



Artículo original

Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) Recurrente o Metastásico (CPCNP): 2do Consenso Nacional de la Sociedad Panameña de Oncología (SPO).

Treatment of Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): 2nd National Consensus of the Panamanian Oncology Society (SPO).

*Arauz E., *Moreno J., *Martin C., **Escobar R., ***Chérigo E., ***Britton K., *Crismatt A.

*Servicio de Oncología, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. **Servicio de Cuidados Paliativos, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. ***Servicio de Radio-Oncología, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. ****Radio Oncología, Centro Internacional de Radiocirugía y Radioterapia Oncológica (CIRRO), Hospital Nacional, Panamá. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Palabras claves:

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, Primera Línea de Tratamiento, Terapia de Mantenimiento, Biomarcadores, Mutaciones, Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, ALK, Quimioterapia, inmunoterapia, Cisplatino, Estado Funcional, PDL-1, Segunda Línea de Tratamiento, Cuidados Paliativos, Inhibidor de Tirosina Kinasa, Radioterapia.

Keywords:

Non-Small Cell Lung Cancer, First Line Treatment, Maintenance Therapy, Biomarkers, Mutations, Epidermal Growth Factor Receptor, ALK, Chemotherapy, Immunotherapy, Cisplatin, Functional Status, PDL-1, Second Treatment Line, Palliative Care, Tyrosine Kinase Inhibitor, Radiotherapy.

Correspondencia a:

Dr. Erick Araúz y

Dr. Alejandro Crismatt

Correo electrónico:

erick_alexarauz@hotmail.com

drerismatt@gmail.com

Resumen

Para el manejo de los pacientes con CPCNP recurrente o avanzado, se debe tomar en consideración varios parámetros tales como; el tipo histológico, la presencia de biomarcadores, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente. El escenario óptimo de manejo para estos pacientes debe ser dentro de una unidad de tumores torácicos con una discusión multidisciplinaria que permita recomendar pruebas diagnósticas adicionales y evaluar el mejor tratamiento a seguir[1]. Todos los pacientes con estadios clínicos IV o enfermedad recurrente, y con adecuado estado funcional (ECOG 0-2, De las siglas en inglés "Eastern Cooperative Oncology Group"), deben recibir terapia sistémica paliativa con el objetivo de mejorar la supervivencia global (SG), la calidad de vida y controlar los síntomas asociados a la enfermedad (Tabla 1). La elección de la primera y posteriores líneas de tratamiento sistémico, va a depender de: el estado funcional del paciente, la disponibilidad de las pruebas moleculares y terapias dirigidas[1].

Abstract

For the management of patients with recurrent or advanced NSCLC, several parameters should be taken into consideration, such as; the histological type, the presence of biomarkers, age, functional status, comorbidities and patient preferences. The optimal management scenario for these patients should be within a unit of thoracic tumors with a multidisciplinary discussion that allows recommending additional diagnostic tests and evaluating the best treatment to follow[1]. All patients with clinical stages IV or recurrent disease, and with adequate functional status (ECOG 0-2, of the acronym "Eastern Cooperative Oncology Group"), should receive palliative systemic therapy with the aim of improving overall survival (SG), the quality of life and control the symptoms associated with the disease (Table 1). The choice of the first and subsequent lines of systemic treatment will depend on: the functional state of the patient, the availability of molecular tests and targeted therapies[1].

INTRODUCCIÓN

Para el manejo de los pacientes con CPCNP recurrente o avanzado, se debe tomar en consideración varios parámetros, tales como; el tipo histológico, la presencia de biomarcadores, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente. El escenario

óptimo de manejo para estos pacientes debe ser dentro una unidad de tumores torácicos con una discusión multidisciplinaria que permita recomendar pruebas diagnósticas adicionales y evaluar el mejor tratamiento a seguir[1]. Todos los pacientes con estadios clínicos IV o enfermedad recurrente, y con adecuado estado funcional (ECOG 0-2, De las siglas en inglés "Eastern Cooperative Oncology Group"), deben recibir terapia sistémica palia-

R M P

2017: Volumen 37(1):34-41

tiva con el objetivo de mejorar la supervivencia global (SG), la calidad de vida y controlar los síntomas asociados a la enfermedad (Tabla 1). La elección de la primera y posteriores líneas de tratamiento sistémico, va a depender del: estado funcional del paciente, la disponibilidad de las pruebas moleculares y terapias dirigidas[1].

