En el análisis según el estado general del paciente, aquellos con ECOG 0-1 presentaban un aumento de la SLP estadísticamente significativo con erlotinib frente a la quimioterapia estándar (ECOG 0: 23,9 meses frente a 6 meses; ECOG 1: 8,8 meses frente a 5 meses). En cuanto a la mediana de la SG, fue de 19,3 meses (IC 95 %: 14,7-26,8) con erlotinib y de 19,5 meses con la quimioterapia (HR: 1,04; IC 95 %: 0,65-1,68; $p= 0,87$).

Como en estudios previos, no hubo diferencias en la supervivencia global de ambos grupos y esto puede deberse a que en la progresión a quimioterapia muchos pacientes recibieron erlotinib en segunda línea. En cuanto a la toxicidad, no se observó un aumento de la neumonitis en el grupo de erlotinib. Los datos de este estudio hicieron que en el año 2011 las autoridades sanitarias europeas aprobasen el uso de erlotinib como tratamiento de primera línea para el CPNCP con mutación de EGFR, y la FDA en mayo de 2013. Recientemente se han añadido los datos del análisis de la población con mutación de T790M. La supervivencia libre de progresión fue de 12,1 meses para los pacientes con mutación de T790M en el grupo de erlotinib, de 8,8 meses para los pacientes con *wild type* T790M en el grupo de erlotinib, de 6,3 meses para aquellos con mutación de T790M en el grupo de quimioterapia, y de 4,5 meses para los *wild type* T790M en el grupo de quimioterapia ($p < 0,0001$). En cuanto a la SG, no se ha alcanzado en los pacientes con mutación T790M en el brazo de erlotinib, y fue de 16,1 meses para los *wild type* T790M con erlotinib, de 22,6 meses para aquellos con mutación de T790M con quimioterapia, y de 18,4 meses para los *wild type* T790M con quimioterapia ($p= 0,04$).

Nuevos inhibidores irreversibles segunda generación

Tras el uso de TKI como el erlotinib y el gefitinib, los pacientes acaban desarrollando resistencias al tratamiento. Los TKI de segunda generación irreversibles, como el afatinib (BIBW 2992) y el dacomitinib (PF-00299804), y Neratinib, pueden suprimir otras proteínas ErbB, como HER2, HER3 y HER4,

además de tener actividad in vitro frente a las mutaciones T790M (exón 20 de EGFR). Inicialmente se pensó que estas características podrían revertir la resistencia al tratamiento, y en la actualidad sabemos que no ha sido así.

Afinib

Los estudios preclínicos mostraron que el afinib revertía la resistencia adquirida por la mutación T790M, y que podía inhibir al EGFR y la señalización HER2 de manera más potente que el erlotinib y el gefitinib. Se han desarrollado distintos estudios para analizar la eficacia de este fármaco:

- LUX-Lung 1: estudio de fase IIb/III que investiga el uso de afinib y tratamiento de soporte en comparación con placebo y tratamiento de soporte en pacientes con CPNCP que hayan sido tratados con quimioterapia e TKI reversibles (erlotinib o gefitinib).
- LUX-Lung 2: estudio de fase II que evaluó el uso de afinib en pacientes con CPNCP, con mutaciones EGFR, que hubiesen recibido como máximo una línea previa para enfermedad avanzada.
- LUX-Lung 3: estudio de fase III con afinib como primera línea de tratamiento en pacientes con CPNCP y mutación EGFR.
- LUX-Lung 4: estudio de fase I/II con afinib en pacientes con CPNCP que hubiesen progresado tras un tratamiento convencional con un TKI del EGFR.
- LUX-Lung 5: estudio de fase III con afinib en pacientes con CPNCP avanzado o metastático que hayan sido tratados con erlotinib o gefitinib.
- LUX-Lung 6: estudio de fase III para investigar la eficacia y la seguridad del afinib en comparación con la quimioterapia estándar de primera línea en pacientes con CPNCP y mutación de EGFR.
- LUX-Lung 7: estudio de fase IIb con afinib frente a gefitinib como primera línea de tratamiento en pacientes con CPNCP avanzado y mutación de EGFR.
- LUX-Lung 8: estudio de fase III con afinib frente a erlotinib en segunda línea de tratamiento para el carcinoma escamoso de pulmón.

El estudio LUX-Lung 2 reclutó pacientes de Taiwan y EEUU con Adenocarcinoma avanzado que no hubiesen sido tratados previamente con TKI(227). Se analizaron dos dosis (50 y 40 mg diarios) y se trataron 129

pacientes (99 con dosis de 50 mg y 30 con dosis de 40 mg). Tuvieron RO 79 pacientes (61 %; dos RC y 77 RP). Principalmente se observó actividad en los pacientes con las mutaciones más frecuentes: 70 (66 %) de los 106 pacientes con la delección 19 o L858R tuvieron RO. La mediana de la SLP en los pacientes con delección 19 fue de 13,7 meses (IC 95 %: 8,31-19,35), y en aquellos con L858R fue de 13,7 meses (IC 95 %: 6,37-15,57). No hubo diferencias entre las dos dosis en cuanto a eficacia, pero sí en la toxicidad (22% diarrea y 28 % exantema con la dosis de 50 mg, frente a 7 % diarrea y exantema con la de 40 mg).

El estudio LUX-Lung 1 analizó la eficacia del afatinib en pacientes que ya habían recibido algún TKI de EGFR durante al menos 12 semanas y que habían progresado(228). Se aleatorizaron 585 pacientes, 390 al grupo de afatinib y 195 al de placebo. La mediana de la SG fue de 10,8 meses (IC 95 %: 10-12) con afatinib y de 12 meses (IC 95 %: 10,2-14,3) con placebo (HR: 1,08; IC 95 %: 0,86-1,35; $p=0,74$). La mediana de la SLP fue mayor en el grupo de afatinib (3,3 meses; IC 95 %: 2,79-4,40) que en el de placebo (1,1 meses; IC 95 %: 0,95-1,68) (HR: 0,38; IC 95 %: 0,31-0,48; $p < 0,0001$). Aunque no se observaron beneficios en términos de SG (pueden haber influido los tratamientos administrados tras la progresión en ambos grupos), sí se encontró un beneficio en la SLP.

El estudio LUX-Lung 3, diseñado para decidir si el afatinib es mejor que la quimioterapia estándar de primera línea en los pacientes con mutación del EGFR(229). La mutación se analizó en laboratorios centrales con un *kit* estándar que detectaba 29 tipos de mutación, y tras ello, 345 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir afatinib (40 mg/día) o cisplatino/pemetrexed (cada 21 días). El tratamiento con afatinib mejoró la SLP en comparación con cisplatino/premetexed (11,1 frente a 6,9 meses; HR: 0,58; IC 95 %: 0,43-0,78; $p = 0,0004$). En los 308 pacientes con mutaciones habituales (Del19/L858R), la mediana de la SLP fue de 13,6 meses frente a 6,9 meses (HR: 0,47; IC 95%: 0,34-0,65; $p < 0,0001$). La TR objetivas también fue mayor con afatinib (56% frente a 23%; $p < 0,0001$). Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo de afatinib fueron la diarrea (95%) y el exantema (62%), mientras que con

cisplatino/premetexed lo fueron las náuseas (66%), la anorexia (53%) y los vómitos (42%). Se suspendió el tratamiento por toxicidad en el 8% de los pacientes con afatinib y en el 12% de los que recibían quimioterapia. Los pacientes del grupo de afatinib tuvieron mejor calidad de vida y tardaron más tiempo en experimentar un empeoramiento de síntomas como la tos, la disnea o el dolor. Así, el afatinib no sólo prolongó la SLP comparado con la quimioterapia, sino que también mejoró la calidad de vida de los pacientes.

El estudio LUX-Lung 6 tiene el mismo diseño que LUX-Lung 3, salvo que el comparador es cisplatino/gemcitabina. En el que se incluyeron 364 pacientes de raza asiática con CPNCP con mutaciones activadoras de EGFR. Afatinib como tratamiento de primera línea, demostró superioridad en términos de SLP frente a cisplatino/gemcitabina, alternativa terapéutica de elección en China, [HR 0,26 IC95% (0,20; 0,39)]. La diferencia en la SLP es similar a la de LUX-Lung 3: 11 meses para afatinib frente a 5,6 para quimioterapia(230).

El beneficio observado en términos de SLP fue consistente en la mayoría de los diferentes subgrupos analizados en el estudio LUX-Lung 3, con la salvedad de que se observó un efecto a favor de afatinib en el subgrupo de pacientes con mutaciones comunes (Del.19 más L858R) (n=308) [HR 0,471 IC95% (0,344; 0,646)], no siendo así en el subgrupo con mutaciones poco comunes (n=37) [HR 1,89 IC95%0,836, 4,279)]. Aunque en base a estos resultados se podría anticipar una eficacia aparentemente dirigida por los resultados en pacientes con mutaciones comunes, no parece adecuado extraer conclusiones a este respecto si tenemos en cuenta primero, el carácter exploratorio de análisis y el pequeño tamaño de muestra en el grupo de mutaciones poco comunes, segundo, los resultados del estudio LUX-Lung 6, en el que se observa una tendencia opuesta en el subgrupo de población con mutaciones poco comunes (n=40) [HR 0,554 IC95% (0,215, 1,427)] y tercero, los datos preclínicos, que avalan la actividad *in vitro* y/o *in vivo* de afatinib en ambos tipos de mutaciones. Además cabe resaltar que el subgrupo de pacientes con mutaciones poco comunes es genéticamente muy heterogéneo, lo que contribuye aún más a la dificultad de interpretar los resultados.

Se observó también una diferencia del efecto del tratamiento en SLP con afatinib entre los pacientes que presentaron delección del 19 y los que presentaron mutación L858R. Los datos del análisis de subgrupos (especificado a priori y estratificada la aleatorización en base al tipo de mutación) sugieren una mayor eficacia de afatinib en los pacientes con mutaciones delección del 19 en comparación con L858R.

Esta tendencia también se observó en los resultados de los análisis exploratorios llevados a cabo con otros TKI en la misma indicación. Aunque se observa una mayor reducción del riesgo de progresión o muerte en los pacientes con mutación Del19 respecto a L858R para afatinib en el estudio LUX-Lung 3, la magnitud de esta diferencia es menor cuando observamos los datos del estudio LUX-Lung 6 (población asiática). Si tenemos en cuenta que ambos estudios fueron similares en diseño y que las poblaciones son parcialmente comparables (LUX-Lung 3 incluyó aproximadamente 2/3 de población asiática) parece arriesgado asumir una clara superioridad de afatinib en pacientes con mutaciones Del.19 en comparación con pacientes con la mutación L858R y por ello no se puede concluir a cerca del efecto diferencial de la actividad de los TKI en función de estos subtipos de mutación.

El efecto observado en SLP fue respaldado por las variables secundarias del estudio que se mostraron consistentes a favor del grupo experimental (tasa de respuesta objetiva, control de la enfermedad y duración de la respuesta). Los resultados del estudio LUX-Lung 6, llevado a cabo únicamente en población asiática, respaldan el beneficio de afatinib sobre la quimioterapia tradicional con unos resultados en términos de SLP claramente positivos [HR 0,26 IC95% (0,20; 0,39)].

El **dacomitinib** es un inhibidor irreversible altamente selectivo de HER. En un estudio de fase II, los pacientes que habían recibido una o dos líneas previas de tratamiento sistémico para un CPNCP avanzado obtuvieron beneficio con el uso de daconitinib, en términos de supervivencia libre de progresión, en comparación con erlotinib. En todos los pacientes, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 12,4 semanas con dacomitinib y de 8,3 semanas con erlotinib

(HR: 0,66; p = 0,012), y en el subgrupo de pacientes con KRAS *wild-type* fue de 16,1 semanas frente a 8,3 semanas, respectivamente (HR: 0,55; p = 0,006). Basado en este estudio de fase II se ha diseñado el estudio ARCHER, de fase III, que pretende reclutar 800 pacientes con CPNCP avanzado que hayan progresado tras una o dos líneas de quimioterapia previas, y que comparará la eficacia de dacomitinib frente a erlotinib, analizando el estado de KRAS en todos los pacientes.

Estudio	Número pacientes	Mediana tiempo libre de progresión (meses)	Mediana supervivencia global (meses)
IPASS	261	9.5 vs 6.3	21.6 vs 21.9
First-SIGNAL	42	8.4 vs 6.7	27.2 vs 25.9
WJTOG 3405	177	9.2 vs 6.3	35.5 vs 38.8
NEJGSG 002	230	10.8 vs 5.4	30.6 vs 23.6
OPTIMAL	154	13.1 vs 4.6	22.6 vs 28.8
EURTAC	173	9.7 vs 5.2	19.3 vs 19.5
LUX-Lung 3	345	13.6 vs 6.9	31.6 vs 28.2
LUX-Lung 6	364	11.0 vs 5.6	23.6 vs 23.5

Tabla 13: Estudios de TKIs en primera línea vs quimioterapia en cáncer de pulmón no escamoso EGFR mutado.

Resistencia a los TKI del EGFR.

Casi todos los pacientes que inicialmente responden a un TKI posteriormente desarrollan progresión de la enfermedad. Son varias las causas de la resistencia adquirida, incluyen mutaciones secundarias en EGFR y amplificación del MET. La más común de estas mutaciones secundarias del EGFR implica la sustitución de metionina por treonina en la posición 790 (T790M)(231). Esta mutación estructural es la responsable de aproximadamente el 50% de los casos de resistencia adquirida a los TKI del EGFR.

La amplificación del oncogén MET se ha asociado también con la resistencia a TKI EGFR en 5-20% de los casos(232). La amplificación de MET puede ser un mecanismo de resistencia adquirida en algunos pacientes, a pesar de que algunos de estos pacientes también tienen una mutación T790M secundaria. Además, la amplificación MET puede ocurrir en tumores primarios sin resistencia

EGFR. La ausencia de la amplificación de MET se considera un factor de buen pronóstico en pacientes con CPNCP reseccionado quirúrgicamente(233).

Otro de los mecanismos de resistencia que se ha observado en análisis de tejido tumoral en algunos casos, es la transformación histológica del CPNCP EGFR+, en cáncer de pulmón de células pequeñas(234).

La resistencia primaria

Alrededor de un 4% de los pacientes con mutaciones activadoras del EGFR, presentan desde el inicio la mutación(235). Estos pacientes presentan un curso clínico más característico más parecido a los EGFR negativos, que a los mutados y un beneficio clínico limitado con los TKI.

Manejo de la resistencia adquirida.

Los pacientes EGFR+ en progresión tras un TKI, la quimioterapia basada en platino suele ser la siguiente opción de tratamiento. En esta situación, el tratamiento es el mismo que para los pacientes EGFR negativos.

El tratamiento con un TKI se continúa generalmente hasta la progresión. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan progresión rápida de la enfermedad cuando se suspende el TKI. Esto ha llevado a algunos grupos a explorar el uso de TKI más allá de la progresión(236). Sin embargo, cuando se inicia la quimioterapia, el tratamiento con TKI según la evidencia actual debe suspenderse.

El estudio IMPRESS, incluyó 265 pacientes con CPNCP EGFR+ en progresión tras una primera línea con gefitinib, donde se comparó quimioterapia más gefitinib versus quimioterapia sola(237). Este estudio fue negativo y demostró que continuar con de gefitinib en combinación con la quimioterapia no aumentaba la SLP, y se observó una SG más corta en combinación.

Actualmente contamos con al menos 8 nuevos agentes en fase de desarrollo que tienen actividad contra tumores EGFR+ y que tienen la mutación de resistencia T790, entre estos los dos en fases más avanzadas son: Osimertinib (AZD9291) y Rociletinib (CO-1686).

Recientemente, se publicaron los resultados del estudio fase I/II, donde se trataron 253 pacientes con resistencia adquirida a TKI de EGFR, con Osimertinib (238). La TR fue del 61% en los pacientes T790M+; la mediana de SLP fue de 10 meses. En el grupo de pacientes donde no se observaba la mutación T790M, la TR fue del 21% y la mediana de SLP fue de tres meses.

Con el Rociletinib, también tenemos publicado los datos del estudio fase I/II, donde se incluyeron 130 pacientes; todos habían progresado a un tratamiento previo con un TKI del EGFR(239). Entre los pacientes tratados con la dosis máxima tolerada, la TR y la mediana de SLP, fue del 59% y de 13 meses, respectivamente en los pacientes portadores de la mutación T790M. Para los pacientes sin la mutación T790M, la TR fue del 29% y la mediana de SLP fue de 6 meses.

En la actualidad existen varios ensayos clínicos en marcha para determinar el papel de estos nuevos agentes en pacientes mutados vírgenes de tratamiento.

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)

La ALK pertenece a la superfamilia de los receptores de la insulina, es una proteína tirosina quinasa del receptor de membrana de 200 kDa. Está implicado en el desarrollo del sistema nervioso, desde su formación hasta la maduración de su estructura y también se ha visto que está implicado en el desarrollo del mesodermo intestinal. La expresión postnatal está limitada a unas pocas células diseminadas en el sistema nervioso (células gliales y neuronas, y algunas endoteliales y pericitos). EL gen ALK fue descubierto a finales de los 80, cuando se observó que los Linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) CD 30 +, podían estar relacionados con la translocación t(2;5)(p23;q35) en la que el gen nucleofosmina (*NPM*) localizado en 5q35 se fusiona con el gen *ALK* localizado en 2p23 (Figura 16). La proteína NMP es una fosfoproteína nucleolar que se encuentra continuamente viajando entre el núcleo y el citoplasma. Está involucrado en la activación del factor de transcripción NF-KappaB, ensamblaje y el transporte ribosomal, estabilidad y la transcripción de p53, involucrado en el transporte de proteínas, down-regulation de la proliferación celular mediante la

vía Ras/Rf/MEK/ERK1, JAK/STAT, PI3K/Akt y fosfolipasa C, también interviene en el transporte nucleocitoplasmático, respuesta al estrés, se encuentra regulada por CDK2/Cyclin E en la duplicación del centrosoma, transducción de señales y también actuaría como chaperona molecular previniendo la agregación de proteínas en los alrededores del núcleo. Con la fusión, la parte del gen *NPM* que codifica la parte N-terminal de la proteína NPM se yuxtapone a la parte del gen *ALK* que codifica toda la zona citoplasmática de la proteína ALK. Como consecuencia, el gen *ALK* está bajo el control del promotor de *NPM*, lo que induce a una transcripción permanente del gen híbrido *NPM-ALK*, lo que da como resultado la producción de una proteína NPM-ALK quimérica de 80 kDa. Esta proteína de fusión tiene constitutivamente activada la actividad tirosina cinasa y es capaz de transformar células hematopoyéticas en tumorales. Se ha visto que esta activación constitutiva produce una activación de la vía de señalización MEK/ERK implicada en procesos de proliferación, diferenciación, supervivencia, migración y división celular. Se han descrito otras translocaciones, menos frecuentes, que afectan al gen ALK, incluyendo t(1;2)(q21;p23), inversión 2(p23;q35), t(2;3)(p23;q21), t(2;17)(p23;q23), y t(x;2)(q11-12;p23).

El reordenamiento EML4-ALK se ha identificado recientemente en un grupo de pacientes con CPNCP. Descrito en 2007 cuando se encontró una pequeña inversión en el brazo corto de cromosoma 2, que daba lugar a una proteína quimérica con actividad tirosina cinasa y oncogénica tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta proteína combina una parte de EML4, exones 1-13, con el dominio intracelular de ALK, exones 20-29(240). Posteriormente se ha observado que ALK puede reordenarse no solo con EML4 sino también con otros genes como c-MET (*hepatocyte growth factor receptor*), TGF-11 y KIF5B(241). La incidencia global de los rearrreglos génicos en el ALK en los pacientes con CPCNP es de alrededor del 4% (107 alteraciones en 2.835 tumores evaluados, con un rango entre el 0.4% y 13%)(242), siendo la gran mayoría Adenocarcinomas documentados en nunca fumadores. Los sujetos que exhiben positividad para el ALK suelen ser más jóvenes(243), son usualmente de sexo masculino, no presentan beneficio con la exposición inicial a los inhibidores del EGFR y tienen con alguna regularidad un patrón acinar o sólido que contiene

algún grado de diferenciación con células en anillo de sello(244). También presentan un tropismo particular por la pleura y el pericardio, contrario a sus homólogos mutados para el EGFR(245). Parece haber alguna diferencia en la frecuencia de las mutaciones entre la población asiática y occidental sin discrepancias entre caucásicos y afroamericanos(246, 247). También se ha descrito que la mayoría de los pacientes ALK positivos no alteran el antígeno carcinoembrionario ni presentan una distribución imagiológica de vidrio esmerilado(248). Las alteraciones moleculares de *ALK* se pueden identificar por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), por IHQ y por transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Actualmente, FISH es el procedimiento diagnóstico de referencia a nivel clínico.

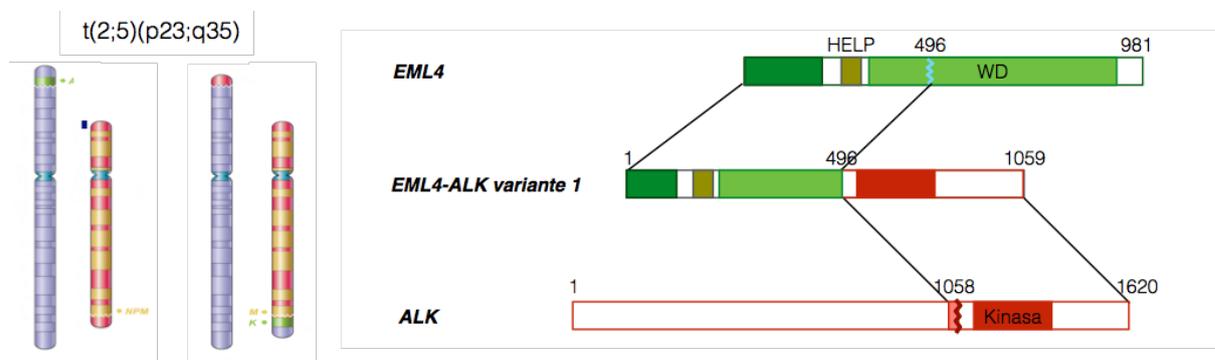


Figura 15: Esquema de la fusión de EML4- ALK. Como resultado de la inversión en cromosoma 2p, lo que resulta en la fusión de la porción N-terminal del EML4 con el dominio kinase de ALK.

Tras evaluar 42 pacientes con la fusión ALK-EML4, Yang y colaboradores descubrieron una frecuencia de mutaciones complejas, incluyendo el EGFR del 1%, en especial a expensas de las variantes 1 y 6(249).

En el 2014, Li y colaboradores publicaron la información de una tamización a gran escala, realizada para encontrar alteraciones en el ALK, incluyendo 9 de las 11 variantes conocidas evaluadas por Multiplex PCR. Se estudiaron 4.750 especímenes, encontrando un porcentaje global de positividad del 3.2%, el 57% para la variante 1, el 10% para la 2, el 31% para la 3 y el 2% para la variante 5A(250). Curiosamente, en la cohorte de pacientes ALK positivos no se halló ninguna alteración concomitante en el EGFR o KRAS. Respecto de la expresión de biomarcadores relacionados con la respuesta a la quimioterapia (disponible para 63 casos), el 68% tenía bajos niveles de timidilato sintasa (TS < 2.33), el

63.5% presentaba mínima expresión de ERCC1 ($ERCC1 < 1.7$) y el 40% mostraba baja expresión de RRM1 ($RRM1 < 0.97$).

En paralelo, Gandara describió el comportamiento de los niveles de la TS en 63 pacientes ALK positivos *versus* un grupo control de 1.698 Adenocarcinomas sin el rearreglo. Este muestreo tampoco encontró mutaciones complejas, incluyendo el EGFR y el KRAS, una mediana para los niveles de mRNA-TS en la población positiva de 2.02 (rango 0.55-19.4) y entre los negativos de 3.32 (rango 0.36-53.51; $p < 0.0001$). Así mismo, confirmó la baja expresión génica de la TS en la población seleccionada de pacientes dependientes de los cambios en ALK, evento que parece asociarse con la respuesta al pemetrexed(251). Previamente, Camidge informó una SLP al pemetrexed (monoterapia o en combinación) en la población de mutados para el EGFR de 5.5 meses, entre los portadores del KRAS de 7 meses y en el segmento ALK positivo de 9 meses; en aquellos que resultaron ser triple negativos, fue de 4 meses, y el análisis multivariado ajustado por la línea en la cual se empleó el antifolato y el uso de platino como coadyuvante, la edad, sexo, histología y el estado de exposición al humo por combustión de tabaco no afectaron el desenlace. La única variable asociada a la prolongación de la SLP en aquellos expuestos al pemetrexed fue la presencia de la fusión génica ALK-EML4 (HR 0.36, IC95% 0.17-0.73; $p = 0.0051$)(252).

Inhibición de la proteína ALK

El primer inhibidor ALK utilizado en ensayos clínicos fase I fue crizotinib (PF-02341066). Es un inhibidor oral que produce la completa regresión de NPM-ALK en xenografts con dosis farmacológicamente relevantes. Crizotinib es una molécula pequeña, inhibidor selectivo del receptor TK ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK). Crizotinib inhibe también la actividad TK del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met), de hecho su desarrollo inicial fue como inhibidor c-MET. Crizotinib demostró en ensayos bioquímicos una inhibición de la actividad quinasa de ALK y c-Met dependiente de la concentración, y en ensayos celulares inhibió la fosforilación y moduló fenotipos dependientes de quinasas. Crizotinib demostró una actividad inhibitoria del crecimiento, potente y selectiva, e indujo la apoptosis de líneas celulares tumorales que mostraban

acontecimientos de fusión de ALK (tales como EML4-ALK y NPM-ALK) o que mostraban amplificación del locus génico *MET* o *ALK*. Crizotinib demostró eficacia antitumoral, incluida una marcada actividad citorreductora, en ratones portadores de heteroinjertos tumorales que expresaban proteínas de fusión ALK. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dependiente de la dosis y mostró una correlación con la inhibición farmacodinámica de la fosforilación de proteínas de fusión ALK (tales como EML4-ALK y NPM-ALK) en tumores *in vivo*.

El primer estudio con crizotinib se presentó en ASCO 2009, donde en pacientes con tumores sólidos refractarios a tratamiento estándar, se administró diariamente o dos veces al día en un esquema de escalada de dosis de 50 a 300 mg. La dosis máxima tolerada fue de 250 mg cada 12. Las toxicidades limitantes de dosis fueron la elevación de la alanina aminotransferasa y fatiga. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, emesis, fatiga y diarrea, todos manejables y reversibles. Se objetivó actividad en dos pacientes con CPNCP ALK+. Posteriormente en una corte con 82 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón ALK+ se objetivó 1 respuesta completa y 46 respuestas parciales. El 74% y el 54% de los pacientes estaban vivos a 1 y 2 años respectivamente. Las toxicidades y más frecuentes fueron náuseas y diarrea grado 1, alteraciones visuales y elevación de enzimas hepáticas. Estos efectos cesaron con la discontinuación de crizotinib(253).

Resultados similares se obtuvieron del estudio fase II (PROFILE-1005), que recogió los datos de 136 pacientes ALK positivos, incluyendo un beneficio sintomático sostenido, en particular, del dolor, disnea, tos y fatiga después de seis semanas de iniciado el crizotinib. El 83% de los pacientes tuvo reducción de la enfermedad medible, que en 41 de ellos fue superior al 30%(254).

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la intervención fueron los cambios visuales (50%; inicio días después de la administración del medicamento, incluyendo la presentación de fotopsias, discromatopsias e imágenes persistentes en los bordes de los campos visuales, usualmente relacionadas con los cambios en la intensidad de la luz), náuseas (46%), vómito (39%) y diarrea (35%), en la gran mayoría de los casos de bajo grado. En una

pequeña proporción de hombres expuestos a crizotinib, se ha reportado el hipogonadismo, sugiriendo la necesidad de valorar rutinariamente los niveles de testosterona con la intención de dar el soporte farmacológico necesario. También ha sido descrita la bradicardia profunda sin origen aparente(255). En el 6% de los pacientes, se encontró toxicidad severa asociada con el crizotinib, entre otros, disnea y neumonitis, neutropenia febril y generación de quistes renales. Recientemente, Schnell y colaboradores reportaron hepatotoxicidad significativa dada por la elevación de las transaminasas, que ocurre regularmente en los primeros dos meses de tratamiento, evento que requirió la discontinuación del inhibidor multiblanco en menos del 1% de los casos(256). Gracias a los datos de TR del fase I y II, en agosto 2011 la FDA aprobó la utilización del crizotinib en CPNCP ALK+, en espera de los resultados de dos estudios fase III en segunda y primera línea.

El PROFILE 1007, es un estudio fase III de crizotinib frente a pemetrexed (58%) o docetaxel (42%), en segunda línea tras QT basada en platino; a los pacientes tratados con pemetrexed o docetaxel que sufrieron progresión, se les ofrece tratarse con crizotinib. Incluye 347 pacientes, un 45% asiáticos, y se obtiene una SLP: 7,7 meses vs 3,0 meses, SG: 20,3 meses vs 22,8 meses, muertes: 28% vs 27%, TR: 65% (58-72) frente a 20% (14-26), empeoramiento síntomas: 5,6 meses frente a 1,4 meses. El aumento de la mediana en 4,7 meses con HR de 0,49, indica una eficacia considerable, si tenemos en cuenta el grupo de paciente que estamos tratando.

La SG se valora como resultado secundario y no presenta diferencias significativas; el principal problema para la evaluación de esta variable es que en el estudio se permitió el tratamiento con crizotinib en el grupo control a la progresión de la enfermedad (*cross-over*), con un 64% de pacientes de la rama de quimioterapia que pasaron a recibir crizotinib tras progresión del tumor, por lo que será difícil observar diferencias(257).

En el brazo crizotinib la mediana de SLP fue de 7,7 meses, pero la mediana de duración del tratamiento fue más prolongada (10,5 meses); en una publicación posterior, con datos de pacientes que continuaron recibiendo crizotinib tras

objetivarse progresión de la enfermedad según criterios RECIST, la SG desde el momento de la progresión fue mayor que en el grupo de pacientes que interrumpieron el tratamiento (16,4 vs 3,9 meses).

El PROFILE 1014, es un estudio fase III, realizado en 343 pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado *ALK*-positivo y previamente no tratados, que fueron aleatorizados a recibir crizotinib 250 mg 2 veces al día o quimioterapia (pemetrexed con cisplatino o carboplatino)(258). Este estudio demostró la superioridad de crizotinib en comparación con quimioterapia en relación a la SLP (10,9 meses vs. 7,0 meses; HR: 0,454; $p < 0,0001$). Asimismo, la TR también fue superior en los pacientes tratados con crizotinib (74% vs. 45%; $p < 0,0001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG (HR 0,82; IC del 95%: 0,54 a 1,26). Sin embargo, la mayoría de los pacientes asignados a la quimioterapia inicialmente posteriormente fueron tratados con crizotinib.

A pesar de las respuestas tan buenas que se obtienen con el crizotinib casi todos los pacientes terminan desarrollando resistencia al fármaco, por lo general dentro del primer año de tratamiento. Varios mecanismos de resistencia han sido reportados en la literatura(259). Aproximadamente en un tercio de los casos, los tumores desarrollan una mutación secundaria dentro del dominio de la tirosina cinasa *ALK*. La mutación de resistencia más común es la mutación L1196M (gatekeeper), seguido de cerca por la mutación G1269A. Otras mutaciones se producen en los residuos 1151, 1152, 1156, 1174, 1202, 1203, y 1206. La mutación G1202R es sumamente importante, ya que confiere gran resistencia a crizotinib, así como a los inhibidores de *ALK* de nueva generación. El segundo mecanismo de resistencia a crizotinib es la amplificación del gen de fusión *ALK*. Esto puede ocurrir solo o en combinación con una mutación de resistencia secundaria. Por último, hay una serie de vías alternativas o derivación de señalización que han demostrado mediar en la resistencia crizotinib. Estos incluyen anomalías en el EGFR, KIT, KRAS y el IGF1R; esto apoya la hipótesis de probar terapias de combinación para superar la resistencia.

El **Ceritinib** es un TKI de segunda generación de *ALK* que es aproximadamente 20 veces más potente que el crizotinib. Los estudios preclínicos ya sugerían que

ceritinib tenía una actividad significativa contra las células resistente a crizotinib, incluyendo tumores resistentes con las mutaciones L1196M y resistencia G1269A más comunes.

