

02/16

memo – inOncology SPECIAL ISSUE

Congress Report ASCO 2016

A GLOBAL CONGRESS DIGEST ON NSCLC

Report from the ASCO 2016 Congress,
Chicago, June 3rd–7th, 2016

IMPRESSUM/PUBLISHER

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26-260, Internet: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2016 Springer-Verlag/Wien. Springer ist Teil von Springer Nature.

Leitung Professional Media: Dr. Alois Sillaber. **Fachredaktion Medizin:** Martin Bischoff. **Corporate Publishing:** Elise Haidenthaller. **Layout:** Katharina Bruckner.

Erscheinungsort: Wien. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Druck:** digitale druckwerkstatt, 1160 Wien;

Die Herausgeber der memo, magazine of european medical oncology, übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.

The Publisher does not assume any legal liability or responsibility for the accuracy, completeness, or usefulness of the information supplied herein, nor for any opinion expressed. The Publisher, its agent, and employees will not be liable for any loss or damage arising directly or indirectly from possession, publication, use of, or reliance on information obtained from this report. It is provided in good faith without express or implied warranty.

Reference to any specific commercial product or service does not imply endorsement or recommendation by the Publisher. All articles are peer-reviewed and protected from any commercial influence.

This issue is intended only for healthcare professionals outside the US, the UK, Australia and Canada.

Indice

- 3 Prefacio
- 3 Inmunoterapia: actualizaciones sobre ensayos clínicos y otras perspectivas
- 8 Opciones terapéuticas en expansión para los pacientes con CPNM con mutaciones raras: ALK, ROS1, MET, BRAF
- 11 La asistencia sanitaria del cáncer de pulmón en América Latina: evolución de los tratamientos modernos y desafíos para superar las lagunas existentes
- 12 Exploración de los agentes establecidos y los nuevos agentes dirigidos sobre el EGFR
- 15 “La importancia de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares de primera y segunda línea es evidente”
- 17 Análisis mutacional: en vías de perfeccionamiento de los estándares
- 18 Las nuevas estrategias están ofreciendo esperanza a los pacientes con CPM
- 22 ULTIMATE: quimioterapia más bevacizumab más allá de la primera línea
- 23 CPNM localmente avanzado: vinorelbina oral presenta un mejor perfil de seguridad que etopósido
- 23 Mejora de la SLP con el tratamiento local en el CPNM oligometastásico
- 24 Resultados similares con cuatro pautas de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino



© Judith Meser

Consejo de redacción:

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA
 Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
 Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy
 Wolfgang Hilbe, MD, Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
 Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria
 Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
 Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
 Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
 Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
 Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
 Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
 Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
 Riyaz Shah, PhD, FRCPC, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
 Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
 Masahiro Tsuboi, MD, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
 Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil
 Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

Lecture Board for this issue:

Paul A. Bunn Jr., MD; Maximilian Hochmair, MD; Nir Peled, MD; Gustavo Werutsky; MD



Supported by Boehringer Ingelheim in the form of an unrestricted grant

Prefacio

Estimados colegas:

Las tasas de mortalidad del cáncer de pulmón han descendido en los varones y las mujeres en estos últimos años. La detección precoz, el mejor conocimiento de la biología tumoral y toda una serie de nuevas opciones de tratamiento han hecho posible este avance. No obstante, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en Estados Unidos y en el resto del mundo, lo que ha incitado a la comunidad científica a perseverar en sus esfuerzos de investigación y a trasladarlos a ámbitos caracterizados tradicionalmente por escasos progresos, como el cáncer de pulmón microcítico (CPM). En el congreso anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), celebrado en Chicago del 3 al 7 de junio de 2016, se presentaron resultados prometedores, logrados con estrategias de inmunoterapia en el contexto del CPM. Al igual que sucede en el CPNM, parece que cierta proporción de pacientes tratados tienen la esperanza de lograr una supervivencia a largo plazo. Además, los datos de la fase I del rovalpituzumab

tesirina, un conjugado fármaco-anticuerpo dirigido contra DLL3, indican que tiene una actividad clínicamente importante en la población con CPM.

La cuarta parte de los resúmenes presentados al congreso de la ASCO este año estaban dedicados a la inmunoterapia. Según las actualizaciones de los ensayos fundamentales, con estos fármacos cabe esperar beneficios sostenidos en una minoría de pacientes. La inmunoterapia combinada con nivolumab e ipilimumab puede aportar beneficios añadidos con respecto a la monoterapia con nivolumab en el CPNM avanzado de cualquier histología. Sin embargo, los tratamientos dirigidos contra moléculas siguen siendo la opción terapéutica preferida en primera línea para los pacientes con mutaciones iniciadoras. Los inhibidores de ALK, como alectinib y brigantínib, se han mostrado eficaces en los tumores con mutaciones de resistencia de *ALK*, y los nuevos agentes lorlatinib y olmutinib se están probando en el CPNM positivo para *ALK/ROS1* y con mutación T790M de *EGFR*, respectivamente.

El continuo perfeccionamiento de las pruebas de diagnóstico molecular es una de las claves de esta evolución. Según un extenso análisis, el tratamiento



© private

dirigido confirió mejoras de la supervivencia cuando se tuvieron en cuenta todas las mutaciones iniciadoras. Las técnicas mínimamente invasoras ganan terreno debido a sus ventajas evidentes. La evaluación del ADN tumoral circulante, que se obtiene mediante extracciones de sangre convencionales, permite caracterizar los tumores sólidos y mejora la precisión de la tipificación tisular.

Paul A. Bunn Jr., MD, FASCO, Profesor y Catedrático James Dudley de Investigación del Cáncer de Pulmón, Centro Oncológico de la Universidad de Colorado, Aurora, Colorado, EE. UU. Ganador del premio David A. Karnofsky Memorial de 2016

Inmunoterapia: actualizaciones sobre ensayos clínicos y otras perspectivas

Nivolumab más ipilimumab: Estudio CheckMate 012

Además de los fármacos dirigidos contra mutaciones iniciadoras, las inmunoterapias representan uno de los dos avances recientes más importantes del último decenio en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico. Nivolumab e ipilimumab potencian la actividad antitumoral de linfocitos T por mecanismos diferentes y complementarios. La combinación de estos dos fármacos ya ha

sido autorizada en los EE.UU. y la UE para tratar el melanoma metastásico. En el CPNM, la monoterapia con nivolumab se encuentra autorizada como tratamiento de segunda línea de la enfermedad localmente avanzada o metastásica, mientras que el estándar de tratamiento de primera línea sigue consistiendo en un doblete de quimioterapia con platino. Los progresos hacia mejores opciones terapéuticas de primera línea se han estabilizado en el último decenio y la necesidad de mejoras en este contexto clínico resulta esencial.

Por consiguiente, en el ensayo fase I, aleatorizado y con tres brazos CheckMate 012 se investigó la utilidad de la inmunoterapia combinada en pacientes con CPNM avanzado (estadio IIIB/IV) de cualquier histología. El tratamiento consistió en nivolumab 1 mg/kg cada dos semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada seis semanas, nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 12 semanas o nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada seis semanas. Datos anteriores indicaron que la eficacia fue

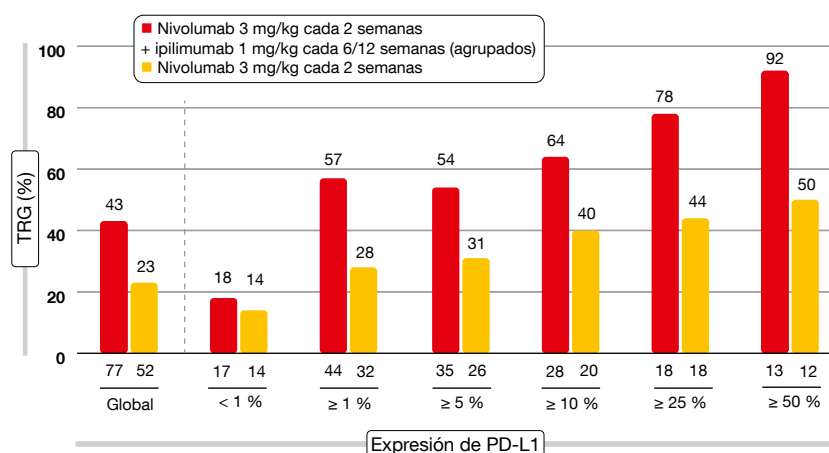


Figura 1: Estudio CheckMate 012: análisis conjunto de TRG con dos pautas de nivolumab más ipilimumab con diferentes grados de expresión de PD-L1, comparadas con nivolumab en monoterapia.

máxima en los dos brazos que recibieron nivolumab 3 mg/kg. El análisis actualizado que se presentó en el congreso de la ASCO se llevó a cabo tras un seguimiento ampliado de estos dos brazos, que contaron con 38 (nivolumab más ipilimumab cada 12 semanas) y 39 (nivolumab más ipilimumab cada seis semanas) pacientes, respectivamente [1]. La seguridad y tolerabilidad se definieron como objetivos principales.

Tolerabilidad mejorada y eficacia prometedora

Comparados con regímenes combinados más antiguos incluidos en el estudio CheckMate 012, en los que se utilizaron dosis más altas o más frecuentes de ipilimumab, estos regímenes posológicos mostraron una mejor tolerabilidad y un perfil de seguridad controlable. Se produjeron acontecimientos adversos (AA) grado 3/4 relacionados con el tratamiento en el 37 % y 33 % de los pacientes, respectivamente: la tasa de discontinuaciones motivadas por estos AA fue equivalente a una tercera parte de la observada en los brazos del estudio más antiguos (5 % y 8 %, respectivamente). No se observaron muertes relacionadas con el tratamiento. De modo tranquilizador, la incidencia global de AA relacionados con la inmunidad grado 3/4 fue baja en todos los brazos de tratamiento. Estos datos fueron similares a los de un brazo independiente del estudio CheckMate 012 en el que se empleó monoterapia con nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas.

El análisis deparó una eficacia prometedora, con una tasa de respuesta global (TRG) del 47 % y 39 %, respectivamente. Estas TRG superaron a las obtenidas con la monoterapia con nivolumab (23 %). Aún no se había alcanzado la mediana de duración de la respuesta. Según un análisis conjunto de biomarcadores, la eficacia aumentó al hacerlo la expresión de PD-L1 y los pacientes tratados con la combinación mostraron una mejor evolución que el grupo histórico tratado únicamente con nivolumab con todos los grados de expresión de PD-L1 (**Figura 1**). Además, se observó superioridad de la combinación respecto a la monoterapia con nivolumab en los no fumadores y los fumadores activos o ex fumadores por igual. Los pacientes con mutaciones en *EGFR* presentaron TRG notablemente mayores con nivolumab más ipilimumab que con nivolumab en monoterapia. Las respuestas obtenidas con la combinación tendieron a ser profundas y duraderas y se lograron pronto en la mayoría de los casos. La pauta de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada seis semanas se está evaluando en otros estudios, entre ellos, el ensayo fase III CheckMate 227.

Beneficio en supervivencia duradero de nivolumab en los estudios CheckMate 017 y 057

Nivolumab en monoterapia produjo un beneficio significativo en supervivencia global (SG) comparado con docetaxel en el CPNM avanzado en los ensayos

fase III CheckMate 017 (histología epidermoide) [2] y CheckMate 057 (histología no epidermoide) [3]. Borghaei y cols. presentaron los resultados actualizados de SG y seguridad de estos dos estudios, basados en un seguimiento mínimo de dos años [4]. Además, se realizaron análisis exploratorios de la asociación entre perfiles basales de citocinas séricas y SG en ambas histologías.

En ambos ensayos, nivolumab deparó una SG y supervivencia libre de progresión (SLP) a largo plazo duraderas comparado con docetaxel. Las diferencias en SG y SLP entre los brazos de nivolumab y docetaxel siguieron siendo consistentes al cabo de entre uno y dos años. A los dos años, el 23 % y 8 % de los pacientes de los brazos de nivolumab y docetaxel, respectivamente, seguían vivos en el estudio CheckMate 017 (HR, 0,62). En el estudio CheckMate 057, estos porcentajes fueron del 29 % y 16 %, respectivamente (HR, 0,75). En el estudio CheckMate 057, al igual que en el análisis principal, el grado de expresión de PD-L1 se asoció a la magnitud del beneficio en SG. En ambos estudios se notificaron AA relacionados con el tratamiento en una menor proporción de pacientes tratados con nivolumab que con docetaxel. En conjunto, las tasas de AA a los dos años se asemejaron a las observadas al cabo de un año.

Las puntuaciones de citocinas, que reflejan el perfil de citocinas en el momento basal, parecieron asociarse al pronóstico en la histología epidermoide y no epidermoide, aunque estos resultados solo sirven para generar hipótesis y requieren validación prospectiva. Las puntuaciones de citocinas no se asociaron a efectos terapéuticos de nivolumab con respecto a docetaxel.

Resultados a largo plazo con pembrolizumab

A tenor de los resultados obtenidos en el estudio KEYNOTE-001, un ensayo fase Ib extenso con varias cohortes [5, 6], pembrolizumab fue objeto de aprobación acelerada en los Estados Unidos como tratamiento del CPNM avanzado que muestra expresión de PD-L1 y ha presentado progresión tras administrar quimioterapia con platino y, en caso de positividad para *EGFR* o *ALK*, un inhibidor de *EGFR* o *ALK* autorizado. En el

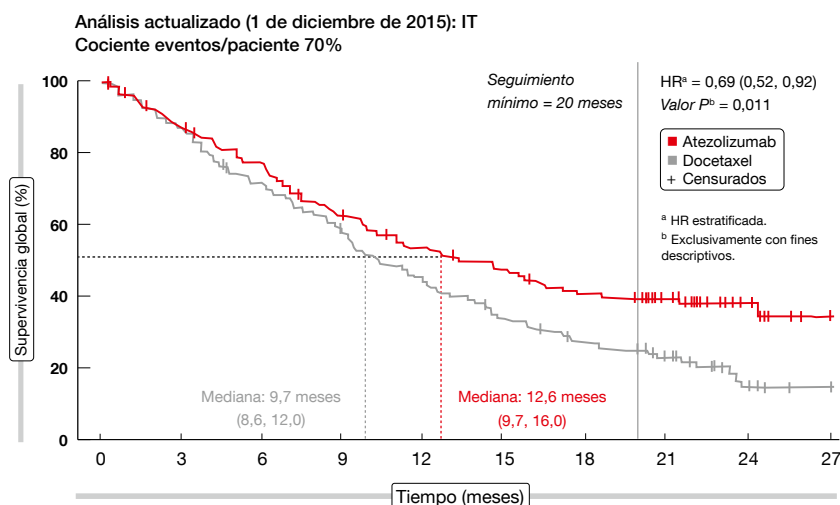


Figura 2: Resultados actualizados de SG con atezolizumab frente a docetaxel en el estudio POPLAR

estudio KEYNOTE-001 se constató una correlación entre expresión de PD-L1 y mejor pronóstico.