1. Terapia de primera línea en pacientes RFCE Y ALK negativos

Para la evaluación de la primera línea de tratamiento sistémico, uno de los aspectos más importantes a evaluar es la presencia de mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (RFCE – Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico) y del oncogén de fusión ALK (De sus siglas en inglés de “Anaplastic lymphoma kinase”), ya discutidos previamente en la sección de patología del CPCNP. Recientemente la inmuno reactividad a PDL1 (De las siglas en inglés “Programmed death-ligand-1”), se ha identificado como un factor predictor de respuesta a la inmunoterapia, y también debe ser parte de la evaluación inicial de estos pacientes. En los pacientes con mutaciones negativas o desconocidas, con expresión de PDL1 menor del 50% o desconocida, y con un adecuado estado funcional (ECOG 0 – 2), se debe ofrecer quimioterapia de primera línea con un doblete de platino[2]. La quimioterapia demostró que es superior a los cuidados paliativos, al mejorar la supervivencia global y calidad de vida independiente de la edad, sexo, histología y estado funcional[3,4]. Las combinaciones de quimioterapia (Dos agentes citotóxicos) demostraron ser superiores al uso de un solo agente[5] y aquellas basadas en platino han demostrado mejor eficacia, sin mayor toxicidad, comparadas con las no basadas en platinos[6]. Se debe ofrecer de 4 a 6 ciclos de quimioterapia en primera línea, y aunque continuar más allá de los 6 ciclos con combinaciones mejora la supervivencia libre de progresión, no impacta en la supervivencia global e incrementa la toxicidad, por lo que en la actualidad no se recomienda[7]. Varios combinaciones basadas en platinos han demostrado eficacia similar aunque con distinto perfil de toxicidad (carboplatino paclitaxel, cisplatino gemcitabina, cisplatino /docetaxel)[8]. En pacientes con carcinoma no escamoso (adenocarcinoma o carcinoma de células grandes) cualquier combinación basada en platinos también es aceptable. Sin embargo, un estudio aleatorizado fase III, demostró de manera pre planeada que en pacientes con histología no escamosa la combinación de cisplatino con pemetrexed, es superior a cisplatino gemcitabina y con un mejor perfil de toxicidad[9, 10, 11].

Quimioterapia en Pacientes con Estado Funcional Limitado - RFCE Y ALK negativos.

En los pacientes con Estado funcional limitado (ECOG 2) la quimioterapia mejora la supervivencia global y la calidad de vida en comparación con solo brindar los cuidados de soporte. Las combinaciones basadas en platinos son superiores en términos de tasas de respuesta y supervivencia global comparadas a la monoterapia, aunque con un incremento de la toxicidad[12, 13, 14]. En los pa-

Tabla 1. Clasificación E.C.O.G (Eastern Cooperative Oncology Group)*

0	Asintomático. Totalmente activo.
1	Restricción a la actividad intensa. Es capaz del trabajo cotidiano.
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto.
3	Capaz de autocuidados. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto.
4	Incapacidad total. Silla-Cama el 100% del tiempo despierto.
5	Muerto

* Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., et al.. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

cientes cuya capacidad funcional está limitada por la alta carga tumoral deberíamos esperar una mejoría de los síntomas en aquellos que respondan al tratamiento. Sin embargo, aquellos cuya capacidad funcional está limitada por otras comorbilidades el uso de quimioterapia pudiese acelerar su deterioro. Los pacientes con pobre estado funcional (ECOG 3 – 4) y biomarcadores negativos (mutación de RFCE y translocación de ALK), no son candidatos a tratamiento con quimioterapia paliativa por su pronóstico reservado a corto plazo y ausencia de estudios clínicos que sustenten su uso.