Después de haberse establecido la dosis máxima tolerable del ceretinib en el estudio fase I(260), se estudio una cohorte de expansión en pacientes ALK+ que se presentó en el congreso americano en 2014. En este estudio, 246 pacientes fueron tratados con 750mg/día de ceretinib. El efecto adverso más frecuente fue diarrea (84%). En cuanto a los efectos adversos grado 3-4, los más frecuentes incluyeron elevación de las enzimas hepáticas, ALT (21%) y AST (8%). Del total, habían 163 pacientes previamente tratados con crizotinib. En ellos, se obtuvo una SLP de 6,9 meses y una TR del 55,4%. Esta TR se mantuvo con independencia del número de líneas previas de tratamientos recibidas (1-3). Asimismo, se analizaron los resultados de 83 pacientes *ALK*-positivo no tratados previamente. En ellos no se alcanzó la mediana de SLP, y la TR fue del 69,5%(261).

Dos ensayos clínicos de fase III están marcha comparando ceritinib a la quimioterapia estándar en pacientes con CPNCP ALK+, previamente tratados (NCT01828112), y vírgenes de tratamiento (NCT01828099). (ASCEND-4, ASCENDER-5).

Ceritinib está aprobado por la FDA para pacientes ALK+, que son resistentes o que no toleran el crizotinib.

El **Alectinib** es otro TKI de ALK de segunda generación que es activo también en pacientes con resistencia al crizotinib y con actividad muy prometedora en las metástasis cerebrales.

Los principales resultados provienen de un estudio de fase II en el que 138 pacientes fueron tratados con alectinib (600mg/12h)(262). Todos los pacientes eran resistentes al crizotinib, el 80% había progresado después de la quimioterapia basada en platino, y el 61% tenía metástasis cerebrales. Con una mediana de seguimiento de 47 semanas, la TR objetiva fue del 50%, y la tasa de control de la enfermedad (RO, más EE) fue del 79%. Las respuestas fueron

duraderas, y la mediana de duración de la respuesta fue de 11 meses. La mediana de SLP para toda la cohorte fue de 8,9 meses. En los 84 pacientes (61%) con metástasis cerebrales, la tasa de control de la enfermedad fue de 83%. La TR objetiva entre los 35 pacientes con lesiones cerebrales medibles fue del 57%; la duración media de la respuesta del sistema nervioso central fue de 10 meses. La actividad de alectinib contra la metástasis cerebral fue similar en los pacientes que habían recibido o no tratamiento previo con RT.

El estudio ALEX, es un fase III que acaba de finalizar su reclutamiento y compara alectinib frente a crizotinib como primera línea de tratamiento en pacientes ALK+ (NCT02075840).

Alectinib está en fase de investigación y no está disponible comercialmente.

Translocación de ROS1

ROS1 es un receptor TK de la familia del receptor de insulina que puede sufrir translocación genética entre ROS1 y otros genes, el más común de los cuales es CD74(263). Se detecta en el 1-2% de los pacientes con CPNCP y actúa como un oncogén activador. Los pacientes que presentan esta alteración suelen ser jóvenes y no fumadores, tener Adenocarcinomas y no tienen mutaciones de EGFR, KRAS, BRAF, HER2 o reordenamientos de ALK(264). Su detección debe hacerse por FISH. Sabemos por modelos preclínicos, que la TK de ROS1 es altamente sensible a crizotinib, debido al alto grado de homología que existe entre el ALK y los dominios de tirosina quinasa ROS(263).

Se realizó un estudio fase I de crizotinib a 250mg/12h, en 50 pacientes con CPNCP, ROS1+(110). Más del 80% de los pacientes habían recibido tratamientos previos con quimioterapia. La TR objetiva fue del 72% (3 RC y 33 RP). La mediana de duración de la respuesta fue de 17,6 meses, y la mediana de SLP fue de 19,2 meses.

En una serie retrospectiva europea, se incluyeron 32 pacientes con CPNCP ROS1+ y que habían sido tratados con crizotinib, donde se observó una TR similar al estudio anterior, pero con una mediana de SLP menor, de 9,1 meses(265). Los efectos secundarios asociados con el tratamiento fueron similares a los observados con crizotinib en pacientes ALK positivo.

En base a estos resultados, hoy se recomienda el tratamiento con crizotinib siempre que sea posible, en pacientes con CPNCP y translocación ROS1. Ya se están estudiando el uso de los inhibidores de segunda generación, pero actualmente no disponemos de datos sobre el uso de ceritinib o alectinib en pacientes ROS1+ resistentes a crizotinib.

Mutaciones de BRAF

BRAF es una proteína kinasa serina-treonina localizada en la vía de señalización de RAS. En CPNCP, la incidencia de mutaciones de BRAF se sitúa entre el 1 y 3%, por lo tanto, ocurre en una frecuencia más baja que las mutaciones de EGFR (10-15%) y probablemente en una subpoblación ligeramente más pequeña que la ALK+ (3-5%). y suelen ser mutuamente excluyentes con las de KRAS y EGFR(266). Son también más frecuentes en Adenocarcinomas con historia previa de tabaquismo, sin clara relación con la raza. Las mutaciones de BRAF producirán un aumento de la actividad kinasa que conducirá a una activación constitutiva de MAPK2 y MAPK3 implicada en el desarrollo del CPCNP. Las mutaciones de BRAF también se han descrito como un mecanismo de resistencia en pacientes con CPNCP EGFR positivo(267).

Las características clínicas y el pronóstico del CPNCP BRAF mutado se ilustran en una serie de 63 pacientes diagnosticados entre 2009 y 2013(268). El 57% de los pacientes presentaban la mutación V600E, y el 92% eran fumadores, aunque las personas con mutaciones V600 eran más propensos a ser no fumadores o fumadores ligeros, en comparación con aquellos con mutaciones no-V600 (42 frente a 11%). Entre los 32 pacientes con enfermedad en estadio temprano, seis (19%) desarrollaron segundos tumores primarios de pulmón, sincrónicos o metacrónicos, todos los cuales contenían mutaciones en KRAS. Para aquellos con CPNCP avanzado, el pronóstico fue significativamente mejor en los

pacientes con una mutación V600 comparación con mutación no V600 (supervivencia a tres años 24 frente al 0%). 6 de los 10 pacientes con enfermedad avanzada y una mutación V600E tuvieron una RP al tratamiento con un inhibidor de BRAF, 3 tenían EE, y la mediana de duración de la respuesta fue mayor de seis meses.

En otra serie retrospectiva publicada por Marchetti et al(269), informaron de 1.046 pacientes con CPNCP resecaado quirúrgicamente (escamoso y no escamoso). Donde la mutación del BRAF se encontraron en el 3,5% de los tumores y en el 4,9% de los Adenocarcinoma. La mutación V600E se observó en el 2,8%, con mayor frecuencia entre los no fumadores, las mujeres y los subtipos agresivos con histológica micropapilares y representado el 58% de todas las mutaciones BRAF reportadas. Los pacientes con mutación BRAF V600E tenían menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG en comparación con los no mutados y los no V600E. En contraste, las mutaciones no-V600E se encontraron en los fumadores o exfumadores. Teniendo en cuenta las buenas respuestas observadas en pacientes con melanoma BRAF mutado y tratados con pequeñas moléculas TKI del BRAF, parecería lógico ensayar los mismos fármacos en pacientes con CPNCP BRAF mutados.

Recientemente, se publicaron los resultados de un ensayo fase II, con vemurafenib en pacientes con CPNCP y mutaciones del BRAF, observándose respuestas en 8 de los 19 pacientes con mutaciones de BRAF V600 (42%; IC 20-67)(270). Todos los pacientes, a excepción de dos, habían recibido al menos una línea de quimioterapia previa basada en platino. La mediana de SLP fue de 7,3 meses, y no se había alcanzado la mediana de SG en el momento de publicación.

En otro ensayo fase II pero esta vez con dabrafenib, se trataron 78 pacientes con CPNCP y mutación de BRAF V600, que habían recibido uno o más tratamientos previos, la TR objetiva fue del 32%, y la tasa de control de la enfermedad fue 56%. La mediana de duración de la respuesta fue de 11,8 meses(271).

Las terapias de combinación con inhibidores de BRAF son también un área de investigación activa. Dabrafenib está siendo estudiado en combinación con el inhibidor de MEK trametinib en un estudio de fase II en pacientes con CPNCP metastásico, tratados previamente, cuyos tumores contienen la mutación V600E (NCT01336634). En este estudio, 59 pacientes fueron tratados con la combinación de dabrafenib plus trametinib(272). Los resultados de un análisis intermedio incluyen una TR objetiva del 63% en 27 pacientes evaluables, y la tasa de control de la enfermedad fue de 88%. El perfil de efectos secundarios fue consistente con lo observado en ensayos con dabrafenib y trametinib en pacientes con melanoma (fiebre, diarreas, escalofríos, dolores musculares y articulares, paniculitis, etc).

Alteración de MET

MET es un receptor tirosina quinasa activado por su ligando específico natural, el factor de crecimiento hepatocitario (HGFR) situado en el cromosoma 7q21-q31. El gen MET puede estar mutado raramente en CPCNP (1%), las llamadas *skipping mutations* del exón 14, o amplificado (3-7%). También se ha descrito la sobreexpresión del receptor (25-75%), condicionando un peor pronóstico(273). Estas alteraciones aparecen en cualquier histología de CPCNP y son independientes de la presencia de mutaciones de KRAS o EGFR. Sobre todo en fumadores. Entre el 10-20% de los pacientes con tumores EGFR mutados adquieren resistencia a los TKI a través de la amplificación de MET.

La mutación del exón 14 de MET reduce la degradación de la proteína MET, haciendo que se comporte como un controlador oncogénico. Esta mutación se ha identificado en aproximadamente el 4% de los pacientes con CPNCP(274). El carcinoma sarcomatoide pulmonar parece tener una incidencia particularmente alta de estas mutaciones, se observó en 8 de 36 carcinoma sarcomatoide(275). Una serie de al menos 17 inhibidores con actividad anti MET se están probando en la actualidad en este subgrupo de pacientes.

Amplificación de MET

El crizotinib además de bloquear ALK y ROS1, es un potente inhibidor de MET. Un estudio inicial de crizotinib en un grupo altamente seleccionado de 12

pacientes con niveles intermedios o alto de amplificación de MET, obtuvieron RP en 5 pacientes y EE en 5 más(276). Actualmente hay en curso en los Estados Unidos un ensayo clínico con crizotinib en pacientes con amplificación de MET (NCT00585195).

Las mutaciones en MET que conducen al salto del exón 14

Se trataron cuatro pacientes con esta mutación, con crizotinib, y en 3 se obtuvo RP y 1 progresión(277). Otro fármaco con actividad contra MET es el Cabozantinib, que también se está estudiando en este subgrupo de pacientes(277).

Translocación de RET

El gen *RET* codifica el receptor tirosina quinasa, y su reordenamiento aparece con una incidencia de 1,4-2% en los CPCNP. Se detecta fundamentalmente en Adenocarcinomas, o carcinoma adenoescamoso, pacientes no fumadores y jóvenes y en ausencia de otras alteraciones genéticas (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2* o translocación *ALK*)(278). En la actualidad están siendo investigados diferentes inhibidores de *RET*, la mayoría de los cuales son agentes frente a múltiples quinasas.

Tenemos datos del uso de cabozantinib en un ensayo fase II(279). Resultados preliminares de este estudio fueron presentados este año en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica. Todos los pacientes tenían una translocación RET, y se trataron con cabozantinib a una dosis de 60 mg/día. De 16 pacientes evaluables, 7 tuvieron RP (38%) y 9 tenían EE. Con una mediana de seguimiento de dos años, la mediana de SLP fue de siete meses y la mediana de SG fue de 10 meses.

Mutaciones de K-Ras

La activación de la vía mediada por Ras, especialmente a través de K-ras, ocurre en un 30% de Adenocarcinomas y en un 5% de carcinomas epidermoides(280). Las mutaciones de KRAS en CPCNP ocurren en los codones 12 y 13, y están asociadas al hábito tabáquico y se han relacionado con un comportamiento tumoral más agresivo. A pesar de que hay datos que apuntan a que la presencia

de mutaciones de KRAS puede tener un valor como factor pronóstico y factor predictivo negativo de respuesta a la quimioterapia y de evolución del tumor este hecho no ha podido ser completamente confirmado.

Desde que se conoce la presencia de esta mutación en CPNCP, múltiples han sido los esfuerzos para lograr bloquear esta vía, pero hasta hoy todos han fracasado. Uno de los primeros en ensayarse fueron los inhibidores de la farnesyl transferasa.

El enfoque actual en los pacientes KRAS mutado está en bloquear a los efectores activados de la vía KRAS. En un ensayo fase II, 87 pacientes con CPNCP KRAS mutado, previamente tratados, fueron aleatorizados a recibir docetaxel, con o sin selumetinib, un inhibidor de MEK oral(281). La adición de selumetinib mejoró significativamente la SLP (mediana de 5,3 meses frente a 2,1 meses), y con una tendencia al aumento de la SG (9,4 meses frente a 5,2 meses). Se observaron RP en 16 de los 43 pacientes (37%) tratados con docetaxel más selumetinib en comparación con ninguno de los 40 que recibieron docetaxel más placebo. Sin embargo, la toxicidad también fue mayor para la combinación con mayor número de neutropenia febril, diarreas, náuseas, vómitos y erupción cutánea.

En la actualidad existen varios ensayos en curso contra esta vía, que incluyen inhibidores de MEK, como el trametinib, inhibidores de m-tor, inhibidores de CDK 4/6, etc. Sin embargo, para los pacientes KRAS mutados que no puedan participar en un ensayo clínico, las recomendaciones actuales de tratamiento son las mismas que un paciente con estado de mutacional desconocido.

Existen otras vías conocidas con alteraciones moleculares en CPNCP, donde se están realizando ensayos clínicos pero aún más preliminares y sin evidencia suficiente para esta revisión. Sólo por mencionar: PIK3CA, AKT1, alteraciones de PTEN; amplificación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1); mutación de DDR2; mutación de MEK1, etc.

5.9 Cuidados Paliativos y Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas.

Lo dejamos para el final justo como el final de la vida, pero no por ello es menos importante, ni se debe privar a nuestros pacientes de estos cuidados, que deben comenzar desde el diagnóstico de la enfermedad. La vida tiene su inicio y su fin. Por mucho que hemos avanzado en el manejo de esta enfermedad sigue siendo mortal para la mayoría de nuestros pacientes y cada día vemos morir a muchos de ellos.

El beneficio más notable de los cuidados paliativos es el alivio de los síntomas físicos como dolor, fatiga, falta de apetito, náuseas y vómitos, o falta de aliento. Hoy podemos decir categóricamente que las personas se sienten mejor cuando son atendidas por un equipo de cuidados paliativos, además de su oncólogo. La integración temprana de los cuidados paliativos en los tratamientos específicos de la enfermedad ofrece una serie de beneficios clínicos y algo aún mejor, hoy existe evidencia científica demostrada en un estudio, en el que 151 pacientes fueron aleatorizados a recibir cuidados paliativos temprano o al manejo estándar asignado por su oncólogo, demostrando que los pacientes con CPNCP que reciben cuidados paliativos precozmente, tienen una mejor calidad de vida y una menor probabilidad de recibir cuidados agresivos al final de la vida(282). El brazo de intervención activa se centró en la evaluación de los problemas físicos y psicosociales, el establecimiento de metas para la atención, la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento, y la coordinación de la atención. Aunque los pacientes tenían la atención menos agresiva al final de la vida, la SG fue significativamente mayor en los pacientes asignados a los cuidados paliativos (11,6 frente a 8,9 meses).

6 JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Desde hace 20 años tenemos la evidencia necesaria para decir, que se debe usar siempre quimioterapia en pacientes con CPNCP metastásico, y que es superior al mejor tratamiento de soporte(111), tanto en términos de calidad de vida, como en supervivencia general(116). En los últimos 7 años se ha reafirmado esta evidencia y se ha aumentado considerablemente lo que sabemos hoy de esta enfermedad, permitiéndonos realizar un tratamiento, ya no basado en variables empíricas sino diferenciado según subtipos histológicos y según subgrupos mutacionales (presencia o no de mutaciones activadoras), lo que se ha revertido en un aumento de la SG de estos pacientes.

En nuestro centro desde el año 2009 hemos venido trabajando según estos nuevos estándares y hemos participado en numerosos ensayos clínicos, muchos de los cuales han permitido el registro por diferentes agencias de los fármacos que hoy usamos como práctica clínica habitual; algunos ejemplos de ello son el uso de TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib) en pacientes EGFR mutados, el uso de TKI (crizotinib) en pacientes ALK positivos, el uso de nuevos antiangiogénicos (bevacizumab, ramurizumab, nintedanib) y ya más reciente con el uso de inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, y durvalumab).

No obstante, persiste la preocupación alrededor del beneficio potencial de estos tratamientos debido a su relación costo-beneficio y a la elevada influencia sobre el trasfondo económico en salud, en especial, si se añade el valor de las pruebas moleculares que se requieren en la actualidad.

¿Cuánto ha podido influir el uso de estas nuevas terapias y estudios moleculares en la evolución clínica de nuestros pacientes?

Esta y algunas otras incógnitas son las que trataremos de responder con este estudio retrospectivo.

6.1 Objetivos principales

- Describir los patrones de tratamiento en los pacientes con diagnóstico confirmado de CPNCP avanzado/metastásico que recibieron al menos un tratamiento de primera línea.
- Comparar los resultados obtenidos en términos de eficacia según subtipos histológicos y genotipificación, con los obtenidos en los estudios pivótales.

6.2 Objetivos secundarios

- Caracterizar los pacientes con diagnóstico de CPNCP avanzados tratados en el CHUIMI entre 2009 y 2015.
- Determinar la frecuencia de mutaciones activadoras en nuestra población de estudio.
- Relacionar la eficacia al tratamiento con la presencia de dichas mutaciones activadoras.
- Valorar la existencia de relación entre el tipo histológico y la respuesta al tratamiento.
- Relacionar la eficacia del tratamiento a la participación en ensayos clínicos.
- Identificar posibles factores responsables de las diferencias en los resultados obtenidos, si las hubiera, en nuestro medio y en los ensayos pivótales.
- Determinar la supervivencia global en la población a estudio en relación a distintos factores pronósticos.

7 Materiales y Métodos.

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo.

Lugar de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria (CHUIMI). Este hospital, de tercer nivel, da cobertura sanitaria a la zona sur de la isla de Gran Canaria, con una población con tarjeta sanitaria de 402.681 habitantes, y es hospital de referencia para la Isla de Fuerteventura.

Población del estudio

Se revisarán las historias clínicas de todos los pacientes que han sido valorados para recibir tratamiento de primera línea en el servicio de oncología médica de nuestro hospital entre Diciembre de 2009 y Mayo de 2015 y tengan un diagnóstico histopatológico o citológico de CPNCP (estadio IIIB/IV) avanzado/metastásico.

La clasificación histológica se realizó basada en los subtipos histológicos recomendados por la clasificación de la WHO (World Health Organization), y el estadiaje lo realizamos según el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), del 2007 y actualizada en el 2010. La T evalúa el tumor primario, la N la afectación ganglionar y la M la existencia de metástasis a distancia.

Debido a la naturaleza observacional de este estudio y a que no se intentarán análisis de hipótesis, no es aplicable un cálculo formal del tamaño de la muestra y de la potencia estadística. Se incluirán todos los pacientes atendidos para realizar los análisis de subgrupos en pacientes que comiencen distintas líneas de tratamiento (1L, 2L y 3L+). El tamaño real de la muestra es el número real de pacientes disponibles en nuestro centro.

Procedimiento de muestreo

En el servicio de Oncología Médica del CHUIMI disponemos de una base de datos de primeras visitas según diagnóstico, con su número de historia clínica, con lo cual es posible saber todos los pacientes con CPNCP que han sido atendidos y posteriormente utilizando el sistema de historia clínica electrónica e intranet, realizar el filtro de los pacientes con estadios avanzados que utilizaremos para nuestro estudio.

En el CHUIMI existe una Unidad Centralizada de preparación de mezclas de medicamentos citostáticos en el Servicio de Farmacia. Todas las elaboraciones quedan registradas en la herramienta informática con la que trabaja dicha unidad (FarmaTools! Gestión de Pacientes Ambulantes) de manera que es posible obtener mediante diferentes filtros la relación de pacientes que han recibido tratamientos en nuestro servicio y forman parte de la población a estudio.

Tratamiento a estudio

Se recogieron todos los tratamientos recibidos por nuestros pacientes. La fecha de referencia se definirá como la fecha de inicio del tratamiento de 1L entre los pacientes con un diagnóstico histopatológico confirmado de CPNCP de estadio IIIB o estadio IV. Los patrones de tratamiento, incluida la evaluación de la progresión durante el tratamiento (1L, 2L, 3L+), las prácticas de pruebas de biomarcadores y los datos sobre participación en ensayos clínicos, se incluirán desde la fecha de referencia hasta el final de la obtención de datos o hasta la muerte (lo que ocurra antes).

Fuentes de información

- Historias clínicas manuales y electrónicas.
- Base de datos de la Unidad de Farmacia Oncológica Asistencial del Servicio de Farmacia.
- En el módulo de Gestión de Pacientes Ambulantes del programa FarmaTools! es posible extraer todos los detalles relacionados con la historia farmacoterapéutica del paciente en relación al tratamiento quimioterápico intravenoso (fechas, número de ciclos administrados, intensidad de dosis, necesidad de retraso u omisión de la administración

de alguna dosis, necesidad de administración de factores estimulantes de colonias de manera concomitante).

- Base de datos de la Unidad de Atención a Pacientes Externos y del Área de Dosis Unitarias del Servicio de Farmacia
- Mediante el módulo de Gestión de Pacientes Externos del programa FarmaTools! es posible conocer si los pacientes han recibido, quimioterapia oral, pequeñas moléculas inhibidores de TK, si han precisado la administración de factores estimulantes hematopoyéticos de manera ambulatoria o ingresados durante el periodo en el que han recibido tratamiento. Puesto que todos ellos son medicamentos de uso hospitalario, sólo es posible que se hayan administrado al paciente si se han dispensado desde el Servicio de Farmacia del Hospital.

Recogida de datos

Se elaboró un modelo de plantilla en el que recoger todos los datos de cada paciente que se consideraron relevantes para el estudio. Una vez hecho esto se codificaron las variables para la elaboración de una hoja de datos en el programa Microsoft Excell®, a partir de la cual poder realizar el análisis estadístico exportándola al programa SPSS®.

Evaluación de la efectividad

La efectividad de los tratamientos se analizó en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Supervivencia global (SG):

La EMA la define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha en que el paciente fallece. Adaptándolo a nuestro estudio hemos considerado la SG como el tiempo transcurrido desde que el paciente recibe el primer ciclo de tratamiento hasta la fecha en que éste fallece. En los pacientes que no habían fallecido se calculó la supervivencia contando el tiempo hasta la última fecha en que el paciente había acudido a consulta al hospital.

Supervivencia libre de progresión (SLP):

La EMA la define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta primera fecha en que se registre progresión clínica o radiológica de la enfermedad o hasta que el paciente fallezca. Adaptándolo a nuestro estudio hemos considerado el tiempo transcurrido desde que el paciente recibe el primer ciclo de tratamiento hasta la fecha en que se registre progresión clínica o radiológica de la enfermedad o hasta que el paciente fallezca. En los pacientes que no habían progresado ni fallecido se calculó la supervivencia libre de progresión contando el tiempo hasta la última fecha en que el paciente había acudido a consulta al hospital.

Para registrar la progresión de la enfermedad se utilizaron los informes de pruebas de imagen archivados en las historias clínicas e intranet. Estos informes se rigen por los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), que son actualmente los más extendidos para la evaluación de la respuesta objetiva de tumores sólidos al tratamiento. Su última versión (RECIST 1.1) se publicó en enero de 2009, actualizando la original del año 2000 (Ver anexo).

Variables recogidas

1. Variables demográficas:

Estas variables se registraron teniendo en cuenta el valor correspondiente al momento en que el paciente inició el tratamiento.

Número de historia clínica, Sexo, Edad, ECOG, Peso, Altura, Hábito tabáquico, Pérdida de peso en los meses previos, Neoplasia previa

2. Variables relativas a la enfermedad.

Fecha de diagnóstico inicial, Estadio en el momento de comenzar el tratamiento, Histología, Localización de la metástasis.

3. Variables relativas al tratamiento

Tratamiento previo (cirugía, radioterapia o cirugía y radioterapia), Fecha de finalización de la radioterapia previa a la quimioterapia, Fecha de inicio del tratamiento, Tipo de tratamiento recibido, Número total de ciclos de recibidos, Líneas posteriores tratamiento quimioterápico recibidas

4. Variables de eficacia

Fecha de progresión o fecha de la última visita en el caso de los pacientes que no experimentaron progresión durante el periodo de estudio, Fecha de éxitus o fecha de la última visita en el caso de los pacientes que no experimentaron progresión durante el periodo de estudio.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante distribuciones de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y medias aritméticas para las cuantitativas. Para determinar si existe asociación estadísticamente significativa entre algunas variables de interés, se utilizó el análisis de tablas cruzadas con la prueba estadística Chi cuadrado de independencia.

El cálculo de la supervivencia global, se realizó con el método Kaplan Meier. Se analizó además la supervivencia según variables de interés y en tales casos la comparación entre las curvas se realizó con el test de Long Rank. La supervivencia global estuvo determinada por el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente o hasta la última fecha consignada en la historia clínica y fue señalada en años.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 11.5 para Windows.

En todos los test estadísticos se tuvo en cuenta un nivel de significación del 0,05.

Confidencialidad de los Datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos el autor y tutores.

El contenido de la base de datos donde se registró la información es anónima, y estarán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales.

Se veló por la seguridad y la confidencialidad de la identidad de los pacientes, cuyos datos se recogieron en la tesis. La información relacionada con la

identificación de los mismos se trató confidencialmente y mediante el uso de las iniciales y números de historia clínica, que se le asignó un número identificativo.

8 RESULTADOS

8.1 Características de los pacientes

Un total de 412 pacientes fueron incluidos en este estudio; de estos, 69.9% eran hombres (n = 228) y 30.1% (n = 124) mujeres. El 60.7% (n=250) eran menores de 65 años y solo 38.6% presentaron una edad mayor de 65 años. Al momento del diagnóstico 97% (n=401) tenía compromiso metastásico y 3% (n=11) tuvieron una enfermedad clasificada como estadio IIIB. Tenía un estado funcional según el índice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) igual a 0 ó 1 el 90.8% (n = 374) de los pacientes y solo 7.5 % presentaron ECOG de 2 o más. En cuanto al subtipo histológico la presentación de los no escamosos (Adenocarcinoma y células grandes) fue dominante con un 80.3%(n=331), y por el contrario, los escamosos representaron el 19.7% (n=81). El 30% (n=127) de los pacientes tenía dos sitios de metástasis, el 27.9% (n=115), solo un sitio, un 23% (n=97) más de cuatro sitios y un 15% (n=62) tres sitios. El sitio principal de compromiso a distancia fue el pulmón, con un 55.6% seguido en frecuencia por los huesos con un 36.8% y pleura con un 31.4%. La diseminación ganglionar a distancia y SNC fue representado por un 21.5% y un 19.9% respectivamente. Así mismo, la diseminación a hígado y glándula suprarrenal están representada por un 13.3% y un 14.5%. Entre los de menor frecuencia se encuentran cardiaca, piel y partes blandas, medula entre otros con un 4.8%, 3.9%, 2,9% y un 3.3% respectivamente (Tabla 14).

En cuanto a los antecedentes patológicos de riesgo el 84.5% de los pacientes eran fumadores y solo el 1.7% padecieron tuberculosis en algún momento de su vida. En cuanto a los antecedentes patológicos personales el 11.7% presentaron EPOC, un 7% HTA, un 5.5% neoplasias previas y un 4.6% y 3.1% Diabetes mellitus y Cardiopatía isquémica respectivamente.

	Número (n=412)	%
Sexo		
Hombre	288	69.9
Mujer	124	30.1
Edad (mediana 61.4)		
≥65 años	162	39.3
<65 años	250	60.7
Historia Consumo de Tabaco		
Fumador	283	68.7
Exfumador	65	15.8
No fumador	55	13.3
ND	9	2.2
Estado funcional		
0-1	374	90.8
2 o más	38	9.2
Estadío		
IIIB	11	2.7
IV	401	97.3
Sitio dominante de metástasis		
Pulmón	229	55.6
Hueso	152	36.9
Pleura	130	31.6
Ganglios	89	21.6
SNC	82	19.9
Suprarenales	60	14.6
Hígado	55	13.3
Cardiacas	20	4.9
Otros	21	5.1
N de sitios comprometidos por metástasis		
0	11	2.7
1	115	27.9
2	127	30.8
3	62	15.0
≥4	97	23.5
Diagnostico histológico		
Adenocarcinoma	309	75.0
Escamoso	81	19.7
Células grandes	21	5.1
ND	1	0.2
Comorbilidad mayor		
Pulmonar		
Neoplásica	44	10.7
Diabetes Mellitus	23	5.6
Cardiovascular	19	4.6
HTA Menor	13	3.2
Ninguna	29	7.0

Tabla 14: Características generales.

8.2 Primera línea de tratamiento.

El 84.2% (347 pacientes) de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea. El 79.1% (326 pacientes) recibieron tratamiento con quimioterapia, al 5.1% (21 pacientes) se les administró un TKI y el 15.8% (65 pacientes) fueron tratados con mejores medidas de soporte.

	Total		No escamoso		Escamoso	
	N	%	N	%	N	%
Quimioterapia	326	79.1	260	78.5	66	81.5
TKI	21	5.1	21	6.3	0	0
Mejor tratamiento de soporte	65	15.8	50	15.1	15	18.5
Total	412		331		81	

Tabla 15: Tratamientos recibidos.

El 42% de los pacientes fueron tratados con dobletes basados en cisplatino y el 53.8% con carboplatino, sólo el 4.2% recibieron otros esquemas. En promedio se administraron 4.21 ciclos por pacientes, el 76.6% recibió entre 3 y 6 ciclos. Del total de pacientes que recibieron QTP, el 24.1% recibieron QTP de mantenimiento. El fármaco de mantenimiento más utilizado fue el Pemetrexed representando el 73%, seguido del Bevacizumab con un 27%.

La respuesta fue evaluable en 332 pacientes, obteniéndose respuesta completa en 2 casos (<1%), un 21% presentaron respuesta parcial y un 24.9% presentaron enfermedad estable. El 49% de los pacientes progresaron al tratamiento de primera línea y la enfermedad no fue evaluable en el 4.3%.

	Total		ADC		Escamoso	
	N	%	N	%	N	%
Respuesta Completa	2	<1	2	<1	0	0
Enfermedad Estable	87	24.9	70	24.9	17	25.8
Respuesta Parcial	73	21	51	18.1	22	33.3
Progresión Enfermedad	170	49	149	53	21	31.8
Respuesta no evaluable	15	4.3	9	3.2	6	9.1
Total	347		281		66	

Tabla 16: Respuesta al tratamiento según subtipos histológicos.

8.3 Segunda línea de tratamiento

El 36% de los pacientes recibieron tratamiento de segunda línea. El esquema de tratamiento más utilizado fue la monoquimioterapia en un 73% de los pacientes; pemetrexed 35%, docetaxel 45%, Vinorelbina 8% y 12% otros.

8.4 Tres línea o más de tratamiento

Del total de pacientes que recibieron segunda línea, sólo el 38% recibieron tratamiento de tercera línea o más y aquí el 98% recibió monoterapia.

8.5 Tratamiento con inmunoterapia

El 11.4% de nuestros pacientes recibieron tratamiento con inmunoterápicos en algún momento de su enfermedad. Manteniéndose vivos al año el 71.4% de nuestros pacientes y obteniéndose una mediana de SG de 28.4 meses comparado con los 14.16 meses los que no recibieron estos fármacos y siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$).