El análisis a largo plazo del estudio KEYNOTE-001 reveló que la monoterapia con pembrolizumab depara un beneficio mantenido en SG en pacientes con CPNM avanzado [7]. Una mayor expresión de PD-L1 se asoció a un mayor beneficio en supervivencia. Pembrolizumab siguió teniendo un perfil de seguridad controlable; durante el seguimiento a largo plazo no se produjo toxicidad inesperada. Junto con el estudio KEYNOTE-010, en el que se demostró una mejoría en SG con pembrolizumab en pacientes con CPNM tratado previamente y expresión de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales [8], estos datos respaldan el uso de PD-L1 como biomarcador predictivo de pembrolizumab y confirman el perfil de seguridad controlable de este fármaco.

La mejoría en SG con atezolizumab se manifiesta con el tiempo

Atezolizumab, un anticuerpo anti-PD-L1 humanizado y obtenido mediante genomanipulación, se comparó con docetaxel en el estudio fase II, abierto, multicéntrico y aleatorizado POPLAR en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados previamente que habían mostrado progresión durante o después de administrar quimioterapia basada en platino. Al cabo de un seguimiento mínimo de

13 meses se realizó el análisis principal, que puso de manifiesto un beneficio en SG de atezolizumab respecto a docetaxel en pacientes no seleccionados y seleccionados por PD-L1 [9, 10]. Una mayor expresión de PD-L1 en células tumorales o inmunitarias se asoció a un mayor beneficio en SG. Las curvas de supervivencia mostraron una separación tardía, lo que recalca la necesidad de un seguimiento a largo plazo para identificar plenamente los beneficios de este tratamiento anti-PD-L1.

Por consiguiente, Smith y cols. presentaron un análisis actualizado al cabo de un seguimiento mínimo de 20 meses [11]. En él se constató una mayor separación de las curvas de supervivencia en la población IT (Figura 2). En conso-

nancia con el patrón anterior, las *hazard ratios* (HR) de SG mejoraron a favor de atezolizumab a lo largo del tiempo. El beneficio en SG se observó en todos los subgrupos de PD-L1. Además, las curvas de supervivencia correspondientes a los subgrupos histológicos presentaron una separación continuada a lo largo del tiempo, con una mejoría más pronunciada en HR en el subgrupo de CPNM epidermoide. La SLP y TRG fueron semejantes en los brazos de atezolizumab y docetaxel en la población IT; en este caso, los datos no variaron significativamente respecto a los del análisis principal.

Según indicaron los autores, la falta de correlación entre beneficio en SG y hallazgos de SLP y TRG supone que la mejoría en SG con atezolizumab podría ampliarse tras la progresión de la enfermedad según los criterios RECIST. No obstante, las respuestas observadas con atezolizumab fueron duraderas (mediana, 18,6 y 7,2 meses con atezolizumab y docetaxel, respectivamente). En conjunto, estos resultados aportan nuevas evidencias de que los beneficios en supervivencia de atezolizumab se extienden a todos los pacientes con CPNM.

Durvalumab muestra eficacia en la histología epidermoide y no epidermoide

En un ensayo fase I/II, abierto, multicéntrico, de escalada y ampliación de dosis se investigó la seguridad y eficacia clínicas de durvalumab en pacientes

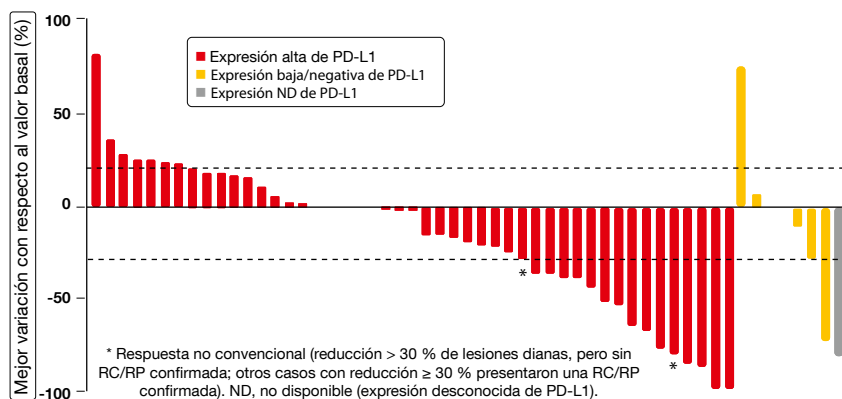


Figura 3: Mejores variaciones del tamaño tumoral con respecto al momento basal según la expresión de PD-L1 obtenidas con durvalumab

con CPNM avanzado no tratados previamente [12]. Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-PD-L1, obtenido mediante genomanipulación, selectivo y de elevada afinidad. La expresión de PD-L1 se evaluó de manera prospectiva (alta: tinción de células tumorales $\geq 25\%$; baja o negativa: tinción de células tumorales $< 25\%$). Se trató a 59 pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Cuarenta y nueve de ellos mostraron una expresión alta de PD-L1.

Se comprobó que durvalumab 10 mg/kg cada dos semanas tiene un perfil controlable de seguridad. La TRG fue del 27 %; se produjeron respuestas en el 29 % de los pacientes con expresión alta de PD-L1 y en el 11 % de aquellos con expresión baja o negativa. Un paciente con expresión alta presentó una remisión completa. Se observaron reducciones de lesiones diana en pacientes con expresión alta y baja/negativa de PD-L1, así como en uno con expresión desconocida de PD-L1 (Figura 3). La TRG fue similar con independencia de la histología (epidermoide o no) en los pacientes con expresión alta de PD-L1. En tres pacientes con histología no epidermoide y expresión baja o negativa de PD-L1 no se produjeron respuestas. Los fumadores activos o ex fumadores con expresión alta presentaron una TRG $> 30\%$. En general, las respuestas fueron rápidas y duraderas; en la fecha de corte de los datos,

seguían en curso en el 69 % de los casos. Durvalumab está investigándose actualmente en diversos estudios realizados en pacientes con CPNM avanzado no tratados previamente.

JAVELIN: avelumab en el mesotelioma refractario a quimioterapia

En los EE.UU. se diagnostican unos 3000 casos de mesotelioma maligno cada año. No existen opciones terapéuticas autorizadas por la FDA para los pacientes que muestran progresión tras la quimioterapia de primera línea. En el estudio JAVELIN, un ensayo fase Ib, internacional, con varias cohortes, de escalada y ampliación de dosis, se investigó el uso de avelumab, un anticuerpo anti-PD-L1 totalmente humano, en el mesotelioma basándose en la expresión de PD-L1 en la superficie de las células mesoteliomatosas [13]. En el estudio JAVELIN participó un total de 1600 pacientes con diferentes tipos de tumores. Cincuenta y tres pacientes con mesotelioma pleural o peritoneal avanzado e irreseccable, que habían mostrado progresión tras un tratamiento con platino y pemetrexed, recibieron avelumab 10 mg/kg cada dos semanas. Se evaluó la expresión de PD-L1, que reveló la presencia de tinción de cualquier intensidad ($\geq 1\%$ de las células tumorales) en el 51,3 % de los casos.

La monoterapia con avelumab deparó una tasa de control de la enferme-

dad del 56,6 %, que se debió principalmente a estabilización de la enfermedad (47,2 %). Cinco pacientes presentaron respuestas parciales (9,4 %), en cuatro de los cuales seguían en curso en el último seguimiento. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta. La TRG y SLP no difirieron en función del grado de expresión de PD-L1.

En conjunto, la mediana de SLP fue de 17,1 semanas. Avelumab mostró un perfil de seguridad aceptable. La mayoría de los AA relacionados con el tratamiento fueron grado 1 o 2. Se observaron AA de mediación inmunitaria de cualquier grado en el 13,2 % de los pacientes, pero solo se produjeron acontecimientos grado 3 en el 1,9 %. El seguimiento en curso definirá mejor la duración de la actividad clínica.

¿Es viable el tratamiento después de la progresión según los criterios RECIST?

En el contexto de la inmunoterapia, existe incertidumbre respecto al uso como objetivo de las reducciones tumorales según los criterios RECIST, ya que parece que la evaluación de la contracción tumoral infravalora la verdadera magnitud del beneficio en supervivencia. Ello podría estar justificado, dado que los criterios de respuesta convencionales se basan en la quimioterapia citotóxica tradicional y la exacerbación o pseudoprogresión tumoral puede conllevar la discontinuación prematura del

TABLA

Características de los diez pacientes que lograron una contracción tumoral adicional con la continuación del tratamiento anti-PD-1 tras progresión según los criterios RECIST

Paciente	Mejor respuesta global previa	Motivo de progresión RECIST	Expresión de PD-L1 (%)	Mejor variación con respecto al momento basal con tratamiento tras progresión (%)	Nueva duración de la respuesta (meses)
1	EE	Lesión diana $\geq 20\%$	0	-56	1.5
2	RP	Lesión nueva	0	-56	14.0
3	EE	Lesión diana $\geq 20\%$	50	-58	1.4
4	RP	Progresión de lesión no diana	0	-73	14.2
5	PE	Lesión nueva y lesión no diana	80	-50	1.3
6	PE	Lesión nueva	90	-71	14.0
7	RP	Lesión nueva	40	-100	1.4
8	RP	Lesión diana $\geq 20\%$	0	-95	7.1
9	PE	Progresión de lesión no diana	0	-35	5.8
10	PE	Desconocido; recepción de radioterapia	NA	-57	10.2

tratamiento. Algunos casos anecdóticos de reducción del tamaño tumoral tras progresión inicial definida según los criterios RECIST han dado lugar a ensayos en los que se permite el tratamiento tras la primera progresión definida según los criterios RECIST.

Un análisis exploratorio retrospectivo presentado en el congreso de la ASCO describió los hallazgos observados en pacientes con CPNM metastásico que recibieron tratamiento anti-PD-1 después de progresión convencional (tratamiento tras progresión, TTP) [14]. Los investigadores agruparon tres ensayos clínicos multicéntricos que se habían presentado ante la FDA, en los que se evaluó la monoterapia anti-PD-1 en 535 pacientes que habían mostrado progresión después del tratamiento inicial. De ellos, se identificó a 121 pacientes que recibieron TTP. A partir de datos de mediciones radiológicas del tumor se evaluaron las variaciones de la carga tumoral tras progresión definida según los criterios RECIST.

Comparado con todos los pacientes tratados con anti-PD-1 (n = 535), el subgrupo con TTP presentó una frecuencia ligeramente mayor de histología no epidermoide (59 % frente al 54 %). La mayoría de los pacientes solo habían recibido una línea previa de quimioterapia y todos ellos tenían un estado funcional del ECOG de 0 o 1, aunque un ECOG 0 fue más frecuente en el grupo de TTP (36 % frente al 25 %). Los pacientes que recibieron TTP mostraron progresión inicial según los criterios RECIST de-

bido a progresión inequívoca de lesiones no diana (38 %), aparición de lesiones nuevas (32 %) o aumento ≥ 20 % con respecto al nadir de lesiones diana (30 %). Se observaron superposiciones de dos causas o de las tres causas.

Un efecto pequeño, pero no insignificante

De los 121 pacientes que recibieron TTP, 10 (8,3 %) manifestaron una contracción tumoral adicional, que se definió como una disminución posterior de las lesiones diana ≥ 30 %, comparada con el momento basal. En la Tabla se resumen las características de estos pacientes. Este grupo representa el 1,9 % de todos los pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 en estos ensayos. Las mayores reducciones tumorales con respecto al momento basal durante el TTP oscilaron entre el 35 % y 100 % (mediana, 58 %). Con TTP, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta después de una reducción ≥ 30 %. En el momento de recogida de datos, al menos 5 de los 10 pacientes presentaban respuestas de seis meses, como mínimo, y tres, respuestas en curso de más de un año.

Además, las mayores reducciones de las lesiones diana se dieron en pacientes que lograron una reducción mínima del 30 %, comparadas con las mediciones nadir globales. Siete de los 10 pacientes cumplieron estos criterios. La mayor contracción tumoral comparada con el nadir osciló entre el 13 % y 100 %,

con una mediana de reducción del 35 %, La duración de las respuestas nuevas mostró un rango amplio, de 1,3 meses a más de un año.

Según las conclusiones de los autores, no está claro si las reducciones tumorales observadas se debieron al TTP o a un efecto diferido de la inmunoterapia que habían recibido previamente los pacientes. Ello supone que el riesgo de continuar con el tratamiento (reacciones adversas relacionadas con la inmunidad) tras la primera progresión debe sopesarse con la posibilidad de una contracción tumoral adicional. A medida que se adquieran más conocimientos sobre el uso de inmunoterapias, quizá sea posible identificar mejor a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del TTP (por ejemplo, biomarcadores, características de los pacientes). Se precisan ensayos aleatorizados y controlados para determinar de manera prospectiva los beneficios de tratar a los pacientes tras la primera progresión. Sin embargo, es poco probable que el TTP modifique significativamente los resultados de los principales objetivos administrativos de la FDA o la determinación de beneficios/riesgos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1 Hellmann MD et al., CheckMate 012: safety and efficacy of first-line nivolumab and ipilimumab in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 3001)
 2 Brahmer J et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135
 3 Borghaei H et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639
 4 Borghaei H et al., Nivolumab vs. docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-year update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 9025)
 5 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028
 6 Chatterjee M et al., Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016

Apr 26. pii: mdw174. [Epub ahead of print]
 7 Hui R et al., Long-term overall survival for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 9026)
 8 Herbst RS 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: 1540-1550
 9 Vansteenkiste J et al., Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). *ECC* 2015, abstract 14LBA
 10 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-1846

11 Smith DA et al., Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs. docetaxel in previously treated NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 9028)
 12 Antonia S et al., Safety and clinical activity of durvalumab (MED14736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 9029)
 13 Hassan R et al., Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 8503)
 14 Kazandjian D et al., Characterization of patients treated with a programmed cell death protein 1 inhibitor (anti-PD-1) past RECIST progression from a pooled analysis of metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) trials. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 3000)

Opciones terapéuticas en expansión para los pacientes con CPNM con mutaciones raras: ALK, ROS1, MET, BRAF

En el 4 % a 5 % de todos los pacientes de raza blanca y asiáticos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado se producen reordenamientos del gen *ALK*. Crizotinib fue el primer inhibidor de *ALK* autorizado y representa el estándar de tratamiento de primera línea actual para el CPNM con *ALK* positivo. Sin embargo, a pesar de observarse respuestas iniciales al tratamiento con inhibidores de la tirosina kinasa (ITK), todos estos pacientes presentan recidivas a largo plazo. Ello obedece principalmente a mutaciones secundarias en los dominios kinasa de *ALK* o *ROS1*, o a una penetración escasa del fármaco en el SNC. Se han observado mutaciones secundarias en aproximadamente el 25 % de los pacientes con resistencia a crizotinib [1, 2]. La investigación se está centrando en el desarrollo de nuevas opciones para los contextos de primera línea y resistente.