Quimioterapia en Pacientes adultos Mayores - RFCE Y ALK negativos

Dos estudios aleatorizados fase III establecieron a la quimioterapia mono droga como el estándar de primera línea en el tratamiento de pacientes adultos mayores con CPCNP no seleccionados[16,17]. Un estudio prospectivo reciente, que comparó la combinación de carboplatino/paclitaxel semanal versus el vinorelbine o gemcitabina como agentes únicos en pacientes de 70 a 89 años de edad con ECOG de 0 a 2, reportó beneficios en la supervivencia global en favor de la combinación[18]. Este beneficio observado en todos los subgrupos, fue a costa de un incremento de la toxicidad hematológica (neutropenia febril y muertes relacionadas a sepsis). La quimioterapia basada en platinos es la opción preferida para los adultos mayores con ECOG 1, así como también en pacientes con ECOG 2 y sin otras comorbilidades mayores (Disfunción de órganos), mientras que el uso de monoterapia sigue siendo la opción de tratamiento recomendada para el anciano con comorbilidades, que es más probable que presente reacciones adversas severas asociadas al tratamiento.

Recomendaciones - EGFR Y ALK negativos

-Se recomienda que en todos los pacientes con CPCNP metastásico o recurrente se realice biomar-

cadore en el tejido tumoral para la toma de decisión sobre el tratamiento a seguir. En la actualidad el Instituto Oncológico tiene la capacidad de realizar mutaciones biomarcadores para las mutaciones de RFCE y ALK. En los próximos años las pruebas de biomarcadores se deben expandir a más genes (Ej. ROS1, BRAF...etc) y a pruebas de inmuno-histoquímica para determinar la inmuno-reactividad de los tumores (Anti PDL1).

-En los pacientes sin alteraciones del RFCE y ALK o en los que no se cuente con las pruebas para su determinación, y con un adecuado estado funcional (ECOG 0 -2), se debe ofrecer combinaciones a base platino.

-La decisión de iniciar quimioterapia o esperar el resultado de las pruebas de biomarcadores va a depender de la condición del paciente. En un paciente con progresión rápida de los síntomas, recomendamos el inicio de la quimioterapia mientras se esperan los resultados de los biomarcadores.

-Los pacientes con pobre estado funcional (ECOG 3 o 4), no son candidatos a quimioterapia paliativa, pero si su condición es debido a la enfermedad y presentan biomarcadores positivos, pudiesen ser candidatos a terapias blanco.

-En los adultos mayores con adecuado estado funcional (ECOG 0 -2), se pueden ofrecer combinaciones de platino, tomando siempre en consideración el riesgo mayor de toxicidad por las comorbilidades preexistentes. El tratamiento con mono-droga es una opción en los pacientes en los que el riesgo de toxicidad de la combinación supere los beneficios.

2. Terapia de mantenimiento - RFCE Y ALK negativos

La terapia de mantenimiento se refiere a continuar con uno de los agentes que estaba incluido en la primera línea (mantenimiento continuo) o a la introducción de un nuevo agente luego de terminar la terapia basada en platino (Mantenimiento "switch"). Dos estudios aleatorizados recientes, demostraron que el uso de pemetrexed o erlotinib versus placebo luego de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino (Mantenimiento tipo "switch") mejora la supervivencia libre de progresión y global[20,21]. En el caso del pemetrexed, el beneficio fue observado solamente en la histología no escamosa. Ninguno de los dos estudios contestó la interrogante de que es mejor: mantenimiento versus segunda línea con la misma droga en la progresión. La decisión sobre el mantenimiento debe tomar en cuenta la histología, la respuesta, la toxicidad residual luego de la primera línea, el estado funcional y la preferencia del paciente.

Los estudios de mantenimiento continuo han demostrado mejoría de la supervivencia libre de progresión pero no de la supervivencia global[22]. Recientemente, un estudio fase III demostró que la terapia de mantenimiento

continuo con pemetrexed comparado al placebo luego de 4 ciclos de terapia de inducción, mejora la supervivencia global y libre de progresión[23]. Por lo tanto, continuar con pemetrexed luego de 4 ciclos de cisplatino y pemetrexed es recomendado en el tratamiento de CPCNP de células no escamosas.

Recomendaciones – Terapia de Mantenimiento

-En los pacientes que logran respuesta parcial o estabilidad de la enfermedad, luego de la primera línea de tratamiento, el mantenimiento es una opción de tratamiento.