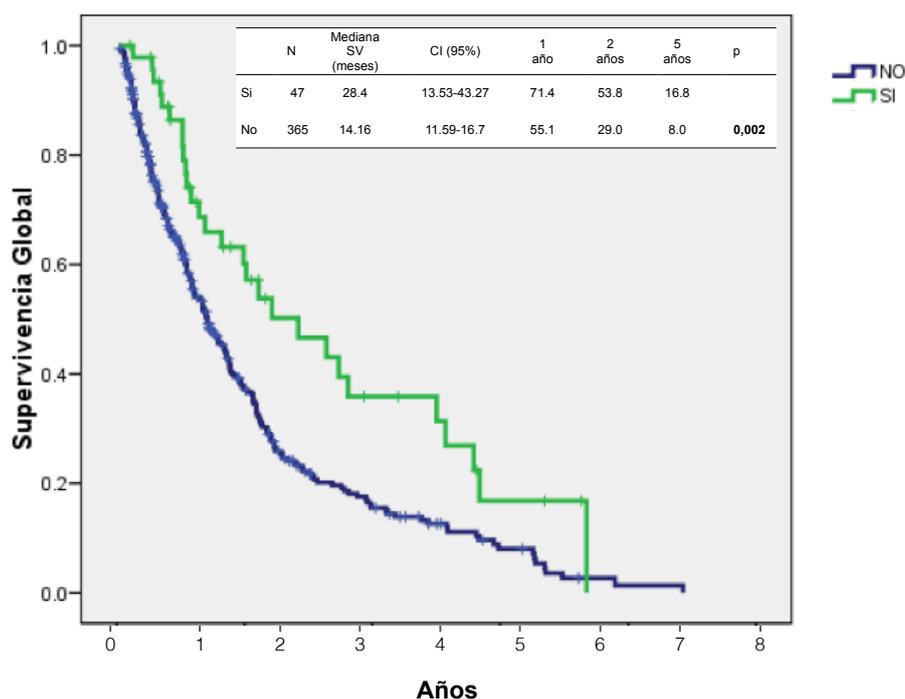


Figura 16: Curva de supervivencia según si recibieron tratamiento con inmunoterapia.

8.6 Genotipificación

Nuestro grupo de trabajo ha determinado el estatus de mutaciones de los genes EGFR, ALK, KRAS, B-RAF y ROS-1 de manera irregular en nuestra serie, modificándose a medida que fuimos teniendo evidencia de su utilidad en la práctica clínica o cuando lo realizamos en el marco de algún ensayo clínico en curso en nuestro centro, con la finalidad de proveer el tratamiento adecuado al paciente oncológico y mejorar su calidad de vida en la era del tratamiento personalizado. Los resultados fueron los siguientes: de los 238 pacientes analizados, el 17.6% (n=42) presentaron mutaciones del EGFR de los cuales 51.3% (n=22) mostraron mutaciones en el exón 19, 38 % (n=16) en el exón 21, 10.7% (n=4) mutaciones poco comunes.

En cuanto a la relación de expresión de EGFR, sexo y variedad histológica podemos plantear que en los pacientes mutados el 68% (n=24) eran mujeres y el 31,4 % (11) eran hombres. En cuanto al subtipo histológico el 100% (N=35) eran representados por los Adenocarcinoma (Tabla 15).

	Diagnóstico Histológico			
	ADC		Escamoso	Células Grandes
	N	%	N	N
Mutación del EGFR				
No mutada	196	82.4	9	11
Mutada	42	17.6	0	0
Delección exon 19	22	51.3		
Mutación exon 21	16	38		
Otras mutaciones poco comunes	4	10.7		
Total	238		9	11
			Sexo	
			Masculino	Femenino
EFGR				
Mutado	11	8.4%	31	28.7%
No mutado	119	91.5%	77	71.3%
Total	130		108	

Tabla 17: Mutación de EGFR según subtipos histológicos y sexo.

La expresión de ALK se realizó en 224 pacientes. De ellos, el 4.9% (n=11) fueron positivos y 95.1% (n=213) fueron negativos. La presencia o ausencia de mutaciones en el gen KRAS se evaluó en 37 pacientes representando el 8.9% del total, de ellos 1,2 % (n=5) fueron mutados.

	ALK		ROS-1	
	N	%	N	%
Positivo	11	4.9	1	3.7
Negativo	213	95.1	26	96.2
Total	224		27	

Tabla 18: Mutaciones ALK y ROS-1.

BRAF	N	%
Wild Type	108	99
Mutado	1	1
Total	109	

Tabla 19: Mutaciones de BRAF.

Además se analizaron la expresión de B-RAF y ROS-1. El primero se realizó, en 109 pacientes de ellos solo 1 presento la mutación. En el segundo se realizó en 27 casos de ellos solo 1 fue positivo.

8.7 Supervivencia

Al evaluar la supervivencia global en nuestra serie podemos decir que los pacientes alcanzaron una mediana de supervivencia de 15 meses, con una media de 25 meses.

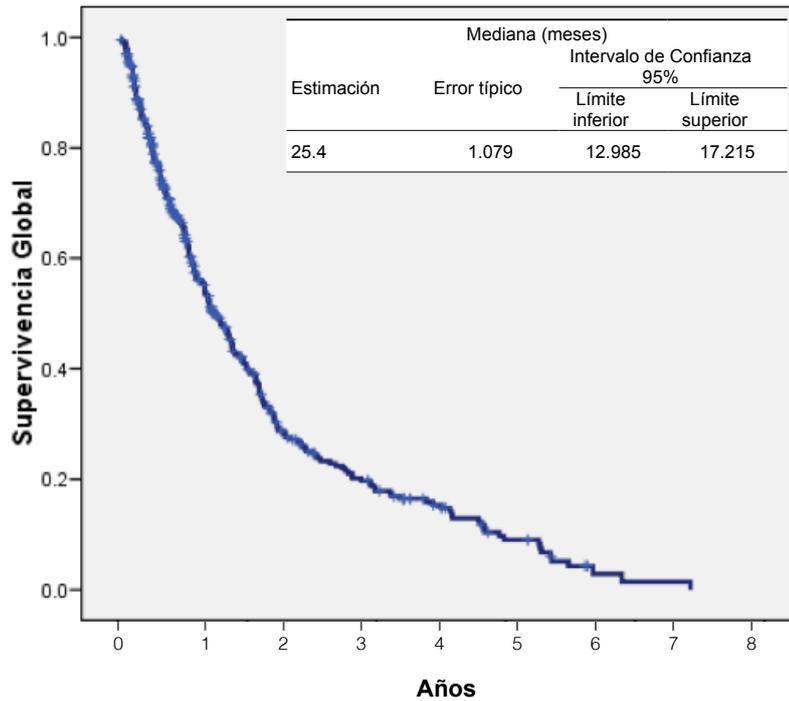


Figura 17: Gráfica de Supervivencia global.

8.7.1 Supervivencia según sexo

Al evaluar supervivencia global según sexo aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.269$) vemos que el 57% de los hombres, al año, se encontraban vivos, con una mediana de supervivencia de 14.4 meses. En el caso de las mujeres 56.8% se encontraban vivas para una mediana de supervivencia de 15 meses.

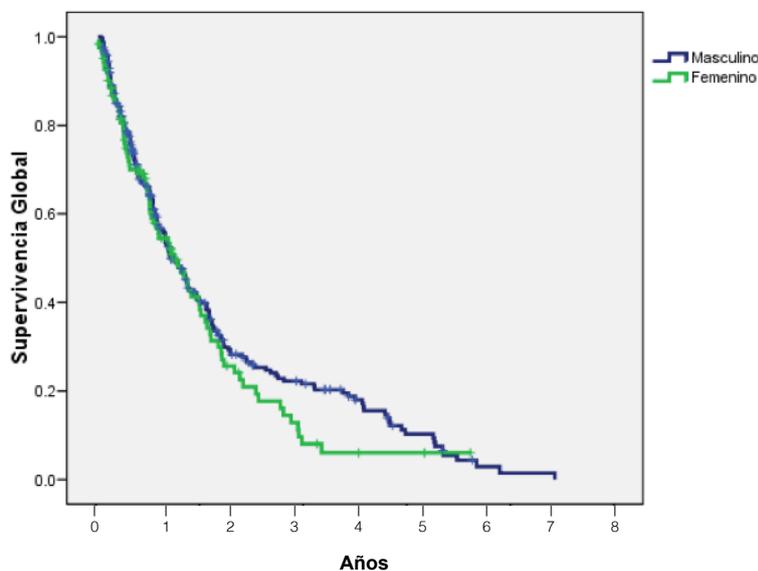


Figura 18: Curva de supervivencia global según sexo.

8.7.2 Supervivencia según edad

En cuanto a la edad vemos que los pacientes menores e igual a 65 años, 58.1 % se encontraban vivo al año, con una mediana de supervivencia de 15 meses por el contrario los mayores de 65 estaban vivos el 55.3%, con una mediana de supervivencia de 14 meses.

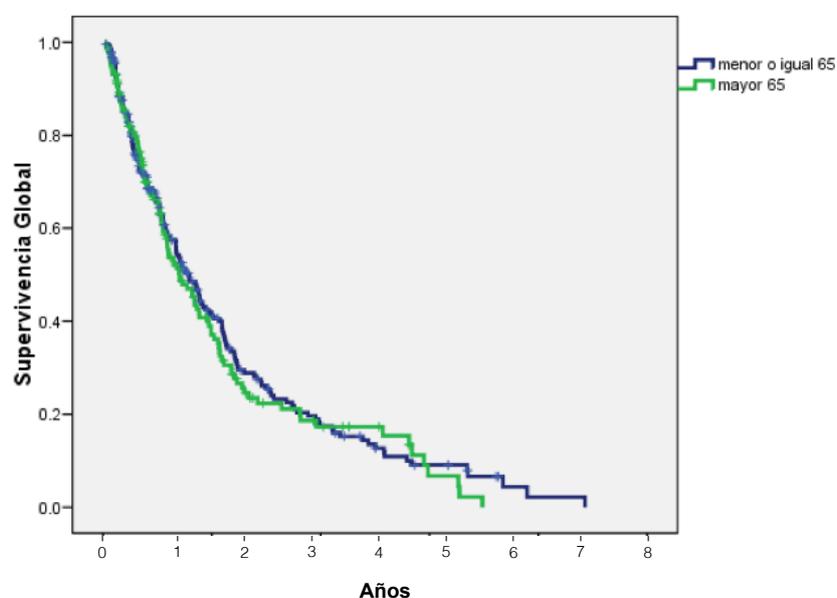


Figura 19: Curva de supervivencia según edad.

8.7.3 Supervivencia según ECOG

En cuanto al estado general de los pacientes vemos que aquellos que presentaron un ECOG 0-1, el 68.7% de los pacientes se encontraban vivos al año, con una mediana de supervivencia de 16 meses. Sin embargo los que presentaron una ECOG mayor e igual a 2 solo 33.3% se encontraban vivos, con una mediana de supervivencia de 3 meses, siendo este dato estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

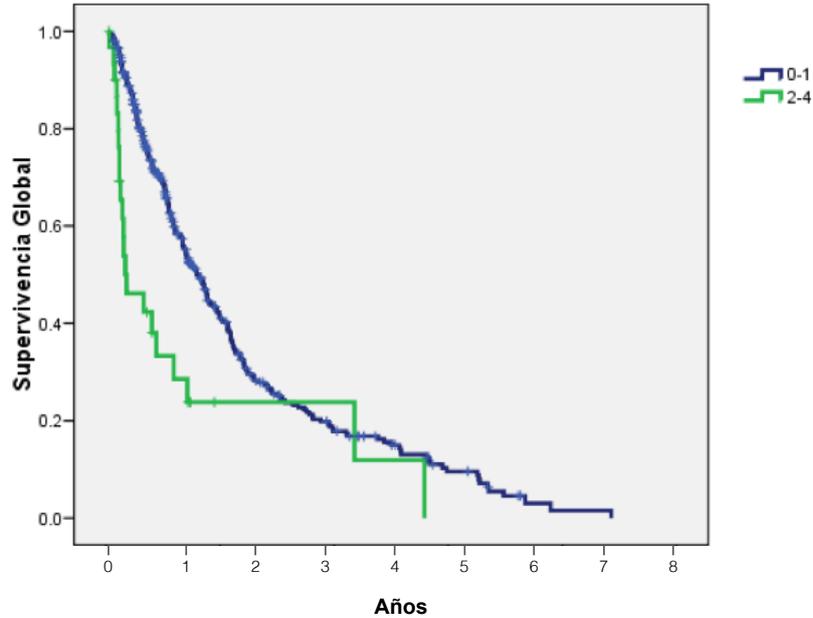


Figura 20: Curva de supervivencia según ECOG.

8.7.4 Supervivencia según subtipo histológico y tratamiento de QTP

Se realizó la evaluación de la supervivencia global teniendo en cuenta subtipos histológicos y esquemas de tratamientos realizados. Los pacientes con histologías no escamosas presentaron una mediana de supervivencia de 17 meses. Los pacientes que recibieron Carboplatino-paclitaxel-Bevacizumab presentaron cifras de supervivencia al año superiores (66.1%) al resto de los pacientes que recibieron Cisplatino-Pemetrexed (57.5%) y otros esquemas (60.2%), aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre las curvas. Se evidenció una mediana de supervivencia de 22 meses, en el grupo de Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab con respecto a los pacientes que recibieron Cisplatino-Pemetrexed en los cuales, la mediana de supervivencia fue de 15 meses.

	N° total	Supervivencia a			Mediana Supervivencia (meses)
		1 año	3 años	5 años	
Platino + Premetexed	105	57.5 (0.053)	20.6 (0.049)	15.5 (0.049)	15.7
Carbo + Paclitaxel + Bevacizumab	34	66.1 (0.088)	31.3 (0.097)	7.8 (0.068)	22.2
Otros esquemas	121	60.2 (0.048)	24.4 (0.046)	12.4 (0.037)	16.8
Global	260				17.0

Tabla 20: Supervivencia según esquema de QMT en CP no Escamoso.

	N° total	Supervivencia a			Mediana Supervivencia (meses)
		1 año	3 años	5 años	
Platino + Gemcitabina	36	53.8 (0.09)	11.8 (0.08)	-	12.2
Otros esquemas	30	62.3 (0.09)	14.7 (0.08)	9.8 (0.07)	16.8
Global	66				13.6

Tabla 21: Supervivencia según esquema de QMT en CP escamoso.

En cuanto a la histología escamosa la mediana de supervivencia fue 13.6 meses. Los paciente que recibieron Cisplatino–Gemcitabina presentaron cifras de supervivencia al año de 53.8 y los que recibieron otros esquemas 62.3%. Con una mediana de supervivencia de 16 meses para otros tratamientos y 12 meses para cisplatino–gemcitabina.

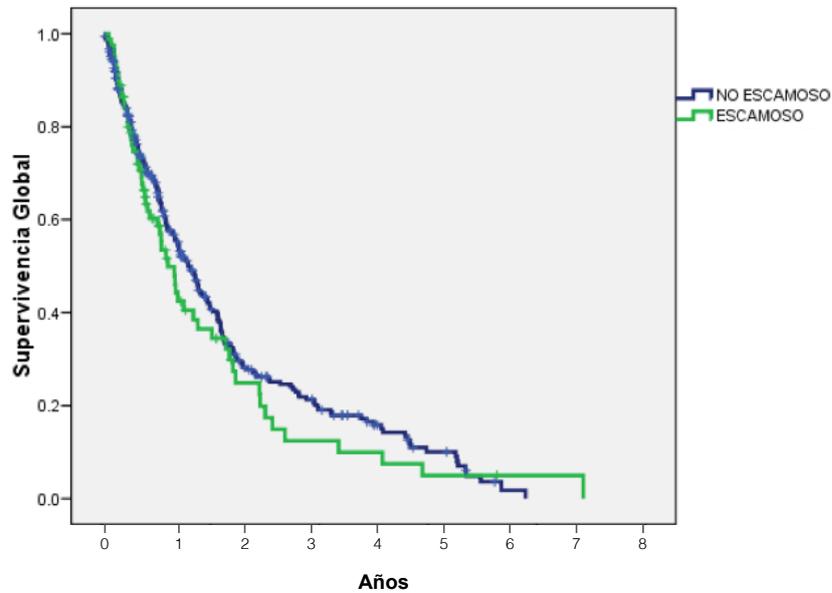


Figura 21: Curva de supervivencia según subtipo histológico.

8.7.5 Supervivencia global según inclusión en ensayos clínicos en la primera línea de tratamiento.

Del total de pacientes estudiados en nuestra serie, 58 fueron incluidos en ensayos clínicos, de ellos, el 59.6%, al año se encontraban vivos, para una mediana de supervivencia de 18.3 %.

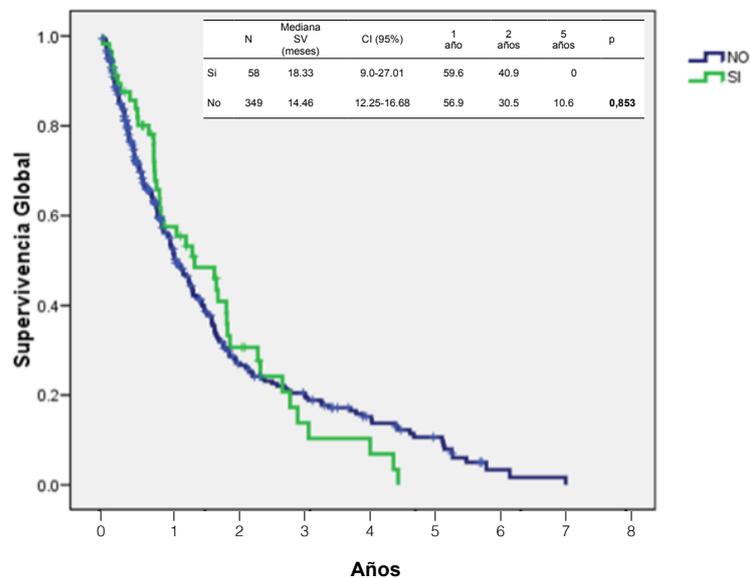


Figura 22: Curva de supervivencia según inclusión en ensayo clínico.

8.7.6 Supervivencia global según tratamiento de mantenimiento.

En cuanto a la supervivencia global según tratamiento de mantenimiento, en los pacientes con histología no escamosa, el 73.5% de los pacientes, al año, se encontraban vivos con una mediana de supervivencia de 20 meses. Este resultado fue estadísticamente significativo ($p=0.042$).

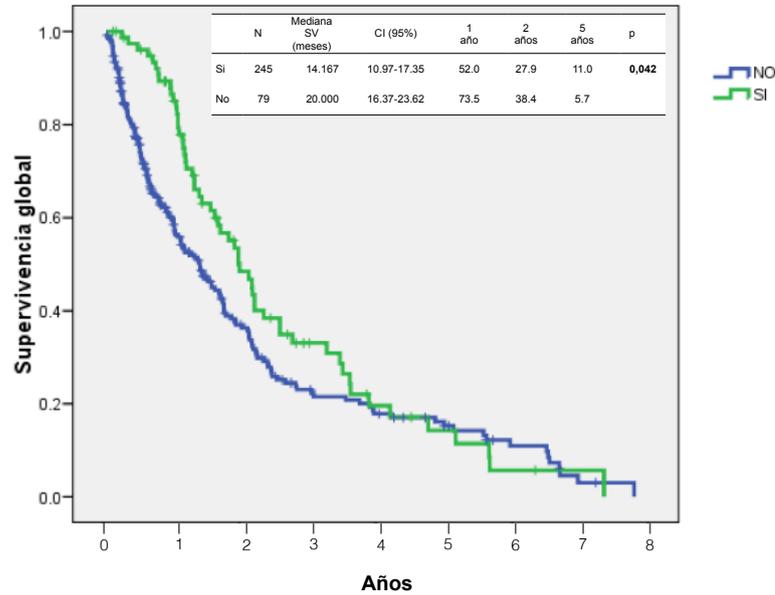


Figura 23: Curva de supervivencia según tratamiento de mantenimiento.

	N	Mediana SV (meses)	CI (95%)	1 año	2 años	5 años	p
Edad							
≥65	250	15.733	12.88-18.59	58.1	33.5	9.1	269
>65	159	14.067	10.54-17.59	55.3	28.7	6.7	
Sexo							
Masculino	288	14.467	11.99-16.94	57.1	32.6	10.3	269
Femenino	124	15.033	10.24-19.82	56.8	29.9	6.0	
ECOG							
0-1	374	16.367	14.25-18.48	68.7	32.5	9.6	<0.001
≥2	31	3.367	0.0-7.63	33.3	23.8	0.0	
Histología							
Escamoso	331	15.867	13.62-18.11	58.4	32.5	10.0	356
No Escamoso	81	12.167	9.23-15.09	51.7	29.9	5.0	
Sal de platino							
CDDP	173	17.2	13.08-21.31	62.4	34.7	10.2	206
Carboplatino	130	13.8	9.77-17.89	54.2	26.9	8.7	

Tabla 22: Resumen de supervivencia estratificado en años y significación estadística según las variables estudiadas.

9 DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Ante la ausencia de datos consolidados de un registro de tumores poblacional, todo estudio en Gran Canaria, que nos muestren la realidad del CP avanzado es bienvenido. El conocer la supervivencia general en nuestro hospital, junto a los datos clínico-epidemiológicos que puede aportar, nos permitirá compararnos con los de otros estudios nacionales e internacionales ya publicados(283, 284). La información sobre CPNCP publicada en España pone de manifiesto una transición epidemiológica de la enfermedad, debido al incremento en la frecuencia de los adenocarcinomas, especialmente, en las mujeres, donde la incidencia es aún creciente.

En nuestra serie el sexo muestra una distribución con un predominio del sexo masculino, como reflejo de lo que continua ocurriendo mundialmente(2) y, en parte, puede deberse a la tardía incorporación de las mujeres en España al tabaquismo(285).

Sin embargo, parece estar produciéndose un cambio radical en la distribución por sexos del CP en nuestra comunidad. Un tercio de nuestros pacientes son del sexo femenino. En publicaciones previas incluyendo poblaciones cercanas a la nuestra, en una serie publicada por el Hospital Universitario de Canarias, en Tenerife, entre los años 1997 y 2008, la proporción de mujeres fue inferior, un 14,6%(286) y ya se consideraba alta comparada con otros trabajos nacionales. En una serie del Complejo Hospitalario de Pontevedra entre el año 2005 y 2008 se observaba un 12.6% en mujeres, dato similar al de Tenerife(287). En la Coruña unos años antes entre 1995 y 1996, las mujeres suponían sólo el 4,5% de los casos(288). En otra publicación, incluyendo casos diagnosticados entre 1997 y 1999, la población femenina era el 7,3% del total de pacientes(289). Esta tendencia es similar a la observada en otras comunidades españolas, con reducción progresiva de la ratio varones/mujeres(5). Esta observación podría suponer una reafirmación a las teorías epidemiológicas planteadas en los últimos años. El consumo de tabaco ha descendido en los varones y aumenta o se mantiene en las mujeres, en las que la mayor prevalencia se sitúa entre los 25 y 44 años; y aún más, si analizamos la información aportada por estudios

epidemiológicos, poblacionales y multinacionales, en los que España parece ser el país con un mayor incremento porcentual del número de casos en el sexo femenino(16, 17). En los datos mundiales de incidencia aportados por la IARC se calcularon para España en el año 2012 tasas, ajustadas a la población mundial estándar, de 52,5 por 100.000 en hombres y 11,3 por 100.000 en las mujeres(4). El mismo organismo, también en estimaciones realizadas para el año 2012, refiere para España y como media europea, respectivamente, unas tasas de incidencia por CP ajustadas a la población europea estándar de 76,8 y 68 por 100.000 en hombres y 15,7 y 21,6 por 100.000 en las mujeres.

La relación del tabaco con el CP está bien establecida(29), sin embargo, cada vez se aumenta más el interés por el estudio del CP en no fumadores. En Estados Unidos se estima una incidencia en no fumadores en torno al 20% del total de casos, aunque con amplias diferencias entre países y sexos, siendo mayor en países Asiáticos y del sexo femenino(63). En nuestro trabajo casi el 15% de los casos de CP se presentaron en pacientes no fumadores, similar al reportado por González-Barcala y col (17%)(287), y superior al 6,1% referido por Prim y col y al 5,3% de Montero y col(288, 289). En un estudio multicéntrico español, con datos recogidos en el año 2003, la tasa de no fumadores fue del 9,6%, también claramente inferior a la de nuestros pacientes(290). No obstante, tal y como esta reportado la gran mayoría de nuestros pacientes son fumadores.

El otro dato interesante en las características generales de nuestra serie es el marcado aumento del adenocarcinoma, donde tres cuartas partes de los pacientes tratados, corresponde a esta histología. En nuestra serie, la presentación de los adenocarcinomas fue dominante en el sexo femenino, que también constituyó la mayor población con pacientes no fumadores. Hecho que corresponde con lo reportado a nivel mundial. Sin embargo, si observamos otras series publicadas, como la de Pontevedra que analiza pacientes entre 2005 y 2008, el tipo histológico más frecuente fue el epidermoide, en el 35,2% de los casos, seguido del adenocarcinoma en el 23,7% de pacientes(287). Este predominio de la histología epidermoide se presenta en otros estudios realizados en nuestro país(105, 289).

Podrían ser varias las hipótesis a este fenómeno y tal como hemos venido explicando previamente el incremento de casos en el sexo femenino, los cambios en el hábito tabáquico, podrían ayudar a explicarlo.

Otra explicación al mayor número de ADC se relaciona con los avances en los métodos diagnósticos con el desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas, el mayor empleo de la broncoscopia y la biopsia con aguja gruesa transtorácica, las cuales nos permiten alcanzar la periferia del pulmón, donde asienta con frecuencia dicho tumor.

La exploración más frecuente para la obtención del diagnóstico fue la biopsia del tumor primario por fibrobroncoscopia, que nos permitió el diagnóstico del 85% de los casos. Este procedimiento suele ser el más frecuente en todas las series de estudio diagnóstico de CP(291).

En nuestra serie sólo nos limitamos al CPNCP y por tanto no es comparable con la mayoría de las series nacionales donde incluyen microcíticos y estadios más tempranos, lo que puede justificar esta diferencia entre escamoso/no escamoso.

Otra posible explicación en nuestra serie, es que hoy sabemos que los pacientes con carcinoma escamoso reciben menos tratamiento con quimioterapia(292), probablemente porque son tumores de localización central, lo que puede afectar el ECOG, siendo más sintomáticos y de esta manera reducir sus posibilidades de quimioterapia y tal vez esto haga que se desestime antes la posibilidad de enviar a un servicio de oncología.

Las tasas estandarizadas para la incidencia del CPCNP en España demuestran una tendencia ascendente en la presentación de la enfermedad a partir de los 60 años, especialmente entre los hombres. Desde el 2005 se ha comprobado que a la edad media de los varones españoles fallecidos por CP supera los 70 años(105). En la provincia de Ávila la edad media al diagnóstico ha crecido progresivamente llegando a 72,1 años en 2012, fecha en la cual dos de cada tres pacientes diagnosticados tenían 70 ó más años(284). Sin embargo, entre

los pacientes incluidos en nuestra serie llama la atención la alta proporción de sujetos menores de 65 años (60%).

No hubo mayor deterioro funcional en el subgrupo de sujetos mayores de 65 años, ni en aquellos con más de dos sitios de metástasis, sin embargo, se encontró una relación positiva entre la comorbilidad mayor y la puntuación por la escala ECOG superior a 2. El 90% de nuestros pacientes tenían una ECOG 0-1, probablemente por ser los pacientes que se decide tratar con cáncer de pulmón y los de peor estados general nunca llegan a nuestro servicio.

La práctica totalidad de nuestra serie presentaba metástasis a distancia y sólo el 3% correspondía a E-IIIB por ganglios en fosa supraclaviculares o cervicales. Por otra parte, el 68% de los pacientes incluidos en el estudio tenía más de 2 sitios de metástasis al momento del diagnóstico, y un 23% más de cuatro, lo que confiere un subgrupo de mayor carga tumoral y peor pronóstico. Otro dato interesante, es que el 20% de la serie presentaban metástasis cerebrales. Este hecho que podría ser atribuible, al menos en parte, a la mayor frecuencia de adenocarcinomas en nuestra casuística, donde sabemos que en la historia natural este subtipo tumoral del 25 al 45% desarrollarán metástasis(293). También en nuestra serie de ADC alrededor de un 15% presentaba alguna alteración genética tipo (EGFR, ALK, BRAF, ROS1) y es bien conocido el neurotropismo de estas células por el SNC.

Tras la evidencia de los tres meta-análisis publicados en los años 1995, 2004 y 2008, no es de sorprender que cada vez usemos más quimioterapia como tratamiento de primera línea en los pacientes con CPNCP metastásico(111, 116, 294). Varios estudios integrados complementarios, han confirmado este beneficio, en especial cuando se utiliza cisplatino más algún medicamento de tercera generación(113); los dobletes incrementan la SG a 1 año (RR 1,16, IC 95 % 1,06-1,27, P = 0,001), la tasa de respuestas completas (RR 2,29, IC 95.% 1,08-4,88, P = 0,03) y parciales (RR 1,19, IC 95 % 1,07-1,32, P = 0,002).

En nuestra serie, el 82% de los pacientes recibieron algún tratamiento de primera línea. Consideramos que este porcentaje es óptimo si tenemos en cuenta que, a

pesar de las recomendaciones de todas las guías publicadas, existen variaciones en cuanto al uso de quimioterapia en primera línea. En Estados Unidos ha aumentado considerablemente el uso de quimioterapia pero aún dista de lo que recomiendan como ideal (75-79%)(295). En una serie publicada por el prestigioso instituto oncológico, MD Anderson de Houston, entre el año 2000 y 2007 sólo el 49% de los pacientes con CPNCP avanzados recibieron quimioterapia(292). Los de Vancouver Cancer Center reportaron que la proporción de pacientes que recibieron quimioterapia entre 1998 y 2006, se incrementó de un 16 a un 34% y la SG de 9.4 a 11 meses. Y un estudio con pacientes australianos demostró el uso de quimioterapia entre los años 2001 al 2003 del 33%(296). Recientemente en un estudio Holandés se demostró un incremento del uso de quimioterapia de un 30% en 2001 a un 48% en 2012(295). En nuestro país donde el acceso a la sanidad es universal, sería importante tener este dato, pero no está establecido. En nuestro estudio este dato hay que tomarlo con precaución porque realmente no tenemos el dato de cuántos pacientes diagnosticados de CPNCP son derivados directamente a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) y nunca pasan por oncología, esto sería un tema a investigar en otro trabajo de nuestro equipo. Probablemente las preferencias del oncólogo tratante jueguen un papel fundamental en decidir cuándo se pone quimioterapia o sólo cuidados paliativos. El alto número de ensayos clínicos en un centro puede ser un tema a favor y por último las preferencias del pacientes y el nivel cultural, juegan también un rol en estas decisiones.

Dos terceras partes de nuestros pacientes recibieron quimioterapia basada en platino como primera línea, la gran mayoría de estos utilizando Cisplatino como medicamento de base, tal y como ocurre más frecuentemente en Europa, al contrario de América que utilizan mayoritariamente el carboplatino(295).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio de SG con 15.1 meses de mediana (IC95% 12.9-17.21), apoyan por lo tanto la evidencia disponible hasta ahora, demostrando el aumento de la supervivencia, en los pacientes que se someten a tratamiento quimioterápico sistémico. No obstante, consideramos nuestros datos como muy positivo, si lo comparamos con las series publicadas(105, 297).

Localmente, la SG fue superior aunque no estadísticamente significativo en los menores de 65 años, en las mujeres, en los no escamosos, en los que recibieron cisplatino y los que participaron en ensayos clínicos. El análisis multivariado determinó que en los que iniciaron el tratamiento con un ECOG menor de 1, la diferencia de SG fue estadísticamente significativa. Estos datos de eficacia resultaron ser consistentes con aquellos reportados previamente por múltiples meta-análisis.

En el ensayo clínico llevado a cabo por Schiller JH et al.(298) en pacientes con CPNCP estadio IIIB-IV, que en el 2002 fue de referencia marcando aumento de SG con esquemas de tercera generación pero sin diferenciar por histologías, se muestra que tanto en los pacientes en tratamiento con Cisplatino/Gemcitabina, Cisplatino/Docetaxel, Cisplatino/Paclitaxel y Carboplatino/Paclitaxel (todos los brazos son combinaciones con platino) la mediana de la supervivencia ronda los 7,9 meses y la supervivencia al año es del 33%. Estos datos son menores a los resultados obtenidos en nuestro estudio. Algo que es de esperar si tomamos en cuenta la diferenciación por histologías y la incorporación de nuevos fármacos (bevacizumab y pemetrexed).

En términos de eficacia hemos separado nuestros datos en escamosos y no escamosos (ADC y células grandes), teniendo en cuenta que el uso de bevacizumab y pemetrexed está reservado para pacientes con histología no escamosa.

Es de sobra conocido que por los estrictos requisitos que deben cumplir los pacientes que se incluyen en un ensayo clínico, los resultados de éstos no son siempre extrapolables al cien por cien a lo que ocurrirá cuando ese tratamiento pase a utilizarse en la práctica clínica habitual, y no es extraño que tras la comercialización de un determinado fármaco deban hacerse modificaciones en su ficha de autorización como consecuencia de hallazgos relativos a seguridad y eficacia en la población general que se habían pasado por alto en los estudios iniciales.