Ensayo en el contexto de primera línea J-ALEX: alectinib frente a crizotinib

Alectinib es un inhibidor de *ALK* sumamente selectivo y potente con actividad en el sistema nervioso central (SNC) y contra mutaciones de resistencia en *ALK*. En el estudio fase III J-ALEX se comparó alectinib 300 mg dos veces al día (n = 103) con crizotinib 250 mg dos veces al día (n = 104) en pacientes con CPNM estadio IIIB/IV o recurrente con *ALK* positivo no tratados previamente con inhibidores de *ALK* [3]. Pudieron participar pacientes con metástasis cerebrales tratadas o asintomáticas.

El estudio J-ALEX ya ha cumplido su objetivo principal, la supervivencia libre de progresión (SLP), en un análisis interino previsto de antemano, según lo evaluado por un centro de revisión independiente. Estos resultados sugirieron la existencia de una diferencia muy significativa a favor de alectinib (mediana de SLP, no alcanzada frente a 10,2 meses; *hazard ratio* [HR], 0,34; $p > 0,0001$; **Figura**). Casi todos los pacientes obtuvieron un beneficio en SLP

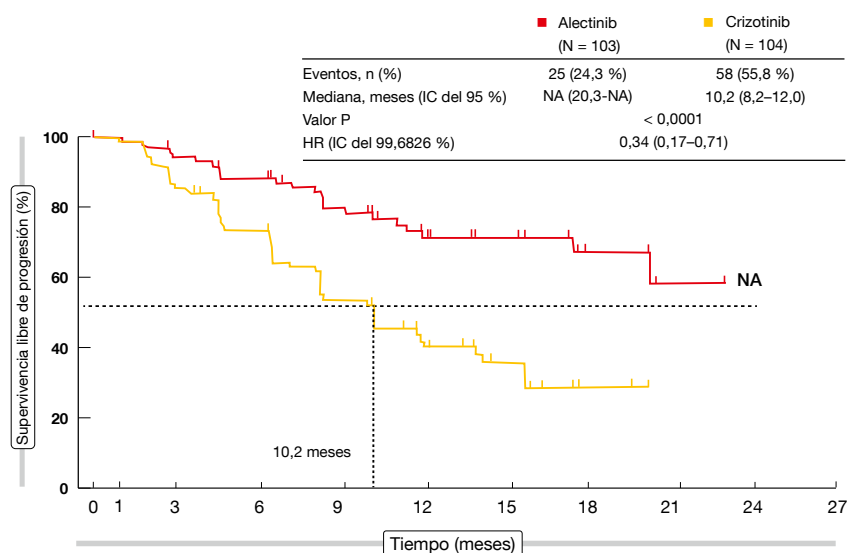


Figura: Estudio-J-ALEX: superioridad de alectinib respecto a crizotinib en cuanto a SLP (población IT)

del tratamiento con alectinib, según un análisis de subgrupos. La tasa de respuestas objetivas (TRO) evaluada por el centro de revisión independiente fue del 91,6 % y 78,9 % con alectinib y crizotinib, respectivamente. Los gráficos en cascada indicaron una mayor contracción tumoral en el brazo de alectinib.

Alectinib fue bien tolerado y mostró un perfil favorable de acontecimientos adversos (AA). Se notificaron estreñimiento, nasofaringitis, disgeusia, náuseas, fiebre, diarrea y vómitos en pacientes de ambos brazos. Todos estos AA se produjeron con menor frecuencia con alectinib que con crizotinib y, en ocasiones, con una diferencia muy notable. También sucedió así con la elevación de las enzimas hepáticas. Las tasas de AA grado 3/4 se redujeron a la mitad con alectinib en comparación con crizotinib (26,2 % frente al 51,9 %) y las tasas de AA que motivaron la discontinuación del tratamiento o interrupciones de la administración fueron sustancialmente menores en el brazo experimental que en el brazo control. En conjunto, estos resultados sugieren que alectinib tiene el potencial de convertirse en un nuevo estándar de tratamiento de primera línea para los pacientes con CPNM con *ALK* positivo.

Brigantini en pacientes refractarios a crizotinib: ALTA

Brigantini es un ITK de *ALK* de última generación en investigación, que se diseñó para tener una actividad potente y amplia frente a mutaciones de resistencia en *ALK*. Los datos de fase II presentados en el congreso de la ASCO demostraron la actividad de este fármaco tras la progresión con crizotinib. En el ensayo de evaluación de dosis, internacional y aleatorizado ALTA se evaluó brigantini en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con *ALK* positivo [4]. Los pacientes recibieron brigantini, a dos dosis distintas, de forma aleatorizada: 180 mg una vez al día (n = 110), precedida de una preclusión de 7 días con 90 mg, o 90 mg una vez al día (n = 112). El objetivo principal fue la TRO según los criterios RECIST.

Los pacientes de los grupos de brigantini 180 y 90 mg presentaron una TRO confirmada del 54 % y 45 %, respectivamente. La mayoría experimentó una respuesta parcial (RP). Se produjeron respuestas completas (RC) confirmadas en 4 y 1 pacientes, respectivamente. Las TRO no difirieron según los antecedentes de quimioterapia. La mayoría de los pacientes de ambos grupos

presentaron reducciones del tamaño del tumor. Se logró el control de la enfermedad en el 86 % y 82 % de los pacientes, respectivamente. La mediana de SLP fue superior a un año en el grupo de 180 mg (12,9 meses), mientras que fue de tan solo 9,2 meses en el de 90 mg. Al cabo de un año, el 54 % y 39 % de los pacientes seguían vivos y libres de progresión, respectivamente. La mediana de supervivencia global (SG) aún no se había alcanzado en ninguno de los grupos. Las proporciones de pacientes vivos al cabo de un año fueron del 80 % y 71 %, respectivamente.

Actividad frente a lesiones cerebrales

Se produjeron respuestas intracraniales en ambos grupos de dosis, de acuerdo con la evaluación de un comité de revisión independiente. En los pacientes con lesiones medibles (≥ 10 mm), las TRO intracraniales confirmadas fueron del 67 % y 36 % con las dosis de 180 y 90 mg, respectivamente. Se obtuvo el control de la enfermedad intracranial en el 83 % y 88 % de los pacientes, respectivamente (Tabla 1). Los pacientes con metástasis cerebrales activas y medibles (sin radioterapia previa o con progresión después de la radioterapia) en el momento basal lograron TRO intracraniales del 73 % y 37 %, respectivamente. La mediana de SLP intracranial no se había alcanzado con la pauta de 180 mg y fue de 15,6 meses con la de 90 mg.

Brigantini presentó un perfil aceptable de seguridad en ambos brazos. Los AA notificados con mayor frecuencia fueron náuseas, diarrea, cefalea, tos y cansancio. Las tasas de AA grado 3/4 fueron bajas. Los autores llegaron a la conclusión de que brigantini tiene el potencial de convertirse en una nueva opción terapéutica para los pacientes con CPNM con ALK positivo resistente a crizotinib. Los resultados de eficacia y seguridad respaldan la elección de la

TABLA 1

Respuestas intracraniales obtenidas con brigantini en pacientes con metástasis cerebrales medibles (> 10 mm) en el estudio ALTA

Parámetro de eficacia evaluado por el CRI	180 mg una vez al día (n = 18)	90 mg una vez al día (n = 25)
TRO intracraniales confirmadas, n (%) [IC del 95 %]	12 (67) [41–87]	9 (36) [18–58]
Mejor respuesta global, n (%)		
- RC intracranial confirmada	0	2 (8)
- RP intracranial confirmada	12 (67)	7 (28)
- RC intracranial en espera de confirmación	0	0
- RP intracranial en espera de confirmación	0	3 (12)
Tasa de control de la enfermedad intracranial, n (%) [IC del 95 %]	15 (83) [59–96]	22 (88) [69–98]
CRI, comité de revisión independiente.		

pauta de 180 mg para futuros ensayos. En un estudio fase III aleatorizado se está comparando actualmente brigantini 180 mg con crizotinib en pacientes no tratados previamente con inhibidores de ALK.

Nuevo compuesto inhibidor de ALK y ROS1: lorlatinib

Lorlatinib es un nuevo inhibidor de ALK macrocíclico que es capaz de penetrar en el SNC. Ha mostrado actividad contra una amplia gama de mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de ALK y también es un inhibidor potente de ROS1.

Solomon y cols. presentaron el componente de escalada de dosis de un estudio fase I/II en curso en el que se evalúa lorlatinib una o dos veces al día en 54 pacientes con CPNM avanzado con ALK/ROS1 positivos [5]. Estos pacientes no habían sido tratados previamente o habían experimentado progresión de la enfermedad después de recibir, como mínimo, un ITK de ALK/ROS1 previo. Se permitió cualquier tipo de quimioterapia previa. Tenía que ha-

ber presencia de enfermedad extracranial medible. Se permitió la existencia de metástasis asintomáticas en el SNC (tratadas o no tratadas); el 72 % de los pacientes tenía metástasis cerebrales. La actividad intracranial de lorlatinib se evaluó de manera prospectiva mediante resonancia magnética (RM).

Lorlatinib mostró una actividad clínica sólida en pacientes con ALK y ROS1 positivos. Este tratamiento produjo tres RC y 16 RP, lo que deparó una TRO del 46 %. Los pacientes que ya habían recibido un ITK de ALK presentaron una TRO del 57 %, mientras que los ya tratados con al menos dos ITK de ALK lograron una TRO del 42 %. La mayoría mostró una reducción del tamaño de las lesiones diana. En 20 pacientes, las respuestas seguían en curso en la fecha de corte de los datos. La mediana de SLP fue de 11,4 meses en la cohorte completa. Al cabo de un año, el 41 % se encontraban libres de progresión. Al igual que con la TRO, el grupo que ya había recibido un único ITC de ALK mostró una mejor evolución en cuanto a SLP que los que habían sido tratados con dos o más ITK (SLP, 13,5 frente a 9,2 meses).

BIBLIOGRAFÍA

1 Doebele RC et al., Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012; 18: 1472-1482
 2 Zou HY et al., PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. PNAS 2015; 112: 3493-3498
 3 Nokihara H et al., Alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: primary results from the J-ALEX study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9008)

4 Kim D-W et al., Brigantini in patients with crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: first report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase 2 trial (ALTA). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9007)
 5 Solomon BJ et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9009)
 6 Drilon AE et al., Antitumor activity and safety of crizotinib in patients with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer. J Clin On-

col 34, 2016 (suppl; abstr 108)
 7 Planchard D et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Dabrafenib plus trametinib. Lancet Oncol 2016; 17(5): 642-650
 8 Planchard D et al., An open-label phase 2 trial of dabrafenib in combination with trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (BRF113928). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 107)

TABLA 2

Mayor actividad clínica de dabrafenib más trametinib que de dabrafenib en monoterapia en el CPNM con mutación V600E de BRAF

	Dabrafenib + trametinib (n = 57)	Dabrafenib en monoterapia (n = 78)
TRO (IC del 95 %), %	63 (49–76)	33 (23–45)
Tasa de control de la enfermedad (IC del 95 %), %	79 (66–87)	58 (46–67)
SLP, mediana (IC del 95 %), meses	9,7 (6,9–19,6)	5,5 (3,4–7,3)
Duración de la respuesta, mediana (IC del 95%), meses	9.0 (6,9–18,3)	9.6 (5,4–15,2)

El tratamiento con lorlatinib desencadenó respuestas intracraneales significativas. Según la evaluación intracraneal prospectiva, se produjeron cinco RC y dos RP confirmadas en 18 pacientes con enfermedad intracraneal medible, lo que supuso una tasa de respuestas intracraneales confirmadas del 39 %. Tres de los cuatro pacientes con *ROSI* positivo y enfermedad intracraneal medible experimentaron reducciones tumorales. También se observaron respuestas en pacientes con afectación leptomeníngea.

La hipercolesterolemia fue el AA relacionado con el tratamiento más frecuente, aunque fue asintomática y se controló fácilmente con estatinas. Con la dosis recomendada para la fase II de 100 mg una vez al día se observaron otros AA, como edema periférico, hipertrigliceridemia y ralentización del habla. La parte de fase II de este estudio se está llevando a cabo en 57 centros de todo el mundo.

Crizotinib en el CPNM con alteraciones en *MET*

En el 3 % a 4 % de los pacientes con CPNM no epidermoide se producen mutaciones en el protooncogén conocido *MET* que originan una disminución de la degradación de *MET*. Las alteraciones en el exón 14 de *MET* representan un grupo heterogéneo de mutaciones. Aunque muchas de ellas producen saltos del exón 14 de *MET*, determinadas mutaciones puntuales o deleciones ocasionan la misma biología sin causar saltos exónicos. En el 15 % a 20 % de los casos se identifica una amplificación simultánea de *MET*.

Crizotinib se desarrolló en un principio como inhibidor de *MET* y se está evaluando actualmente en pacientes con CPNM avanzado con alteraciones

en el exón 14 de *MET* en el estudio fase I, abierto y multicéntrico PROFILE 1001. Los resultados presentados en el congreso de la ASCO demostraron que, en estos pacientes, crizotinib presenta actividad antitumoral y, en general, un perfil tolerable de AA, algo consistente con lo ya descrito en pacientes con CPNM con *ALK* positivo o reordenamiento de *ROSI* [6].

Participaron 21 pacientes que recibieron crizotinib a dosis inicial de 250 mg dos veces al día. Ninguno de los tumores tenía alteraciones simultáneas en *ALK* o *ROSI*. El tratamiento con crizotinib deparó una TRO del 44 % en el estudio PROFILE 1001. En casi todos los pacientes se logró una contracción del tumor. Las respuestas se observaron normalmente desde etapas tempranas y la mayoría de los pacientes continuaron en el estudio; la respuesta persistente más prolongada fue de aproximadamente un año. No pudo calcularse la mediana de SLP y SG, ya que en la fecha de corte de los datos no se habían producido muertes ni casos de progresión de la enfermedad.

Los AA relacionados con el tratamiento predominantes fueron edema, náuseas, diarrea y trastorno de la visión y la mayoría de ellos se consideraron de grado 1 o 2. Según los autores del ensayo, están justificados nuevos estudios de crizotinib en esta población de pacientes.

Mutación en *BRAF* como diana

En el 1 % a 2 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón se observan mutaciones V600E en *BRAF*. Entre estas mutaciones, el 70 % son del tipo V600E. El CPNM con mutación V600E de *BRAF* tiene características histológicas indicativas de un tumor agresivo y

los pacientes tienen un pronóstico menos favorable cuando reciben quimioterapia basada en platino.

Una estrategia dirigida eficiente en este grupo consiste en utilizar dabrafenib, un inhibidor de *BRAF* de molécula pequeña, en combinación con trametinib, otra molécula pequeña que actúa como inhibidor alostérico de *MEK1* y *MEK2*. En conjunto, estos fármacos provocan una inhibición dual de la vía de *MAPK*. En el estudio fase II, abierto, no aleatorizado y con varias cohortes BRF113928, en el que participaron 78 pacientes con CPNM estadio IV con mutación V600E de *BRAF*, la monoterapia con dabrafenib deparó una TRO del 33 % y una mediana de SLP de 5,5 meses tras el fracaso de más de un tratamiento previo basado en platino para la enfermedad avanzada (cohorte A) [7]. En el congreso de la ASCO, Planchard y cols. presentaron el análisis principal de la cohorte B de este estudio; estos pacientes fueron tratados con la combinación de dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día tras haber recibido un mínimo de una quimioterapia basada en platino y no más de tres líneas previas de tratamiento [8]. El objetivo principal fue la TRO según la evaluación del investigador.