-De todas las drogas evaluadas, el pemetrexed es la preferida para las histologías no escamosas.

3. Tratamiento de Segundas Línea en Pacientes RFCE Y ALK Negativos

En los pacientes que progresan clínica o radiológicamente a la primera línea de tratamiento (independientemente del uso de quimioterapia de mantenimiento) y que mantengan un adecuado estado funcional (ECOG 0-2), son candidatos a una segunda línea de tratamiento con quimioterapia. Los tratamientos de combinación no han demostrado mejoría en la supervivencia global en comparación con el uso de un solo agente[24]. Las drogas más evaluadas en estudio aleatorizados, son el docetaxel y el pemetrexed.

El docetaxel demostró ser superior a los cuidados de soporte, al mejorar la supervivencia global[25]. Un estudio fase III demostró que el pemetrexed no es inferior al docetaxel en cuanto a la supervivencia global. (8.3 versus 7.9 meses, HR 0.99, 95% CI: 0.8–1.2) Sin embargo, el pemetrexed se asoció a un mejor perfil de toxicidad con menos neutropenia, alopecia y toxicidad gastrointestinal. Análisis posteriores demostraron de manera retrospectiva, una mayor eficacia del pemetrexed en pacientes con histología no escamosa (mediana de SG: 8.0 versus 9.3 meses, docetaxel versus pemetrexed, HR 0.78, 95% CI: 0.61– 1.0, P = 0.004)[26].

Por lo tanto el pemetrexed es una opción aceptable en la segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que no lo recibieron como terapia de primera línea o mantenimiento. Recientemente el paclitaxel semanal junto con bevacizumab se comparó en un estudio fase III con el docetaxel en segundas o terceras líneas de tratamiento, y aunque mejoró la supervivencia libre de progresión (5.4 versus 3.9 meses, HR 0.62, P = 0.005), no impactó en la supervivencia global[27]. El uso de quimioterapia en segunda o tercera línea no está limitado a un número específico de ciclos, el tratamiento se podría prolongar si la enfermedad se mantiene bien controlada y la toxicidad es aceptable.

El desarrollo reciente de inhibidores de la vía inmunológica, especialmente los antiPD-1 ha demostrado resultados importantes en paciente con NCSLC. Tanto el

pembrolizumab como el Nivolumab han demostrado ser superiores en términos de SG y con un perfil de toxicidad más favorable que el docetaxel en segundas o terceras líneas[28-29]. Cabe señalar que estas nuevas drogas aún no están disponibles en Panamá y tienen altos costos.

Recomendaciones – Segunda Línea de Tratamiento en RFCE y ALK negativos

-En los pacientes con adecuado estado funcional (ECOG 0 – 2), se debe ofrecer segunda línea de tratamiento con mono droga.

-En las histologías no escamosas, el pemetrexed es la preferida si no ha sido recibida previamente.

-Se puede inhibidores de los puntos de control inmune (Anti PD1 – Nivolumab, pembrolizumab), tanto en las histologías escamosas como no escamosas.

4. Terapia de Primera y Segunda Línea en Pacientes RFCE Mutados

Durante los últimos años se han logrado grandes avances en la caracterización molecular del CPCNP, especialmente en la histología del adenocarcinoma, lo que ha permitido encontrar alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo de esta neoplasia (Mutaciones conductoras) las cuales han resultado en biomarcadores de eficacia para el uso de terapias blancas (Ej., ITC – Inhibidores de Tirosina Cinasa)[30].

La incidencia de mutaciones activadoras del RFCE en la población caucásica es del 10% y es mayor en los pacientes que nunca fumaron, mujeres y en la histología no escamosa. La prevalencia también ha sido mayor en ciertas poblaciones como la del este asiático. Se recomienda realizar las pruebas para detectar las mutaciones del RFCE en todos los pacientes con CPCNP metastásicos o recurrentes, que no tengan el subtipo histológico escamoso, antes del inicio de la primera línea de tratamiento. Las pruebas no deben realizarse en los pacientes con diagnóstico claro de carcinoma escamoso, excepto en los que nunca han fumado o lo hicieron de manera leve (índice de tabaquismo < 15 paquetes por año[2].