La mediana de SG en no escamoso fue de 15.86 meses (IC95% 13.71-20.28). Si tomamos los datos del ensayo INSPIRE (último publicado en población no escamosa), donde 633 pacientes fueron aleatorizados a recibir Cisp/Pem con o sin necitumumab(134). La mediana de SG fueron 11,3 con necitumumab frente a 11,5 meses con quimioterapia.

El 57% de los pacientes no escamosos que recibieron platino-pemetrexed estaban vivos al año. Este dato es superior a lo reportado en el estudio pivotal donde la supervivencia al año era de el 43%. La mediana de SG de nuestros pacientes fue de 15.7% (IC95% 10.78-20.68). La mediana de SG obtenida en el ensayo pivotal para el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma fue de 12,55 meses (IC95% 10,68-13,63)(128). Al comparar este resultado con los de nuestro estudio observamos que los intervalos de confianza para una y otra población se superponen en gran medida pero que sin embargo tanto la mediana como el límite superior del intervalo de confianza son superiores para los pacientes de nuestra serie, lo que es muy alentador teniendo en cuenta que era una población no seleccionada. No obstante, existe una disparidad entre nuestro tamaño muestral y el del estudio pivotal (100 frente a 436 pacientes) y esto nos hace ser conservadores a la hora de sacar conclusiones categóricas.

De la serie de pacientes que recibieron Carboplatino-paclitaxel-bevacizumab el 66% estaba vivo al año. Dato también superior al del estudio pivotal (ECOG 4599) donde sólo 51% estaban vivos al año. La mediana de SG de nuestros pacientes fue de 22.2% (IC95% 9.16-35.23). La mediana de SG obtenida en el ensayo pivotal fue de 12,3 meses (IC95% HR-0.79). La gran disparidad existente entre el tamaño muestral de uno y otro estudio (32 frente a 417 pacientes) impide sacar alguna conclusión y consideramos que esta gran diferencia en la SG radica en que nuestra población con bevacizumab es una serie muy seleccionada por el tipo de fármaco a utilizar, sin enfermedad central, ni peligro de infiltración de vasos sanguíneos, lo que le confiere *per se* un mejor pronóstico.

Los pacientes tratados con otro esquema diferente a los considerados de elección para la histología no escamosa, y donde tenemos varias combinaciones, de las que el 95% fueron basadas en una sal de platino y un

fármaco de tercera generación; el 60% de los pacientes estaban vivos al año y se obtuvo una mediana de SG de 16.8 (IC95% 12.18-21.47). Este dato es bastante llamativo, si tomamos en cuenta que lo esperado sería, una diferencia a favor de los dos grupos anteriores según la histología.

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento, los pacientes que recibieron carboplatino/paclitaxel/bevacizumab presentaron cifras de SV al año superiores al resto (66.1% vs 57.5% vs 60.2%).

Otro tema a analizar en la población no escamosa es el uso o no de quimioterapia de mantenimiento, algo que se ha considerado como tratamiento estándar bien establecido desde hace 3 años. En nuestra serie los dos fármacos más usados fueron pemetrexed en el 73% y el 27% bevacizumab, tal como las guías recomiendan. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en términos de mediana de SG; 20.0 meses (IC95% 16.37-23.62) para los que recibieron frente a 14.1 (IC95% 10.97-17.35) para los que no llevaron mantenimiento (p 0.042). En el estudio PARAMOUNT, ensayo fase III de mantenimiento con pemetrexed, tras 4 ciclos de Platino-Pemetrexed, la SG en el brazo de pemetrexed fue de 16.9 meses(135). En el estudio AVAPERL(136), 253 pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento de continuación con bevacizumab en monoterapia o bevacizumab junto con pemetrexed. La mediana de SG en el brazo de bevacizumab (125 pacientes) fue de 15.7 meses y el de la combinación no se había alcanzado al momento de la publicación.

De manera general la población escamosa, siempre tiene una mediana de SG algo inferior a la no escamoso. Sin embargo, en esta serie aunque la SG es inferior a la de no escamoso, el haber obtenido una supervivencia de 13.56 meses (IC95% 10.16-16.97) es un dato muy positivo, si tenemos en cuenta que en el estudio SQUIRE (último fase III publicado sólo en escamoso), donde 1093 pacientes con carcinoma de células escamosas se aleatorizaron a recibir cisplatino/gemcitabina, más necitumumab, o cisplatino/gemcitabina solo(133). Los resultados demostraron una SG (mediana de 11,5 frente a 9,9 meses). Como se puede apreciar, en ninguno de los dos brazos se alcanza la SG de nuestra

serie pero nuevamente el número de pacientes con histología escamoso en esta población es muy inferior al de los estudios pivotaes.

En estos pacientes con histología escamosa, hemos dividido los grupos de tratamiento en dos, los que recibieron una sal de platino con gemcitabina, esquema considerado estándar en Europa para esta histología y las otras combinaciones también basadas en platino, como Carboplatino/paclitaxel que es el esquema preferido en Estados Unidos.

La supervivencia al año en los pacientes tratados con platino/gemcitabina fue del 53% y la mediana de SG 12.16. En el estudio de Scagliotti, en los pacientes con histología de células escamosas los resultados fueron a favor del uso de Cisp/Gem (9,4 vs 10,8 meses)(128), también muy inferior a nuestra serie.

Uno de los objetivos de este trabajo fue valorar en términos de eficacia, cuánto podía aumentar la SG, el tratar a un paciente en el marco de un ensayo clínicos (EC). En primera línea, se incluyeron el 15% de nuestros paciente en ensayos y la mediana de SG fue 18.3 meses. Fue superior a la SG de los no tratados en EC aunque no estadísticamente significativo, probablemente por el pequeño número de casos.

Sólo el 20-30% de los pacientes logran recibir una segunda línea de quimioterapia, en general con fármacos únicos. Se ha utilizado monoterapia con docetaxel, pemetrexed, erlotinib y gefitinib. El porcentaje de respuestas es muy variable, en general inferior al 15%, y la supervivencia se sitúa entre 4-8 meses(141). Por desgracia, una cuarta parte de esta población recibe el tratamiento en promedio un mes antes del fallecimiento, lo que puede ser explicado en parte por la demanda de nuevos procedimientos instaurada por los pacientes y sus familias(299).

En nuestra serie de pacientes tratados, el 32,7% recibió una segunda línea. En su caso, la mediana del tiempo a la progresión fue 3,1 meses tal y como esta reportado en la literatura.

Un total de 47 pacientes en nuestra serie recibieron tratamiento con inmunoterápicos en algún momento de su enfermedad. Obteniéndose una mediana de SG de 28.4 meses. Manteniéndose vivos a 5 años el 16.8% de los pacientes, lo que consideramos como muy positivos, aunque es un valor que debemos tomar con precaución, si analizamos que probablemente los pacientes que han llegado a recibir inmunoterapia son aquellos que han vivido más y por tanto han llegado con mejor estado general, después de diferentes líneas de tratamientos. Estos datos están acorde a las reciente publicaciones con los anti PD1(175).

Caracterización molecular de la serie

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue la caracterización molecular del CPNCP atendido en nuestro servicio, queremos recalcar la importancia de la genotipificación de los pacientes con CPNCP, la cual nos permite elegir el tratamiento adecuado, con la finalidad de aumentar SG y de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, tal como se aprecian en los estudios fase III publicados(108, 257).

Hoy sabemos claramente que el comportamiento de la enfermedad depende del origen étnico. La frecuencia de las mutaciones en el EGFR son diferentes, oscilando alrededor de 10-15% para la población caucásica y del 40-50% para la población asiática(300). En Latinoamérica hay una distribución no homogénea de las razas, con una proporción que supera el 30%(301). El 90% de estas mutaciones se localizan entre el exón 19 y 21. En nuestro país, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón realizó un estudio prospectivo de la determinación de mutaciones en el EGFR (SLADB), donde 2105 pacientes con CPNCP avanzado fueron evaluados (población enriquecida según características clínicas, pues la mayoría eran mujeres, con ADC y no fumadores), de estos, 350 fueron positivos a mutaciones en el EGFR (16.6%), la mutación más frecuente fue la delección del exón 19. Las mutaciones en EGFR fueron más comunes entre mujeres (69.7%), no fumadores (66.6%) y con adenocarcinomas (80.9%)(220). El REASON Español, fue otro estudio Español para determinar la frecuencia real de esta población pero esta vez en población no seleccionada. Se realizó el estudio en 1009 pacientes, de los cuales el 70.7% fueron no escamosos. La mutación se

determinó en el 11.6% (82% delección del 19 y 17.4% mutación en exón 21). Estas frecuencias fueron inferiores a lo reportado anteriormente en el estudio SLADB pero es lógico con la gran cantidad de pacientes de histología escamosa. Estos datos son más reales si nos comparamos con lo reportado en nuestro entorno. En un estudio REASON alemán(302), que incluyó 3973 de raza caucásica, la frecuencia de mutación del EGFR fue del 9.9%. En otra serie del Sur de Alemania, se determinó en 1201 pacientes la frecuencia de EGFR, siendo el resultado similar en un 9.8%(303). Un estudio institucional en Francia con 1322 pacientes, demostró un 13.5% de mutación del EGFR(304). Tenemos datos en población afroamericana y americana que refuerzan las variaciones étnicas(305, 306).

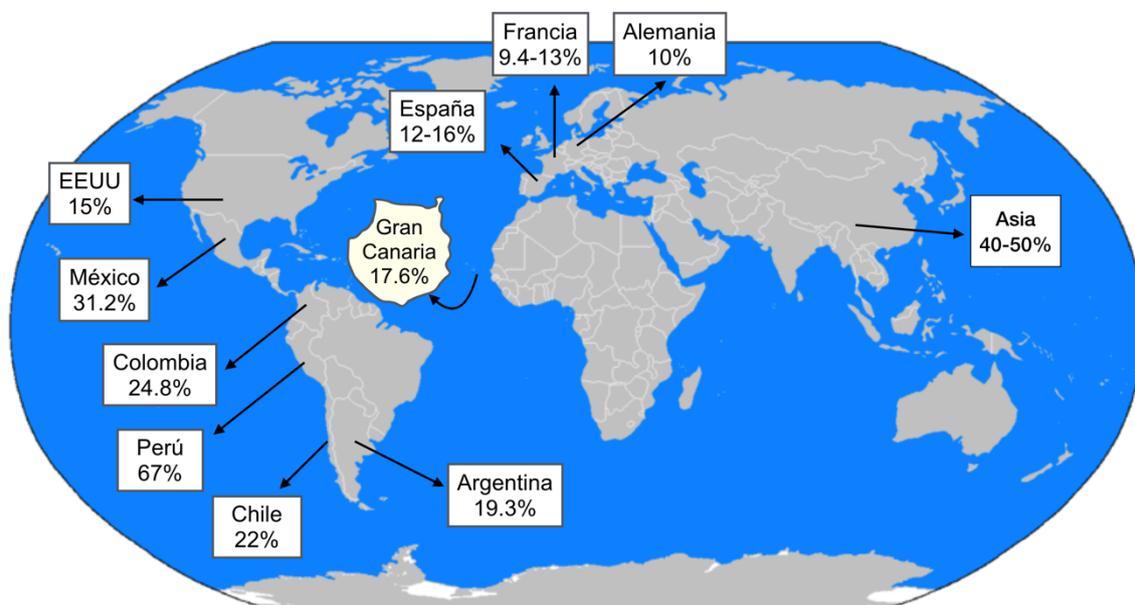


Figura 24: Incidencias reportadas de EGFR mutado.

No tenemos ninguna publicación de una serie real en las Islas Canarias por lo que consideramos de extremado valor nuestro dato, donde el 17.6% de los casos estudiados presentaron mutación, valor similar al reportado en el SLADB en población preseleccionada como la nuestra, donde el 92.2% fueron ADC. De los 40 pacientes positivos en nuestra serie, el 100% fueron en ADC, de estos el 70% fueron mujeres y el 30% hombres. Datos que se corresponden a la publicado en nuestro país (Figura 25).

Con relación a la búsqueda de pacientes ALK positivos, se estudiaron 224 pacientes de los cuales 11 resultaron positivo en nuestra serie, para un 4.8%. Dato que concuerda con la incidencia global publicada de los rearrreglos génicos en el ALK en pacientes con CPCNP, que sabemos es alrededor del 4% (107 alteraciones en 2.835 tumores evaluados, con un rango entre el 0.4% y 13%)(242). En España, tenemos publicado un estudio con 1092 pacientes estudiados con FISH y se detectó la positividad del ALK en el 3.2%(307). En Canarias poco se conoce sobre la frecuencia de esta nueva alteración citogenética en pacientes con cáncer, por lo que determinar cualquier variación es motivo de estudio.

En nuestra serie hemos estudiado la positividad del ROS1 en el marco de un estudio europeo donde de 27 pacientes estudiados hasta la fecha sólo una paciente de histología ADC, no fumadora y sexo femenino, ha resultado positivo y en respuesta parcial con crizotinib tras quimioterapia de primera línea. Esto representa el 3.7%. superior a lo publicado pero probablemente en relación con el bajo número de pacientes estudiados(263).

Con relación al estudio BRAF, hemos estudiado 109 pacientes y sólo una paciente femenina, no fumadora y de histología ADC resultó positivo para el 1%. Dato que coincide con lo publicado(269).

En nuestra serie la mutación del K-RAS sólo se ha estudiado en 37 pacientes y de estos 5 resultaron positivos un 13.5%. Esta mutación sabemos que es la más frecuente, ocurre en un 30% de Adenocarcinomas y en un 5% de carcinomas epidermoides(280). En nuestra población no hemos dado importancia al estudio de esta mutación al no existir evidencia de algún fármaco con impacto relevante en la clínica al inhibir esta vía molecular.

10 CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los tiempos de supervivencia que definen la efectividad del tratamiento en CP han sido comparables a los obtenidos en los ensayos pivótales, con una cierta tendencia a una mayor supervivencia en nuestra población.
2. La gran disparidad entre los tamaños muestrales ha impedido establecer conclusiones categóricas.
3. Los tipos de tratamientos administrados han sido los esperados según histología y alteraciones moleculares.
4. El uso de quimioterapia ha confirmado el aumento de SG en pacientes con CPNCP metastásico, según subtipos histológicos.
5. Al ser nuestra población muy seleccionada, con una mayoría de pacientes con ECOG 0-1 podría haber sido el factor que haya condicionado una efectividad algo superior a la eficacia documentada en los ensayos pivótales.
6. La genotipificación de pacientes con CPNCP es fundamental para el tratamiento, y debe ser considerado un estándar en el manejo de estos pacientes.
7. El tratamiento del CPNCP avanzado en el marco de un ensayo clínico se confirma como una opción a elegir siempre que se disponga.
8. Es preciso introducir datos de calidad de vida y análisis fármaco económicos que puedan llegar a justificar el impacto económico de los nuevos fármacos.

11 RESUMEN / SUMMARY

RESUMEN/SUMMARY

El Cáncer de Pulmón es el tumor maligno más frecuente en el mundo desde hace varias décadas y el que origina mayor número de muertes. En los últimos años se ha incrementado el conocimiento de esta enfermedad, permitiendo realizar tratamientos personalizados, según histología y perfiles mutacionales. En nuestro centro se han seguido las guías nacionales e internaciones y hemos participado en múltiples ensayos clínicos. Los objetivos principales de este trabajo fueron: describir los tipos de tratamiento administrados y comparar los resultados obtenidos en términos de eficacia según subtipos histológicos y genotipificación, con los obtenidos en los estudios pivótales. Entre Diciembre 2009 y Mayo 2015, atendimos un total de 412 pacientes; de estos, 69.9% eran hombres (n=228). El 60.7% (n=250) eran menores de 65 años. El 97% (n=401) tenía enfermedad metastásica al debut. El 90.8% (n=374) tenían ECOG 0 ó 1. Siendo la histología no escamosa (adenocarcinoma y células grandes) predominante con un 80.3% (n=331). En el estudio mutacional tuvimos un 17.6% (n=42) de EGFR positivo, un 4.8 de ALK positivo (n=20), y 1 paciente ROS1 y BRAF positivos. El 82% de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea. El 77.1% quimioterapia (dobletes de platino el 97%), y el 5.1% TKI. La mediana de supervivencia global (mSG) fue de 15 meses. La mSG en histología no escamosa fue de 17 meses, sin diferencias en cuanto al esquema utilizado, siendo mayor aunque no estadísticamente significativa para el carboplatino-paclitaxel-bevacizumab (22 meses). Los que recibieron mantenimiento tuvieron una mSG de 20 meses frente a 14.1, estadísticamente significativo. En los escamosos la mSG fue menor 13.6 meses, sin diferencias en subtipo de quimioterapia. El recibir inmunoterapia y la ECOG 0-1 se relacionó con mejor mSG, (28 y 16 meses, respectivamente). Concluimos que la mSG que definen la efectividad del tratamiento han sido comparables a los obtenidos en los ensayos pivótales, aunque con tendencia a ser mayor en nuestra serie.

Palabras claves: cáncer de pulmón, adenocarcinoma, mutación EGFR, ALK, suopervivencia cáncer de pulmón

SUMMARY

Lung Cancer is the most common malignant tumor in the world for several decades and the one that causes the highest number of deaths. In recent years, the knowledge of this disease has increased, allowing personalized treatments, according to histology and mutational profiles. In our center, national and international guidelines have been followed and we have participated in multiple clinical trials. The main objectives of this work were: to describe the types of treatment administered and to compare the results obtained in terms of efficacy according to histological subtypes and genotyping, with those obtained in pivotal studies. Between December 2009 and May 2015, we treated a total of 412 patients; of these, 69.9% were men (n = 228). 60.7% (n = 250) were under 65 years of age. 97% (n = 401) had metastatic disease at debut. 90.8% (n = 374) had ECOG 0 or 1. With non-squamous histology (adenocarcinoma and large cells) predominant with 80.3% (n = 331). In the mutational study, we had 17.6% (n = 42) positive EGFR, 4.8 ALK positive (n = 20), and 1 patient ROS1 and BRAF positive. 82% of the patients received first-line treatment. 77.1% chemotherapy (platinum doublets 97%), and 5.1% TKI. The median overall survival (mSG) was 15 months. The mSG in non-squamous histology was 17 months, with no differences regarding the scheme used, being higher although not statistically significant for carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (22 months). Those who received maintenance had a mSG of 20 months compared to 14.1, statistically significant. In squamous patients, the mSG was less than 13.6 months, with no differences in chemotherapy subtype. Receiving immunotherapy and ECOG 0-1 were associated with better mSG, (28 and 16 months, respectively). We conclude that the mSG that define the effectiveness of the treatment have been comparable to those obtained in the pivotal trials, although with a tendency to be higher in our series.

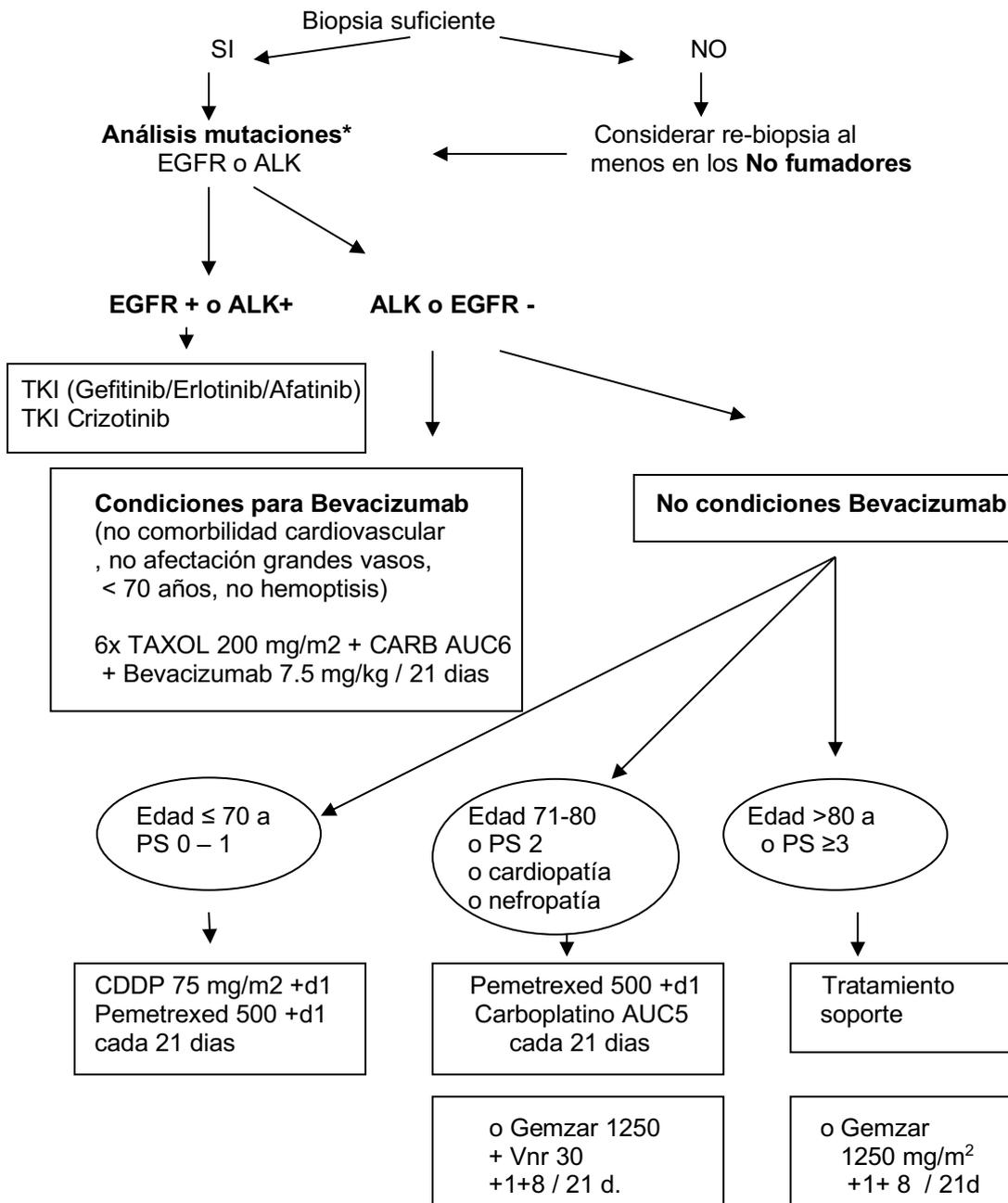
Key words: Lung cancer, adenocarcinoma, EGFR mutation, ALK positive, Lung cancer survival.

12 ANEXOS

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMÓN NO MICROCITICO EN EL CHUIMI

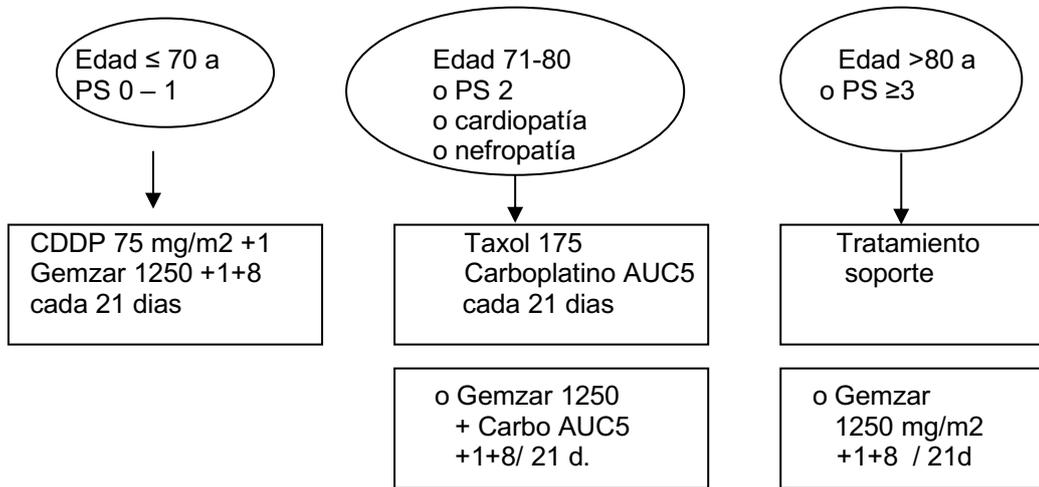
**SIEMPRE INTENTAMOS TRATAMIENTO EN EL MARCO DE ALGÚN ENSAYO CLINICO.
CREEMOS ES LO MEJOR PARA EL PACIENTE**

CARCINOMAS NO ESCAMOSOS (ADENO / INDIF CLS GRANDES) PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO



***Nota: Análisis mutacionales opcionales K-ras, ROS-1 y BRAF**

CARCINOMAS EPIDERMOIDES PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO



TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA

Se indicará en pacientes que fracasan a un doblete inicial y que mantengan PS 0 o 1 (ningún ensayo incluye los PS2, a valorar con cada paciente de manera individual)

NO ESCAMOSOS (ADENOCARCINOMAS/CELULAS GRANDES)

a. Pemetrexed 500 mg./m2 cada 21 días (IV inf. 15 min.)

Importante: al menos 7 días antes de Pemetrexed deben de tomar vitaminas: 1 iny de vit B12 IM cada 9 semanas y ac. fólico 400 mcg/24hs) . Deben de tomarlo incluso hasta 3 semanas después de suspender Pemetrexed.

No deben de tomar AINES

b. Si Mutaciones EGFR +: Afatinib/Gefinitib/Erlotinib 40/250/150 mg al día vo

Puesto que las respuestas se obtiene muy rápidas (10- 15 días), reevaluar con TC cada 2 meses

ESCAMOSOS

Docetaxel 75 mg/m2 cada 21 d

En casos especiales de hipersensibilidad a docetaxel, o haberlo recibido en primera línea o mayores de 72 años, otras alternativas son:

OTRAS OPCIONES EN SEGUNDA O TERCERA LÍNEA (INDEPENDIENTES DE LA HISTOLOGÍA)

Gemcitabina 1000 mg/m2 días +1 +8 + 15 / 28 d

Vinorelbina 20 mg/m2 días +1+ 8 / 21d

Taxol semanal 80 mg/m2 días +1 +8 +15 / 28 d

Gemcitabina/Vinorelbina d 1 y 8 cada 21 d

TRATAMIENTO DE METÁSTASIS EN LOCALIZACIONES ESPECIALES

- En determinadas localizaciones oligometastásicas (cerebral o suprarrenal única) se puede indicar una cirugía de las mismas, siempre que el primero sea un estadio I o II (N0 o N1) también resecables. Para ello sería necesario tener RMN cráneo, PET/TAC y correcta valoración del mediastino
- En caso de metástasis cerebral única (obligatorio RMN) con primario localizado se tratará inicialmente la cerebral cirugía o radiocirugía y posteriormente el tórax.
- Una lesión pulmonar contralateral única, se debe considerar segundo primario e intentar cirugía de ambos lados si técnicamente posible
- En pacientes con metástasis óseas y dolor óseo, riesgo de fractura o compresión medular se puede añadir ácido zoledrónico 4 mg en 15 ' cada 21-28 días o denosumab 120mg SC cada 28d

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO O INTERVENCIONISTA EN ESTADÍOS IV

a) **RT Limitada** para situaciones paliativas como:

- . Tos por lesión endobronquial
- . Disnea por atelectasia de nueva aparición (en estos casos también se podría valorar stent o terapia con Laser pero no esta siempre disponible a día de hoy en nuestro centro)
- . Hemoptisis masiva o incoercible con morficos y amchafibrin
- .Dolor óseo oligometastásico
- . Síndrome de Vena Cava Superior
- . Compresión medular

b) **Radiocirugía** para metástasis cerebrales en número menor de 3 y menores de 3 cm, con enfermedad sistémica controlada. En estos casos la radioterapia holocraneal añadida mejora el control local pero no la SG)

c) En **derrame pleural recurrente** se valorara pleurodesis con talco (otros agentes menos efectivos) si tras drenaje con TET se consigue expansión completa y no existe gran engrosamiento pleural

SEGUIMIENTO estadios IV

- Se realizará seguimiento/ valoración cada tres ciclos o antes si por clínica se sospecha no respuesta a tratamiento
- Seguimientos y citas en función de sintomatología
- Interconsulta siempre de forma precoz con UCP y si es posible con atención a domicilio dependiendo del área donde vivan.

Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos. RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Los criterios RECIST son una serie de reglas publicadas para definir cuando los pacientes con cáncer mejoran (“responden”), se mantienen igual (“estables”) o empeoran (“progresión de la enfermedad”) durante los tratamientos.

La última versión RECIST 1.1 es el método universal para valorar radiológicamente la respuesta al tratamiento antitumoral del cáncer de pulmón, ya sea quimioterapia, radioterapia o nuevos tratamientos dirigidos(308). En los últimos años ha habido cambios trascendentales en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado con la introducción de una nueva generación de fármacos de terapia molecular (TKI: erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib) o antiangiogénica (bevacizumab), con mecanismos de acción y patrones de respuesta muy distintos a los de la quimioterapia y la radioterapia. A pesar de ello, la nueva versión revisada de los criterios unidimensionales RECIST 1.1 sigue siendo aplicable para estudiar la respuesta a estos nuevos tratamientos dirigidos, aunque en muchas ocasiones no refleje fielmente la actividad antitumoral(309). Otro tratamiento para el cáncer de pulmón en fase incipiente de desarrollo es el inmunológico. Al igual que el molecular, la terapia inmunológica tiene un patrón de respuesta específico que sí se refleja en los criterios de respuesta inmunológica bidimensionales (*Immune-Related Response Criteria [irRC]*)(310). Estos criterios pretenden ser mejores que RECIST para valorar la respuesta inmunológica y se están aplicando en ensayos clínicos con inmunoterapia. A continuación se describen dichos criterios que usamos en cáncer de pulmón en nuestro país(311):

Lesiones medibles/no medibles

Lesión medible. El diámetro en su eje máximo es de 10 mm o mayor, si la adquisición se hace en la tomografía helicoidal con reconstrucción de 5 mm de espesor en imágenes axiales.

Lesión no medible. Incluyen las lesiones de tamaño pequeño (diámetro máximo menor de 10 mm) así como las realmente no medibles (derrame pleural o pericárdico, linfangitis carcinomatosa cutánea o pulmonar).

Adenopatías. En las adenopatías metastásicas la colonización tumoral en sí no se visualiza; lo que identificamos es un incremento de tamaño del ganglio (puesto que son estructuras anatómicas visibles por imagen aún sin ser patológicas). El crecimiento de un ganglio es lo que se utiliza como indicador de afectación metastásica. Para medir el tamaño se debe utilizar el eje corto ya que es el mejor factor de predicción de la metástasis (las adenopatías habitualmente crecen y disminuyen principalmente a expensas de su diámetro menor). En el caso de las adenopatías, para considerar el aumento de tamaño patológico y ser por tanto lesiones medibles, deben medir 15 mm o más de eje corto. El resto de adenopatías patológicas, de eje corto entre 10 y 15 mm, se consideran lesiones “no medibles”. Aquellos ganglios de eje corto menor de 10 mm se consideran no patológicos y por tanto no requieren ningún tipo de evaluación.

Metástasis óseas. Las metástasis óseas líticas o mixtas (lítica y blástica) con componente de partes blandas se consideran lesiones medibles siempre y cuando el componente de partes blandas cumpla la definición anterior de lesión medible. Las metástasis blásticas y líticas son lesiones no medibles.

Lesiones quísticas o necróticas. Las lesiones que cumplen radiológicamente los criterios de quistes simples no se consideran lesiones malignas (no se consideran medibles o no medibles). Las metástasis quísticas (lesiones necróticas) se consideran medibles siempre que cumplan la definición anterior de lesión medible. De todas formas, siempre que existan otras lesiones “no quísticas” en el mismo paciente serán preferibles para seleccionarlas como lesiones diana.

Lesiones con tratamiento local previo. Las lesiones localizadas sobre áreas previamente irradiadas o sometidas a cualquier otro tratamiento locorregional, habitualmente se consideran no medibles, a menos que se demuestre una clara progresión de la lesión.

Lesiones diana/no diana

Lesiones diana. Son las lesiones medibles, hasta un máximo de cinco (y no más de dos por órgano), representativas de todos los órganos implicados (por ejemplo, en pacientes con un sólo órgano implicado se seleccionarían un máximo

de dos lesiones diana y, en el caso de dos órganos, implicados seleccionaremos hasta un máximo de cuatro). Las lesiones diana son las que seleccionaremos y mediremos en el estudio de base y posteriormente en la evaluación de los controles sucesivos. Para su selección nos basamos en su tamaño (las de mayor tamaño) y facilidad para reproducir su medición en controles sucesivos.

Lesiones no diana. Incluyen tanto las lesiones no medibles como las medibles; de las lesiones medibles incluimos aquellas que excedan las dos por órgano o el total de cinco. (Estas no necesitan medirse en los estudios de seguimiento pero debe notificarse cualquier cambio en ellas).