Cincuenta y siete pacientes fueron evaluables en cuanto a respuesta, todos ellos con histología no epidermoide. En este grupo, la TRO fue del 63 %, con una tasa de control de la enfermedad del 79 %. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,0 meses y la mitad de las respuestas confirmadas seguían presentes en el momento del análisis. El análisis deparó una mediana de SLP de 9,7 meses. En comparación con la monoterapia con dabrafenib (cohorte A del estudio BRF113928), el tratamiento con dabrafenib más trametinib mostró una mayor actividad clínica (Tabla 2).

El perfil de AA fue controlable y semejante al observado anteriormente en el tratamiento de pacientes con melanoma. Los AA comprendieron fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, astenia, pérdida de apetito, escalofríos, edema periférico y sequedad cutánea. En conjunto, la combinación de dabrafenib y trametinib constituye una opción terapéutica importante para los pacientes con CPNM con mutación V600E de *BRAF*. ■

Entrevista a: Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group, Hospital São Lucas PUCRS University, Porto Alegre, Brasil

La asistencia sanitaria del cáncer de pulmón en América Latina: evolución de los tratamientos modernos y desafíos para superar las lagunas existentes

¿Cuáles son los retos concretos a los que se enfrentan los médicos y gobiernos de América Latina en el tratamiento del cáncer de pulmón?

Es importante entender que América Latina es un gran continente, con unos 600 millones de habitantes. Las cuatro ciudades más pobladas son Ciudad de México, Rio de Janeiro, São Paulo y Buenos Aires, entre las cuales suman un número de habitantes igual al de Francia. En la actualidad se declaran unos 85.000 casos nuevos de cáncer de pulmón al año en América Latina. El tabaquismo va en aumento en toda la región en general, especialmente entre las mujeres, motivo por el que esperamos mayores tasas de incidencia del cáncer de pulmón en años venideros. En general, las muertes en América Latina no se deben ya a enfermedades infecciosas, ni siquiera en los países más pobres, sino a enfermedades no transmisibles, como el cáncer de pulmón. Se calcula que en las próximas décadas se concentrará el 70 % de los casos nuevos de cáncer en países en desarrollo. Por tanto, los gobiernos de la región tienen por delante en los próximos años el desafío de afrontar la creciente incidencia de cáncer, sobre todo de cáncer de pulmón, la principal causa de muerte por cáncer en América Latina. América Latina invierte hoy 10-20 veces menos de dinero que los países desarrollados en la lucha contra el cáncer.

Del 70 al 90 % de los pacientes con cáncer de pulmón presentan en el momento del diagnóstico enfermedad avanzada o metástasis. En Estados Unidos, el diagnóstico de cáncer de pulmón se hace en estadio I en el 15 % de los casos, mientras que en Brasil esta cifra es solo del 8 al 9 %. Esto significa que en muchos pacientes se ha de administrar tratamiento para estadios avanzados, que es más caro, ya que implica más ayuda, más fármacos y más hospitalización, y la mortalidad es mayor. Todo esto supone grandes dificultades para la economía de los países de América Latina.



Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group, Hospital São Lucas PUCRS University, Porto Alegre, Brasil

¿Se promueve el abandono del tabaquismo?

Brasil ha desarrollado campañas contra el tabaquismo y ha tenido éxito. En los últimos 20 años, la tasa de fumadores ha descendido del 40 % al 15 %. Sin embargo, los esfuerzos hechos en este sentido en América Latina son muy heterogéneos. En algunos países, el tabaquismo sigue aumentando.

¿Cuál es la situación desde el punto del diagnóstico?

En cuanto al diagnóstico por la imagen, la TC y la TEP-TC no son de uso generalizado en América Latina. Se dispone de estos aparatos sobre todo en las grandes ciudades y además su distribución es dispar, ya que no hay cantidades suficientes en los hospitales públicos. Son muchos los pacientes de zonas rurales que no tienen acceso a estas pruebas, con el consiguiente retraso del diagnóstico. La mitad de los pacientes con cáncer de pulmón presentan un estado funcional ECOG de 2 o mayor en el momento del diagnóstico. Esto afecta a su tratamiento, ya que muchos de ellos no recibirán tratamiento sistémico. Por tanto, es muy importante sensibilizar a la opinión pública sobre el cáncer de pulmón y los síntomas que produce, junto con otros aspectos, para que los

pacientes acudan antes al médico. Al mismo tiempo, las autoridades sanitarias han de simplificar y facilitar el procedimiento y el acceso a un diagnóstico rápido.

En cuanto a los tratamientos dirigidos, es importante entender que su uso depende del diagnóstico molecular. Acceder a estas pruebas es un auténtico problema en América Latina. En muchos países, la asistencia médica se presta a través de un sistema público de salud, que es gratuito, y del llamado sector privado, basado en el pago de un seguro médico. Existen grandes discrepancias entre los servicios que prestan uno y otro sistema. En Brasil, por ejemplo, solo se hacen pruebas de la mutación del *EGFR* en el 20 al 30 % de los casos en el sector público, frente al 60 % en el sector privado. Tasas de este tipo, en general, pueden extrapolarse a otros países. Evidentemente, la demanda de pruebas moleculares depende del acceso a fármacos dirigidos. De nuevo, son pocos los laboratorios que hacen estas pruebas, debido a lo costoso de los equipos. Los médicos no suelen pedir pruebas de *ALK*, porque en nuestros países no se han aprobado todavía los fármacos dirigidos contra esta mutación o se han aprobado hace muy poco tiempo. Las pruebas de *ROS-1* son casi inexistentes. Actualmente, las pruebas se realizan de manera prácticamente gratuita debido a los programas de bonos que ofrecen las empresas farmacéuticas.

¿Hay escasez en los tratamientos?

La misma discrepancia que se da entre los distintos sistemas de salud se observa en los tratamientos. Por ejemplo, aunque están aprobados ya en los países de América Latina los inhibidores de *EGFR*, algunos quedan aún fuera del alcance de una gran proporción de pacientes. En un país importante, como Brasil, que es el sexto o séptimo mercado farmacéutico de todo el mundo, estos agentes se aprobaron hace años,

pero solo están a disposición de los pacientes del sector privado. También en Brasil, se aprobarán en este año los inhibidores de ALK y los inmunoterápicos, pero tampoco llegarán a los pacientes del sistema público. Así pues, aunque en América Latina mejore la tecnología a ritmo muy rápido, se crean al mismo ritmo discrepancias en el acceso a los

nuevos agentes. Existen grandes diferencias entre unos países y otros, e incluso dentro de las propias ciudades. Es tarea de los gobiernos de América Latina afrontar este problema rápidamente y diseñar estrategias para la atención del cáncer de pulmón en general, mediante la aplicación, por ejemplo, de programas de detección, la optimización del

diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad en el estadio precoz o localmente avanzado, y la facilitación del acceso a las pruebas y tratamientos moleculares para la enfermedad metastásica. Permitir a los pacientes recibir los mejores tratamientos para combatir el cáncer de pulmón será el principal desafío de los 10 próximos años. ■

Exploración de los agentes establecidos y los nuevos agentes dirigidos sobre el EGFR

RNP y modificaciones de dosis en el ensayo LUX-Lung 7

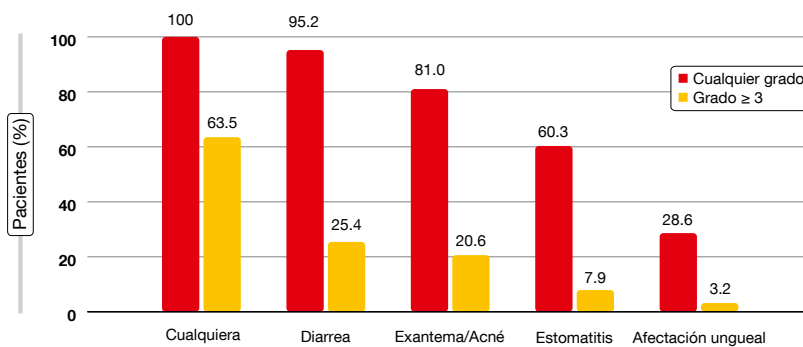
El ensayo de fase IIB LUX-Lung 7 fue una comparación directa del bloqueante de la familia ErbB de segunda generación afatinib y el inhibidor de tirosina cinasa del EGFR reversible de

primera generación gefitinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadio IIIB/IV) EGFR positivo no tratados previamente. De acuerdo con el análisis principal, los pacientes tratados con afatinib obtuvieron beneficios significativos en SLP, TRO y tiempo hasta fracaso del tratamiento en

comparación con los que recibieron gefitinib [1]. No están maduros actualmente los datos de SG.

En el Congreso de la ASCO fueron presentados por Hirsh y cols. los resultados notificados por los pacientes (RNP) y los análisis a posteriori del efecto causado por los ajustes de dosis de afatinib sobre la SLP, el control de los AA y los RNP [2]. Se permitieron el aumento y la reducción de la dosis de afatinib conforme a un régimen de ajuste posológico preespecificado. Se evaluaron la incidencia e intensidad de los AA frecuentes antes y después de las reducciones de la dosis de 40 mg. Además, los investigadores compararon los RNP y la SLP en los pacientes que recibieron reducciones de dosis en el plazo de 6 meses y en los que fueron tratados con 40 mg al menos durante los primeros 6 meses.

Antes de las reducciones de dosis



Después de las reducciones de dosis

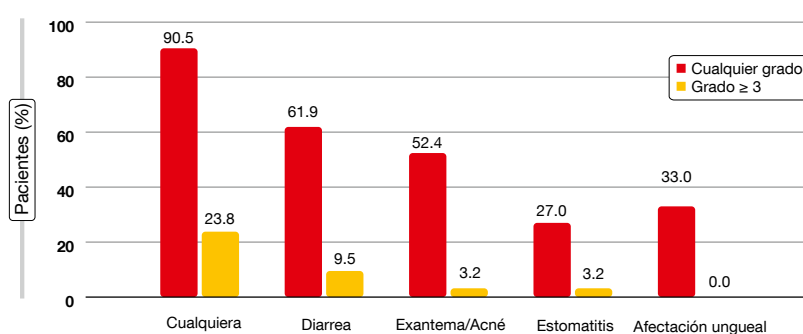


Figura: Reducción de la incidencia e intensidad de los AA relacionados con el tratamiento mediante modificaciones de la dosis de afatinib.

Conservación de la eficacia con las reducciones de dosis

Las reducciones de dosis fueron más frecuentes con afatinib que con gefitinib. Gefitinib se comercializa en dosis única, a diferencia de afatinib (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg). El 35% de los pacientes tratados con afatinib 40 mg redujeron la dosis a 30 mg; el 13% la redujeron aún más a 20 mg. No obstante, las tasas de abandono por AA relacionados con el fármaco fueron similares en los grupos, lo que indica que las reducciones de dosis controlaron eficazmente los AA. Efectivamente, los ajustes de dosis redujeron la incidencia e intensidad de los AA relacionados con el fármaco (Figura).

En lo que respecta a los RNP, según el cuestionario de salud autocumplimentable EQ-5D™, se observaron mejorías parecidas en los dos grupos. No hubo diferencias significativas o clínicamente importantes entre los grupos de afatinib y de gefitinib en las puntuaciones medias de EQ-5D o de EQ-VAS. Las reducciones de dosis de afatinib no disminuyeron los efectos del tratamiento sobre los RNP. Tampoco varió la SLP entre los pacientes tratados con dosis < 40 mg y los que recibieron ≥ 40 mg durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mediana de SLP fue de 12,8 y 11,0 meses en los pacientes con reducciones de dosis y sin ellas, respectivamente. En comparación, la mediana de SLP del grupo de gefitinib fue de 10,9 meses, según el análisis principal [1].

En general, los ajustes de dosis de afatinib permitieron mantener en tratamiento a los pacientes. Como se observa en los ensayos LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 [3], las reducciones de dosis de afatinib por razones de tolerabilidad constituyeron una medida eficaz para reducir los AA relacionados con el tratamiento sin que resultara afectada la eficacia.

Análisis del ensayo LUX-Lung 8 según la prueba VeriStrat

Se comparó afatinib con erlotinib en el ensayo abierto de fase III LUX-Lung 8, en el que se incluyeron 795 pacientes con carcinoma de pulmón epidermoide avanzado que había progresado después de al menos cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino. Los pacientes tratados con afatinib obtuvieron beneficios significativos en SG, SLP y control de la enfermedad [4]. Goss y cols. presentaron datos obtenidos con

VeriStrat [5], una prueba de espectrometría de masas para proteínas séricas que ha demostrado su utilidad pronóstica y predictiva con los tratamientos dirigidos sobre el EGFR en el CPNM [6]. Los investigadores evaluaron la capacidad de predicción de VeriStrat en el LUX-Lung 8, empleando la SG como variable principal de eficacia. Para ello, se clasificaron las muestras séricas previas al tratamiento de 675 pacientes como ‘buenas’ (VS-G) o ‘malas’ (VS-P) basándose en grupos de referencia predefinidos. Se analizaron los resultados clínicos con respecto al estado VeriStrat en la población global y en subgrupos predefinidos.

En el grupo VS-G (n = 412), la mediana de SG fue de 11,5 y 8,9 meses con afatinib y erlotinib, respectivamente (HR, 0,79; p = 0,03); la mediana de SLP fue de 3,3 y 2,0 meses, respectivamente (HR, 0,73; p = 0,005). En los pacientes clasificados como VS-P (n = 263), la mediana de SG fue de 4,7 y 4,8 meses, respectivamente (HR, 0,90; no significativo), y la mediana de SLP fue de 1,9 meses con afatinib y erlotinib (HR, 0,96; no significativo). En los pacientes tratados con afatinib, tanto la SG como la SLP fueron mayores en el grupo VS-G que en el grupo VS-P (SG: HR, 0,40; p < 0,0001; SLP: HR, 0,56; p < 0,0001). Según el análisis multivariante, VeriStrat es un factor de predicción independiente de SG y SLP en pacientes tratados con afatinib, independientemente del estado funcional ECOG, de la mejor respuesta al tratamiento de primera línea, de la edad y de la etnia. Sin embargo, no se demostraron interacciones entre la clasificación VeriStrat y el grupo de tratamiento en cuanto a SG o SLP.

En general, VeriStrat confirmó un potente efecto independiente de estratifi-

cación en los pacientes con carcinoma pulmonar epidermoide recidivante/resistente tratados con afatinib en el ensayo LUX-Lung 8. En estos pacientes difíciles de tratar, el tratamiento con afatinib produjo resultados de SG y SLP significativamente superiores a los que se obtuvieron con erlotinib en el grupo VS-G.