Las mutaciones activadoras del RFCE son predictivas de respuesta para los Inhibidores de Tirosina Cinasa (ITC) del RFCE, resultando en mejores respuestas globales, supervivencia libre de progresión, calidad de vida y tolerancia, comparado con la quimioterapia de primera línea, tal como se ha demostrado en múltiples estudios fase III. Por ende, en pacientes con mutaciones activadoras del RFCE, la terapia con ITC se debe considerar como la primera línea de tratamiento (34-37). En los pacientes con mal estado funcional (ECOG 3 – 4), se les debe ofrecer un ITC, ya que han demostrado un beneficio similar independientemente del estado funcional[36]. Los ITC RFCE son el estándar de tratamiento en primera línea en pa-

cientes con NSCLC avanzado con la mutación activadoras de RFCE.

Lastimosamente, la mayoría de los pacientes con mutaciones activadoras del RFCE progresan luego de 9 a 12 meses de iniciado el tratamiento, debido a múltiples mecanismos de resistencia[38]. El mecanismo de resistencia más común (40-60%) es la mutación del exón 20 - T790M (Sustitución del aminoácido metionina por treonina en la posición 790). Este cambio induce un aumento de la afinidad por el ATP (De las siglas en inglés “Adenosine Triphosphate”) del dominio tirosina cinasa del RFCE, lo que genera resistencia a la inhibición competitiva del ITC (gefitinig o erlotinib)[39].

Se han desarrollado varios ITC para bloquear la mutación T790M del RFCE. El Osimertinib, un TKI oral irreversible de tercera generación, ha sido aprobado para los pacientes que desarrollen esta mutación de resistencia[40]. Por lo tanto siempre que sea posible, en los pacientes que progresen durante el uso de ITC del RFCE se debe realizar una nueva biopsia con el objetivo de documentar esta mutación. Una alternativa aceptable a la biopsia tumoral es la biopsia líquida (sensibilidad 60-80%), siempre que se disponga de esta técnica[41]. Cuando no se pueda realizar biopsia o no que se pueda documentar la mutación T790M como mecanismo de resistencia, el estándar de tratamiento debe ser la quimioterapia.

Recomendaciones – Primera y Segunda línea EGFR Mutados

-Se deben realizar las pruebas de biomarcadores para la detección de mutaciones activadoras del RFCE, idealmente antes de iniciar la primera línea de tratamiento.

-En los pacientes con mutaciones activadoras del RFCE, se debe iniciar con un ITC.

-Si el paciente tiene progresión rápida de los síntomas y no se cuenta con el resultado de la mutación, la evidencia apoya el uso de quimioterapia de manera inicial.

-Si el paciente progresa durante el tratamiento de 1era línea con ITC, se recomienda realizar nuevamente el análisis mutacional, ya sea por medio de una nueva biopsia del tejido o por medio del análisis de células tumorales en sangre (biopsia líquida).

-Si el paciente progresa a la primera línea de ITC y se documenta la mutación T790M, se recomienda el uso de ITC de 3era generación.

5. Terapia de Primera y Segunda línea en los pacientes con los genes de fusión ALK

Los genes de fusión ALK son oncogenes importantes en los pacientes con CPCNP y se caracterizan por la fusión

del gen EML4 (De las siglas en inglés “Echinoderm Microtubule-associated Protein-Like 4) con el gen ALK (Anaplastic Lymphoma kinase) lo que produce una proteína aberrante EML4 –ALK. Esta alteración está presente en el 5% de los pacientes con el subtipo adenocarcinoma y es más frecuente en los jóvenes y no fumadores[42]. Los inhibidores ITC de ALK, bloquean efectivamente la actividad de ALK, y el muestreo de los re-arreglos de ALK se considera un estándar del manejo. En la actualidad se recomienda realizar Inmuno-histoquímica como prueba inicial, dada su alta sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