Evaluación de las lesiones diana/no diana

Lesiones diana. En RECIST sólo se requiere las medidas del diámetro mayor de las lesiones diana seleccionadas en el plano en el que se adquirieron las imágenes. En el caso de la tomografía en el plano axial (sólo cuando se hayan realizado reconstrucciones isotrópicas de las imágenes fuente podremos medir en las reconstrucciones de los otros planos). Sólo mediremos el diámetro menor (eje corto) en el caso de las adenopatías seleccionadas como lesiones diana. La suma de los diámetros de todas las lesiones diana (diámetro mayor de las lesiones y el menor si seleccionamos adenopatías) debe ser calculada y documentada como suma total de los diámetros en el estudio basal. Esta suma de diámetros en el estudio basal es la que se usará para el seguimiento y evaluación objetiva de la respuesta tumoral en términos de enfermedad medible.

Lesiones no diana. Todas las demás lesiones no incluidas en la suma de “lesiones diana” se consideran “lesiones no diana”. No se requiere su medición pero sí deben ser documentadas en el estudio basal. En el caso de múltiples “lesiones no diana” afectando a un mismo órgano se documentarán como: múltiples adenopatías patológicas, múltiples metástasis hepáticas.

IV. Tipos de respuesta

Lesiones diana. Se considera *respuesta completa (RC)* a la desaparición de la enfermedad medible y evaluable, sin que aparezcan nuevas lesiones, ausencia de síntomas y normalización de marcadores durante al menos 4 semanas.

Hablamos de *respuesta parcial (RP)* cuando la suma de los diámetros de las lesiones diana se reduce al menos 30%. Hay *progresión de la enfermedad (PE)* cuando aumenta 20%, se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm (en la suma de los diámetros de las lesiones diana) o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana. La *enfermedad estable (EE)* significa que no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerar o una respuesta completa o una progresión de la enfermedad. Se define como *respuesta global (RG)* a la mejor respuesta después de iniciado el tratamiento antes de que recidive o progrese la enfermedad.

Lesiones no diana. Respuesta completa (RC): desaparición de la totalidad de las lesiones no diana y normalización del nivel de marcador tumoral (en el caso de los ganglios deben ser del tamaño no patológico, menores de 10 mm).

No remisión completa/no progresión de la enfermedad (No-RC/No-PE): persistencia de una o más lesiones no diana y/o niveles del marcador tumoral por encima de los límites normales.

Progresión de la enfermedad (PE) o progresión inequívoca de enfermedad no diana: si el aumento en la carga tumoral basado en el cambio de las lesiones no diana es comparable en magnitud al incremento que sería necesario para considerar progresión de la enfermedad en caso de enfermedad medible (ej. cambio de mínimo derrame pleural a masivo, o de carcinomatosis localizada a expansión generalizada). La categorización final de la respuesta debe fundamentarse en la evaluación de los cambios tanto de las lesiones diana como de las lesiones no diana, así como en la notificación de la presencia o ausencia de nuevas lesiones. A continuación se describe el esquema a seguir para la categorización de la respuesta final.

Lesiones de nueva aparición. Una vez que aparece una lesión nueva el tumor es clasificado como *progresión de la enfermedad*. La medición del tumor por tomografía y la evaluación de la respuesta al tratamiento en el cáncer pulmonar no microcítico tratado con terapia dirigida es críticamente importante para

determinar el tiempo de ajuste del régimen terapéutico para prolongar la supervivencia.

13 BIBLIOGRAFIA

1. Gospodarowicz MK, Cazap E, Jadad AR. Cancer in the world: a call for international collaboration. *Salud Publica Mex.* 2009;51 Suppl 2:s305-8.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
5. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larranaga N, Capocaccia R, Martinez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii30-6.
6. López-Abente G RR, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Carrasco JM, Lope V, García-Pérez J, Boldo E, García-Mendizabal MJ. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII, editor2007.
7. Quindos LS, Fernandez PL, Soto J. Short- vs. long-term indoor radon measurements. *Health Phys.* 1991;61(4):539-42.
8. Fernandez E, Gonzalez JR, Borrás JM, Moreno V, Sanchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A joinpoint regression analysis. *Eur J Cancer.* 2001;37(17):2222-8.
9. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer.* 2015.
10. Hatcher J, Dover DC. Trends in histopathology of lung cancer in Alberta. *Can J Public Health.* 2003;94(4):292-6.
11. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer.* 1996;77(12):2464-70.
12. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer.* 2001;91(6):876-87.
13. Wersall JP, Eklund G. The decline of smoking among Swedish men. *Int J Epidemiol.* 1998;27(1):20-6.
14. Franco J, Perez-Hoyos S, Plaza P. Changes in lung-cancer mortality trends in Spain. *Int J Cancer.* 2002;97(1):102-5.
15. Molinie F, Velten M, Remontet L, Bercelli P, Reseau F. [The progression of lung cancer incidence in France (1978-2000)]. *Rev Mal Respir.* 2006;23(2 Pt 1):127-34.
16. Regidor E, Gutierrez-Fisac JL, Calle ME, Navarro P, Dominguez V. Trends in cigarette smoking in Spain by social class. *Prev Med.* 2001;33(4):241-8.

17. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117(2):294-9.
18. Joshua AM, Boyer MJ, Subramanian R, Clarke SJ. Smoking reduction does work: resulting alterations in the incidence and histological subtypes of lung cancer in New South Wales in the last 20 years. *Respirology*. 2005;10(2):233-8.
19. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorkey M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(2):89-96.
20. Hoffmann D, Djordjevic MV, Hoffmann I. The changing cigarette. *Prev Med*. 1997;26(4):427-34.
21. Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer*. 1991;68(9):2074-8.
22. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol*. 2003;14(7):973-1005.
23. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*. 2002;13(7):1087-93.
24. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, 3rd, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):209-15; discussion 15.
25. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res*. 2002;62(7):2141-50.
26. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, Murphy V, Cote ML, Brooks SC, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol*. 2007;25(36):5785-92.
27. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(23):2032-8.
28. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(21):1764-72.
29. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997;315(7114):980-8.
30. Wang A, Kubo J, Luo J, Desai M, Hedlin H, Henderson M, et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study prospective cohort. *Ann Oncol*. 2015;26(1):221-30.
31. Adler I, b. Primary malignant growths of the lungs and bronchi: a pathological and clinical study. Nw York,: Longmans, Green.; 1912.

32. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 1950;2(4682):739-48.
33. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954;1(4877):1451-5.
34. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519.
35. Furrakh M. Tobacco Smoking and Lung Cancer: Perception-changing facts. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):345-58.
36. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Mol Cancer Res.* 2014;12(1):3-13.
37. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(10):803-11.
38. Belinsky SA, Nikula KJ, Baylin SB, Issa JP. Increased cytosine DNA-methyltransferase activity is target-cell-specific and an early event in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(9):4045-50.
39. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, Mooi WJ, Offerhaus GJ, Rodenhuis S. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(14):1024-7.
40. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med.* 2003;54:73-87.
41. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G->T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis.* 2001;22(3):367-74.
42. Djordjevic MV, Stellman SD, Zang E. Doses of nicotine and lung carcinogens delivered to cigarette smokers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(2):106-11.
43. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ.* 2004;328(7431):72.
44. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(2):99-106.
45. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 1987;77(4):425-31.
46. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health.* 1978;32(4):303-13.
47. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest.* 2004;125(1):27-37.

48. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am.* 1992;76(2):305-31.
49. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA.* 1994;271(22):1752-9.
50. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med.* 1993;329(24):1753-9.
51. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med.* 1996;29(5):474-90.
52. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Bruske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):941-8.
53. van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA, Kremer AM, van den Brandt PA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med.* 1997;54(11):817-24.
54. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1409-13.
55. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005;330(7485):223.
56. Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wieand HS, Wolmark N, Fisher B. The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials B-04 and B-06. *Cancer.* 2003;98(7):1362-8.
57. Diez Herranz A. [COPD and lung cancer: practical implications]. *Arch Bronconeumol.* 2001;37(5):240-7.
58. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):5-8.
59. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 2004;3:19.
60. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet.* 2002;360(9336):861-8.
61. Shen H, Wei Q, Pillow PC, Amos CI, Hong WK, Spitz MR. Dietary folate intake and lung cancer risk in former smokers: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):980-6.
62. Prescott E, Osler M, Hein HO, Borch-Johnsen K, Lange P, Schnohr P, et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. *Epidemiology.* 1998;9(1):79-83.
63. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):472-8.

64. Schwartz AG, Swanson GM. Lung carcinoma in African Americans and whites. A population-based study in metropolitan Detroit, Michigan. *Cancer*. 1997;79(1):45-52.
65. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest*. 2004;125(5 Suppl):86S-9S.
66. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-33.
67. Miller YE, Fain P. Genetic susceptibility to lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(2):197-204.
68. Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1355-67.
69. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367-80.
70. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
71. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-6.
72. Sanchez-Cespedes M. Lung cancer biology: a genetic and genomic perspective. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(5):263-9.
73. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(2):189-210.
74. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005;40(2):90-7.
75. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.
76. Austin JH, Garg K, Aberle D, Yankelevitz D, Kuriyama K, Lee HJ, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung. *Radiology*. 2013;266(1):62-71.
77. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):685-705.
78. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669-92.
79. Horn L ER, Gius D, et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. 5th ed. Niederhuber JE AJ, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. , editor. Philadelphia, Pa: Elsevier2014. 1143-92 p.
80. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, McCormack PM. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(6):836-41.

81. J. SdCE. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas. Barcelona: Elsevier; 2010.
82. Nathanson L, Hall TC. A spectrum of tumors that produce paraneoplastic syndromes. Lung tumors: how they produce their syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 1974;230:367-77.
83. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(3):278-87.
84. Moses AM, Scheinman SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20(3):489-506.
85. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest.* 1998;114(6):1535-7.
86. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(9):764-7.
87. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):97S-104S.
88. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(1):21-43.
89. Kim KG, Goo JM, Kim JH, Lee HJ, Min BG, Bae KT, et al. Computer-aided diagnosis of localized ground-glass opacity in the lung at CT: initial experience. *Radiology.* 2005;237(2):657-61.
90. Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med.* 2008;29(1):39-57, v.
91. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J.* 2009;33(1):201-12.
92. Zielinski M. The role of transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for lung cancer staging. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(6):665-7.
93. Vilmann P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy in the chest: little to lose, much to gain. *Eur Respir J.* 2005;25(3):400-1.
94. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-14.
95. Marshall HM, Leong SC, Bowman RV, Yang IA, Fong KM. The science behind the 7th edition Tumour, Node, Metastasis staging system for lung cancer. *Respirology.* 2012;17(2):247-60.
96. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest.* 2002;122(3):1037-57.

97. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba, II, Sabloff B, Noguchi M, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3279-87.
98. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, Chamberlain DW, Coulson WF, Page DL, et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol*. 1987;35(3):147-56.
99. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(1):101-9.
100. Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(1):166-72.
101. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging C, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*. 2008;3(5):457-66.
102. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(10):4055-63.
103. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
104. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65(1):25-32.
105. Salmeron D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sanchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med*. 2012;106(9):1301-8.
106. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
107. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
108. 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.
109. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, 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.
110. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, 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.

111. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.
112. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2926-36.
113. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung cancer*. 2006;51(3):335-45.
114. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung cancer*. 2008;59(1):1-11.
115. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(4):470-84.
116. Group NM-AC. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617-25.
117. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
118. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung cancer*. 2005;47(1):69-80.
119. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
120. 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(8):1227-34.
121. 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.
122. Jain L, Vargo CA, Danesi R, Sissung TM, Price DK, Venzon D, et al. The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(9):2496-508.
123. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.

124. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(3):211-20.
125. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1416-23.
126. Crino L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *The Lancet Oncology.* 2010;11(8):733-40.
127. Lynch TJ, Jr., Spigel DR, Brahmer J, Fischbach N, Garst J, Jahanzeb M, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab-containing treatment for non-small-cell lung cancer: final results of the ARIES observational cohort study. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9):1332-9.
128. 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(21):3543-51.
129. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet.* 2009;373(9674):1525-31.
130. 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(6):911-7.
131. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *The Lancet Oncology.* 2012;13(1):33-42.
132. Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, Awad M, Xu LA, Horak CE, et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):918-27.
133. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna 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. *The Lancet Oncology.* 2015;16(7):763-74.
134. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, von Pawel J, Provencio M, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2015;16(3):328-37.
135. 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. *The Lancet Oncology.* 2012;13(3):247-55.

136. 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). *Journal of Clinical Oncology*. 2013.
137. Perol M, Chouaid C, Perol 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.
138. 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(9699):1432-40.
139. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenás 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. *The Lancet Oncology*. 11(6):521-9.
140. 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.
141. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3722-30.
142. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354-62.
143. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
144. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.
145. 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.
146. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet*. 372(9652):1809-18.
147. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4244-52.
148. Lee JL, Kim JE, Ahn JH, Lee DH, Lee J, Kim CS, et al. Efficacy and safety of docetaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic hormone-refractory prostate adenocarcinoma: single institutional study in Korea. *Cancer Res Treat*. 2010;42(1):12-7.

149. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*. 2013;119(15):2754-64.
150. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 13(3):300-8.
151. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1902-8.
152. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
153. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. 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(2):143-55.
154. Dhillon S. Nintedanib: A Review of Its Use as Second-Line Treatment in Adults with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology. *Target Oncol*. 2015;10(2):303-10.
155. Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1326-36.
156. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
157. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. 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 Suppl):e1S-29S.
158. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clinical orthopaedics and related research*. 1991(262):3-11.
159. Jansen RL, Slingerland R, Goey SH, Franks CR, Bolhuis RL, Stoter G. Interleukin-2 and interferon-alpha in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of immunotherapy : official journal of the Society for Biological Therapy*. 1992;12(1):70-3.
160. 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 Suppl):287S-92S.

161. Miotto D, Lo Cascio N, Stendardo M, Querzoli P, Pedriali M, De Rosa E, et al. CD8+ T cells expressing IL-10 are associated with a favourable prognosis in lung cancer. *Lung cancer*. 2010;69(3):355-60.
162. Jadus MR, Natividad J, Mai A, Ouyang Y, Lambrecht N, Szabo S, et al. Lung cancer: a classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:160724.
163. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
164. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(6):467-77.
165. 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(17):2046-54.
166. Horinouchi H, Yamamoto N, Fujiwara Y, Sekine I, Nokihara H, Kubota K, et al. Phase I study of ipilimumab in phased combination with paclitaxel and carboplatin in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Investigational new drugs*. 2015.
167. Zatloukal P HD, Park K, Kang J, Butts C, Bradford S. 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(suppl; abstr 8071):15s.
168. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunological reviews*. 2010;236:219-42.
169. Chen YB, Mu CY, Huang JA. 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.
170. Sznol M, Chen L. Antagonist Antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the Treatment of Advanced Human Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(5):1021-34.
171. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature medicine*. 2002;8(8):793-800.
172. Blank C, Kuball J, Voelkl S, Wiendl H, Becker B, Walter B, 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.
173. Wong RM, Scotland RR, Lau RL, Wang C, Korman AJ, Kast WM, et al. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *International immunology*. 2007;19(10):1223-34.
174. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.

175. 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(18):2004-12.
176. 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(3):257-65.
177. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015.
178. Paz-Ares L HL, Borghaei H. 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(suppl; abstr LBA109).
179. Gettinger S, Shepherd, F., Antonia, S., Brahmer, J., Chow, L., Juergens, R. 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(Suppl 5s):8024.
180. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
181. J. Vansteenkiste LF, A.I. Spira, J. Mazieres, K. Park, D. Smith, A. Artal-Cortes, C. Lewanski, F. Braiteh, J. Yi, P. He, M. Kowanetz, D. Waterkamp, M. Ballinger, D.S. Chen, A. Sandler, A. Rittmeyer. 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.
182. B. Besse MJ, P.A. Jänne, M. Garassino, W.E.E. Eberhardt, S. Peters, C.K. Toh, T. Kurata, Z. Li, M. Kowanetz, S. Mocchi, A. Sandler, N.A. Rizvi. 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.
183. Brahmer J, Balmanoukian, A., Goldberg, S., Ou, S. H., Blake-Haskins, A., Karakunnel, J., ... & Antonia, S. (2014). . 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*, 2(Suppl 3), P179.
184. James L. Gulley DS, Karen Kelly, Jason Claud Chandler, Arun Rajan, Raffit Hassan, Deborah Jean Lee Wong, Joseph Leach, William Jeffery Edenfield, Ding Wang, Nandagopal Vrindavanam, Glen J. Weiss, Jayne S. Gurtler, Hans Juergen Grote, Anja von Heydebreck, Kevin M. Chin, Nicholas Iannott. 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* 33, 2015 (suppl; abstr 8034). 2015.
185. Samuel J, Budzynski WA, Reddish MA, Ding L, Zimmermann GL, Krantz MJ, et al. Immunogenicity and antitumor activity of a liposomal MUC1 peptide-based vaccine. *Int J Cancer*. 1998;75(2):295-302.

186. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulieres D, et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6674-81.
187. Butts C, Maksymiuk A, Goss G, Soulieres D, Marshall E, Cormier Y, 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(9):1337-42.
188. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, 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. *The Lancet Oncology.* 2014;15(1):59-68.
189. Wu YL, Park K, Soo RA, Sun Y, Tyroller K, Wages D, 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.
190. Ramlau R, Quoix E, Rolski J, Pless M, Lena H, Levy E, 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.
191. Quoix E, Ramlau R, Westeel V, Papai Z, Madroszyk A, Riviere A, et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *The Lancet Oncology.* 2011;12(12):1125-33.
192. NCT01383148 CgI.
193. Jang SJ, Soria JC, Wang L, Hassan KA, Morice RC, Walsh GL, et al. Activation of melanoma antigen tumor antigens occurs early in lung carcinogenesis. *Cancer Res.* 2001;61(21):7959-63.
194. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabreh J, Gonzalez EE, Malinowski W, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2396-403.
195. Ulloa-Montoya F, Louahed J, Dizier B, Gruselle O, Spiessens B, Lehmann FF, et al. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2388-95.
196. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhasz E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2321-9.
197. Gonzalez G, Lage A. Cancer vaccines for hormone/growth factor immune deprivation: a feasible approach for cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7(3):229-41.
198. Neningen Vinageras E, de la Torre A, Osorio Rodriguez M, Catala Ferrer M, Bravo I, Mendoza del Pino M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1452-8.
199. Alfonso S, Valdes-Zayas A, Santiesteban ER, Flores YI, Areces F, Hernandez M, 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 : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2014;20(14):3660-71.

200. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, Vernovsky K, Kuhlmann G, Boisvert SL, 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.
201. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(5):361-70.
202. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*. 2010;277(2):301-8.
203. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Baselga J, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3815-25.
204. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2237-46.
205. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(16):2149-58.
206. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):777-84.
207. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):785-94.
208. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366(9496):1527-37.
209. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3267-79.
210. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3238-47.
211. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5892-9.
212. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1545-52.

213. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(2):123-32.
214. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2129-39.
215. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-500.
216. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(36):13306-11.
217. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, Uchida Y, Koyama N, Murayama Y, et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1483-9.
218. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, Sukoh N, Harada M, Yokouchi H, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer*. 2006;95(8):998-1004.
219. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer*. 2008;98(5):907-14.
220. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):958-67.
221. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1122-8.
222. 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(10):947-57.
223. 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(21):2866-74.
224. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(25):2380-8.
225. 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. *The Lancet Oncology*. 11(2):121-8.

226. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(8):735-42.
227. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(5):539-48.
228. 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(5):528-38.
229. Sequist LV, Yang JC-H, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34.
230. 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):213-22.
231. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352(8):786-92.
232. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316(5827):1039-43.
233. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1667-74.
234. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(8):2240-7.
235. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, Kris MG, Ladanyi M, Riely GJ. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann Oncol*. 2014;25(2):423-8.
236. 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(11):1722-7.
237. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):990-8.

238. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99.
239. 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(18):1700-9.
240. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
241. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
242. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK Gene Rearrangements: A New Therapeutic Target in a Molecularly Defined Subset of Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(12).
243. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8):1723-33.
244. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 2009;22(4):508-15.
245. Kim HR, Shim HS, Chung J-H, Lee YJ, Hong YK, Rha SY, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*. 2012;118(3):729-39.
246. Fu S, Wang HY, Wang F, Huang MY, Deng L, Zhang X, et al. Clinicopathologic characteristics and therapeutic responses of Chinese patients with non-small cell lung cancer who harbor an anaplastic lymphoma kinase rearrangement. *Chin J Cancer*. 2015;34:35.
247. Araujo LH, Timmers C, Bell EH, Shilo K, Lammers PE, Zhao W, et al. Genomic Characterization of Non-Small-Cell Lung Cancer in African Americans by Targeted Massively Parallel Sequencing. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1966-73.
248. Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, Tomizawa K, Ito S, Hatooka S, et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung cancer*. 2012;77(2):319-25.
249. Zhao N, Zheng SY, Yang JJ, Zhang XC, Xie Z, Xie B, et al. Lung adenocarcinoma harboring concomitant EGFR mutation and EML4-ALK fusion that benefits from three kinds of tyrosine kinase inhibitors: a case report and literature review. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(2):e5-9.
250. Li T, Maus MK, Desai SJ, Beckett LA, Stephens C, Huang E, et al. Large-scale screening and molecular characterization of EML4-ALK fusion variants in archival non-small-cell lung cancer tumor specimens using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction assays. *J Thorac Oncol*. 2014;9(1):18-25.
251. Maus MK, Mack PC, Astrow SH, Stephens CL, Zeger GD, Grimminger PP, et al. Histology-related associations of ERCC1, RRM1, and TS biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer: implications for therapy. *J Thorac Oncol*. 2013;8(5):582-6.

252. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Baron AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2011;6(4):774-80.
253. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(18):1693-703.
254. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 12(11):1004-12.
255. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak-Vassiliades K, Oton AB, Doebele RC, et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118(21):5302-9.
256. Sato Y, Fujimoto D, Shibata Y, Seo R, Suginosita Y, Imai Y, et al. Fulminant hepatitis following crizotinib administration for ALK-positive non-small-cell lung carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):872-5.
257. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2385-94.
258. 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. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167-77.
259. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancers*. 2015;7(2):763-83.
260. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1189-97.
261. Tan DS-W, Shaw AT, Mehra R, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, et al. Ceritinib in Asian versus Caucasian patients (Pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) NSCLC: Subgroup analysis of the ASCEND-1 trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 2014;32(15_suppl):8078.
262. Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes BGM, et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: An open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673). *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):8008.
263. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):863-70.
264. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1625-30.
265. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):992-9.

266. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol*. 2014;25(1):138-42.
267. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin YL, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(31):E2127-33.
268. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, Sima CS, Hellmann MD, Arcila ME, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1669-74.
269. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3574-9.
270. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36.
271. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely GJ, Barlesi F, et al. LBA38_PRDABRAFENIB IN PATIENTS WITH BRAF V600E-MUTANT ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II TRIAL (BRF113928). *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl 4).
272. Planchard D, Groen HJM, Kim TM, Rigas JR, Souquet PJ, Baik CS, et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):8006.
273. Nakamura Y, Niki T, Goto A, Morikawa T, Miyazawa K, Nakajima J, et al. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: an immunohistochemical analysis. *Cancer Sci*. 2007;98(7):1006-13.
274. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 2015;5(8):850-9.
275. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol*. 2015.
276. Camidge DR, Ou S-HI, Shapiro G, Otterson GA, Villaruz LC, Villalona-Calero MA, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2014;32(15_suppl):8001.
277. Paik PK, Drilon A, Fan PD, Yu H, Rekhtman N, Ginsberg MS, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov*. 2015;5(8):842-9.
278. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nature medicine*. 2012;18(3):382-4.

279. Drilon AE, Sima CS, Somwar R, Smith R, Ginsberg MS, Riely GJ, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):8007.
280. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455(7216):1069-75.
281. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):38-47.
282. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-42.
283. Chirlaque MD, Salmeron D, Ardanaz E, Galceran J, Martinez R, Marcos-Gragera R, et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii21-9.
284. Hernandez-Hernandez JR, Moreno de Vega-Herrero MB, Iglesias-Heras M, Garcia-Garcia R, Hernandez-Terciado F, Celdran-Gil J. [Lung cancer in Avila province, Spain. Incidence rates, epidemiology of the year 2012 and trends in the last 20 years]. *Semergen*. 2015;41(7):362-9.
285. Shafey O, Fernandez E, Thun M, Schiaffino A, Dolwick S, Cokkinides V. Cigarette advertising and female smoking prevalence in Spain, 1982-1997: case studies in International Tobacco Surveillance. *Cancer*. 2004;100(8):1744-9.
286. Gullon JA, Suarez I, Medina A, Martin A, Cabrera C, Gonzalez IJ. [Lung cancer: changes in epidemiology and survival]. *Rev Clin Esp*. 2012;212(1):18-23.
287. Gonzalez-Barcala FJ, Falagan JA, Garcia-Prim JM, Valdes L, Carreira JM, Puga A, et al. [Lung cancer in the Pontevedra health area: incidence, clinical presentation and survival]. *An Sist Sanit Navar*. 2013;36(2):217-27.
288. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodriguez G, Peterga S, et al. [Lung cancer in the health care area of A Coruna (Spain): incidence, clinical approach and survival]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(5):209-16.
289. Prim JM, Barcala FJ, Esquete JP, Reino AP, Lopez AF, Cuadrado LV. Lung cancer in a health area of Spain: incidence, characteristics and survival. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(2):227-33.
290. de Cos JS, Miravet L, Abal J, Nunez A, Munoz FJ, Garcia L, et al. Lung cancer survival in Spain and prognostic factors: a prospective, multiregional study. *Lung cancer*. 2008;59(2):246-54.
291. Jimenez Massa AE, Alonso Sardon M, Gomez Gomez FP. [Lung cancer: how does it appear in our hospital?]. *Rev Clin Esp*. 2009;209(3):110-7.
292. Rasco DW, Yan J, Xie Y, Dowell JE, Gerber DE. Looking beyond surveillance, epidemiology, and end results: patterns of chemotherapy administration for advanced non-small cell lung cancer in a contemporary, diverse population. *J Thorac Oncol*. 2010;5(10):1529-35.

293. Dempke WC, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain Metastases in NSCLC - are TKIs Changing the Treatment Strategy? *Anticancer Res.* 2015;35(11):5797-806.
294. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax.* 2004;59(10):828-36.
295. Aarts MJ, van den Borne BE, Biesma B, Kloover JS, Aerts JG, Lemmens VE. Improvement in population-based survival of stage IV NSCLC due to increased use of chemotherapy. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E387-95.
296. Vinod SK, O'Connell DL, Simonella L, Delaney GP, Boyer M, Peters M, et al. Gaps in optimal care for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(8):871-9.
297. Linares I, Molina-Portillo E, Exposito J, Baeyens JA, Suarez C, Sanchez MJ. Trends in lung cancer incidence by histologic subtype in the south of Spain, 1985-2012: a population-based study. *Clin Transl Oncol.* 2015.
298. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
299. Murillo JR, Jr., Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2006;11(10):1095-9.
300. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews Cancer.* 2007;7(3):169-81.
301. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1955-9.
302. Schuette W, Eberhardt WEE, von der Schulenburg J, Graf M, Dietel M, Schirmacher P, et al., editors. EGFR mutation analysis from REASON: A registry for the epidemiologic and scientific evaluation of EGFR mutation status in newly diagnosed NSCLC patients stage IIIB/IV2012: AMER SOC CLINICAL ONCOLOGY 2318 MILL ROAD, STE 800, ALEXANDRIA, VA 22314 USA.
303. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1821-8.
304. Vallee A, Sagan C, Le Loupp AG, Bach K, Dejoie T, Denis MG. Detection of EGFR gene mutations in non-small cell lung cancer: lessons from a single-institution routine analysis of 1,403 tumor samples. *Int J Oncol.* 2013;43(4):1045-51.
305. Reinersman JM, Johnson ML, Riely GJ, Chitale DA, Nicastri AD, Soff GA, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas in African Americans. *J Thorac Oncol.* 2011;6(1):28-31.
306. Prabhakar CN. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(2):110-8.

307. Vidal J, Clave S, de Muga S, Gonzalez I, Pijuan L, Gimeno J, et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2014;9(12):1816-20.
308. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*.45(2):228-47.
309. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi L-A, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison With Original RECIST and Impact on Assessment of Tumor Response to Targeted Therapy. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(3):W221-W8.
310. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(23):7412-20.
311. Ferreirós J, Cabeza B, Gayete Á, Sánchez M, Torres MI, Cobo M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón. Consenso nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica y la Sociedad Española de Oncología Médica. *Radiología*. 2015;57(1):66-78.

14 ARTICULOS ASOCIADOS A ESTA TESIS

ARTICULOS ASOCIADOS A ESTA TESIS

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer.

Leena Gandhi, Delvys Rodríguez-Abreu et al.

N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Garassino M, Gadgeel S et al.

The Lancet. Oncology, (2020), 387-397, 21(3) Delvys Rodríguez-Abreu (senior author)

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

First-line therapy for advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) that lacks targetable mutations is platinum-based chemotherapy. Among patients with a tumor proportion score for programmed death ligand 1 (PD-L1) of 50% or greater, pembrolizumab has replaced cytotoxic chemotherapy as the first-line treatment of choice. The addition of pembrolizumab to chemotherapy resulted in significantly higher rates of response and longer progression-free survival than chemotherapy alone in a phase 2 trial.

METHODS

In this double-blind, phase 3 trial, we randomly assigned (in a 2:1 ratio) 616 patients with metastatic nonsquamous NSCLC without sensitizing *EGFR* or *ALK* mutations who had received no previous treatment for metastatic disease to receive pemetrexed and a platinum-based drug plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression. The primary end points were overall survival and progression-free survival, as assessed by blinded, independent central radiologic review.

RESULTS

After a median follow-up of 10.5 months, the estimated rate of overall survival at 12 months was 69.2% (95% confidence interval [CI], 64.1 to 73.8) in the pembrolizumab-combination group versus 49.4% (95% CI, 42.1 to 56.2) in the placebo-combination group (hazard ratio for death, 0.49; 95% CI, 0.38 to 0.64; $P < 0.001$). Improvement in overall survival was seen across all PD-L1 categories that were evaluated. Median progression-free survival was 8.8 months (95% CI, 7.6 to 9.2) in the pembrolizumab-combination group and 4.9 months (95% CI, 4.7 to 5.5) in the placebo-combination group (hazard ratio for disease progression or death, 0.52; 95% CI, 0.43 to 0.64; $P < 0.001$). Adverse events of grade 3 or higher occurred in 67.2% of the patients in the pembrolizumab-combination group and in 65.8% of those in the placebo-combination group.

CONCLUSIONS

In patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC without *EGFR* or *ALK* mutations, the addition of pembrolizumab to standard chemotherapy of pemetrexed and a platinum-based drug resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival than chemotherapy alone. (Funded by Merck; KEYNOTE-189 ClinicalTrials.gov number, NCT02578680.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Gandhi at New York University Langone Health, Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, 160 E. 34th St., New York, NY 10016, or at leena.gandhi@nyumc.org.

*A complete list of investigators in the KEYNOTE-189 trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on April 16, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1801005

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

INHIBITORS OF PROGRAMMED DEATH 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 are effective therapies for metastatic non–small-cell lung cancer (NSCLC) lacking sensitizing *EGFR* or *ALK* mutations. Pembrolizumab (Keytruda, Merck), nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb), and atezolizumab (Tecentrig, Genentech) are approved as second-line therapy. Among patients in whom the percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining (tumor proportion score) is 50% or greater, pembrolizumab has replaced cytotoxic chemotherapy as the first-line treatment of choice. However, patients with a tumor proportion score of 50% or greater represent a minority of those with NSCLC. Because patients with advanced NSCLC can undergo rapid clinical deterioration during disease progression, less than one half of patients with advanced NSCLC ever receive second-line therapy.^{1,2} First-line combination regimens that include a PD-1 or PD-L1 inhibitor may maximize the chance of response and lead to prolonged survival. Modulation of the immune response through PD-1 inhibition may be enhanced by the potential immunogenic effects of cytotoxic chemotherapy, such as increasing the potential for antigen cross-presentation by dendritic cells after the destruction of tumor cells,³ inhibiting myeloid-derived suppressor cells,⁴ increasing the ratio of cytotoxic lymphocytes to regulatory T cells,⁵ and blocking the STAT6 pathway to enhance dendritic-cell activity.⁶

A randomized, phase 2 trial of carboplatin plus pemetrexed (Alimta, Eli Lilly) with or without pembrolizumab showed significantly better rates of response and longer progression-free survival with the addition of pembrolizumab than with chemotherapy alone.⁷ In the global, double-blind, placebo-controlled, phase 3 KEYNOTE-189 trial, we compared the combination of pemetrexed and a platinum-based drug plus either pembrolizumab or placebo in patients with nonsquamous NSCLC with any level of PD-L1 expression.