Datos actualizados sobre rociletinib: TIGER-X

Los inhibidores de tirosina cinasa que inhiben las formas mutantes del gen EGFR tienen dos limitaciones importantes: la inhibición del EGFR nativo causa toxicidad cutánea y diarrea, y la eficacia del tratamiento se ve limitada por la aparición de la mutación de resistencia adquirida T790M del EGFR en aproximadamente el 60 % de los casos. Por tanto, se diseñó rociletinib como un inhibidor oral irreversible de la mutación activadora en el exón 19 y de la mutación puntual L858R en el exón 21, además de la mutación de resistencia adquirida T790M. Solo tiene una actividad mínima frente al EGFR nativo.

Goldman y cols. comunicaron resultados actualizados del estudio de fase I/II TIGER-X, que investigó rociletinib en pacientes con CPNM avanzado o recurrente con mutación T790M confirmada a nivel central [7]. Tras la parte de expansión de dosis en la fase I del ensayo, pasaron a la cohorte de expansión (fase II) los pacientes que habían progresado con uno o dos inhibidores de tirosina cinasa del EGFR. Rociletinib se probó en tres dosis (500 mg 2 v/d, 625 mg 2 v/d, 750 mg 2 v/d) en 548 pacientes. Se evaluó el polimorfismo genotípico de la N-acetil-transferasa 2 (NAT2) en un subgrupo en las tres cohortes posológicas.

Según los investigadores, el tratamiento con rociletinib produjo una TRO confirmada del 33,9%. Esta tasa es menor que las tasas de respuestas notificadas anteriormente [8,9]. En los tres grupos posológicos, las respuestas resultaron duraderas, con una mediana de 8,9, 9,0 y 7,1 meses, respectivamente. La SLP fue de 5,7, 5,0 y 4,3 meses, respectivamente.

Los AA de cualquier grado más frecuentes con todas las dosis fueron hiperglucemia, diarrea, náuseas, fatiga y falta de apetito. Los AA de grado 3/4 no-

TABLE

Tasas de respuesta obtenidas con olmutinib en pacientes con la mutación T790M

	Respuesta, n.º (%)
Respuesta objetiva (confirmada y no confirmada)	43 (61)
Control de la enfermedad	63 (90)
Respuesta objetiva confirmada	38 (54)
Estabilización de la enfermedad/respuesta parcial no confirmada	20 (29) / 5 (7)
Progresión de la enfermedad	3 (4)
No evaluable	4 (6)

tificados con más frecuencia fueron hiperglucemia, prolongación del QTc y fatiga. Se observaron con frecuencia cataratas en los pacientes tratados con rociletinib durante periodos prolongados, por lo que deben investigarse sin demora los síntomas visuales. Basándose en los resultados del genotipo de NAT2, los pacientes se clasificaron como poseedores de un fenotipo acetilador lento ($n = 196$), intermedio ($n = 148$) o rápido ($n = 38$). Los pacientes con acetilador lento mostraron tendencia a hiperglucemia, prolongación del QTc y otros trastornos cardíacos. Ha sido suspendido recientemente por Clovis Inc. el desarrollo clínico de rociletinib.

Innovador inhibidor de tirosina cinasa específico de mutaciones del EGFR de tercera generación: olmutinib

Olmotinib es un inhibidor de tirosina cinasa de tercera generación oral con actividad específica contra las mutacio-

nes del EGFR con delección en el exón 19, L858R y T790M. No inhibe el EGFR nativo. Se evaluaron la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y actividad preliminar de olmutinib en un ensayo abierto y multicéntrico de fase I/II en pacientes coreanos con CPNM previamente tratados con un inhibidor de tirosina cinasa del EGFR. Se administró olmutinib 800 mg 1 v/d en la parte del estudio en fase II a 76 pacientes con la mutación T790M. En estos pacientes, la enfermedad había presentado progresión con al menos un inhibidor de tirosina cinasa del EGFR administrado previamente.

El 61% de los pacientes lograron la reducción del tamaño tumoral correspondiente a respuesta objetiva (Tabla). En el 84% de los casos, el inicio de la respuesta tumoral se produjo en la semana 6. La enfermedad se controló en el 90% de los casos. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,3 meses. Los pacientes con un solo tratamiento sistémico anterior alcanzaron una mediana

de SLP de 8,8 meses, mientras que esta fue de 6,8 meses en los que ya habían recibido dos o más tratamientos previos. En cuanto a la tolerabilidad, los pacientes notificaron con frecuencia diarrea, prurito, exantema y náuseas, que fueron principalmente de intensidad leve a moderada. Abandonaron el tratamiento por AA cuatro pacientes (dolor abdominal superior y vómitos, neumopatía intersticial, neuropatía periférica, exfoliación cutánea). No se observaron casos de prolongación del QT ni de hiperglucemia.

Los autores concluyeron que olmutinib mostró una actividad clínica significativa con un perfil de seguridad favorable en la dosis recomendada en la fase II, de 800 mg 1 v/d. Un ensayo de fase II actualmente en curso y a escala mundial, el ELUXA 1, sigue evaluando la eficacia y seguridad de olmutinib en pacientes con CPNM positivo para T790M. ■

BIBLIOGRAFÍA

1 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 577-589

2 Hirsh V et al., First-line afatinib versus gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung7): patient-reported outcomes and impact of dose modifications on efficacy and adverse events. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9046)

3 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 380-390

4 Soria JC et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 897-907

5 Goss GD et al., Evaluation of VeriStrat, a serum proteomic test, in the randomized, open-label, phase 3 LUX-Lung 8 (LL8) trial of afatinib (A) versus erlotinib (E) for the second-line treatment of advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr e20510)

6 Gregorc V et al., Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 713-721

7 Goldman JW et al., Updated results from TIGER-X, a phase 1/2 open-label study of rociletinib in patients with advanced, recurrent T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9045)

8 Sequist LV et al., Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1700-1709

9 Sequist LV et al., Efficacy of rociletinib (CO-1686) in plasma-genotyped T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8001)

10 Park K et al., Olmutinib (BI 1482694; HM61713), an EGFR mutant-specific inhibitor, in T790M+ NSCLC: efficacy and safety at the RP2D. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9055)

Entrevista: Nir Peled MD, PhD, FCCP, Jefe de la Unidad de oncología torácica, Servicio de oncología torácica, Centro oncológico Davidoff, Petah Tikva, Israel

“La importancia de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares de primera y segunda línea es evidente”



Nir Peled MD, PhD, FCCP, Jefe de la Unidad de oncología torácica, Servicio de oncología torácica, Centro oncológico Davidoff, Petah Tikva, Israel

¿Qué parámetros han de tenerse en cuenta a la hora de elegir ITK de EGFR en un paciente con cáncer de pulmón con una mutación activadora en EGFR?

Cuando se diagnostican mutaciones en *EGFR* en el contexto de primera línea, tenemos el lujo de contar con tres opciones en el momento actual. Sin embargo, es importante distinguir entre los diferentes tipos. Las mutaciones en *EGFR* aparecen habitualmente en los exones 18 a 21. La mayoría de las mutaciones activadoras responderán a todos los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) de *EGFR*; sin embargo, las localizaciones infrecuentes, por ejemplo, en el exón 18, tienden a responder más firmemente a afatinib que a los otros ITK de primera línea, gefitinib y erlotinib. Las anomalías en el exón 20 se asocian normalmente a falta de respuesta a los fármacos actuales. La disponibilidad de opciones terapéuticas para los pacientes con mutaciones en el exón 20 representa una auténtica necesidad insatisfecha porque no responden bien a las nuevas inmunoterapias, lo que supone que únicamente pueden recibir quimioterapia. Estos pacientes suponen entre el 4 % y 9 % de la población con *EGFR* positivo, lo que representa en torno al 17 % de los casos de cáncer de pulmón, por lo que constituye una proporción considerable de pacientes.

Dado que los ITK de *EGFR* depararon resultados de SLP comparables en los grandes estudios, la toxicidad es un criterio de selección. Gefitinib, erlotinib y afatinib tienen perfiles de toxicidad semejantes, aunque, según nuestra experiencia diaria, la diarrea suele ser más frecuente con afatinib, así como las alteraciones ungueales, lo que puede suponer una carga importante para muchos pacientes. Es posible controlar la diarrea y las erupciones cutáneas, pero los problemas ungueales y la paroniquia son más difíciles de controlar; de hecho, a menudo obligan a reducir las dosis de afatinib. Los pacientes pueden cambiar a otro ITK cuando requieren una mayor tolerabilidad. Sin embargo, el estudio LUX-Lung 7, que fue una comparación directa de afatinib y gefitinib, reveló una reducción del 27 % del riesgo de progresión o muerte con afatinib respecto a gefitinib [1]. Otro aspecto es que un análisis combinado de estudios puso de manifiesto que los pacientes con anomalías en el exón 19 obtienen un beneficio en SG del tratamiento con afatinib con respecto a la quimioterapia [2], mientras que en los ensayos realizados con los otros ITK de *EGFR* no pudo demostrarse una mejoría en SG comparados con la quimioterapia en el contexto de primera línea. Esto también podría ser algo a tener en cuenta.

En nuestra práctica cotidiana, tomamos en consideración el tipo de mutación y el aspecto físico del paciente. En caso de que la paciente sea una mujer de edad avanzada con un peso corporal de 50 kg, afatinib no sería mi primera elección, mientras que una persona joven o de edad madura con mutación en el exón 19 u otras mutaciones sí podría beneficiarse de este tratamiento. Algunos de nuestros pacientes también presentan anomalías en *HER2*, como amplificaciones o mutaciones, además de mutaciones activadoras en *EGFR*. Estos pacientes pueden experimentar ventajas debido al doble bloqueo de *HER2* y *EGFR* que confiere afatinib. Además, afatinib cubre mutaciones infrecuentes, especialmente las que afectan al exón

18. Otra consideración son las metástasis cerebrales. Afatinib produce una tasa de respuestas favorables del 30 % aproximadamente en lo que respecta a las lesiones cerebrales. Yo contemplaría el uso de afatinib en pacientes con metástasis cerebrales en lugar de otros ITK de *EGFR*. Los otros ITK también producen respuestas cerebrales, aunque no tan buenas como afatinib.

¿Qué ocurre con el contexto de segunda línea?

La mutación de resistencia más frecuente es la T790M, que aparece en el 60 % a 66 % de los pacientes tratados con ITK de *EGFR*. Hasta la fecha, tan solo osimertinib ha sido autorizado en esta población de pacientes. Este fármaco es muy bien tolerado, con menos acontecimientos adversos que fármacos anteriores. La tasa de respuesta fue del 66 % en pacientes con T790M positiva [3] y también se han descrito respuestas cerebrales en una serie pequeña [4]. La SLP es de 10 meses aproximadamente, de modo que se duplican los resultados del tratamiento de primera línea. Hay en curso estudios sobre otros fármacos. Lo que resulta más interesante, he observado que unos pocos ciclos de quimioterapia restablecen en ocasiones la sensibilidad al tratamiento previo con ITK de *EGFR* de los pacientes que han presentado progresión con tratamiento anti-*EGFR*. Evidentemente, los clones resistentes son erradicados por la quimioterapia y, en consecuencia, se torna posible la repetición del tratamiento. Naturalmente, no se trata de una estrategia aprobada. La Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón ha publicado recientemente unas recomendaciones sobre la optimización del tratamiento del CPNM con mutaciones en *EGFR* positivas [5].

¿Cuáles son las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de las metástasis cerebrales?

Las metástasis cerebrales representan un problema importante. Muchos de los pacientes con cáncer de pulmón pre-

sentan lesiones cerebrales, especialmente aquellos con anomalías en *EGFR* y *ALK*, y muchos de ellos fallecen de diseminación leptomeníngea y afectación cerebral. En la actualidad, estamos tratando de evitar la radioterapia panencefálica debido a los efectos adversos a largo plazo de este tratamiento. Cuando existen hasta 10 o 12 lesiones aisladas, practicamos radiocirugía estereotáctica. Hasta hace dos años, el límite superior solía ser de tres lesiones únicamente. Cuando los estudios de imagen revelan más lesiones y, estas son asintomáticas, es posible que empecemos un tratamiento con ITK de *EGFR* o *ALK*, además de monitorización del paciente. Cuando las metástasis son sintomáticas, aplicamos radioterapia en las lesiones aisladas que causan los síntomas. La radioterapia panencefálica se contempla solamente cuando el paciente no responde al tratamiento con ITK y se produce progresión.

En caso de observar respuestas de las lesiones extracraneales y, al mismo tiempo, progresión cerebral, ello significa que el fármaco no atraviesa suficientemente bien la barrera hematoencefálica. En esta situación, la administración de bevacizumab constituye una opción, al igual que la radioterapia cerebral. En un interesante estudio fase II se obtuvo una mediana de SLP de 16 meses con bevacizumab más erlotinib de primera línea en pacientes con CPNM avanzado con mutación en *EGFR* positiva [6]. Otro ensayo fase II en el contexto de primera línea reveló una mediana de SLP de 14,4 meses con la combinación de bevacizumab y gefitinib [7]. Estos resultados superaron a los obtenidos con cualquiera de los ITK de *EGFR* en monoterapia. Por ahora, esta estrategia se basa exclusivamente en datos fase II, aunque espero que sea autorizada pronto por la FDA. Representa una opción muy interesante para muchos pacientes.

¿Cuál es la utilidad actual de la re-biopsia?

La rebiopsia es un tema de interés, ya que a los pacientes no les gusta que les pinchen; este procedimiento es doloroso e invasivo. En muchas ocasiones, la enfermedad progresa de manera heterogénea, motivo por el que las biopsias en un solo foco no reflejan suficientemente bien la progresión. La biopsia líquida, por otro lado, ofrece ventajas en la detección de mutaciones de resistencia. La

sensibilidad de la tecnología aún no es del 100 %, aunque se están haciendo mejoras a diario. Cuando no hay tejido disponible, la biopsia líquida constituye una opción muy buena, también en el contexto inicial, especialmente en el caso de mutaciones en *EGFR* positivas. La biopsia líquida depara buenos resultados en relación con las mutaciones principales; es menos exacta para identificar amplificación y translocaciones. Personalmente, mi experiencia con la biopsia líquida es muy buena. En nuestro centro de Israel, la utilizamos como evaluación sistemática en los pacientes que han mostrado progresión tras el tratamiento de primera línea con ITK de *EGFR*. Incluso diría que no debe quedar restringida a la segunda línea, sino que también puede utilizarse en la primera línea. Normalmente, solo repetimos la biopsia cuando se han obtenido dos resultados negativos de biopsia líquida. La biopsia se practicaría con arreglo a los resultados de PET a fin de aislar el foco más resistente.

¿Qué avances destacables se han hecho recientemente en el campo del diagnóstico molecular?

