

I Jornada sobre avances en cáncer de pulmón



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD



Editores:

Dra. Eloisa Bayo Lozano

Dr. Jose Expósito

Dra. Maria José Sánchez Pérez

Autores:

Dra. Maria José Sánchez Pérez

Dra. Teresa García Manrique

Dr. Alberto Caballero Vázquez

Dra. Ana Laura Ortega Granados

Dr. José Manuel Trigo

Dr. José Antonio Ortega Domínguez

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. Isabel Linares Galiana

Cita recomendada:

Bayo E, Expósito J, Sánchez MJ (editores). Primera Jornada sobre avances en cáncer de pulmón. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2017.

Edita:

Escuela Andaluza de Salud Pública

Cuesta del Observatorio, 4. 18011 – Granada

☎ 958 027 400 Fax: 958 027 503



Índice

Presentación	1
Introducción	2
Epidemiología del cáncer de pulmón.....	3
Cribado en cáncer de pulmón: ¿es posible seleccionar grupos de riesgo?.....	7
Dificultades para el diagnóstico precoz de cáncer de pulmón en pacientes sintomáticos: estrategias de mejora basadas en la evidencia.	11
Marcadores moleculares en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón	14
Cáncer de pulmón no microcítico avanzado: novedades en la estrategia de tratamiento	18
NCCN y ESMO guidelines en cáncer de pulmón no microcítico metastásico	23
Avances en la gestión de los tratamientos actuales en pacientes con cáncer de pulmón en progresión	26
Utilidad del proceso asistencial integrado de cáncer de pulmón. ¿Predice supervivencia?	29
Conclusiones	36

Presentación

El 11 de mayo de 2017 se celebró en Granada, en la sede de la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), la **Primera Jornada sobre avances en cáncer de pulmón**, dirigida a profesionales de Neumología, Cirugía Torácica, Anatomía Patológica, Oncología, Genética, Radiología, Farmacia Hospitalaria, Atención Primaria, etc., además de profesionales y gestores directivos de Andalucía.

El objetivo de la jornada fue conocer los nuevos avances en la epidemiología, prevención, diagnóstico y tratamiento de las personas con cáncer de pulmón, con especial énfasis en el manejo de los pacientes con cambios moleculares.

La introducción y bienvenida corrió a cargo de la Dra. Eloísa Bayo Lozano -Directora del Plan Integral de Oncología de Andalucía- y la Dra. M^a José Sánchez Pérez -Directora del Registro de Cáncer de Granada y Profesora de la EASP-. Las ponencias fueron moderadas por el Dr. José Expósito Hernández - y la Dra. Reyes Bernabé Caro -Presidenta de la Sociedad Andaluza de Oncología Médica (SAOM)-.

El presente informe recoge una relatoría del desarrollo de la jornada, en la que se incluyeron las siguientes ponencias:

- ≡ Cribado en cáncer de pulmón: ¿es posible seleccionar grupos de riesgo?
- ≡ Dificultades para el diagnóstico precoz de cáncer de pulmón en pacientes sintomáticos: estrategias de mejora basadas en la evidencia.
- ≡ Marcadores moleculares en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón.
- ≡ Cáncer de pulmón no microcítico avanzado: novedades en la estrategia de tratamiento.
- ≡ NCCN y ESMO guidelines en cáncer de pulmón no microcítico metastásico.
- ≡ Avances en la gestión de los tratamientos actuales en pacientes con progresión.
- ≡ Utilidad del proceso asistencial integrado en cáncer de pulmón. ¿Predice supervivencia?

Introducción

Durante las últimas décadas el cáncer de pulmón se ha convertido en un importante problema de salud pública, dada su elevada mortalidad, su diagnóstico tardío y las pocas posibilidades de un tratamiento curativo en esta fase de la enfermedad.

El cáncer de pulmón es una prioridad en el Plan Integral de Oncología de Andalucía (PIOA), que tiene como principal finalidad ordenar las preferencias en el campo de la atención al problema del cáncer, desde una perspectiva social y sanitaria. Entre los objetivos del PIOA se encuentra avanzar en la prevención del cáncer, especialmente a través del impulso de estrategias de promoción de estilos de vida saludable, en coordinación con el resto de Planes Integrales de Salud de Andalucía y la adopción, por parte de los servicios asistenciales, de un compromiso de Buenas Prácticas en Comunicación, como instrumento guía en materia de información y comunicación con pacientes y familiares. Para el cáncer de pulmón, en concreto, el PIOA tiene como objetivo colaborar específicamente con el PITA (Plan Integral de Tabaquismo de Andalucía) en la disseminación de medidas de prevención y atención al tabaquismo en el ámbito asistencial e impulsar la difusión de una estrategia de promoción de la salud y prevención primaria (Código Andaluz para la Salud) dirigida a los estilos de vida que son determinantes comunes para un gran número de enfermedades, centrada en el tabaquismo, la alimentación equilibrada y la actividad física. Esta acción anti-tabaco quiere conseguir una disminución en la incidencia de cáncer de pulmón en años venideros.

Otro objetivo fundamental del PIOA es la detección precoz del cáncer, si bien en cáncer de pulmón aún es muy complejo; el diagnóstico precoz de algunos cánceres ha permitido que gran número de pacientes se beneficien de un tratamiento más temprano, por lo tanto, menos agresivo y más conservador, contribuyendo además a una disminución efectiva de la mortalidad por cáncer.

Es por todo lo anterior que jornadas como esta sirven de puesta en común entre profesionales para el mayor conocimiento y divulgación de los avances científicos en la prevención, el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, que a su vez proporcionen a los pacientes con cáncer de pulmón una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida.