METHODS

PATIENTS

Patients who were at least 18 years of age were eligible for enrollment if they had pathologically confirmed metastatic nonsquamous NSCLC without sensitizing *EGFR* or *ALK* mutations; had received no previous systemic therapy for metastatic disease; had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 or

1 (on a 5-point scale, with higher scores indicating increasing disability)⁸; had at least one measurable lesion according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1⁹; and had provided a tumor sample for determination of PD-L1 status. Patients were excluded if they had symptomatic central nervous system metastases, had a history of noninfectious pneumonitis that required the use of glucocorticoids, had active autoimmune disease, or were receiving systemic immunosuppressive treatment. Because of an increased risk of pneumonitis,¹⁰ patients were also excluded if they had received more than 30 Gy of radiotherapy to the lung in the previous 6 months. Full eligibility criteria are listed in the trial protocol, available with the full text of this article at NEJM.org.

TRIAL DESIGN AND TREATMENT

In this double-blind trial, patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive either 200 mg of pembrolizumab or saline placebo, both administered intravenously every 3 weeks for up to 35 cycles. Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Web-response system (i.e., treatment assignments could be provided by following a series of prompts on a touch-tone phone or by following the same prompts in a Web-based portal). Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score, $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin), and smoking history (never vs. former or current).

All the patients received four cycles of the investigator's choice of intravenously administered cisplatin (75 mg per square meter of body-surface area) or carboplatin (area under the concentration–time curve, 5 mg per milliliter per minute) plus pemetrexed (500 mg per square meter), all administered intravenously every 3 weeks, followed by pemetrexed (500 mg per square meter) every 3 weeks. All the patients received premedication with folic acid, vitamin B₁₂, and glucocorticoids administered according to local guidelines for pemetrexed use.

Treatment was continued until radiographic progression, unacceptable toxic effects, investigator decision, or patient withdrawal of consent. If toxicity was clearly attributed to one agent, that drug alone could be discontinued. Patients in the placebo-combination group in whom disease progression was verified by blinded, independent

central radiologic review were eligible to cross over to receive pembrolizumab monotherapy. Additional details regarding treatment decisions, including the management of adverse events, are provided in the protocol.

ASSESSMENTS

PD-L1 expression was assessed during screening at a central laboratory by means of the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) in formalin-fixed tumor samples obtained by core-needle or excisional biopsy from tissue resected at the time that metastatic disease was diagnosed. Expression was categorized according to the tumor proportion score (i.e., the percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining).¹¹ Investigators, patients, and representatives of the sponsor were unaware of the patients' tumor proportion scores. Adverse events and laboratory abnormalities were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Tumor imaging was scheduled for weeks 6 and 12, then every 9 weeks through week 48 and every 12 weeks thereafter. Response was assessed according to RECIST, version 1.1.⁹ Patients were contacted every 12 weeks to assess survival during follow-up.

END POINTS

The two primary end points were overall survival (time from randomization to death from any cause) and progression-free survival (time from randomization to disease progression, as assessed by blinded, independent central radiologic review, or death from any cause, whichever occurred first). The secondary end points were the response rate (the percentage of patients with a confirmed complete or partial response), the duration of response (time from first documented complete or partial response to disease progression or death), and safety. Both the response rate and the duration of response were assessed by blinded, independent central radiologic review. Exploratory end points included the effect of PD-L1 expression on efficacy and patient-reported outcomes. The full list of end points and the statistical analysis plan are available in the protocol.

TRIAL OVERSIGHT

The trial was designed by a panel of academic advisors and employees of Merck (in Kenilworth, New Jersey), the trial sponsor. An external moni-

toring committee oversaw the trial and assessed efficacy and safety at prespecified interim analyses. The trial protocol and all amendments were approved by the appropriate ethics panel at each center. All the patients provided written informed consent before enrollment. Eli Lilly provided the pemetrexed but otherwise had no role in the trial.

All the authors attest that the trial was conducted in accordance with the protocol and all its amendments and with Good Clinical Practice standards. All the authors had access to the data and participated in the writing or reviewing and editing of the manuscript. The first draft of the manuscript was written by the first author with input from authors employed by the sponsor. Assistance in the preparation of the manuscript was provided by a medical writer employed by the sponsor. The investigators agreed to keep all aspects of the trial confidential. All the authors vouch for the accuracy and completeness of the data and analyses.

STATISTICAL ANALYSIS

Efficacy was assessed in the intention-to-treat population, which included all the patients who had undergone randomization. Safety was assessed in the as-treated population, which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy. The Kaplan–Meier method was used to estimate overall and progression-free survival. Data for patients who were alive or lost to follow-up were censored for overall survival at the time they were last known to be alive; data for patients who crossed over were not censored at the time of crossover. Data for patients who were alive and did not have disease progression or who were lost to follow-up were censored for the analysis of progression-free survival at the time of the last imaging assessment. The stratified log-rank test was used to assess between-group differences in overall and progression-free survival. Hazard ratios and associated 95% confidence intervals were calculated with the use of a stratified Cox proportional-hazards model and Efron's method for handling tied events to assess the magnitude of the treatment difference. Differences in response rate were assessed with the stratified method of Miettinen and Nurminen. The randomization stratification factors were applied to all stratified efficacy analyses.

The full statistical analysis plan specified the

performance of two interim analyses and a final analysis. The family-wise type I error rate was strictly controlled at a one-sided alpha level of 0.025 with the use of the graphical method of Maurer and Bretz (Fig. S1 in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). If a significant benefit with regard to one of the primary end points was found in the pembrolizumab-combination group, the corresponding alpha level would be rolled over for testing of the other primary end point. The Lan-DeMets O'Brien-Fleming spending function was used to control the type I error in the interim and final analyses.

We determined that the trial would have a power of 90% to show a hazard ratio for disease progression or death of 0.70 at a one-sided alpha level of 0.0095 (based on 468 events) and a hazard ratio of 0.70 for death at a one-sided alpha level of 0.0155 (based on 416 deaths) for the comparison between the pembrolizumab-combination group and the placebo-combination group. The planned enrollment was 570 patients.

The first interim analysis was to be performed after enrollment was complete and approximately 370 events of progression or death had occurred; it was estimated that approximately 242 deaths would have occurred at this time. As of November 8, 2017, there were 410 events of disease progression or death and 235 deaths. On the basis of the observed number of events, the multiplicity-adjusted, one-sided alpha levels at the first interim analysis were 0.00559 for progression-free survival and 0.00128 for overall survival. Results were reviewed by the external monitoring committee on January 10, 2018. The monitoring committee reported that the efficacy boundaries for overall survival and progression-free survival had been met. The trial is continuing in order to evaluate outcomes with additional follow-up. All data reported here are based on the first interim analysis.

RESULTS

PATIENTS AND TREATMENT

A total of 965 patients were screened for enrollment at 126 sites in 16 countries (Fig. S2 in the Supplementary Appendix). Between February 26, 2016, and March 6, 2017, a total of 616 patients from 118 sites who had met all the eligibility criteria were randomly assigned to the pembrolizumab-combination group (410 patients) or the placebo-

combination group (206 patients). The baseline demographic and disease characteristics were generally well balanced between the groups, although the percentage of men was higher in the pembrolizumab-combination group than in the placebo-combination group (62.0% vs. 52.9%, $P=0.04$) (Table 1). A PD-L1 tumor proportion score of 1% or greater was reported in 63.0% of the patients, carboplatin was the chosen platinum-based drug in 72.2% of the patients, and 88.1% of the patients were current or former smokers.

Of the 616 patients who were enrolled, 405 in the pembrolizumab-combination group and 202 in the placebo-combination group received at least one dose of the assigned combination therapy. With a median follow-up of 10.5 months (range, 0.2 to 20.4), the mean (\pm SD) duration of treatment was 7.4 ± 4.7 months in the pembrolizumab-combination group and 5.4 ± 4.3 months in the placebo-combination group. All four planned doses of cisplatin or carboplatin were received by 82.5% of the patients in the pembrolizumab-combination group and by 74.3% of those in the placebo-combination group; 76.5% and 66.8%, respectively, received five or more doses of pemetrexed. (Table S1 in the Supplementary Appendix shows the exposure to treatment in patients who received carboplatin and in those who received cisplatin.)

At the time of the data cutoff in the as-treated population, 137 of 405 patients (33.8%) in the pembrolizumab-combination group and 36 of 202 patients (17.8%) in the placebo-combination group were still receiving the assigned treatment (Fig. S2 in the Supplementary Appendix). In the intention-to-treat population, 125 of 410 patients (30.5%) in the pembrolizumab-combination group and 96 of 206 patients (46.6%) in the placebo-combination group had received at least one subsequent therapy either while continuing to participate in the trial or outside the trial (Table S2 in the Supplementary Appendix). In the placebo-combination group, 67 of 206 patients (32.5%) had crossed over during the trial to receive pembrolizumab monotherapy after disease progression. An additional 18 patients (8.7%) had received immunotherapy outside the trial, which resulted in an effective crossover rate of 41.3% in the intention-to-treat population and 50.0% in the 170 patients who had discontinued all trial drugs. The effective crossover rate in the intention-to-treat population was similar across the subgroups of PD-L1 tumor proportion score.

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Pembrolizumab Combination (N=410)	Placebo Combination (N=206)
Age		
Median (range) — yr	65.0 (34.0–84.0)	63.5 (34.0–84.0)
<65 yr — no. (%)	197 (48.0)	115 (55.8)
Male sex — no. (%)†	254 (62.0)	109 (52.9)
Region of enrollment — no. (%)		
Europe	243 (59.3)	131 (63.6)
North America	111 (27.1)	46 (22.3)
East Asia	4 (1.0)	6 (2.9)
Other region	52 (12.7)	23 (11.2)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	186 (45.4)	80 (38.8)
1	221 (53.9)	125 (60.7)
2	1 (0.2)	0
Smoking status — no. (%)		
Current or former	362 (88.3)	181 (87.9)
Never	48 (11.7)	25 (12.1)
Histologic features — no. (%)		
Adenocarcinoma	394 (96.1)	198 (96.1)
NSCLC not otherwise specified	10 (2.4)	4 (1.9)
Other§	6 (1.5)	4 (1.9)
Brain metastases — no. (%)		
	73 (17.8)	35 (17.0)
PD-L1 tumor proportion score — no. (%)¶		
<1%	127 (31.0)	63 (30.6)
≥1%	260 (63.4)	128 (62.1)
1–49%	128 (31.2)	58 (28.2)
≥50%	132 (32.2)	70 (34.0)
Could not be evaluated	23 (5.6)	15 (7.3)
Previous therapy for nonmetastatic disease		
Thoracic radiotherapy	28 (6.8)	20 (9.7)
Neoadjuvant therapy	5 (1.2)	6 (2.9)
Adjuvant therapy	25 (6.1)	14 (6.8)

* Patients in the pembrolizumab-combination group received pemetrexed, a platinum-based drug, and pembrolizumab; those in the placebo-combination group received pemetrexed, a platinum-based drug, and placebo. Percentages may not total 100 because of rounding.

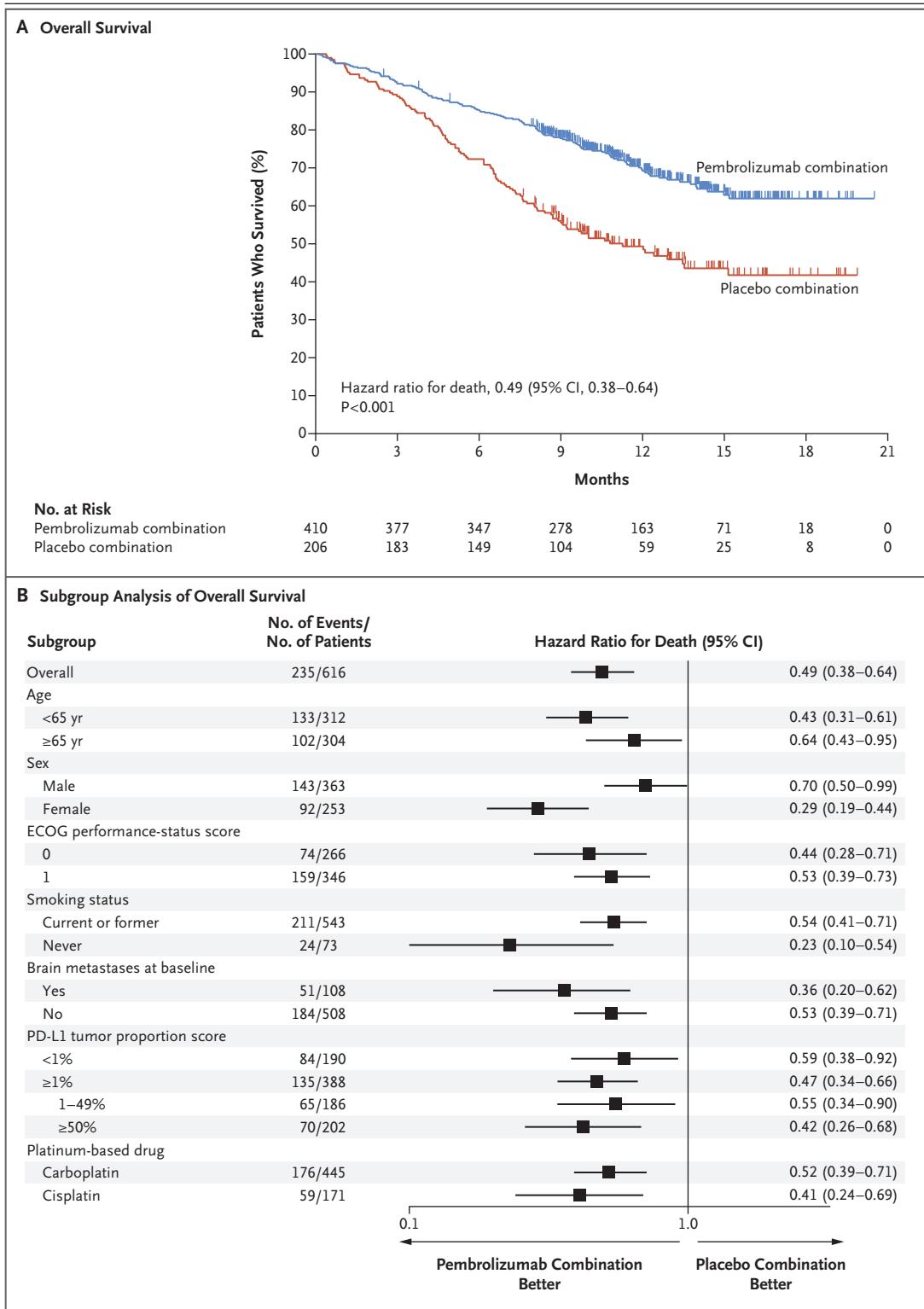
† There was a significant between-group difference in the proportion of men ($P=0.04$). There were no significant differences in any other baseline characteristics between groups at a two-sided alpha level of 0.05.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating greater disability.⁸ Data regarding the ECOG status were missing for 2 patients (0.5%) in the pembrolizumab-combination group and 1 patient (0.5%) in the placebo-combination group.

§ Other histologic features include large-cell carcinoma (5 patients in the pembrolizumab-combination group and 2 in the placebo-combination group), adenosquamous tumors (2 patients in the placebo-combination group), and other nonsquamous tumor (1 patient in the pembrolizumab-combination group).

¶ The programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor proportion score was defined as the percentage of tumor cells with membranous PD-L1 expression.

|| PD-L1 expression could not be evaluated because specimens had an inadequate number of tumor cells or no tumor cells. For stratification purposes, patients with PD-L1 expression that could not be evaluated were included in the subgroup with a tumor proportion score of less than 1%; these patients were excluded from analyses of efficacy according to the PD-L1 tumor proportion score.



OVERALL SURVIVAL

With 235 deaths in the intention-to-treat population, the estimated proportion of patients who were alive at 12 months was 69.2% (95% confi-

dence interval [CI], 64.1 to 73.8) in the pembrolizumab-combination group and 49.4% (95% CI, 42.1 to 56.2) in the placebo-combination group. The median overall survival was not reached in

Figure 1 (facing page). Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival (the first of the two primary end points) in the two trial groups (Panel A) and an analysis of overall survival in key subgroups (Panel B). Patients in the pembrolizumab-combination group received pemetrexed, a platinum-based drug, and pembrolizumab; those in the placebo-combination group received pemetrexed, a platinum-based drug, and placebo. Tick marks in Panel A indicate censoring of data at the last time the patient was known to be alive. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating increasing disability. PD-L1 denotes programmed death ligand 1.

the pembrolizumab-combination group and was 11.3 months (95% CI, 8.7 to 15.1) in the placebo-combination group (hazard ratio for death, 0.49; 95% CI, 0.38 to 0.64; $P < 0.001$) (Fig. 1A). The benefit of the pembrolizumab combination was observed in all subgroups that were analyzed (Fig. 1B), including those with a PD-L1 tumor proportion score of less than 1% (12-month overall survival rate, 61.7% vs. 52.2%; hazard ratio for death, 0.59; 95% CI, 0.38 to 0.92), a score of 1 to 49% (12-month overall survival rate, 71.5% vs. 50.9%; hazard ratio, 0.55; 95% CI, 0.34 to 0.90), and a score of 50% or greater (12-month overall survival rate, 73.0% vs. 48.1%; hazard ratio, 0.42; 95% CI, 0.26 to 0.68) (Fig. 2).

PROGRESSION-FREE SURVIVAL

With 410 events of progression or death, the median progression-free survival was 8.8 months (95% CI, 7.6 to 9.2) in the pembrolizumab-combination group and 4.9 months (95% CI, 4.7 to 5.5) in the placebo-combination group (hazard ratio for progression or death, 0.52; 95% CI, 0.43 to 0.64; $P < 0.001$) (Fig. 3A). The estimated proportion of patients who were alive and progression-free at 12 months was 34.1% (95% CI, 28.8 to 39.5) in the pembrolizumab-combination group and 17.3% (95% CI, 12.0 to 23.5) in the placebo-combination group. The results were similar when progression was assessed according to investigator review (Fig. S3 in the Supplementary Appendix). The hazard ratio for progression-free survival was less than 1.00 across all subgroups that were analyzed (Fig. 3B) and across all subgroups of PD-L1 tumor proportion score (Fig. 4), although the upper boundaries of the 95% confidence intervals crossed 1.00 for patients who were 65 years or

older (median, 9.0 months vs. 6.7 months; hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.55 to 1.02) and those with a PD-L1 tumor proportion score of less than 1% (median, 6.1 months vs. 5.1 months; hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.53 to 1.05).

TUMOR RESPONSE

The response rate as assessed by blinded, independent central radiologic review was 47.6% (95% CI, 42.6 to 52.5) in the pembrolizumab-combination group and 18.9% (95% CI, 13.8 to 25.0) in the placebo-combination group ($P < 0.001$). The results were similar when the response was assessed by investigator review (Table S3 in the Supplementary Appendix). The disease control rate (the proportion of patients with a confirmed complete or partial response or stable disease) was 84.6% in the pembrolizumab-combination group and 70.4% in the placebo-combination group. The change from baseline in the sum of the longest diameters of target lesions is shown in Figure S4 in the Supplementary Appendix.

The median duration of response was 11.2 months (range, 1.1+ to 18.0+) in the pembrolizumab-combination group and 7.8 months (range, 2.1+ to 16.4+) in the placebo-combination group. (Plus signs in the ranges indicate that there was no progressive disease at the time of the last disease assessment.) The response rate was higher in the pembrolizumab-combination group than in the placebo-combination group across all categories of PD-L1 tumor proportion score, with the greatest between-group difference in patients with a tumor proportion score of 50% or greater (61.4% vs. 22.9%) (Fig. S5 in the Supplementary Appendix).

ADVERSE EVENTS

Adverse events of any cause and regardless of attribution to treatment by the investigator occurred in 99.8% of the patients in the pembrolizumab-combination group and in 99.0% of those in the placebo-combination group (Table 2). These events were of grade 3 or higher in 67.2% and 65.8% of the patients, respectively. Discontinuation of all trial drugs because of adverse events occurred in 13.8% of the patients in the pembrolizumab-combination group and in 7.9% of those in the placebo-combination group; discontinuation rates of pembrolizumab and placebo were 20.2% and 10.4%, respectively (Table 2). The rates of adverse events were similar in patients who received carboplatin and cisplatin (Tables S4 and S5 in the Supplementary Appendix). Adverse events led to

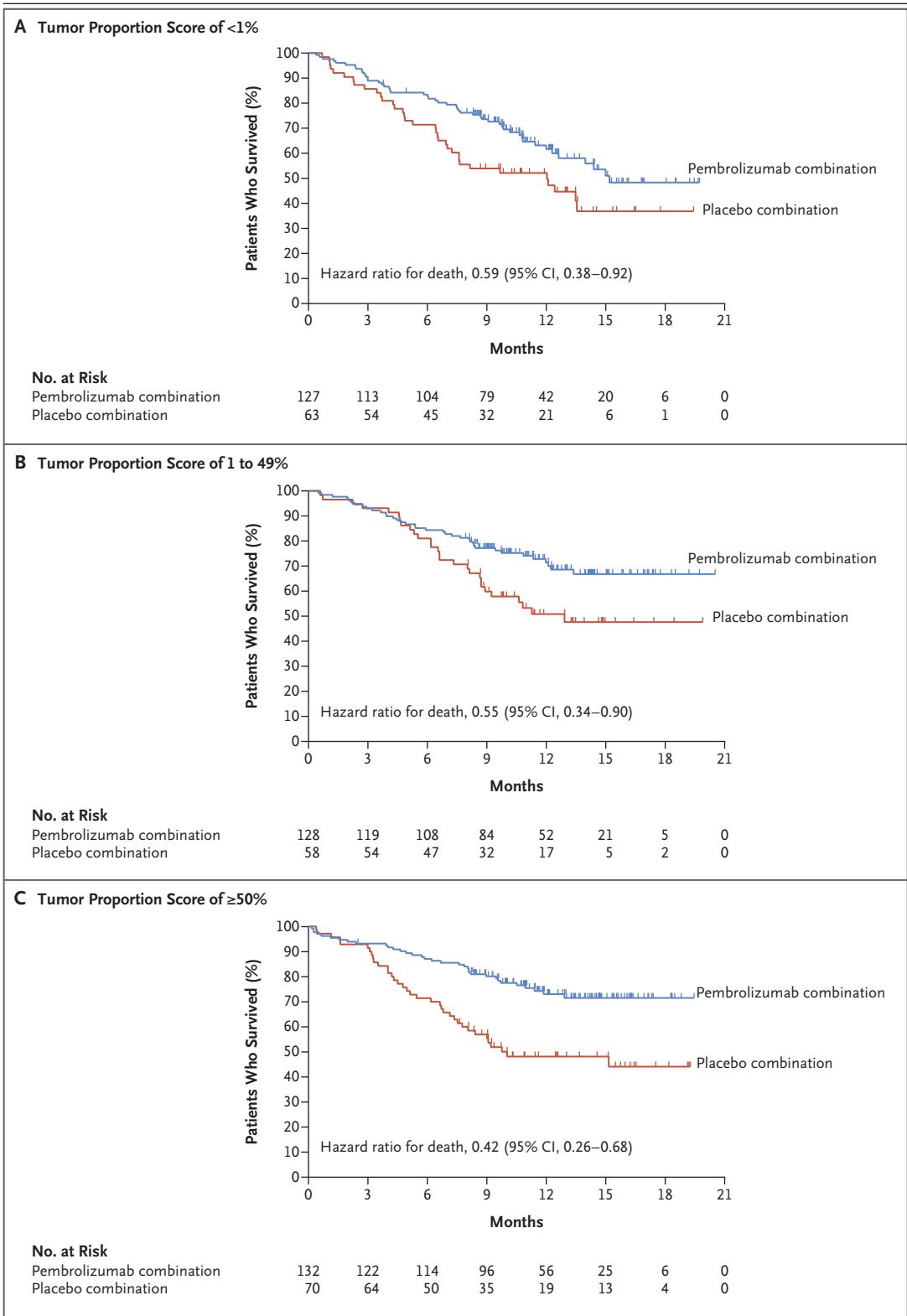


Figure 2 (facing page). Overall Survival, According to PD-L1 Tumor Proportion Score.

Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival in patients with a tumor proportion score of less than 1% (Panel A), a score of 1 to 49% (Panel B), or a score of 50% or greater (Panel C). The greatest relative benefit was observed in the subgroup with a PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater, a finding that was consistent with the results of previous studies. Tick marks indicate censoring of data at the last time the patient was known to be alive.

death in 27 of 405 patients (6.7%) in the pembrolizumab-combination group and in 12 of 202 patients (5.9%) in the placebo-combination group.

In the two groups, the most common adverse events were nausea, anemia, and fatigue (Table 2; exposure-adjusted rates are provided in Table S6 in the Supplementary Appendix). The only adverse events that were reported in at least 10% of the patients that were more frequent in the pembrolizumab-combination group were diarrhea and rash (Fig. S6A in the Supplementary Appendix). Adverse events of grade 3 or higher that were reported in at least 10% of the patients in the pembrolizumab-combination group or the placebo-combination group were anemia (16.3% and 15.3%) and neutropenia (15.8% and 11.9%) (Table 2). The only adverse event of grade 3 or higher that was more frequent in the pembrolizumab-combination group was febrile neutropenia (Fig. S6B in the Supplementary Appendix). Acute kidney injury occurred more frequently in the pembrolizumab-combination group than in the placebo-combination group (5.2% vs. 0.5%). In the pembrolizumab-combination group, acute kidney injury was of grade 3 or higher in 8 patients (2.0%) and led to the discontinuation of all trial therapy in 8 patients (2.0%); at the time of this analysis, acute kidney injury of grade 3 or lower had resolved or was resolving in 9 of 19 patients.

Immune-mediated adverse events, which were defined on the basis of a list of terms specified by the sponsor and were included in the analysis regardless of whether they were attributed to treatment by the investigator, occurred in 92 of 405 patients (22.7%) in the pembrolizumab-combination group and in 24 of 202 patients (11.9%)

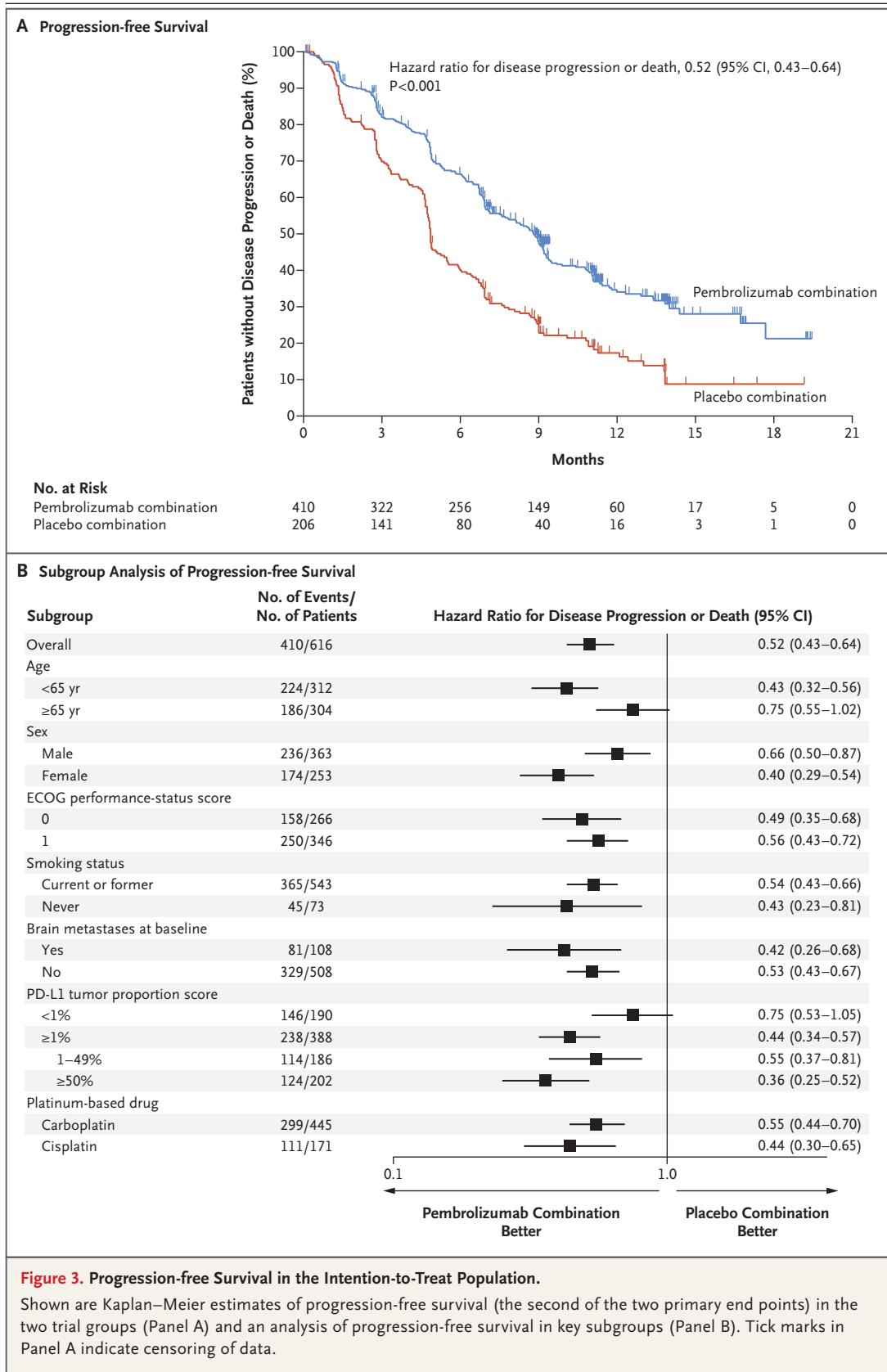
in the placebo-combination group (Table 3). These events were of grade 3 or higher in 36 of 405 patients (8.9%) and 9 of 202 patients (4.5%), respectively. Three immune-mediated adverse events (all pneumonitis) led to death in the pembrolizumab-combination group.

DISCUSSION

In this phase 3 trial, we found that adding pembrolizumab to standard chemotherapy with pemetrexed and a platinum-based drug resulted in a risk of the two primary end points that was approximately 50% lower than the risks with standard chemotherapy alone in patients with untreated, metastatic nonsquamous NSCLC without sensitizing *EGFR* or *ALK* mutations. Together with the results from KEYNOTE-024,^{12,13} the data from KEYNOTE-189 suggest that introducing immunotherapy as a first-line therapy may have a favorable long-term effect on outcomes.