Los pacientes con cáncer de pulmón son los que más se benefician de los considerables avances que se han hecho en el campo de la determinación de perfiles moleculares. Debido al incremento de la sensibilidad y a los conocimientos acumulados a lo largo de los años, hoy día ya pueden ofrecerse ITK a casi el 30 % de estos pacientes. La secuenciación de última generación aumenta el número de pacientes que son diagnosticados de mutaciones en *EGFR* positivas. La reacción en cadena de la polimerasa pasa por alto muchos de los casos positivos. Además de anomalías en *EGFR*, *ALK* y *ROS-1*, pueden diagnosticarse amplificaciones y mutaciones en *cMET* (como saltos en el exón 14), que son tan frecuentes como el reordenamiento de *ALK*, en aproximadamente el 4 % a 5 % de la población con adenocarcinoma. Es posible detectar translocaciones de *RET* y positividad de *HER2*. La mutación en *BRAF* no solo es frecuente en el melanoma, sino también en el cáncer de pulmón. En cuanto al análisis de *ALK*, solíamos realizar un análisis basado en FISH, pero ahora estamos optando por la inmunotinción, que es mucho más sensible, por muchas razones. La secuenciación

de última generación nos permite diagnosticar a más pacientes con una estrategia *treat-to-target* (tratamiento hasta el objetivo), por lo que podemos atender a la comunidad de mejor manera. La importancia del tratamiento con fármacos dirigidos de primera y segunda línea es evidente, dado que en muchos estudios ya se ha comprobado que no solo mejora la calidad de vida, sino también las tasas de respuesta y la supervivencia global. Hacemos todo lo posible por determinar debidamente el perfil del tumor antes de tomar una decisión sobre la quimioterapia.

Una tecnología que espero que se aplique en muchos países en el próximo o los dos próximos años es la PCR digital en nanogotas. Se realiza mediante sistemas automáticos, precisa una cantidad mucho menor de tejido que los otros métodos y es muy sensible y específica, además de tener un coste bajo. Por el momento, la biopsia líquida se utiliza únicamente en el momento de progresión. En el futuro, es posible que practiquemos biopsias líquidas repetidas durante la monitorización y que cambiemos de tratamiento en cuanto surjan clones diferentes, aunque esta estrategia aún sigue siendo objeto de investigación. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring activating *EGFR* mutations: LUX-Lung 7. ESMO Asia 2015, abstract LBA2_PR
- 2 Yang JC et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR*-mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-151
- 3 Yang J et al., Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated phase 1 (P1) and pooled phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 2016; 11(4 Suppl): S152-3
- 4 Ricciuti B et al., Osimertinib (AZD9291) and CNS response in two radiotherapy-naïve patients with *EGFR*-mutant and T790M-positive advanced non-small cell lung cancer. *Clin Drug Investig* 2016 May 13 [Epub ahead of print]
- 5 Tan DS et al., The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer: status in 2016. *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 946-963
- 6 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring *EGFR* mutations (JO25567): an open-label, randomized, multicenter, phase II study. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1236-1244
- 7 Ichihara E et al., Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating *EGFR* gene mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. *J Thorac Oncol* 2015; 10(3): 486-491

Análisis mutacional: en vías de perfeccionamiento de los estándares

LCMC II

El Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) es un consorcio de varias instituciones para el estudio de las mutaciones conductoras del adenocarcinoma de pulmón. La pluralidad de centros colaboradores permite identificar cifras relativamente elevadas de pacientes con alteraciones infrecuentes y raras, facilita el análisis de sus características clínicas y sienta las bases para la realización de ensayos de tratamientos dirigidos.

El LCMC II, que es la segunda ronda del LCMC, comenzó en 2012 [1]. La primera ronda, el LCMC I, se inició en 2009 y demostró que la elaboración de perfiles genómicos puede rendir frutos, como actividad de una pluralidad de instituciones, en beneficio de los pacientes. En el LCMC II participaron 16 centros y se analizaron 14 alteraciones génicas. Al final del proyecto, todos los centros habían finalizado la transición a la secuenciación de próxima generación para la identificación de mutaciones, que era una de las metas del LCMC II.

Los genes estudiados en el LCMC II fueron mutaciones puntuales en AKT1,

BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MAP2K1 (MEK), PIK3CA y NRAS, así como reordenaciones en ALK, RET y ROS1, y otras alteraciones, como METamp, PTENexp y METexp. Participaron en el proyecto pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. Los resultados de los análisis génicos se transfirieron a la base de datos virtual del LCMC y a los médicos tratantes, que pudieron usarlos para seleccionar tratamientos de referencia o para recomendar ensayos clínicos con agentes concretos o tratamientos no previstos en las fichas técnicas. Los resultados así obtenidos con los pacientes volvieron a transferirse después a la base de datos del LCMC. Se realizaron genotipos en 875 pacientes; 242 tenían alteraciones conductoras. Finalmente, se administró tratamiento dirigido a 131 pacientes.

Mejor supervivencia con el análisis genómico ampliado

La **figura** muestra la distribución de las mutaciones definidas en el LCMC II. No se incluyen la pérdida de PTEN y la expresión de MET; se daban en el 15 % y el 59 % de los casos, respectivamente.

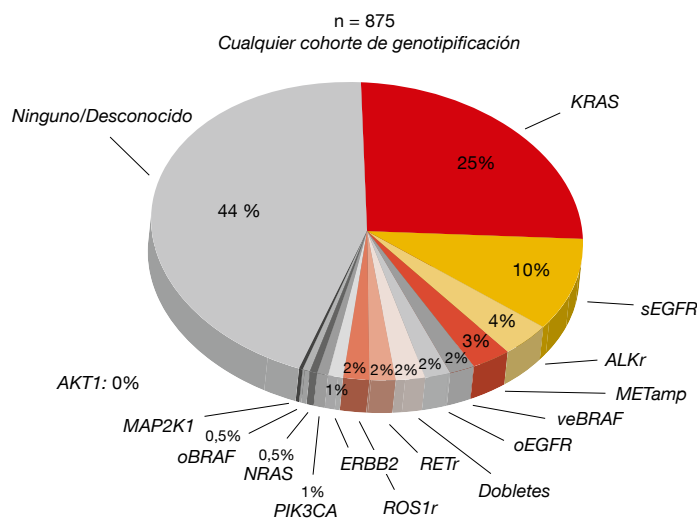
Como ya se ha descrito previamente, fue infrecuente la superposición de alteraciones (4,1 % del total de casos).

Se observaron en el LCMC II muchas de las asociaciones ya conocidas con distintos pronósticos, como los beneficios resultantes del tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa del EGFR en la población con mutaciones en el EGFR. Además, como era de esperar, se correlacionaron entre sí el tabaquismo y determinadas alteraciones génicas. Si se considera la totalidad de mutaciones conductoras, el tratamiento dirigido logró mejorar la supervivencia. En conjunto, no influyeron en los efectos del tratamiento dirigido las mutaciones concomitantes en TP53, PTEN y/o PIK3CA. En cambio, se identificaron algunos moduladores. En el grupo de pacientes EGFR positivos a los que se trató con inhibidores de tirosina cinasa, la presencia de TP53 tuvo efectos moduladores sobre los beneficios del tratamiento dirigido. La probabilidad de supervivencia fue mayor cuando no había mutación. Se demostró que las mutaciones en KRAS implican un peor pronóstico en personas que nunca han sido fumadores.

Los autores concluyeron que las pruebas moleculares ampliadas y los tratamientos dirigidos asociados confieren beneficios de supervivencia, si bien es importante el aspecto relativo a los sistemas de análisis que se empleen. Puede haber amplias variaciones entre las tasas de mutaciones según que se utilicen unos u otros sistemas de análisis. Por ejemplo, lo más probable es que se produzca una infraobservación del estado de la mutación en TP53, lo que limita la capacidad para identificar a los pacientes afectados y desarrollar opciones de tratamiento. Según evolucionen los análisis y tratamientos, cabe esperar nuevas mejoras.

Las células tumorales circulantes reflejan la realidad

La secuenciación de próxima generación (SPG) del ADN tumoral circulante (ADNtc) permite establecer un perfil no



sEGFR = sensibilizante, oEGFR = otra, veBRAF = V600E, oBRAF = otra, r = reordenación

Figura: Frecuencia de las mutaciones observadas en el LCMC II en 875 pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

invasivo de los tumores sólidos. Hasta la fecha, los estudios de biopsias líquidas se han visto limitados a cohortes de modesto tamaño y a estudios de casos. Ahora, el análisis genómico a gran escala ha establecido que los patrones de alteraciones genéticas que se detectan con biopsias líquidas pueden reflejar con bastante precisión cambios que se identifican en las biopsias tumorales tradicionales [2]. Se obtuvieron muestras de sangre de más de 15.000 pacientes con cánceres avanzados de 50 tipos distintos. El 37 % de los pacientes tenían cáncer de pulmón. Los perfiles genómicos somáticos se realizaron con una prueba SPG muy exacta y de amplia cobertura del ADNtc dirigida a 70 genes. Es uno de los mayores estudios de genómica del cáncer jamás realizados.

Salvo en el caso de las mutaciones de resistencia, como la mutación T790M del EGFR, las frecuencias específicas de los distintos tipos de cáncer y los patrones de exclusividad mutua entre las principales alteraciones conductoras (evaluadas en el ADNtc) remedan en gran medida los patrones de alteraciones tisulares. Si el ADNtc era positivo para las anomalías clave en EGFR, BRAF, KRAS, ALK, RET y ROS1, se hallaron las mismas mutaciones en el tejido en el 94 al 100 % de los casos. La mayoría de las alteraciones del ADNtc se detectaron a niveles muy bajos. La mitad se observaron a frecuencias inferiores al 0,4 % del ADN total circulante. La precisión de la biopsia líquida siguió siendo alta incluso a esos bajos niveles. En general, el análisis del ADNtc reveló posibles opciones de tratamiento dirigido en casi dos tercios de los pacientes evaluados.

En el subgrupo del CPNM se detectaron 51 casos de aberraciones conductoras mediante la SPG del ADNtc, además de los ya detectados con la genotipificación tisular. El rendimiento de los biomarcadores aumentó, por consiguiente, en un 42 %. En general, este análisis ilustra que la detección plasmática de mutaciones puede mejorar o complementar el análisis tisular.

El ADNtc como marcador pronóstico

Lin y cols. expusieron la hipótesis de que las alteraciones específicas de tumores del ADNtc cuantifican la heterogeneidad tumoral y pueden servir de método no invasivo para determinar el pronóstico y la recurrencia en pacientes con CPNM en estadio III irreseccable que se tratan con intención curativa mediante radioquimioterapia [3]. La heterogeneidad tumoral se correlaciona con resistencia terapéutica y mal pronóstico. Los investigadores evaluaron el ADNtc en 156 pacientes con CPNM irreseccable en tratamiento con radioterapia (XRT) o quimiorradioterapia. Se extrajo sangre antes, durante y después del tratamiento. Se usó una prueba de SPG para detectar variantes de nucleótidos aislados en 70 genes y amplificaciones en 16 genes, además de ciertas fusiones e indels.

Según el análisis intermedio, se hallaron en los puntos temporales establecidos cuatro patrones principales de alteraciones del ADNtc: alteraciones específicas persistentes durante la XRT (n = 9), ausencia de alteraciones en la muestra post-XRT (n = 14), niveles ma-

yores que en el momento basal (n = 10) y alteraciones fluctuantes durante el tratamiento (n = 11). No se observaron asociaciones significativas entre la SLP/SG y estos patrones de alteraciones del ADNtc. Lo mismo puede decirse de la SLP/SG y los cambios porcentuales de los niveles de ADNtc entre antes y después de la XRT. Los resultados, no obstante, están limitados por el tamaño de la muestra.

En todo caso, la presencia de mutaciones específicas parece estar correlacionada con el pronóstico. La reaparición de las mutaciones conductoras tras el tratamiento se asoció a una SLP menor. Las mutaciones en APC/ARID1A presentes en la muestra de sangre post-XRT se correlacionaron con una SLP menor después de ajustar para la histología tumoral y el estadio. Del mismo modo, las mutaciones en NF1 detectadas en las muestras post-XRT se asociaron a una SG menor después de ajustar para la histología tumoral y el estadio. Podría ser necesario el análisis final de la cohorte mayor para alcanzar la significación en relación con otros patrones pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Aisner DL et al., Expanded genomic testing in lung adenocarcinomas expands the survival benefit. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11510)
- 2 Zill OA et al., Somatic genomic landscape of over 15,000 patients with advanced-stage cancer from clinical next-generation sequencing analysis of circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA11501)
- 3 Lin SH et al., Circulating tumor DNA as a non-invasive tool to identify patients at risk for recurrence after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8553)

Las nuevas estrategias están ofreciendo esperanza a los pacientes con CPM

Durante los últimos 30 a 40 años solo se han hecho avances poco importantes en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (CPM), que representa del 10 % a 15 % de los casos de cáncer de pulmón. El CPM es radiosensible, pero aproximadamente el 70 % de los pacientes presenta enfermedad extendida

que no puede incluirse en un único campo de radioterapia. La mayoría de los pacientes responde a la quimioterapia de primera línea. Sin embargo, estas respuestas casi siempre son transitorias y los resultados obtenidos con los tratamientos de segunda línea son, por lo general, pobres. En caso de enfermedad

extensa, la mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico no suele superar los 10 meses.

El paradigma terapéutico actual para el CPM en estadio extenso es la poliquimioterapia de primera línea (platino-etopósido), seguida de quimioterapia con topotecan, irinotecan, paclitaxel,

docetaxel y varias opciones farmacológicas más en el contexto recidivado/progresivo. Todos estos fármacos producen respuestas exiguas. Hasta la fecha, topotecan es el único fármaco autorizado por la FDA para la enfermedad recidivada. Como alternativa, los pacientes participan en ensayos clínicos o reciben únicamente tratamiento de soporte. Aún no se han definido tratamientos basados en biomarcadores para esta población de pacientes.

Existe una necesidad insatisfecha de desarrollar nuevas opciones terapéuticas activas, especialmente en la enfermedad recidivada. Entretanto, sin embargo, el mejor conocimiento de la biología del CPM ha permitido identificar dianas susceptibles de actuación farmacológica; por primera vez en decenios, el uso de fármacos apropiados podría empezar a modificar la evolución de la enfermedad.

Estudio CheckMate 032

Desde el punto de vista de la inmunoterapia, el CPM es un tumor 'frío', ya que el número de linfocitos T infiltrantes de tumores es bajo. Esto limita básicamente la eficacia de los anticuerpos contra PD-1, como nivolumab, aunque puede superarse mediante el uso de una estrategia combinada. El anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab au-

menta el número de linfocitos T reactivos de tumores, lo que potencia la actividad de nivolumab.

En el estudio de tres brazos CheckMate 032 participaron 216 pacientes con CPM y progresión de la enfermedad tras al menos una línea previa de tratamiento, incluido un régimen basado en platino de primera línea [1]. No se hizo selección de pacientes en función de la expresión de PD-L1. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa (IV) cada dos semanas en monoterapia (n = 98), nivolumab 1 mg/kg más ipilimumab 3 mg/kg IV cada tres semanas durante 4 ciclos (n = 61) o nivolumab 3 mg/kg más ipilimumab 1 mg/kg IV cada tres semanas durante 4 ciclos (n = 54). Posteriormente, se administró nivolumab en monoterapia, 3 mg/kg cada dos semanas, como tratamiento de mantenimiento.