En todos los pacientes con re-arreglos del gen ALK el uso de Crizotinib (ITC de primera generación) en la primera línea de tratamiento, se asoció a un incremento de la supervivencia libre de progresión (7.7 vs 3.0 meses, $P < 0.001$) y respuesta objetiva (65 vs 20%, $p < 0.001$) comparado con las combinaciones de platino[43]. Existe evidencia fase III que sustenta el uso de ITC de segunda generación en pacientes que han progresado al crizotinib (Ceritinib, Alectinib) cuando se compara con quimioterapia de primera línea. En los estudios fase III en los que se comparó a los ITC con la quimioterapia no se encontró beneficio en la supervivencia global. Sin embargo, una vez cumplido el objetivo primario de los estudios (supervivencia libre de progresión), se permitió el entrecruzamiento de los brazos de estudio, amortiguando el impacto del tratamiento experimental en la Supervivencia global

Recomendaciones para la primera y segunda línea de Tratamiento en los pacientes con los genes de fusión ALK

- Se recomienda el muestreo para los re-arreglo de ALK, como parte rutinaria del manejo del paciente.
- La Inmuno-histoquímica se prefiere sobre el FISH y el PCR como método de tamizaje.
- En los pacientes con los re-arreglos ALK, se debe utilizar un ITC de primera generación en primera línea (Crizotinib), sin embargo, existe evidencia creciente de que los TKI de segunda generación son similares o inclusive mejores.
- En los pacientes que progresan a crizotinib, se recomienda el uso de ITC de segunda generación (Ceritinib, Alectinib).
- En los pacientes que progresaron a ITC, la quimioterapia es una opción.

6. Otras Alteraciones Menos Frecuentes

Existe evidencia de estudios fase II en pacientes poli-tratados, con el uso de ITC en mutaciones poco frecuentes, tales como, los re-arreglos de ROS1 (Crizotinib)[44], presente en el 1% de los pacientes, y las mutaciones del BRAF (Dabrafenib/Trametinib)[45], con excelentes tasas

de respuesta y supervivencias libre de progresión superior a los controles históricos de quimioterapia. Sin embargo, el uso de estas terapias está limitado por la disponibilidad de hacer las pruebas de biomarcadores y la accesibilidad a dichos medicamentos.

7. Inmunoterapia en Primeras y segundas líneas de tratamiento.

La inmunoterapia representa un cambio en el paradigma de tratamiento del CPCNP y desde hace varios años el desarrollo de blancos contra la vía del PD-1 (De las siglas en inglés “programmed death 1”) ha representado una opción terapéutica promisorias. El receptor de PD-1 es un punto de control del sistema inmune que normalmente se encuentra expresado en los linfocitos T y B activados, y su unión a los ligandos (PD-L1 y PD-L2) en las células tumorales produce un efecto inhibitorio sobre la respuesta inmune excesiva, llevando a la evasión de la respuesta inmune por parte de estas últimas[46]. Recientemente se publicó un estudio fase III que comparó el uso de Pembrolizumab (Anti PD1) con Quimioterapia estándar (Dobletes de platino) en la primera línea de tratamiento, en pacientes con Inmuno-Histoquímica positiva para PD-L1 (expresión 50% de las células tumorales) y sin alteraciones EGFR y ALK. Este estudio demostró que el pembrolizumab mejora la supervivencia libre de progresión (10.3 vs. 6.0 meses, $p < 0.001$), supervivencia global a 6 meses (80.2% vs. 70.4%, $p < 0.005$) y la tasa de respuesta (44.8% vs. 27.8%). En general, el pembrolizumab fue mejor tolerado que la quimioterapia (Todas las clases de eventos adversos - 73.4% vs. 90.0%, severos - 26.6% vs. 53.3). Por los resultados tan contundentes, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el pembrolizumab para esta indicación en octubre del 2016.[47]

Tres estudios Fase III compararon el uso de Anti PD1 (pembrolizumab/Nivolumab/Atezolizumab) vs. Quimioterapia monodroga en la segunda línea de tratamiento, en pacientes con y sin expresión de PDL1, y aunque la supervivencia libre de progresión no fue muy superior a la quimioterapia, los pacientes alcanzaron supervivencias globales muy por encima de la quimioterapia. [48–50,54]

Recomendaciones – Inmunoterapia de primera y segunda línea.