The survival benefit associated with the pembrolizumab combination was observed in all subgroups of PD-L1 tumor proportion scores, including patients with a score of less than 1%, a population for which single-agent PD-1 and PD-L1 inhibition have a small chance of benefit.^{12,14-19} The greatest relative benefit was observed in the subgroup with a PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater, a finding that was consistent with the results of previous studies of PD-1 pathway inhibition in advanced NSCLC.^{14,15,20,21} An important question for further study is whether the addition of pembrolizumab to pemetrexed and a platinum-based drug has greater efficacy than pembrolizumab monotherapy in these patients. Without direct comparisons, physicians and patients will need to have an individualized discussion of benefit.²²

Although the outcomes in the placebo-combination group appeared to be poorer than those in patients who had received pemetrexed and a platinum-based drug in some historical studies,²³⁻²⁵ the rates of disease control and progression-free survival were consistent with those in many landmark studies.^{12,26-29} The median overall survival in our trial may change with longer follow-up because there was substantial censoring of the Kaplan–Meier curves around the time that the medians



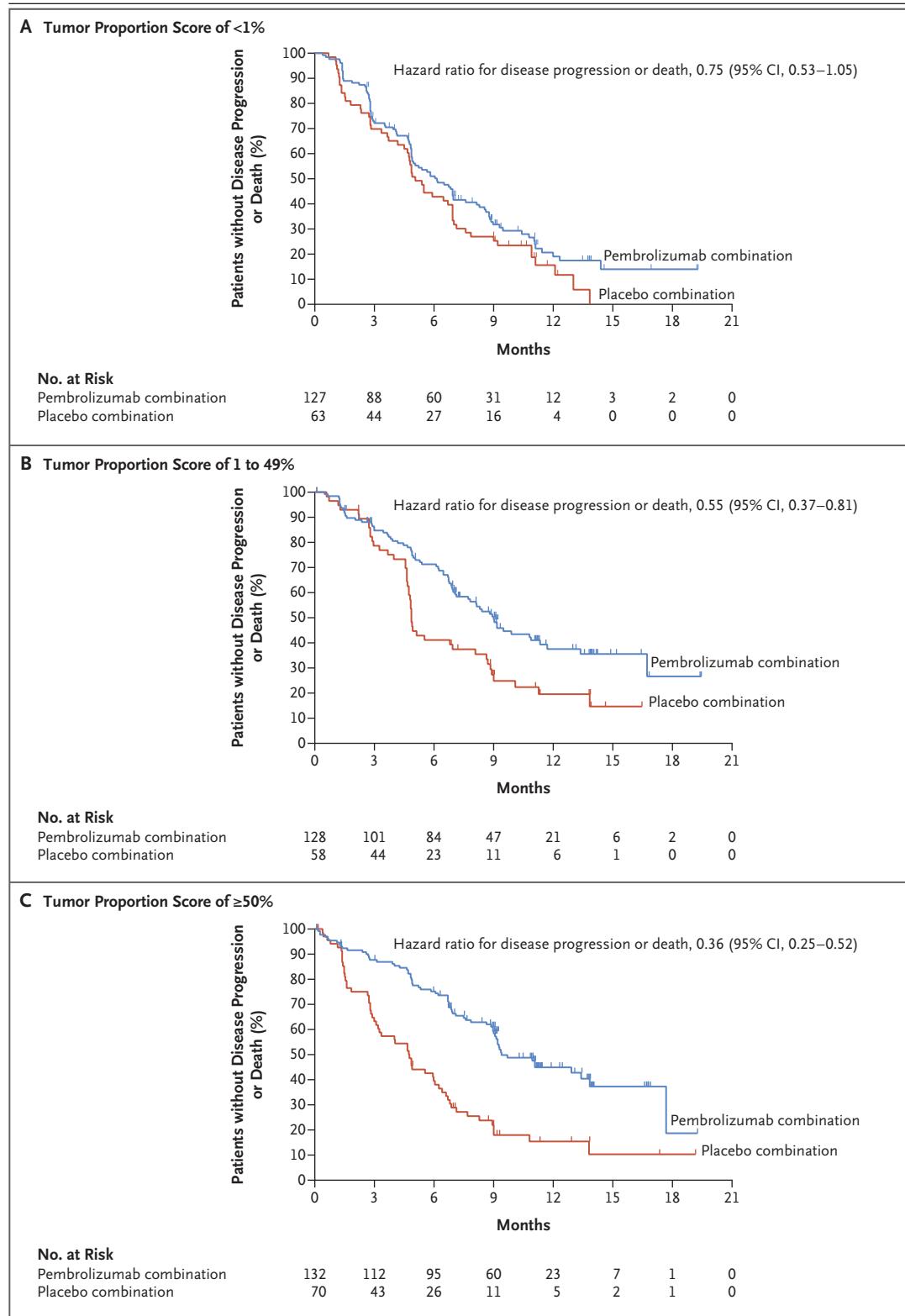


Figure 4. Progression-free Survival, According to PD-L1 Tumor Proportion Score.

Shown are Kaplan–Meier estimates of progression-free survival in patients with a tumor proportion score of less than 1% (Panel A), a score of 1 to 49% (Panel B), or a score of 50% or greater (Panel C). Tick marks indicate censoring of data.

Table 2. Adverse Events of Any Cause in the As-Treated Population.*

Event	Pembrolizumab Combination (N=405)		Placebo Combination (N=202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	404 (99.8)	272 (67.2)	200 (99.0)	133 (65.8)
Event leading to discontinuation of all treatment†	56 (13.8)	48 (11.9)	16 (7.9)	14 (6.9)
Event leading to discontinuation of any treatment component‡	112 (27.7)	81 (20.0)	30 (14.9)	22 (10.9)
Discontinuation of pembrolizumab or placebo	82 (20.2)	64 (15.8)	21 (10.4)	17 (8.4)
Discontinuation of pemetrexed	93 (23.0)	69 (17.0)	23 (11.4)	17 (8.4)
Discontinuation of platinum-based drug	31 (7.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	10 (5.0)
Event leading to death§	27 (6.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	12 (5.9)
Event occurring in ≥15% of patients in either group¶				
Nausea	225 (55.6)	14 (3.5)	105 (52.0)	7 (3.5)
Anemia	187 (46.2)	66 (16.3)	94 (46.5)	31 (15.3)
Fatigue	165 (40.7)	23 (5.7)	77 (38.1)	5 (2.5)
Constipation	141 (34.8)	4 (1.0)	64 (31.7)	1 (0.5)
Diarrhea	125 (30.9)	21 (5.2)	43 (21.3)	6 (3.0)
Decreased appetite	114 (28.1)	6 (1.5)	61 (30.2)	1 (0.5)
Neutropenia	110 (27.2)	64 (15.8)	49 (24.3)	24 (11.9)
Vomiting	98 (24.2)	15 (3.7)	47 (23.3)	6 (3.0)
Cough	87 (21.5)	0	57 (28.2)	0
Dyspnea	86 (21.2)	15 (3.7)	52 (25.7)	11 (5.4)
Asthenia	83 (20.5)	25 (6.2)	49 (24.3)	7 (3.5)
Rash	82 (20.2)	7 (1.7)	23 (11.4)	3 (1.5)
Pyrexia	79 (19.5)	1 (0.2)	30 (14.9)	0
Peripheral edema	78 (19.3)	1 (0.2)	26 (12.9)	0
Thrombocytopenia	73 (18.0)	32 (7.9)	29 (14.4)	14 (6.9)
Increased lacrimation	69 (17.0)	0	22 (10.9)	0

* Listed are all adverse events that occurred during the trial period or within 30 days thereafter (within 90 days for serious events), regardless of attribution to any trial treatment by the investigator. Adverse events that occurred during crossover from the placebo-combination group to pembrolizumab monotherapy are excluded. The as-treated population included all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy.

† This category includes patients who discontinued pemetrexed, a platinum-based drug, and pembrolizumab or placebo because of an adverse event at any time and patients who discontinued pemetrexed and pembrolizumab or placebo for an adverse event after completing four cycles of a platinum-based drug.

‡ Patients could have discontinued one, two, or all agents for a given adverse event.

§ The adverse events leading to death in the pembrolizumab-combination group were pneumonitis in 3 patients; intestinal ischemia in 2 patients; and acute kidney injury, acute kidney injury plus neutropenic sepsis, cardiac arrest, cardiac arrest plus respiratory failure, cardiac failure, cardiopulmonary failure, cerebral infarction, chronic obstructive pulmonary disease, encephalopathy, hemoptysis, ischemic stroke, lung infection, mesenteric-artery embolism, myocardial infarction, neutropenic sepsis, peritonitis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, pneumonia, and septic shock in 1 patient each; 3 of the deaths in this group had an unspecified cause. The adverse events leading to death in the placebo-combination group were cerebral hemorrhage, disseminated intravascular coagulation, hemoptysis, intracranial hemorrhage, hypokalemia plus supraventricular tachycardia, multiple organ dysfunction syndrome, pneumonia, pneumonia plus respiratory failure, renal failure, respiratory failure, and septic shock in 1 patient each; 1 of the deaths in this group had an unspecified cause.

¶ The events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-combination group.

Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.*

Event	Pembrolizumab Combination (N = 405)		Placebo Combination (N = 202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any	92 (22.7)	36 (8.9)	24 (11.9)	9 (4.5)
Hypothyroidism	27 (6.7)	2 (0.5)	5 (2.5)	0
Pneumonitis	18 (4.4)	11 (2.7)	5 (2.5)	4 (2.0)
Hyperthyroidism	16 (4.0)	0	6 (3.0)	0
Infusion reaction	10 (2.5)	1 (0.2)	2 (1.0)	0
Colitis	9 (2.2)	3 (0.7)	0	0
Severe skin reaction	8 (2.0)	8 (2.0)	5 (2.5)	4 (2.0)
Nephritis	7 (1.7)	6 (1.5)	0	0
Hepatitis	5 (1.2)	4 (1.0)	0	0
Hypophysitis	3 (0.7)	0	0	0
Pancreatitis	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
Myositis	1 (0.2)	0	0	0
Thyroiditis	1 (0.2)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

* The events of interest are those with an immune-related cause and are considered regardless of attribution to a trial drug by the investigator. The events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-combination group. In addition to the specific preferred terms that are listed, related terms were also included. The as-treated population included all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy.

were reached in this analysis. As expected in the era of immunotherapy, the survival curves in the two groups seemed to be reaching a plateau at the time of this analysis.

The addition of pembrolizumab did not appear to increase the frequency of adverse events that are commonly associated with chemotherapy regimens involving pemetrexed and a platinum-based drug. Similarly, the incidence of most immune-mediated adverse events was not higher with pembrolizumab-combination therapy than that previously observed with pembrolizumab monotherapy.^{12,14,20} The exception may be nephritis and acute kidney injury, both of which are also associated with pemetrexed³⁰ and platinum-based drugs³¹ and occurred with a greater frequency in this trial than in earlier trials of pembrolizumab monotherapy.^{12,14,20} The frequency of deaths attributed to pneumonitis in this trial was consistent with the frequency previously observed with pembrolizumab monotherapy in advanced NSCLC.^{12,14,20}

In conclusion, in patients with metastatic non-squamous NSCLC without sensitizing *EGFR* or *ALK* mutations, the addition of pembrolizumab to induction therapy with pemetrexed and a platinum-based drug and to pemetrexed maintenance therapy resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival and a higher response rate than the addition of placebo at a cost of a low incidence of renal dysfunction at the first interim analysis. The survival benefit for pembrolizumab-combination therapy was observed across all categories of PD-L1 expression.

Supported by Merck.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank the patients and their families and caregivers for participating in this trial; all the investigators and site personnel; Eli Lilly for providing pemetrexed; and the following Merck employees: Yue Shentu for assistance with the statistical analyses, Roger Dansey and Gregory M. Lubiniecki for critical review of an earlier version of the manuscript, and Melanie A. Leiby for medical writing and editorial assistance.

APPENDIX

The authors' full names and academic degrees are as follows: Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., Emilio Esteban, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Flávia De Angelis, M.D., Manuel Domine, M.D., Ph.D., Philip Clingan, M.B., B.S., Maximilian J. Hochmair, Ph.D., Steven F. Powell, M.D., Susanna Y.-S. Cheng, M.D., Helge G. Bischoff, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Francesco Grossi, M.D., Ross R. Jennens, M.B., B.S., Martin Reck, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Edward B. Garon, M.D., Michael Boyer, M.B., B.S., Ph.D., Belén Rubio-Viqueira, M.D., Silvia Novello, M.D., Ph.D., Takayasu Kurata, M.D., Ph.D., Jhanelle E. Gray, M.D., John Vida, M.D., Ziwen Wei, Ph.D., Jing Yang, Ph.D., Harry Raftopoulos, M.D., M. Catherine Pietanza, M.D., and Marina C. Garassino, M.D.

From NYU Perlmutter Cancer Center, New York (L.G.); Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria (D.R.-A.), Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (E.E.), Vall d'Hebron University, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona (E.F.), and Fundación Jiménez Díaz (M.D.) and Hospital Universitario Quirón Madrid (B.R.-V.), Madrid — all in Spain; Karmanos Cancer Institute, Detroit (S.G.); Integrated Health and Social Services Centres, Montérégie Centre, Greenfield Park, QC (F.D.A.), and Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto (S.Y.-S.C.) — both in Canada; Southern Medical Day Care Centre, Wollongong, NSW (P.C.), Epworth Healthcare, Richmond, VIC (R.R.J.), Westmead Hospital and University of Sydney, Sydney (R.H.), and Chris O'Brien Lifehouse, Camperdown, NSW (M.B.) — all in Australia; Otto Wagner Hospital, Vienna (M.J.H.); Sanford Health, Sioux Falls, SD (S.F.P.); Thoraxklinik, Heidelberg (H.G.B.), and Lungen-Clinic, Airway Research Center North, German Center for Lung Research, Grosshansdorf (M.R.) — both in Germany; Davidoff Cancer Center, Tel Aviv University, Petah Tikva, Israel (N.P.); Ospedale Policlinico San Martino, Genoa (F.G.), University of Turin, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi, Orbassano (S.N.), and Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan (M.C.G.) — all in Italy; David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles (E.B.G.); Kansai Medical University Hospital, Osaka, Japan (T.K.); Moffitt Cancer Center, Tampa, FL (J.E.G.); and Merck, Kenilworth, NJ (J.V., Z.W., J.Y., H.R., M.C.P.).

REFERENCES

- Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of recently published studies. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175679.
- Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, et al. Historical evolution of second-line therapy in non-small cell lung cancer. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:4.
- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Bardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15-25.
- Wang Z, Till B, Gao Q. Chemotherapeutic agent-mediated elimination of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology* 2017;6(7):e1331807.
- Roselli M, Cereda V, di Bari MG, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *Oncoimmunology* 2013; 2(10):e27025.
- Lesterhuis WJ, Punt CJ, Hato SV, et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest* 2011;121:3100-8.
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497-508.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Ahn MJ, Gandhi L, Hamid O, et al. Risk of pneumonitis in patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2015;26:Suppl 9:459P.
- Roach C, Zhang N, Corigliano E, et al. Development of a companion diagnostic PD-L1 immunohistochemistry assay for pembrolizumab therapy in non-small-cell lung cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24:392-7.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375: 1823-33.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$ enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 2017;35:Suppl: 9000. abstract.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-28.
- Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, et al. Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMPower150). *Ann Oncol* 2017;28:Suppl 11:LBA1.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-26.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
- Peters S, Gettinger S, Johnson ML, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017;35:2781-9.
- Cutica I, Vie GM, Pravettoni G. Personalised medicine: the cognitive side of patients. *Eur J Intern Med* 2014;25:685-8.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, 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.
- Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, 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;31:2895-902.
- Scagliotti GV, Gridelli C, de Marinis

- F, et al. Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: a cross-trial comparison of two phase III trials. *Lung Cancer* 2014;85:408-14.
26. Tomasini P, Barlesi F, Mascoux C, Greillier L. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8:198-208.
27. Perol M, Audigier-Valette C, Molinier O, et al. IFCT-GFPC-1101 trial: A multicenter phase III assessing a maintenance strategy determined by response to induction chemotherapy compared to continuation maintenance with pemetrexed in patients (pts) with advanced non-squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2017;35:15 Suppl:9003.
28. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, 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;10:134-42.
29. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, 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;13:247-55.
30. Zattera T, Londrino F, Trezzi M, et al. Pemetrexed-induced acute kidney failure following irreversible renal damage: two case reports and literature review. *J Nephropathol* 2017;6:43-8.
31. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:889-901.

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.



Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Marina C Garassino, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Giovanna Speranza, Manuel Domine, Maximilian J Hochmair, Steven Powell, Susanna Yee-Shan Cheng, Helge G Bischoff, Nir Peled, Martin Reck, Rina Hui, Edward B Garon, Michael Boyer, Ziwen Wei, Thomas Burke, M Catherine Pietanza, Delvys Rodríguez-Abreu

Summary

Background Pembrolizumab plus pemetrexed–platinum led to superior overall survival and progression-free survival, and a higher proportion of patients with a confirmed complete or partial response over placebo plus pemetrexed–platinum in the KEYNOTE-189 study. We aimed to evaluate prespecified exploratory patient-reported outcomes (PROs) in patients in KEYNOTE-189.

Methods In the multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 KEYNOTE-189 study done at 126 cancer centres in 16 countries, eligible patients aged 18 years or older with histologically or cytologically confirmed metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* or *ALK* alterations, measurable disease as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1), and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 were enrolled. Patients were randomly assigned (2:1) to receive intravenous pembrolizumab (200 mg) or saline placebo every 3 weeks for up to 2 years (35 cycles); all patients received four cycles of intravenous pemetrexed (500 mg/m²) with carboplatin (5 mg/mL per min) or cisplatin (75 mg/m²; investigator's choice) every 3 weeks for four cycles, followed by pemetrexed maintenance therapy every 3 weeks. Permuted block randomisation (block size six) was done with an interactive voice-response system and stratified by PD-L1 expression, choice of platinum, and smoking status. Patients, investigators, and other study personnel were unaware of treatment assignment. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) and Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) were administered at cycles 1–5, every three cycles thereafter during year 1, and every four cycles during years 2–3. The primary endpoints (overall survival and progression-free survival) have been published previously. Key PRO endpoints were change from baseline to week 12 (during chemotherapy) and week 21 (following chemotherapy) in QLQ-C30 global health status/quality of life (GHS/QOL) score, and time to deterioration in cough, chest pain, or dyspnoea. PROs were analysed in all randomly assigned patients who received at least one dose of study medication and who completed at least one PRO assessment, and the results are provided with two-sided, nominal p values. This ongoing study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02578680.

Findings Between Feb 26, 2016, and March 6, 2017, 616 patients were enrolled; median follow-up was 10·5 months (range 0·2–20·4) as of data cutoff on Nov 8, 2017. 402 (99%) of 405 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group and 200 (99%) of 202 patients in the placebo plus pemetrexed–platinum-treated group completed at least one PRO assessment. At baseline, 359 (89%) of 402 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group and 180 (90%) of 200 in the placebo plus pemetrexed–platinum group were compliant with QLQ-C30; at week 12, 319 (90%) of 354 and 149 (89%) of 167 patients were compliant, respectively; and at week 21, 249 (76%) of 326 and 91 (64%) of 143 patients were compliant, respectively. From baseline to week 12, GHS/QOL scores were maintained with both pembrolizumab plus pemetrexed–platinum (least-squares mean change: 1·0 point [95% CI –1·3 to 3·2] increase) and placebo plus pemetrexed–platinum (–2·6 points [–5·8 to 0·5] decrease; between-group difference: 3·6 points [–0·1 to 7·2]; p=0·053). From baseline to week 21, GHS/QOL scores were better maintained with pembrolizumab plus pemetrexed–platinum (least-squares mean change: 1·3 points [95% CI –1·2 to 3·6] increase) than with placebo plus pemetrexed–platinum (–4·0 points [–7·7 to –0·3] decrease; between-group difference: 5·3 points [1·1 to 9·5]; p=0·014). Median time to deterioration in cough, chest pain, or dyspnoea was not reached (95% CI 10·2 months to not reached) with pembrolizumab plus pemetrexed–platinum, and was 7·0 months (4·8 months to not reached) with placebo plus pemetrexed–platinum (hazard ratio 0·81 [95% CI 0·60–1·09], p=0·16).

Lancet Oncol 2020

Published Online
February 6, 2020
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30801-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30801-0)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30076-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30076-0)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy (M C Garassino MD); Department of Medical Oncology 1, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA (S Gadgeel MBBS); Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain (E Esteban MD); Vall d'Hebron University, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain (E Felip PhD); Centre Intégré de Cancérologie de la Montérégie, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, QC, Canada (G Speranza MD); Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, Spain (M Domine PhD); Department of Respiratory and Critical Care Medicine and Ludwig Boltzmann Institute for COPD and Respiratory Epidemiology, Vienna, Austria (M J Hochmair PhD); Sanford Health, Sioux Falls, SD, USA (S Powell MD); Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada (S Y-S Cheng MD); Thoraxklinik, Heidelberg, Germany (H G Bischoff MD); Clalit Health Services, Soroka Medical Center, Beer-Sheeva, Israel (Prof N Peled MD); LungenClinic, Airway Research Center North, German Center for Lung Research, Grosshansdorf, Germany (M Reck MD); Westmead

Hospital and University of Sydney, Sydney, NSW, Australia (R Hui PhD); David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA (E B Garon MD); Chris O'Brien Lifehouse, Camperdown, NSW, Australia (M Boyer MD); Merck & Co, Kenilworth, NJ, USA (Z Wei PhD, T Burke PhD, M C Pietanza MD); and Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain (D Rodríguez-Abreu MD)

Correspondence to: Dr Marina C Garassino, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, 20133 Milan, Italy marina.garassino@istitutotumori.mi.it

Interpretation The addition of pembrolizumab to standard chemotherapy maintained GHS/QOL, with improved GHS/QOL scores at week 21 in the pembrolizumab plus chemotherapy group compared with the placebo plus chemotherapy group. These data further support use of pembrolizumab plus pemetrexed–platinum as first-line therapy for patients with metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer.

Funding Merck Sharp & Dohme.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Patients with metastatic non-small-cell lung cancer have a substantial burden of illness from disease-associated symptoms, including fatigue, loss of appetite, pain, dyspnoea, and cough.^{1,2} Effective treatments for non-small-cell lung cancer might potentially improve health-related quality of life (HRQOL) by reducing such symptoms. In addition to extending overall survival (hazard ratio [HR] 0·60, 95% CI 0·41–0·89; $p=0\cdot005$) and progression-free survival (HR 0·50, 95% CI 0·37–0·68; $p<0\cdot001$),³ monotherapy with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab provided clinically meaningful improvements in HRQOL over platinum-based chemotherapy in patients with previously untreated metastatic non-small-cell lung cancer with a PD-L1 tumour proportion score of 50% or more and no sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations in the phase 3 KEYNOTE-024 study.⁴ Global health status/quality of life (GHS/QOL) scores and time to deterioration in chest symptoms were improved in

patients who received pembrolizumab compared with those who received chemotherapy.⁴

Pembrolizumab has also been evaluated in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy in the phase 3 KEYNOTE-189 study, which demonstrated superior efficacy outcomes with pembrolizumab plus pemetrexed–platinum versus placebo plus pemetrexed–platinum in patients with previously untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations, regardless of tumour PD-L1 expression.⁵ After median follow-up of 10·5 months, overall survival (HR 0·49, 95% CI 0·38–0·64; $p<0\cdot001$) and progression-free survival (HR 0·52, 95% CI 0·43–0·64; $p<0\cdot001$) were longer, and the proportion of patients with an objective response was significantly higher (47·6% vs 18·9%; $p<0\cdot001$) in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group than in the placebo plus pemetrexed–platinum group.⁶ The incidence and severity of adverse events were generally similar between treatment groups.⁵

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed for research articles published from database inception to Oct 24, 2018, using the keywords “MK-3475 OR pembrolizumab AND quality of life”, and no language restriction was applied. Abstracts from the following conferences were also searched using the same keywords, and the additional term “non-small-cell lung cancer”: 2017 World Conference on Lung Cancer, 2017 European Society for Medical Oncology, 2018 European Lung Cancer Congress, and 2018 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. On the basis of the findings of this search, pembrolizumab monotherapy has shown favourable patient-reported outcomes compared with platinum-based chemotherapy as a first-line treatment for patients with metastatic non-small-cell lung cancer with a PD-L1 tumour proportion score of 50% or more. However, the patient health-related quality-of-life effects of pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy have not previously been evaluated in patients with metastatic non-small-cell lung cancer.

Added value of this study

We analysed the prespecified exploratory patient-reported outcomes in KEYNOTE-189, an international, multicentre,

double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. In patients with non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations, health-related quality of life was maintained or better with pembrolizumab plus pemetrexed–platinum chemotherapy over placebo plus chemotherapy, and median time to deterioration in lung cancer symptoms was not reached in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group and 7·0 months in the placebo plus pemetrexed–platinum group (hazard ratio 0·81 [95% CI 0·60–1·09], $p=0\cdot16$).

Implications of all the available evidence

These health-related quality-of-life findings complement those showing superior efficacy demonstrated with pembrolizumab plus chemotherapy over placebo plus chemotherapy in the KEYNOTE-189 study, and further support use of pembrolizumab plus pemetrexed–platinum as a first-line therapy for patients with metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations.

Patient-reported outcomes (PROs) were evaluated as a prespecified exploratory objective in KEYNOTE-189 to determine whether pembrolizumab plus pemetrexed–platinum could improve HRQOL and delay time to deterioration in lung cancer symptoms compared with pemetrexed–platinum alone. We report results from these PRO analyses.

Methods

Study design and participants

KEYNOTE-189, a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study, was done at 126 cancer centres in 16 countries. Detailed methods and primary results for KEYNOTE-189 have been reported elsewhere.⁵ Briefly, eligible patients had histologically or cytologically confirmed stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer without activating *EGFR* mutations or *ALK* translocations, were aged 18 years or older, had received no previous systemic therapy for metastatic disease, had measurable disease as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST; version 1.1) by investigator review, had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, and provided a tumour sample for PD-L1 status determination. Patients who had received adjuvant or neoadjuvant therapy were eligible if the adjuvant or neoadjuvant therapy was completed at least 12 months before development of metastatic disease. Patients were required to have adequate organ function. Patients were excluded if they had current pneumonitis or a history of non-infectious pneumonitis that required systemic steroid therapy. Patients with asymptomatic untreated brain metastases measuring up to 1.5 cm that did not require steroid treatment were eligible, as were patients with previously treated brain metastases if they were clinically stable for at least 2 weeks and had not received steroids within 3 days before the first dose of study treatment.

The study protocol (and all its amendments) was approved by an independent institutional review board or ethics committee at each study site, and the trial was done in compliance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. All patients provided written, informed consent before enrolment.

Randomisation and masking

Permuted block randomisation with a block size of six was implemented centrally using an interactive voice response system. The allocation sequence was generated and managed by Clinical Schedule Generation System (Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck & Co, Kenilworth, NJ, USA). Patients were randomly assigned (2:1) to either the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group or the placebo plus pemetrexed–platinum group. Patients, investigators, and other study personnel who were involved in treating or clinically evaluating patients were unaware of the treatment assigned. All patients received open-label pemetrexed plus investigator's

choice of cisplatin or carboplatin (determined before randomisation). Randomisation was stratified by PD-L1 expression (tumour proportion score $\geq 1\%$ vs $< 1\%$), choice of platinum chemotherapy (cisplatin vs carboplatin), and smoking status (never vs former or current).

Procedures

Patients received intravenous pembrolizumab 200 mg every 3 weeks or saline placebo every 3 weeks for up to 2 years (35 cycles). All patients received four cycles of pemetrexed 500 mg/m² plus investigator's choice of cisplatin 75 mg/m² or carboplatin area under the concentration–time curve 5 mg/mL per min followed by pemetrexed 500 mg/m² maintenance therapy every 3 weeks. Study treatment was continued until disease progression, unacceptable toxicity, illness precluding further treatment, investigator decision, or withdrawal of consent. Pembrolizumab dose reductions were not permitted. Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted for patients in the placebo plus pemetrexed–platinum group who had disease progression verified by blinded, independent central radiological review and met safety criteria.

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30),⁷ Lung Cancer 13 (QLQ-LC13),⁸ and EuroQoL 5D (EQ-5D) were administered by trained site personnel and electronically completed by patients at cycles 1–5; every three cycles through the remainder of year 1; every four cycles during years 2 and 3, until disease progression while on study treatment; and at treatment discontinuation and the 30-day safety follow-up visit. Patients completed the PRO instruments before administration of study treatment, adverse event assessment, and disease status notification. The QLQ-C30 was administered before the QLQ-LC13.

Outcomes

The primary endpoints of the KEYNOTE-189 study, which have been published previously,⁵ were overall survival and progression-free survival as per RECIST (version 1.1) assessed by blinded, independent central radiological review, and secondary endpoints included the proportion of patients with an objective response per RECIST (version 1.1) by blinded, independent central radiological review and safety. PROs were evaluated as prespecified exploratory endpoints. Key PRO endpoints were mean change from baseline to weeks 12 and 21 in the QLQ-C30 GHS/QOL scale, and time to deterioration (defined as the time to first onset of a ≥ 10 -point increase from baseline score, confirmed by a second consecutive increase of ≥ 10 points from baseline) in the composite endpoint of cough (QLQ-LC13, question 1), chest pain (QLQ-LC13, question 10), or dyspnoea (QLQ-C30, question 8). Supportive PRO endpoints included mean score change from baseline, and proportions of patients with scores that improved (≥ 10 -point improvement),

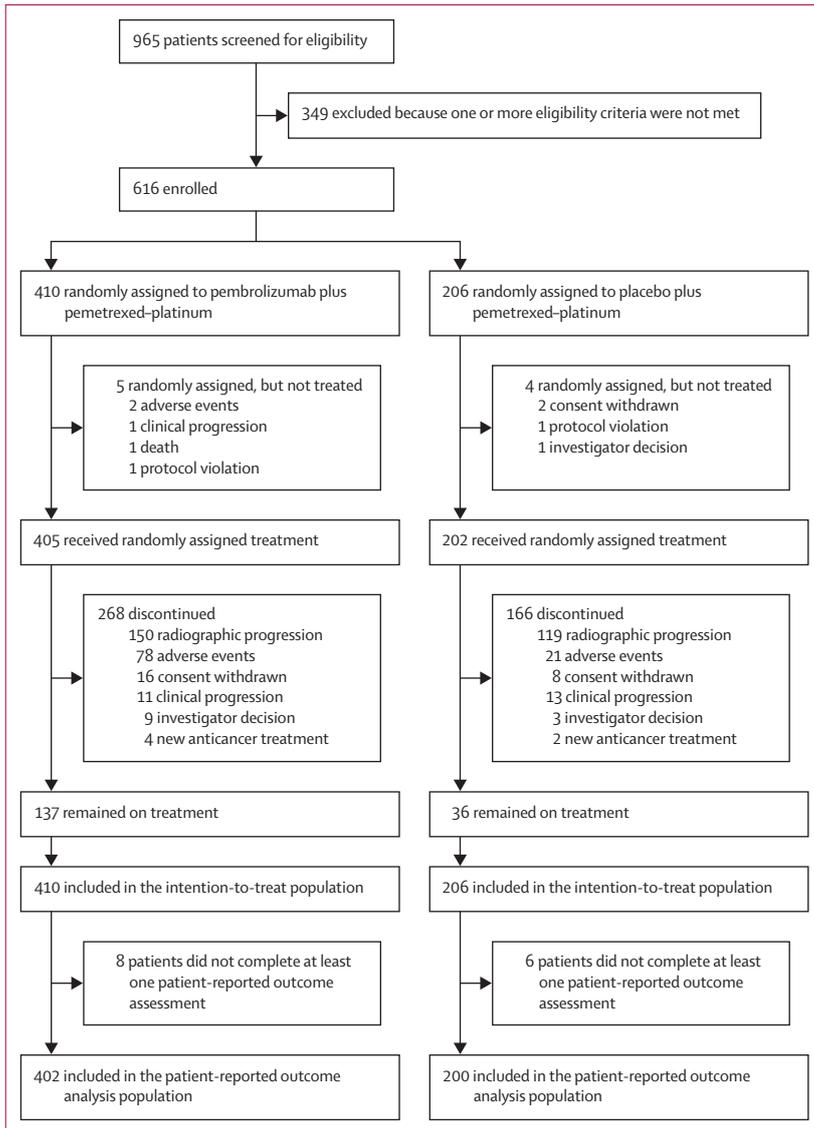


Figure 1: Trial profile

See Online for appendix

remained stable, or deteriorated (≥ 10 -point worsening) from baseline to weeks 12 and 21 on the QLQ-C30 GHS/QOL scale, functional subscales, and symptom subscales. Additional supportive analyses evaluated the effect of disease progression and treatment on mean changes from baseline to weeks 12 and 21 in QLQ-C30 GHS/QOL score. The two prespecified timepoints for analysis of the key and supportive PRO endpoints (ie, weeks 12 and 21) were selected from the planned PRO assessments to separately represent changes in outcome during and after platinum therapy. The EQ-5D was primarily included to generate population-based utility weights for use in a cost-effectiveness analysis, the results of which have been reported elsewhere.⁹ None of the protocol amendments in the study affected the assessment of PROs.

Statistical analysis

For the primary analyses, the study had 90% power to detect a HR of 0.7 for disease progression or death, with a one-sided α value of 0.0095 (based on 468 progression-free survival events), and for death, with a one-sided α value of 0.0155 (based on 416 deaths). Statistical methods for the primary analyses have been described previously.⁵ We did no power calculation for PROs; p values for these analyses are nominal, and all are two-sided. There was no adjustment for multiplicity.

PRO analyses included all randomly assigned patients who received at least one dose of study treatment and completed at least one PRO assessment, analysed according to allocated treatment. Patients were considered to have completed at least one PRO assessment if they completed at least one item on a PRO instrument. Compliance with the PRO assessments was defined as the proportion of patients who completed at least one item among those expected to complete the questionnaires (ie, those who remained on treatment, and had a scheduled study visit).

We evaluated mean changes from baseline to weeks 12 and 21 in the QLQ-C30 GHS/QOL score using a constrained longitudinal data analysis model (for full details, see appendix p 5), with the PRO score as the response variable and treatment by study visit interaction and randomisation stratification factors as covariates (supportive analyses of the effect of disease progression on PROs also included progression status as a time-varied covariate). This model implicitly treats missing data as missing at random.