Mejores resultados con nivolumab más ipilimumab

El tratamiento con nivolumab más ipilimumab mostró mayor eficacia que nivolumab en monoterapia. La TRO fue del 10 % con nivolumab en monoterapia y dos veces más alta con nivolumab-1 más ipilimumab-3 (23 %) y nivolumab-3 más ipilimumab-1 (19 %). En lo que respecta a los pacientes con CPNM, las respuestas fueron rápidas y duraderas y se produjeron

incluso en pacientes con enfermedad voluminosa. No dependieron de la sensibilidad a platino ni de la expresión de PD-L1. En cuanto a la SG, la combinación nivolumab-1/ipilimumab-3 pareció tener los efectos más potentes, con una mediana de SG de 7,7 meses (frente a 6,0 meses con nivolumab-3/ipilimumab-1 y 4,4 meses con nivolumab en monoterapia; **Figura 1**). Aunque se requiere un período de seguimiento más prolongado, el análisis ya indica que un determinado porcentaje de pacientes parece experimentar supervivencia a largo plazo, que es un efecto conocido de los fármacos inmunoterápicos.

Los perfiles de seguridad en este caso fueron similares a los observados con nivolumab e ipilimumab en otras enfermedades. Se observaron mayores tasas de AA con el tratamiento combinado; también se produjeron tres muertes relacionadas con el tratamiento (neumonitis, miastenia grave, empeoramiento de insuficiencia renal). Los AA relacionados con la inmunidad se trataron de acuerdo con las normas de seguridad establecidas. Sin embargo, tan solo en el 10 % de los pacientes se procedió a la discontinuación del tratamiento por toxicidad.

Para los estudios fase III se seleccionó nivolumab 1 mg/kg más ipilimumab 3 mg/kg. Se espera que tres estudios confirmen y amplíen estos datos. Aparte del estudio de ampliación CheckMate 032, actualmente en curso, en el CheckMate 331 se comparará nivolumab con quimioterapia en pacientes con CPM recidivado y en el CheckMate 451 se evaluará nivolumab en monoterapia comparado con nivolumab más ipilimumab y con placebo como tratamiento de consolidación/mantenimiento tras un tratamiento de primera línea basado en platino en pacientes con enfermedad extendida.

Rova-T: la primera estrategia dirigida por biomarcadores en el CPM

DLL3 (proteína afín a delta-3) se ha definido como una nueva diana en tumores neuroendocrinos. Se trata de un ligando de Notch inhibidor atípico, que es inducido por el factor de transcripción neuroendocrino clave, ASCL1. En el CPM hay una importante regulación al alza y sobreexpresión de DLL3; existe

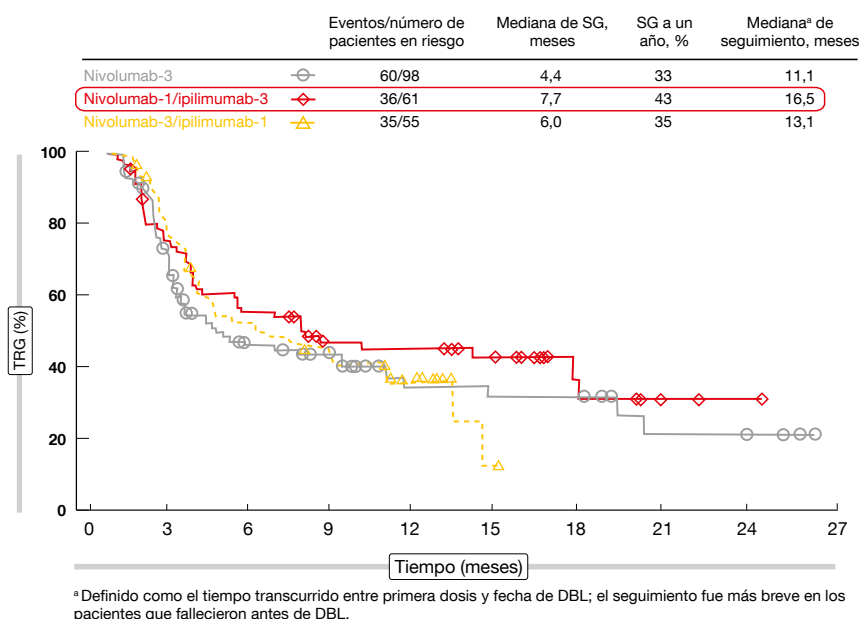


Figura 1: Superioridad de nivolumab-1/ipilimumab-3 en cuanto a supervivencia global en pacientes con CPM recurrente, comparado con nivolumab-3/ipilimumab-1 y nivolumab en monoterapia

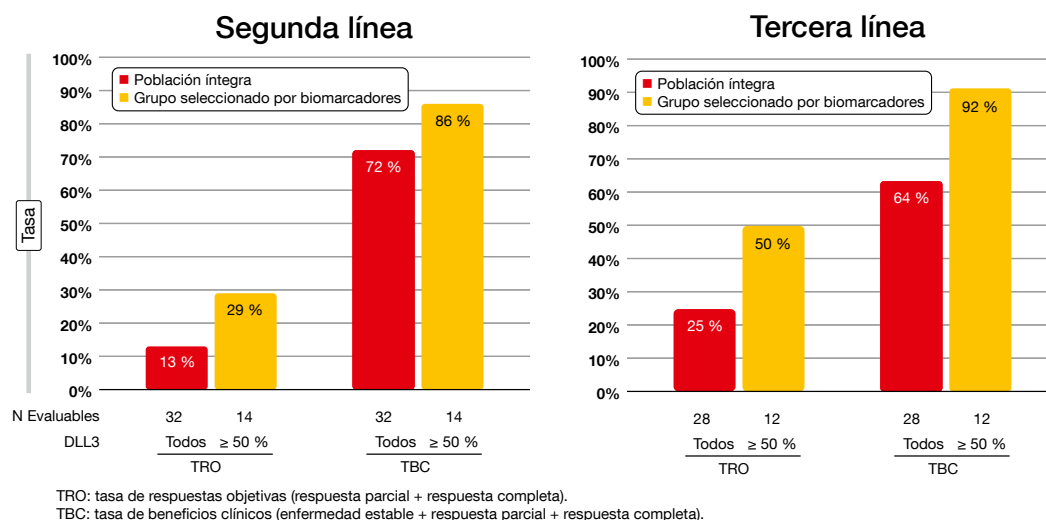


Figura 2: Respuestas confirmadas comparables con Rovalpituzumab tesirina (Rova-T) en el contexto de segunda y tercera línea del CPM recurrente/refractario

expresión en la superficie celular de las células pluripotenciales cancerosas y las células tumorales (pero no en tejido adulto normal), lo que lo hace susceptible a una estrategia de conjugado anticuerpo-fármaco (CAF). DLL3 no es un marcador pronóstico y no predice la respuesta a la quimioterapia citotóxica. Rovalpituzumab tesirina (Rova-TTM, SC16 LD6.5) se diseñó como un CAF dirigido contra DLL3. En esta molécula, se une un anticuerpo monoclonal anti-DLL3 a la toxina dimérica pirrolobenzodiazepina (PBD), que provoca roturas de las cadenas de ADN y es muy citotóxica de forma independiente del ciclo celular. Debido a la unión selectiva del anticuerpo, la toxina se libera exclusivamente en el interior de las células cancerosas.

En el ensayo fase I de escalada de dosis SCRX16-001, el primero en seres humanos, participaron 74 pacientes con CPM [2]. Dos cohortes de ampliación recibieron 0,2 mg/kg cada tres semanas o 0,3 mg/kg cada seis semanas. Finalmente, en este ensayo se definió 0,3 mg/kg dos veces cada seis semanas como dosis recomendada para la fase II. La expresión de DLL3 se evaluó mediante inmunohistoquímica y se clasificó como baja (≥ 1 % de las células tumorales, 88 % de los pacientes) o alta (≥ 50 % de las células tumorales, 67 % de los pacientes).

Beneficio con independencia del número de líneas previas de tratamiento

En el estudio SCRX16-001 se constató una actividad clínica considerable de

Rova-T, siendo la expresión de DLL3 predictiva de la respuesta. La tasa de respuestas confirmadas según los criterios RECIST, con arreglo a la evaluación del investigador, fue del 18 % en la población íntegra y del 39 % en el grupo seleccionado por biomarcadores; este último estuvo formado por pacientes con una expresión de DLL3 ≥ 50 %. La tasa de beneficios clínicos fue del 68 % y 89 %, respectivamente. En un subgrupo de pacientes se realizó una revisión centralizada que confirmó las respuestas evaluadas por el investigador. El análisis reveló un beneficio sustancial con independencia del número de líneas previas de tratamiento, con tasas de respuesta comparables en los contextos de segunda y tercera línea (Figura 2). Según el gráfico en cascada, todas las respuestas se produjeron en el grupo con expresión alta de DLL3. La población con expresión alta de DLL3 presentó una mediana de SG de 5,8 meses y una supervivencia al cabo de un año del 32 %. En general, el perfil de seguridad fue controlable. Entre los AA grado 3 o superior, se produjo trombocitopenia en el 12 % de los pacientes, derrames serosos en el 11 % y reacciones cutáneas en el 8 %.

Las comparaciones históricas ponen de manifiesto que los resultados de segunda y tercera línea obtenidos con Rova-T son superiores a los del estándar de tratamiento. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en el estudio SCRX16-001 es pequeño; por ahora, estos datos solo sirven para generar hipótesis, pero resultan prometedores y justi-

fican seguir con el desarrollo clínico. En el estudio fase II de un solo grupo TRINITY, actualmente en curso, se están reclutando pacientes en el contexto de tercera línea, y será el ensayo confirmatorio del SCRX16-001. Hay otros estudios, como un ensayo en cesta de primera línea para investigar la actividad de Rova-T en otros tipos de tumores que expresan DLL3, en fases de planificación.

Inhibición de la PARP además de quimioterapia

En un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego se evaluó veliparib, un inhibidor de la PARP-1/2 por vía oral, a dosis de 40 mg dos veces al día durante siete días además de temozolomida, en pacientes con CPM sensible y refractario recidivado tras el fracaso de uno o dos regímenes previos [3]. La enfermedad sensible se definió como recidiva en los 60 días siguientes a la finalización de la quimioterapia basada en platino de primera línea, mientras que los pacientes refractarios no habían mostrado respuesta al tratamiento basado en platino inicial o habían presentado progresión en los 60 días siguientes a la finalización del tratamiento; además, en esta definición se incluyó a todo paciente con necesidad de tratamiento de tercera línea. Cincuenta y cinco pacientes recibieron veliparib además de temozolomida y 40, placebo y temozolomida. Se eligió veliparib porque el CPM se ha caracterizado por una expresión aberrante de genes y proteínas implicados en la re-

paración de lesiones del ADN. Por consiguiente, las vías de reparación del ADN representan una diana atractiva en el CPM.

La SLP y SG no difirieron significativamente entre los brazos de veliparib y placebo, pero se constató una diferencia significativa en cuanto a TRO (39 % frente al 14 %; $p = 0,016$). Se evaluó la expresión de proteínas implicadas en la reparación del ADN, como PARP-1, SLFN11 y mgMT, y se correlacionó con el pronóstico. En este caso, se observó una tendencia a una mejoría en SG con una expresión alta de SLFN11 en el brazo de veliparib. El análisis de otros biomarcadores se encuentra en curso. Además, estos hallazgos indican que un mayor número de células tumorales circulantes en el momento basal y después del ciclo 1 se asocia a una menor supervivencia. La mejoría en TRO observada en este estudio respalda los resultados de otros ensayos de inhibidores de la PARP1 y temozolomida en el CPM.

Antiangiogénesis con bevacizumab y pazopanib

Dado que la angiogénesis es abundante en el CPM y se asocia a pronóstico desfavorable, otra estrategia prometedora consiste en la inhibición de VEGF con el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab. En un estudio fase III multicéntrico, la adición de bevacizumab a platino y etopósido en el tratamiento de primera línea del CPM en estadio extenso produjo una mejoría significativa en SLP, comparado con el régimen de control, que constó de cisplatino y etopósido solamente (SLP al cabo de un año, 18,4 % frente al 11,5 %; HR, 0,72) [4]. Aproximadamente 100 pacientes recibieron tratamiento en cada grupo. En cuanto a la SG, que se definió como el objetivo principal, el análisis demostró una ventaja no significativa del tratamiento basado en bevacizumab (SG al cabo de un año, 36,7 % frente al 24,9 %; HR, 0,78). Las tasas de respuestas no difirieron significativamente entre los dos grupos. Un análisis cronodependiente reveló un efecto significativo del tratamiento de mantenimiento sobre la SG (HR, 0,60). El perfil de toxicidad fue aceptable. Según indicaron los autores, se encuentra justificada una mayor investigación en el campo de los tratamientos antiangiogénicos del CPM.

TABLA

Quimiorradioterapia una o dos veces al día en la enfermedad limitada: tasas de supervivencia al cabo de 1, 2 y 3 años

Supervivencia global (n = 543)	Dos veces al día	Una vez al día	Rango logarítmico
Mediana (meses)	30 (24-34)	25 (21-31)	$p = 0.15$
1 año (%)	83 (78-87)	76 (71-81)	
2 años (%)	56 (50-61)	51 (45-57)	
3 años (%)	43 (37-49)	39 (33-45)	

Pazopanib, un inhibidor de varias cinasas que se dirige contra VEGFR, PDGFR, FGFR y c-KIT, también produce efectos antiangiogénicos. El Hellenic Oncology Research Group llevó a cabo un ensayo fase II, no aleatorizado y abierto de pazopanib en monoterapia a dosis de 800 mg/día como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPM quimiorresistente/quimiorrefractario y quimiosensible [5]. Los pacientes con recidiva sensible fueron incluidos en la cohorte A (n = 39) y aquellos con enfermedad resistente o refractaria, en la cohorte B (n = 19). El objetivo principal fue la tasa libre de progresión (TLP) en la semana 8.

En este ensayo se cumplió el objetivo principal en la cohorte A; en este caso, la TLP fue del 59 %. El reclutamiento de pacientes en la cohorte B se interrumpió de forma prematura por falta de eficacia en el análisis interino (TLP, 26,3 %). En la cohorte A, las medianas de SLP y SG fueron de 3,7 y 8,0 meses, respectivamente. Al cabo de un año, el 26,5 % de estos pacientes seguían vivos. Pazopanib fue bien tolerado.

Este estudio fue el primero en el que se constató una eficacia sustancial y clínicamente relevante de un inhibidor de tirosina kinasa antiangiogénico como tratamiento de rescate en pacientes con CPM. Los autores llegaron a la conclusión de que pazopanib debe evaluarse en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

CONVERT: quimiorradioterapia en caso de enfermedad limitada

Aproximadamente un tercio de los pacientes con CPM debuta con enfermedad en estadio limitado. En aquellos con buen estado funcional, el estándar

de tratamiento consiste en quimiorradioterapia simultánea (QRTS). Los mejores resultados se han obtenido con QRTS dos veces al día; sin embargo, tan solo en una quinta parte de los pacientes se utiliza realmente tratamiento dos veces al día de forma sistemática, debido a toxicidad y problemas logísticos. Ha habido falta de consenso sobre los regímenes estándar de radioterapia en el CPM en estadio limitado, lo que condujo a la realización del ensayo fase III internacional CONVERT [6].