- En los pacientes con expresión 50% de PDL1 en las células tumorales y sin mutaciones del EGFR y ALK, recomendamos el uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento. Su uso dependerá de su disponibilidad y de la capacidad de realizar pruebas de IHQ.
- Para los pacientes que progresan a una primera línea de tratamiento con quimioterapia, el uso de inmunoterapia es una opción. Favorecemos altamente su uso en aquellos con expresión del PDL-1 50, aunque el punto de cohorte en esta indicación aún no está muy claro ($> 1\%$, $> 5\%$, $> 50\%$)

8. Cuidados paliativos en cáncer de pulmón metastásico

Los pacientes con cáncer de pulmón usualmente se presentan con una alta carga tumoral lo que se asocia a deterioro de la calidad de vida por la presencia de síntomas como dolor, disnea, astenia e hiporexia, además de representar una alta carga para el cuidador que también ve afectada su calidad de vida. Es por esto, que como parte de la atención integral de estos pacientes, se debe incluir al equipo de cuidados paliativos multidisciplinario (Salud Mental, trabajo social, médicos de cuidados paliativos...etc) en la atención inicial de los pacientes. Un estudio aleatorizado fase III, demostró que la referencia temprana al momento del diagnóstico mejoró la calidad de vida, el humor de los pacientes ambulatorios, redujo el sobre tratamiento al final de la vida y mejoró la supervivencia global[51]. Otro estudio aleatorizado demostró que la referencia temprana mejora el bienestar del cuidador al reducir de estrés psicológico y optimiza la planificación al final de la vida[52]. Por otro lado se han evaluados múltiples estudios prospectivos aleatorizados y se ha confirmado que la referencia temprana reduce los costos y no se ha encontrado en ningún estudio que esta intervención produzca daño al paciente[53].

REFERENCIAS

- [1] Reck, M., S. Popat, N. Reinmuth, et al. "Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology* 2014; 25 (Supplement 3): iii27–iii39.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer, version 3.2017. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, Accessed Jan 14, 2017.
- [3] 1. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
- [4] 2. Burdett S, Stephens R, Stewart L et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617–4625.
- [5] Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470–484.
- [6] Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335–345.
- [7] Rossi A, Chiodini P, Sun JM et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1254–1262.
- [8] Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
- [9] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
- [10] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253–263.
- [11] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
- [12] Bronte G, Rolfo C, Passiglia F et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 306–317.
- [13] Lilenbaum R, Villalflor VM, Langer C et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 869–874.
- [14] Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2849–2853.
- [15] Zhang X, Zang J, Xu J et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 140: 117–126.
- [16] Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The elderly lung cancer vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66–72.
- [17] Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362–372.
- [18] Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088.
- [19] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
- [20] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib

- as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521–529.
- [21] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440
- [22] Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895–2902.
- [23] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247–255.
- [24] Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836–1843.
- [25] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–2103.
- [26] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
- [27] Cortot A.B., Audiger-Valette C., Molinier O. 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* 2016; 34 (May 20 Suppl.), 2016: abstr 9005.
- [28] Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–1550.
- [29] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–135.
- [30] Boolell V, et al. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2015; 7:1815-46.
- [31] Lynch et Al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib *NEJM* 2004 350. 2129.
- [32] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
- [33] Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1122–1128.
- [34] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–2388.
- [35] Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
- [36] Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394–1400
- [37] Yang JCH, Wu YL, Schuler M 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.
- [38] Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 356–366.
- [39] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070–2075.
- [40] Jänne PA, Yang JCH, Kim DW et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689–1699.
- [41] Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M et al. Monitoring EGFR T790 M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci* 2016; 107: 162–167.
- [42] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693–1703.
- [43] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 4; 371[23]:2167-77.
- [44] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 20; 371[21]:1963-71.
- [45] Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 894–93.
- [46] Hirsch, F. R., Scagliotti, G. V., Mulshine, J. Let al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet* 2017; 389: 299–31.

- [47] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1823–1833.
- [48] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
- [49] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39.
- [50] Herbst R, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 387: 1540–50.
- [51] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–742.
- [52] Ferrell B, Sun V, Hurria A et al. Interdisciplinary palliative care for patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management.* 2015 Dec 31; 50[6]:758-67.
- [53] Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10; 30[8]:880-7.
- [54] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016 Dec 13.