We assessed between-group differences in time to deterioration in the composite of cough, chest pain, or dyspnoea using a stratified log-rank test, with the HR determined using a Cox model stratified by the randomisation factors with treatment as a covariate. To inform clinical relevance of changes from baseline to weeks 12 and 21, we used a responder analysis, in which a change of 10 points or more was used to classify score changes as improved or deteriorated because patients perceive this magnitude of change to be clinically meaningful.¹⁰ We summarised proportions of patients with improved, stable, and deteriorated QLQ-C30 GHS/QOL scores, functional subscales, and symptom subscales at weeks 12 and 21, with missing data accounted for using the Markov chain Monte Carlo (MCMC) method with multiple imputation with a missing at random assumption. The MCMC method created 50 imputations and imputed for a subset of missing values so that each imputed dataset had a monotone missing pattern. We then imputed one value for each missing value in the monotone missingness dataset. To obtain the count of patients for each category, we added up the counts of the patients qualifying for that category from each of the 50 imputed datasets, and then divided the total by 50. QLQ-C30 and QLQ-LC13 scores were standardised to a scale ranging from 0 to 100 by linear transformation; higher scores for GHS/QOL and fun-

	Pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group (n=402)	Placebo plus pemetrexed–platinum group (n=200)
QLQ-C30		
Baseline	359 (89%)	180 (90%)
Week 3		
Completion	362 (90%)	171 (86%)
Compliance	362/389 (93%)	171/186 (92%)
Week 6		
Completion	342 (85%)	154 (77%)
Compliance	342/360 (95%)	154/175 (88%)
Week 9		
Completion	308 (77%)	140 (70%)
Compliance	308/342 (90%)	140/158 (89%)
Week 12		
Completion	319 (79%)	149 (75%)
Compliance	319/354 (90%)	149/167 (89%)
Week 21		
Completion	249 (62%)	91 (46%)
Compliance	249/326 (76%)	91/143 (64%)
Week 30		
Completion	210 (52%)	63 (32%)
Compliance	210/278 (76%)	63/88 (72%)
QLQ-LC13		
Baseline	357 (89%)	179 (90%)
Week 3		
Completion	361 (90%)	170 (85%)
Compliance	361/389 (93%)	170/186 (91%)
Week 6		
Completion	341 (85%)	153 (77%)
Compliance	341/360 (95%)	153/175 (87%)
Week 9		
Completion	306 (76%)	140 (70%)
Compliance	306/341 (90%)	140/158 (89%)
Week 12		
Completion	317 (79%)	148 (74%)
Compliance	317/354 (90%)	148/167 (89%)
Week 21		
Completion	245 (61%)	90 (45%)
Compliance	245/326 (75%)	90/143 (63%)
Week 30		
Completion	211 (53%)	63 (32%)
Compliance	211/278 (76%)	63/88 (72%)

Data are n (%) or n/N (%). Completion was defined as completing at least one item among the total patient-reported outcome analysis population. Compliance was defined as completing at least one item at each timepoint, as listed in the numerator for each group, among patients who were expected to complete at each timepoint (eg, among those who had not discontinued study treatment), as listed in the denominator for each group. QLQ-C30=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. QLQ-LC13=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items.

Table 1: Proportion of patients who completed and were compliant with quality-of-life instruments

	Pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group (n=402)	Placebo plus pemetrexed–platinum group (n=200)	Between-group difference (95% CI)
Baseline			
Completed questionnaire	359	180	..
Mean score (SD)	62.0 (21.3)	60.6 (21.4)	..
Week 12			
Completed questionnaire	319	150	..
Mean score (SD)	63.8 (21.5)	61.1 (20.8)	..
Change from baseline*			
Included in analysis	402	200	..
Least-squares mean score (95% CI)	1.0 (–1.3 to 3.2)	–2.6 (–5.8 to 0.5)	3.6 (–0.1 to 7.2); p=0.053†
Week 21			
Completed questionnaire	248	91	..
Mean score (SD)	67.0 (19.4)	62.6 (24.1)	..
Change from baseline*			
Included in analysis	402	200	..
Least-squares mean score (95% CI)	1.3 (–1.2 to 3.6)	–4.0 (–7.7 to –0.3)	5.3 (1.1 to 9.5); p=0.014†

Data are n unless otherwise stated. QLQ-C30=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Based on a constrained longitudinal data analysis model with QLQ-C30 global health status/quality of life scores as the response variable and treatment-by-study-visit interaction and randomisation stratification factors as covariates. †p values are two sided and nominal.

Table 2: Mean changes from baseline in QLQ-C30 global health status/quality of life score

ditional scales represent better GHS/QOL and functioning, whereas higher scores for symptom scales represent worse symptoms. We did all statistical analyses using SAS (version 9.4).

This ongoing study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02578680.

Role of the funding source

This study was designed by the academic authors in conjunction with representatives of the study funder. All data were collected by the investigators and their site personnel, and were analysed and interpreted by senior academic authors and representatives of the funder. All authors had full access to the data. A medical writer contracted by the sponsor provided assistance in preparing the report. All authors were responsible for the decision to submit the manuscript for publication.

Results

Of 965 patients screened between Feb 26, 2016, and March 6, 2017, 616 were enrolled in the KEYNOTE-189 study; 410 were randomly assigned to the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group and 206 to the placebo plus pemetrexed–platinum group (figure 1). As of data cutoff on Nov 8, 2017, median follow-up was 10.5 months (range 0.2–20.4). As previously reported,⁵ baseline characteristics for enrolled patients were similar between the groups, except for a slightly higher proportion of men in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group (254 [62%] of 410 vs 109 [53%] of 206; appendix p 1).

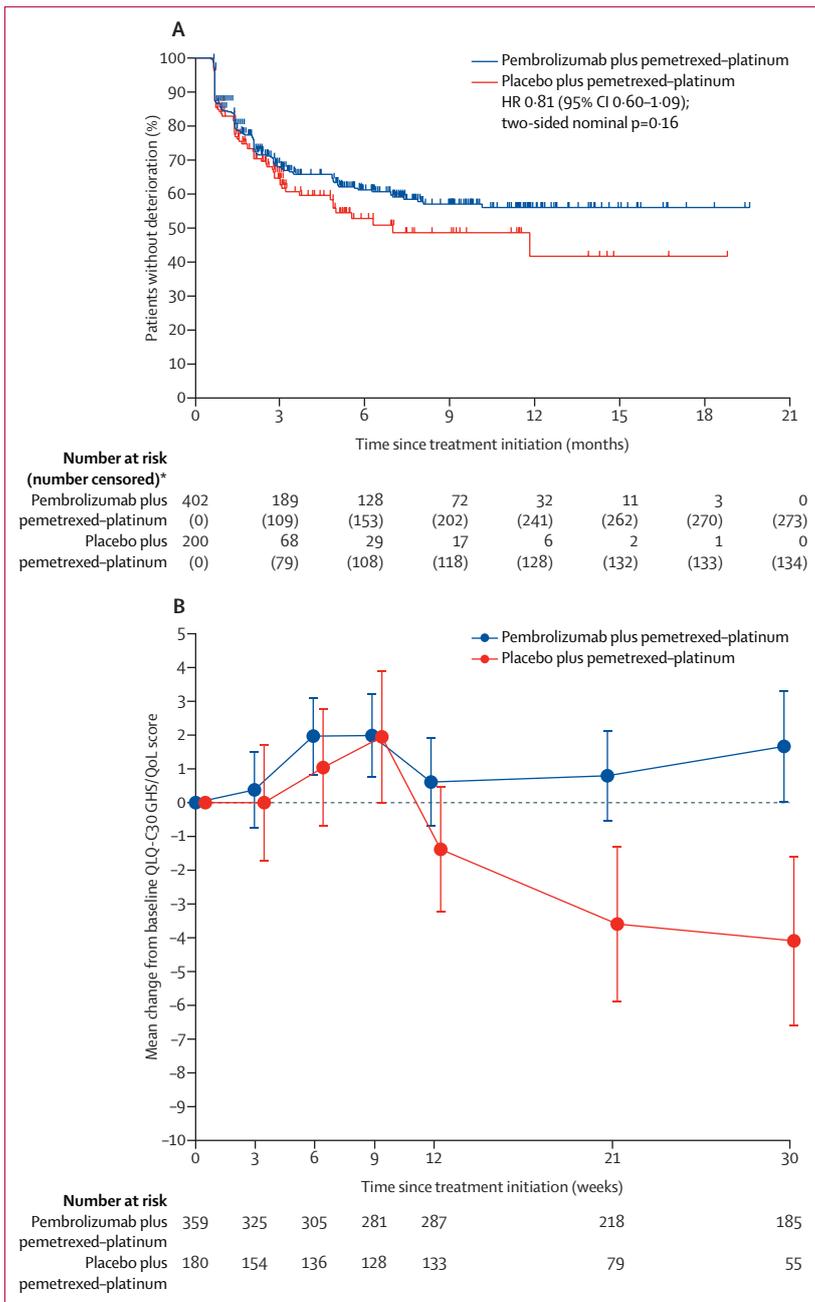


Figure 2: Kaplan-Meier curves of time to deterioration in the composite endpoint of cough, chest pain, or dyspnoea (A) and mean change from baseline in QLQ-C30 GHS/QoL scores (B) (A) Time to deterioration in the composite endpoint of cough, chest pain, or dyspnoea, based on relevant items in the QLQ-LC13 and QLQ-C30. HR=hazard ratio. QLQ-LC13=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items. QLQ-C30=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Post-baseline assessments were not available for 56 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group and 33 patients in the placebo plus pemetrexed-platinum group. (B) Mean change from baseline in QLQ-C30 GHS/QoL scores by visit. Error bars indicate SEs around the mean. GHS/QoL=global health status/quality of life.

405 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group and 202 patients in the placebo plus pemetrexed-platinum group received at least one dose of their assigned treatment (figure 1). The PRO analysis

population (patients who completed at least one PRO assessment) comprised 402 (99%) of 405 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group and 200 (99%) of 202 patients in the placebo plus pemetrexed-platinum group. The proportion of patients who completed the QLQ-C30 and QLQ-LC13 was lower at week 21 than at baseline or week 12, partly because of patients missing from the analysis by design (ie, because they had discontinued treatment as a result of disease progression, adverse event, withdrawn consent, physician decision, no scheduled visit, death, or other unspecified reasons; table 1). At baseline, 359 (89%) of 402 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group and 180 (90%) of 200 patients in the placebo plus pemetrexed-platinum group were compliant with QLQ-C30; at week 12, 319 (90%) of 354 and 149 (89%) of 167 patients, respectively, were compliant; and at week 21, 249 (76%) of 326 and 91 (64%) of 143 patients, respectively, were compliant. Compliance with the QLQ-LC13 was similar (table 1). Compliance was higher than completion at all timepoints in both groups because the population for assessment of completion included all patients at each timepoint, whereas the compliance was assessed for patients expected to complete at each timepoint.

Baseline mean GHS/QoL scores were similar between treatment groups (table 2). Relative to baseline, scores at week 12 were maintained in both the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group (least-squares [LS] mean change: 1.0 point [95% CI -1.3 to 3.2] increase) and in the placebo plus pemetrexed-platinum group (-2.6 points [-5.8 to 0.5] decrease; table 2), with a between-group LS mean difference of 3.6 points (-0.1 to 7.2; p=0.053). At week 21, GHS/QoL score was improved by 1.3 points (95% CI -1.2 to 3.6) in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group, whereas it had worsened by -4.0 points (-7.7 to -0.3) in the placebo plus pemetrexed-platinum group (table 2), with a between-group LS mean difference of 5.3 points (1.1 to 9.5; p=0.014).

Median time to deterioration in cough, chest pain, or dyspnoea was not reached (95% CI 10.2 months to not reached) in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group versus 7.0 months (4.8 to not reached) in the placebo plus pemetrexed-platinum group (HR 0.81 [95% CI 0.60-1.09], p=0.16; figure 2A). The Kaplan-Meier curves began to separate after 3 months of follow-up. Deterioration in the composite of these symptoms occurred in 129 (32%) of 402 patients in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group and 66 (33%) of 200 patients in the placebo plus pemetrexed-platinum group.

Mean QLQ-C30 GHS/QoL scores improved from baseline to week 9 in both treatment groups (figure 2B). Although scores subsequently declined in both groups, those in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group remained above baseline, whereas those in the

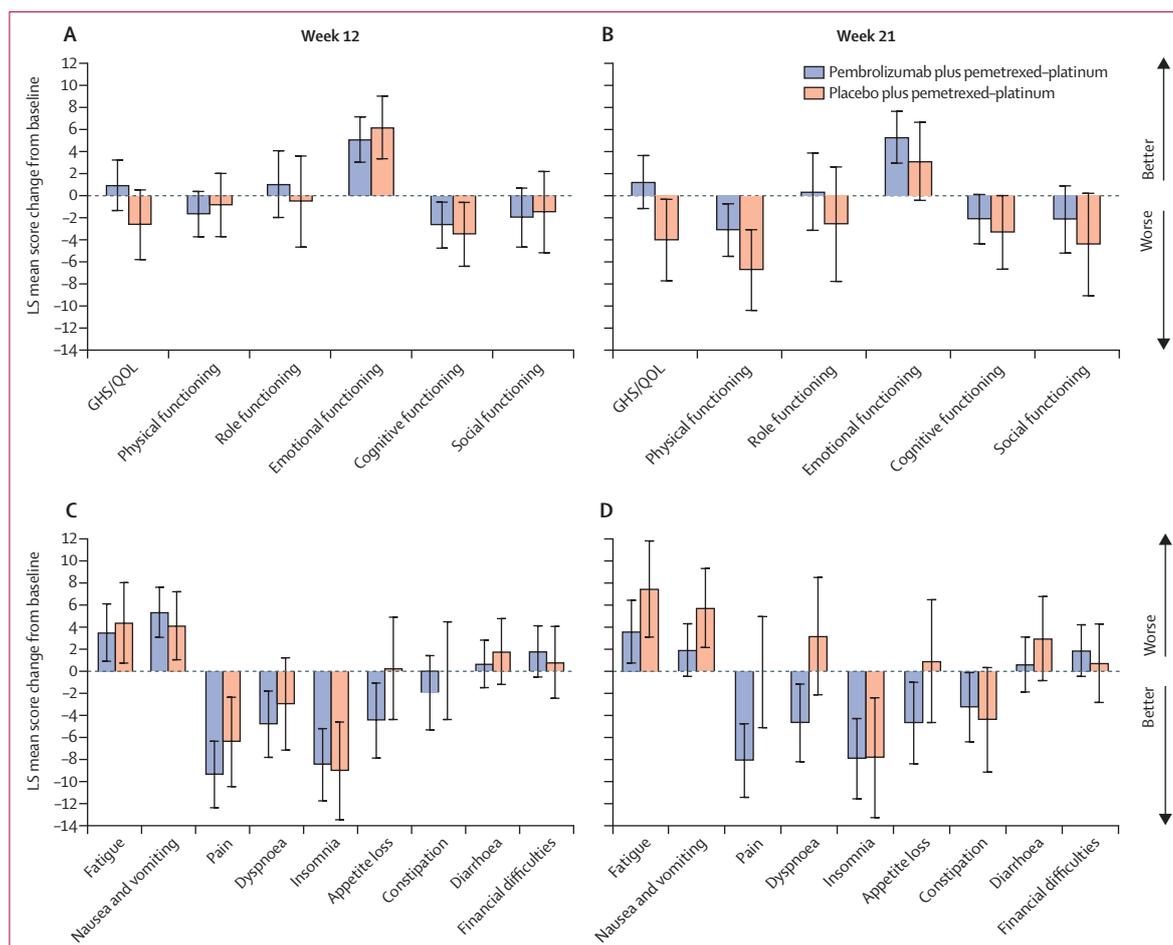


Figure 3: Changes from baseline in QLQ-C30 GHS/QOL and functional subscale scores, and in QLQ-C30 symptom subscale scores

Changes from baseline in QLQ-C30 GHS/QOL and functional subscale scores at week 12 (A) and week 21 (B), and in QLQ-C30 symptom subscale scores at week 12 (C) and week 21 (D). Higher GHS/QOL scores represent better GHS/QOL and higher functional subscale scores represent better functioning, whereas higher symptom subscale scores represent increased symptoms. Error bars indicate 95% CIs. GHS/QOL=global health status/quality of life. LS= least-squares. QLQ-C30=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.

placebo plus pemetrexed–platinum group fell below baseline (figure 2B). The similarity between treatment groups in mean change from baseline to week 12 GHS/QOL score was consistent across QLQ-C30 functional and symptom subscales (figure 3A, 3C). At week 21, mean score changes from baseline were generally more favourable in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group than in the placebo plus pemetrexed–platinum group for most functional and symptom scales (figure 3B, 3D). Notably, symptom scale scores for dyspnoea and pain improved in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group and worsened or remained stable in the placebo plus pemetrexed–platinum group (figure 3D).

At week 21, deterioration in GHS/QOL was less frequent in patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group (105 [26%] patients) than in the placebo plus pemetrexed–platinum group (75 [38%] patients), with similar results on all QLQ-C30 functional and

symptom scales (figure 4). Conversely, improvement in GHS/QOL was recorded more frequently in patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group (121 [30%] patients) than in the placebo plus pemetrexed–platinum group (45 [23%] patients), with greater proportions of patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group also reporting improvements on most functional and symptoms scales (figure 4). Differences in the distribution of responses for improved, stable, and deteriorated scores at week 21 between the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum and placebo plus pemetrexed–platinum groups were most pronounced for the two disease-related symptom scales: pain (173 [43%] of 402 vs 69 [35%] of 200 patients for improved, 130 [32%] vs 62 [31%] patients for stable, and 99 [25%] vs 69 [35%] patients for deteriorated) and dyspnoea (141 [35%] vs 57 [29%] patients for improved, 162 [40%] vs 68 [34%] patients for stable, and 99 [25%] vs 75 [38%] patients for deteriorated; figure 4). At week 12, similar results in the

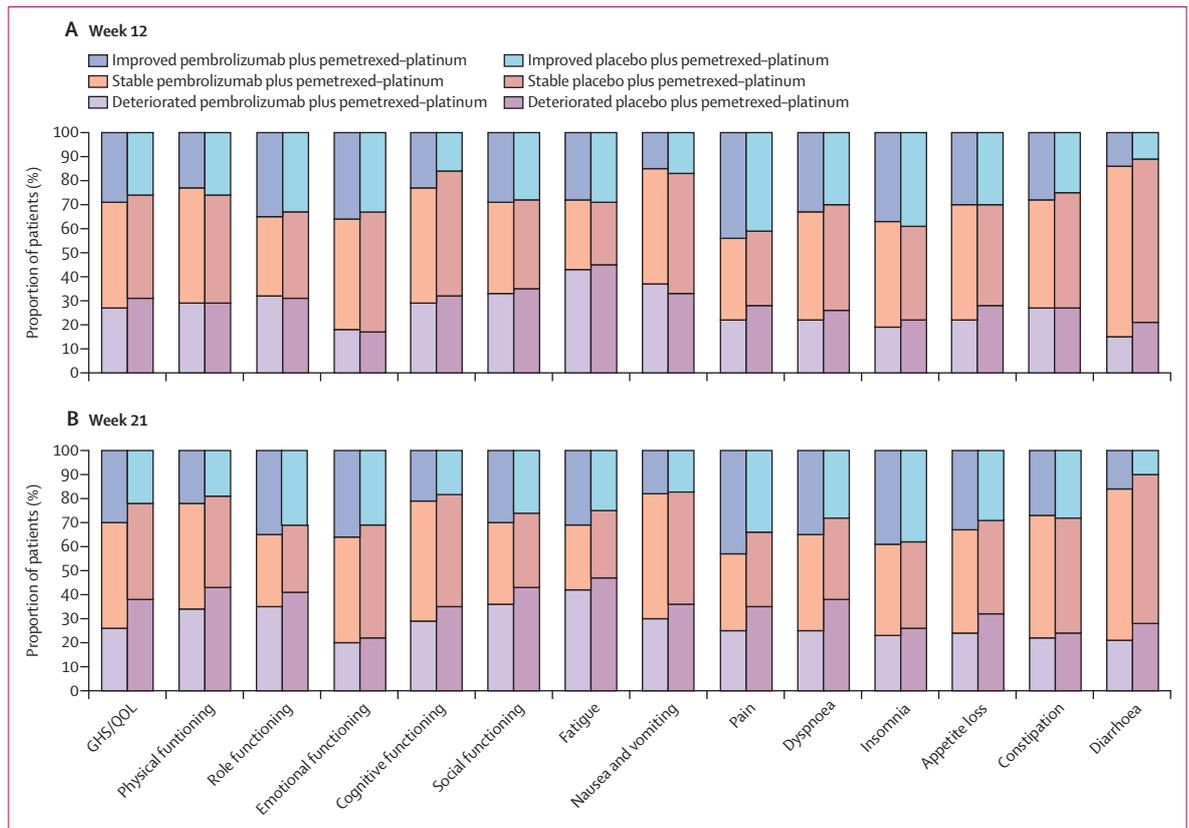


Figure 4: Proportions of patients with improved, stable, and deteriorated QLQ-C30 GHS/QOL, functional subscale and symptom subscale scores at weeks 12 and 21
 GHS/QOL=global health status/quality of life. QLQ-C30=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.

distribution of responses on the GHS/QOL and functional and symptoms scales were observed between the two treatment groups (figure 4).

Analysis of the effect of disease progression on mean changes from baseline to weeks 12 and 21 in QLC-C30 GHS/QOL score showed that in patients with disease progression, there was little change in GHS/QOL in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group, whereas there was a decline in GHS/QOL in the placebo plus pemetrexed-platinum group (appendix p 4). In patients without disease progression, changes from baseline to weeks 12 and 21 in GHS/QOL were small in both treatment groups.

Discussion

At week 21 after initiation of treatment, HRQOL (evaluated with the QLQ-C30) was maintained with pembrolizumab plus pemetrexed-platinum compared with baseline, with a better HRQOL score in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group than in the placebo plus pemetrexed-platinum group at week 21 in patients with previously untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations. Notably, minimal changes from baseline were observed in both

treatment groups at week 12 (ie, a period during which pembrolizumab was administered in combination with pemetrexed and platinum compared with placebo plus pemetrexed and platinum), with no apparent between-group differences. However, HRQOL was maintained from baseline to week 21 with pembrolizumab plus pemetrexed-platinum, whereas HRQOL declined with placebo plus pemetrexed-platinum, with a significant between-group difference. A similar pattern of results was observed in patients with disease progression: at both weeks 12 and 21, HRQOL did not change (ie, it was maintained) in the pembrolizumab plus pemetrexed-platinum group, whereas it declined in the placebo plus pemetrexed-platinum group. The combination of these findings underscores the efficacy benefits previously observed and recorded with pembrolizumab plus pemetrexed-platinum in this study.

Time to deterioration in the composite endpoint of cough, chest pain, or dyspnoea was used to evaluate changes in lung cancer-specific symptoms that are likely to be affected by systemic anticancer treatment. This endpoint has been used in several previous clinical trials,¹¹⁻¹³ and its use here allows for direct comparison with these previous reports. With median follow-up of 10.5 months at data cutoff for these analyses, median

time to deterioration in the composite endpoint of increased cough, chest pain, or dyspnoea was not reached among patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group and was 7·0 months among those in the placebo plus pemetrexed–platinum group. Although the 95% CI for HR for deterioration in this composite endpoint crossed 1, indicating a lack of statistical significance, the Kaplan-Meier curve began to separate at approximately 3 months and the results indicated a longer time to deterioration in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group than in the placebo plus pemetrexed–platinum group. Notably, disease-related symptoms of cough, pain, and dyspnoea have been reported to have a substantial negative effect on lung cancer-specific QOL¹² and to significantly interact with changes in Eastern Cooperative Oncology Group performance status.⁸ Thus, our finding that time to deterioration in these symptoms might be longer with pembrolizumab plus pemetrexed–platinum provides further support for a clinically meaningful HRQOL benefit with this combination treatment regimen. Another finding worth mentioning is that the two symptom scales with the most substantial change in distribution of responses for improved, stable, or deteriorated (based on a 10-point change in score) at week 21 were dyspnoea and pain (with a higher proportion of improved scores and a lower proportion of deteriorated scores in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group than in the placebo plus pemetrexed–platinum group).

At week 12, similar proportions of patients in each treatment group had improved, stable, and deteriorated GHS/QOL, with the same pattern of results on the QLQ-C30 functional and symptoms subscales. Although the number of patients who remained on treatment and completed PRO questionnaires declined with longer follow-up, there was a notable change at week 21 (following the end of platinum therapy), with fewer patients in the pembrolizumab plus pemetrexed–platinum group than in the placebo plus pemetrexed–platinum group experiencing deterioration in GHS/QOL and similar results on all QLQ-C30 functional and symptoms scales.

The HRQOL benefit we observed with pembrolizumab plus pemetrexed–platinum in KEYNOTE-189 was similar to that observed with pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel in patients with previously untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-407 study,¹⁴ in which the treatment difference for mean change in QLQ-C30 GHS/QOL score from baseline to week 18 was approximately 5 points, representing improvement in the pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel group and a decline in the placebo plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel group. Our finding of a between-group difference in GHS/QOL score for pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy at week 21 is also consistent with PROs in patients with metastatic non-small-cell lung cancer

with a PD-L1 tumour proportion score of 50% or more and without sensitising *EGFR* or *ALK* alterations in the KEYNOTE-024 study,¹⁵ which found a treatment difference for mean change in GHS/QOL score from baseline to week 15 of approximately 8 points with pembrolizumab versus chemotherapy. However, it is important to note that, by contrast with the current study, time to deterioration in the composite of cough, chest pain, or dyspnoea was significant (HR 0·66, 95% CI 0·44–0·97; $p=0\cdot029$).

This study had some limitations. PROs were collected during treatment and at the 30-day visit following discontinuation of treatment; collection of PROs beyond 30 days was not feasible because there were no study visits beyond this time. Therefore, results must be interpreted as PROs while patients are on treatment and up until the point of disease progression, within each treatment group. Although the follow-up period for this study was quite long for assessing PROs on treatment, HRQOL effects can extend for long periods thereafter.¹⁶ Thus, with a median follow-up of 10·5 months in the current study, it is unclear what effect combining pembrolizumab with pemetrexed and platinum might have on PROs with longer-term follow-up. Additionally, PROs were analysed in patients who completed assessments according to the PRO assessment schedule during the study, and thus do not reflect PROs beyond treatment discontinuation. A complete comparison between treatment groups was therefore not possible. However, it is unlikely that treatment effects were overestimated given the higher proportions of patients in the control group with early discontinuations due to disease progression and adverse events, both of which might adversely affect QOL. Notably, PRO assessments are inherently dependent on a patient's own experience of their quality of life and symptoms, and concordance with clinician assessments has been shown to be moderate at best for many symptoms commonly associated with cancer therapies.^{17,18} Importantly, PRO assessments provide a means to capture additional information directly from patients regarding such symptoms, and complement the overall assessment of drug tolerability.¹⁹ Finally, a recent study²⁰ identified patient-reported and genetic risk factors that were associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting; currently, it is uncertain how such risk factors might affect these symptoms during treatment with pembrolizumab plus pemetrexed and platinum.

In conclusion, the combination of pembrolizumab and standard platinum-based chemotherapy maintained GHS/QOL in patients with previously untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations, with improved GHS/QOL scores in the pembrolizumab plus chemotherapy group compared with the placebo plus chemotherapy group at 21 weeks. These HRQOL findings complement the superior efficacy observed with

pembrolizumab plus pemetrexed–platinum over placebo plus pemetrexed–platinum in the KEYNOTE-189 study and support the use of pembrolizumab plus pemetrexed–platinum as first-line therapy for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer without sensitising *EGFR* mutations or *ALK* translocations.

Contributors

HGB and TB contributed to the conception or design of the study. All authors were involved in acquisition, analysis, or interpretation of the data; writing or reviewing and editing the manuscript; and approved the final version for submission.

Declaration of interests

MCG received grants and personal fees during the conduct of this study from Merck Sharp & Dohme (MSD) and has received grants and personal fees for clinical trials from AstraZeneca, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche, Pfizer, Celgene, Bayer, and MSD; grants from Tiziana Life Sciences, Clovis, Merck Serono, GlaxoSmithKline, and Spectrum Pharmaceuticals; and personal fees from Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Otsuka Pharmaceuticals, Incyte, Inivata, Takeda, and Sanofi-Aventis. SG has received personal fees from AstraZeneca, Genentech/Roche, Takeda/Ariad, Boehringer Ingelheim, Novocure, Bristol-Myers Squibb, AbbVie, and Xcovery. EF has received personal fees as an adviser, consultant, or speaker from AbbVie, AstraZeneca, Blueprint Medicines, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Guardant Health, Janssen, Medscape, Merck KGaA, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Touchtime, BerGenBio, and Samsung, and is an independent member of the board for Grifols. MD has received personal fees as an adviser or lecturer from AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, MSD, Pfizer, and Roche. SP has received grants and research support to the institution from Merck; personal fees and research support to the institution from Bristol-Myers Squibb; and research support to the institution from Incyte, Genentech, Novartis, Pfizer, and Vyriad. NP has received grants, personal fees, or honoraria as an adviser from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, NovellusDx, Foundation Medicine, and Gaurdant360. MR has received personal fees or honoraria for consultancy and lectures from Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Merck, MSD, Eli Lilly, Pfizer, AbbVie, Roche, and Novartis. RH has received personal fees for advisory boards or speaker honoraria from MSD, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, and Eli Lilly. EBG received grants and research support to the institution during the conduct of this study from Merck; has received grants from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Genentech, Merck, Novartis, Dynavax, Mirati Therapeutics, and Iovance Biotherapeutics; and has received payment for advisory boards or steering committees from Dracen Pharmaceuticals, EMD Serono, and Novartis. MB received grants and non-financial support from MSD during the conduct of this study; has received grants and non-financial support from AstraZeneca and Genentech/Roche; and has received grants from Bristol-Myers Squibb, Amgen, Pfizer, and Novartis. ZW and TB are full-time employees of MSD. MCP is a full-time employee of MSD and owns stock in Merck & Co. DR-A has received grants and personal fees as a consultant or adviser for Bristol-Myers Squibb and personal fees as a consultant or adviser for MSD, Genentech/Roche, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, and Eli Lilly. All other authors declare no competing interests.

Data sharing

The data sharing policy, including restrictions, of Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck & Co (Kenilworth, NJ, USA) is available at http://engagezone.msd.com/ds_documentation.php. Requests for access to the clinical study data can be submitted through the EngageZone site or by email to dataaccess@merck.com.

Acknowledgments

Funding for this research was provided by Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck & Co (Kenilworth, NJ, USA). We thank the patients and their families and caregivers for participating in this study, along with all investigators and site personnel. We thank Eli Lilly and

Company (Indianapolis, IN, USA) for providing pemetrexed. Medical writing assistance was provided by Sheri Arndt of C4 MedSolutions (Yardley, PA, USA), a CHC Group company. This assistance was funded by Merck Sharp & Dohme.

References

- Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2014; **22**: 181–87.
- Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 2013; **81**: 288–93.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1823–33.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 1600–09.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2078–92.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189: randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab (pembro) or placebo plus pemetrexed (pem) and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. American Association for Cancer Research Annual Meeting; Chicago, IL, USA; April 14–18, 2018 (abstr CT075).
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nail Cancer Inst* 1993; **85**: 365–76.
- Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; **30A**: 635–42.
- Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Curr Med Res Opin* 2019; **35**: 1241–56.
- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 139–44.
- Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; **9**: 1625–33.
- Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3831–37.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2385–94.
- Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. Health-related quality of life with carboplatin-paclitaxel or nab-paclitaxel with or without pembrolizumab in patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 271–80.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality of life for pembrolizumab vs chemotherapy in advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$: data from KEYNOTE-024. *J Thorac Oncol* 2017; **12**: S8–9.
- Ran J, Wang J, Bi N, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2017; **12**: 195.
- Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, et al. Feasibility assessment of patient reporting of symptomatic adverse events in multicenter cancer clinical trials. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 1043–50.
- Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer* 2016; **24**: 3669–76.

-
- 19 Kluetz PG, Kanapuru B, Lemery S, et al. Informing the tolerability of cancer treatments using patient-reported outcome measures: summary of an FDA and critical path institute workshop. *Value Health* 2018; **21**: 742–47.
- 20 Puri S, Hyland KA, Weiss KC, et al. Prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting from patient-reported and genetic risk factors. *Support Care Cancer* 2018; **26**: 2911–18.