En este estudio se aleatorizó a los pacientes a recibir 45 Gy en 30 fracciones dos veces al día durante tres semanas (n = 274) o 66 Gy en 33 fracciones una vez al día durante 6,5 semanas (n = 273). La quimioterapia consistió en 4 a 6 ciclos de cisplatino y etopósido. La radioterapia se inició el día 22 del ciclo 1. La SG se definió como el objetivo principal del estudio CONVERT.

Aunque la administración de radioterapia fue mayor en el brazo tratado dos veces al día, la SG fue equiparable en ambos brazos, con tasas de supervivencia a los dos años del 56 % y 51 % en los brazos tratados una y dos veces al día, respectivamente (HR, 1,17; $p = 0,15$; **Tabla**). La radioterapia una vez al día no produjo una toxicidad peor que la radioterapia dos veces al día. La toxicidad fue equiparable, excepto por tasas significativamente mayores de neutropenia grado 3/4 con el tratamiento dos veces al día. Se produjo esofagitis aguda grado 3/4 en el 19 % de los pacientes de ambos brazos y, en general, la neumonitis por radiación aguda grado 3/4 fue rara (2,5 % y 2,2 % con los tratamientos dos y una veces al día, respectivamente). En conjunto, se observó toxicidad relacionada con la radiación con menor frecuencia de lo esperado, lo que probablemente se deba al uso de técnicas

modernas de radioterapia. Los resultados del estudio CONVERT respaldan el uso de cualquiera de estos regímenes como estándar de tratamiento en los pacientes con CPM en estadio limitado con buen estado funcional. ■

BIBLIOGRAFÍA

1 Antonia SJ et al., CheckMate 032: nivolumab alone or in combination with ipilimumab for the treatment of recurrent small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 100)

2 Rudin CM et al., Safety and efficacy of single agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate (ADC) in recurrent or refractory small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA8505)

3 Pietanza MC et al., A multi-center, randomized, double-blind phase II study comparing temozolomide plus veliparib, a PARP-inhibitor, or placebo as 2nd or 3rd-line therapy for patients with relapsed small cell lung cancers. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8512)

4 Tiseo M et al., Italian multicentre phase III randomised study of cisplatin-etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive small cell lung cancer (SCLC): GOIRC-AIFA FARM6PMF JM trial. *J*

Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8513)

5 Kotsakis A et al., Salvage treatment of relapsed/ refractory small cell lung cancer with pazopanib: a Hellenic Oncology Research Group's (HORG) phase II study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8561)

6 Faivre-Finn C et al., Concurrent ONce-daily Versus twice-daily RadioTherapy: a 2-arm randomised controlled trial of concurrent chemo-radiotherapy comparing twice-daily and once-daily radiotherapy schedules in patients with limited-stage small cell lung cancer and good performance status. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8504)

ULTIMATE: quimioterapia más bevacizumab más allá de la primera línea

Dada la eficacia limitada de la quimioterapia en el tratamiento de segunda o tercera línea del CPNM, se probó en el ensayo de fase III aleatorizado ULTIMATE la combinación de quimioterapia y bevacizumab en pacientes con CPNM avanzado de histología no epidermoide que había progresado después de una o dos líneas de tratamiento. Se exigía haber recibido previamente platino y pemetrexed, y se permitía la administración previa de bevacizumab. Mientras que los pacientes del grupo control recibieron docetaxel cada tres semanas

(n = 55), los del grupo experimental fueron tratados con paclitaxel semanal más bevacizumab cada cuatro semanas (n = 109). El tratamiento prosiguió hasta progresión o toxicidad.

Paclitaxel semanal más bevacizumab mostró superioridad muy significativa sobre docetaxel en monoterapia en cuanto a la TRO en la semana 8 (22,5% frente a 5,5%; p = 0,006) y la mediana de SLP (5,4 frente a 3,9 meses; p = 0,006). Con la adición de bevacizumab, el riesgo de progresión o muerte se redujo en un 38%. Las curvas de SLP se

separaron desde el principio (Figura). Según el análisis por subgrupos, los únicos pacientes que no se beneficiaron del tratamiento combinado fueron los que habían recibidos previamente bevacizumab y los que tenían una estado funcional de 2. La SG fue similar en los dos grupos.

Al mismo tiempo, la pauta basada en bevacizumab presentó significativamente menos toxicidad hematológica que docetaxel, y se preservó la calidad de vida de los pacientes. Como concluyen los autores, el ensayo ULTIMATE introduce la pauta de paclitaxel semanal y bevacizumab como nueva opción de tratamiento de segunda o tercera línea para los pacientes con CPNM no epidermoide. ■

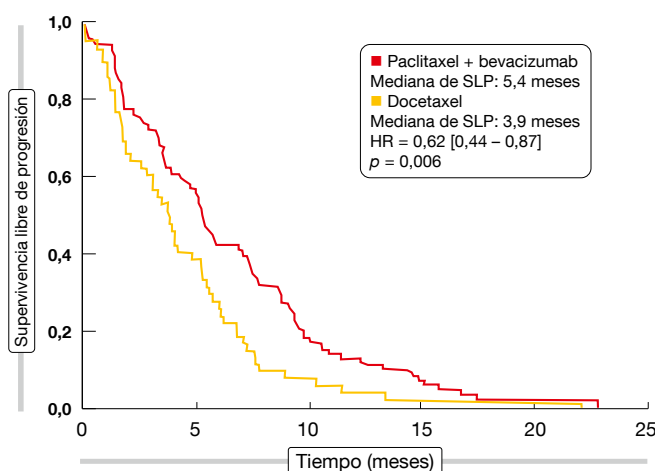


Figura: Supervivencia libre de progresión con paclitaxel más bevacizumab frente a docetaxel.

BIBLIOGRAFÍA

Cortot AB et al., Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9005)

CPNM localmente avanzado: vinorelbina oral presenta un mejor perfil de seguridad que etopósido

El ensayo RENO de fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto, se efectuó con el objetivo de encontrar una pauta de quimioterapia normalizada en el contexto de la quimiorradioterapia del CPNM localmente avanzado. En total, 134 pacientes con CPNM en estadio III inoperable recibieron vinorelbina oral más cisplatino o etopósido más cisplatino.

Aunque el análisis no halló diferencias en la SLP (variable principal; 11,4

frente a 11,8 meses con vinorelbina y etopósido, respectivamente) ni en la respuesta (TRO, 64 % frente al 66,7 %, respectivamente), vinorelbina presentó un mejor perfil de seguridad. Los acontecimientos de grado 3/4 se redujeron significativamente en el grupo de vinorelbina (19,7 % frente al 62,6 %; $p < 0,001$) debido a su mejor tolerabilidad en cuanto a acontecimientos hematológicos y no hematológicos. Estos últimos fueron esofagitis, neumonía y sepsis. El ensayo

RENO está actualmente en fase de maduración para poder evaluar el efecto de estas pautas sobre la supervivencia global. ■

BIBLIOGRAFÍA

Provencio M et al., Randomized phase II trial (RENO): efficacy results of oral vinorelbine or etoposide combined with cisplatin in chemo-radiotherapy treatment of locally advanced NSCLC (LA-NSCLC). SLCG 10/02. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8538)

Mejora de la SLP con el tratamiento local en el CPNM oligometastásico

Los datos indican la existencia de un CPNM de fenotipo “metastásico limitado”. Sin embargo, el tipo de tratamiento óptimo y la utilidad del tratamiento local agresivo siguen siendo discutibles en estos pacientes.

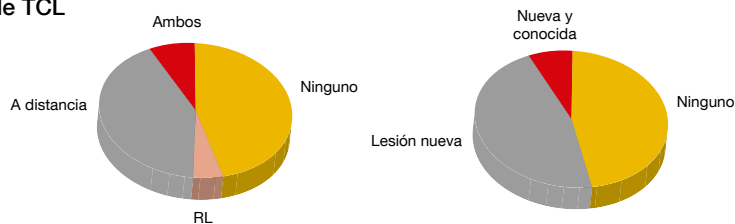
Gómez y cols., han presentado el primer ensayo prospectivo y aleatorizado que aborda esta cuestión. Los pacientes

estaban en estadio IV, sin progresión conforme a los criterios RECIST y tenían un máximo de tres metástasis tras el tratamiento sistémico de primera línea (TSPL). El derrame pleural maligno fue uno de los criterios de exclusión. El TSPL se definió como ≥ 4 ciclos de quimioterapia doble con platino, ≥ 3 meses de tratamiento con erlotinib, afatinib o

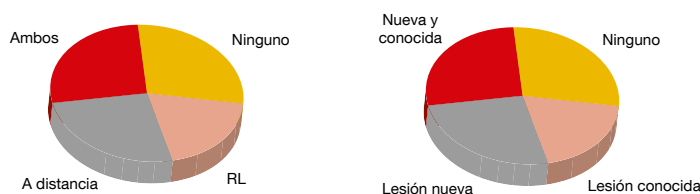
gefitinib en caso de mutación de *EGFR* o ≥ 3 meses de tratamiento con crizotinib en caso de fusión *EML4-ALK*. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento de consolidación local (TCL; cirugía \pm radioterapia del tumor primario y las metástasis, seguidas de mantenimiento habitual u observación, a elección del médico) o ausencia de TCL (mantenimiento habitual u observación, a elección del médico). La SLP fue la variable principal. Resultaron evaluables 24 pacientes de cada grupo.

Los pacientes tratados con TCL evolucionaron significativamente mejor que el grupo sin TCL. La mediana de SLP fue de 11,9 frente a 3,9 meses, respectivamente ($P = 0,005$). Al mismo tiempo, la toxicidad no difirió de forma considerable. Hubo diferencias entre los patrones de fracaso con tendencia a la significación ($p = 0,09$) (Figura). Los pacientes del grupo sin TCL presentaron un porcentaje comparativamente mayor de fracasos únicamente locorreccionales y conocidos (frente a focos nuevos), mientras que los del grupo con TCL presentaron porcentajes comparativamente mayores de fracasos únicamente metastásicos y nuevos. Tanto los fracasos locorreccionales como los me-

Grupo de TCL



Grupo sin TCL



TCL: tratamiento de consolidación local, RL: recurrencia local

Figura: Diferencias entre los patrones de fracaso por grupo de tratamiento (con o sin tratamiento de consolidación local)

tastáticos fueron más frecuentes en el grupo sin TCL (29 % frente al 8 %). El tiempo hasta el fracaso de focos nuevos fue significativamente mejor en el grupo de TCL (11,9 frente a 5,7 meses; $p = 0,0497$), lo que indica posibles reducciones de la diseminación metastásica.

En la cohorte completa se detectaron otros dos factores asociados a la SLP: los pacientes con dos o tres metástasis tras

el TSPL evolucionaron peor que aquellos otros con una sola lesión ($p = 0,043$), al igual que los pacientes sin alteraciones de *EGFR/ALK* en comparación con los pacientes positivos para *EGFR* o para *ALK* ($p = 0,035$). La mediana de SG no se alcanzó en ningún grupo. Dado que los datos no están todavía maduros, continúa el seguimiento de los pacientes para determinar esta variable. ■

BIBLIOGRAFÍA

Gomez D et al., Local consolidative therapy (LCT) improves progression-free survival (PFS) in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not progress after front line systemic therapy (FLST): results of a multi-institutional phase II randomized study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9004)

Resultados similares con cuatro pautas de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino

El ensayo de fase III E1505 se diseñó para investigar la adición de bevacizumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes con CPNM en estadios inicialmente totalmente reseca. Se basó en la premisa de que los beneficios de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino son pequeños en esta población. El estudio E1505 contó con 1501 pacientes con CPNM en estadio IB totalmente reseca. Se aleatorizaron para recibir 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino sola o la misma quimioterapia más bevacizumab durante un año como máximo. Se permitieron, a elección del investigador, cuatro pautas de quimioterapia: cisplatino/vinorelbina, cisplatino/docetaxel, cisplatino/gemcitabina y cisplatino/pemetrexed.

El estudio E1505 tenía potencia para valorar únicamente la variable principal

de SG y se detuvo de forma prematura por inutilidad. Los resultados actualizados presentados en el congreso de la ASCO confirman la ausencia de diferencias entre los dos grupos de tratamientos en cuanto a SG y SLE; la razón de riesgos instantáneos fue de 0,99 para ambas variables.

Este análisis abordó también los resultados de cada quimioterapia. Los pacientes se agruparon en función de la pauta utilizada con independencia del grupo de tratamiento (con o sin bevacizumab) y se dividieron en dos cohortes, no epidermoide y epidermoide, para tener en cuenta la restricción de la administración de pemetrexed a los pacientes con histología no epidermoide. Se calcularon la SLE y la SG en cada grupo de quimioterapia.

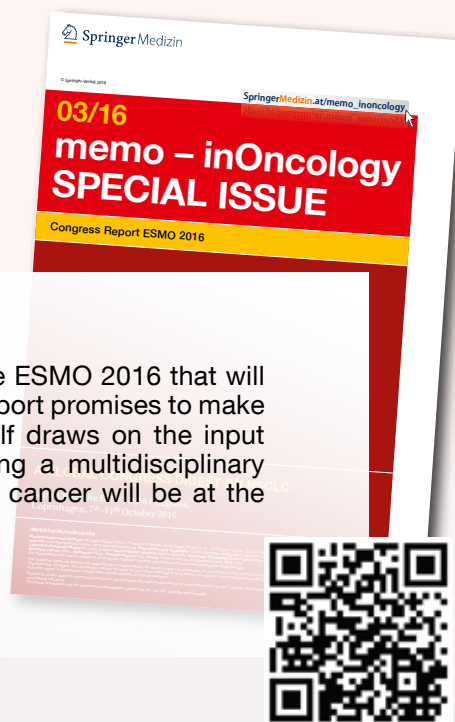
Este análisis de subgrupos, no aleatorizado, a *posteriori* no encontró diferencias en la SG ni en la SLE entre las cuatro pautas de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino en los tumores no epidermoides ni en los epidermoides. Además las razones de riesgos instantáneos se calcularon empleando vinorelbina como referencia, pues en los ensayos adyuvantes previos se había utilizado la pauta de cisplatino/vinorelbina. De nuevo, no se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con ambas histologías. ■

BIBLIOGRAFÍA

Wakelee HA et al., Adjuvant chemotherapy bevacizumab for early stage NSCLC: Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8507)

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2016 that will be held in Copenhagen, in October of this year. The report promises to make for stimulating reading, as the ESMO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.



ESMO 2016 Annual Meeting

COPENHAGEN, 7-11 OCTOBER 2016



For additional expert information on oncology topics, why not explore memo inoncology (www.springermedizin.at/memo_inoncology), an educational webpage sponsored by Boehringer Ingelheim. Not only will you always find the latest issue of the memo – inoncology Special Issue series here, you will in future also be able to look up previous issues by congress and year. In addition, this webpage aims to offer a number of further educational materials specifically chosen to complement each issue as it is published.