Epidemiología del cáncer de pulmón

Dra. Maria José Sánchez Pérez

Directora del Registro de Cáncer de Granada. Profesora de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

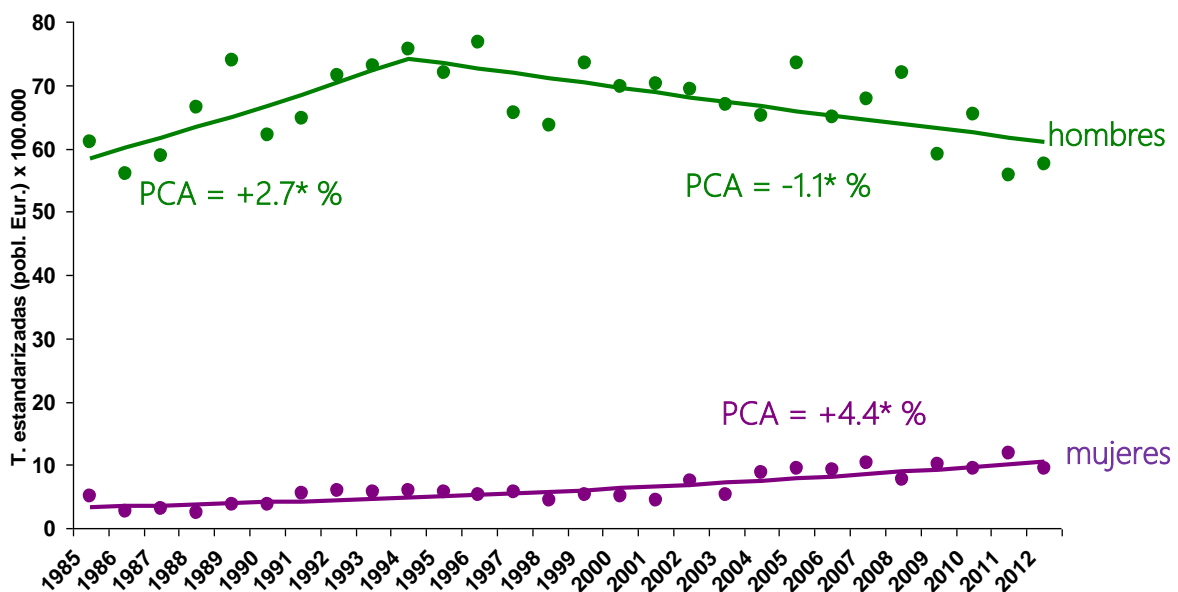
El cáncer de pulmón es un problema de salud pública que afecta a cientos de miles de personas en el mundo y cuyo pronóstico aún es pobre puesto que es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En 2012, fue el cáncer más incidente del mundo con 1.825.000 nuevos casos¹ y el cuarto más incidente en la UE-27 (309.600 nuevos casos). En este continente ocupó la segunda posición entre los hombres y la tercera en las mujeres². En España se han diagnosticado un total de 28.347 nuevos casos estimados en 2015, 22.430 en hombres y 5.917 en mujeres, siendo el tercer cáncer más común en los hombres, después del de próstata y el cáncer de colon-recto, y el cuarto en mujeres después de mama, colon-recto y cuerpo uterino. En España, las tasas de incidencia ajustadas por edad a la población estándar europea (ASR-E) fueron de 74,1 y 17,9 por cada 100.000 para hombres y mujeres, respectivamente.

El factor de riesgo más importante para padecer cáncer de pulmón es el consumo de tabaco así como el tabaquismo pasivo³. Otros factores de riesgo conocidos son: la contaminación ambiental causada por vehículos o industrias, la exposición ocupacional a diversas sustancias, la exposición al gas radón en los hogares y las minas, y la exposición a las radiaciones ionizantes⁴. Al igual que en otros tipos de cáncer, el consumo de frutas y hortalizas tiene un efecto protector⁵ frente a esta enfermedad. La exposición a estos factores varía mucho entre individuos y poblaciones, lo cual explica la amplia variabilidad geográfica y temporal en la incidencia de este cáncer. Dado que el tabaco es el factor de riesgo más importante, las variaciones en la prevalencia del tabaquismo son el principal factor explicativo de esta variabilidad.

En los hombres, desde el punto de vista geográfico español, en el periodo 2003-2007, La Rioja (42,1), Canarias (43,4) y Granada (43,4) presentaron las tasas más bajas y Mallorca (59,5) y Asturias (59,4) las más altas⁶ de incidencia de cáncer de pulmón. En las últimas décadas, ha habido en España una disminución significativa del consumo de tabaco en los hombres seguida por una estabilización en los últimos años y un aumento en las mujeres. En 1978, la prevalencia del tabaquismo fue del 65% en los hombres y del 17% en las mujeres, mientras que en 2012 estos valores fueron del 28% en los hombres y del 20% en las mujeres^{7,8}. Este abandono gradual del tabaco por los hombres y la incorporación al mismo por las mujeres ya ha tenido claras consecuencias en la incidencia y mortalidad de este cáncer por género (Figura 1). La incidencia de cáncer de pulmón en hombres alcanzó su máximo en el año 2001 después de muchos años de aumento y algunos de

estabilidad; desde entonces, ha ido disminuyendo gradualmente. Por el contrario, en las mujeres, mientras que el ASR-E se mantuvo bastante bajo, la incidencia aumentó significativamente de un ASR-E de 7,0 en 1993-1997 a un ASR-E de 11,2 en el período 2003-2007. Como consecuencia, aunque la incidencia sigue siendo mucho mayor en los hombres, la proporción entre la incidencia de cáncer de pulmón en hombres y mujeres ha pasado de 9,6 en el período 1993-1997 a 6,3 en 2003-2007. Esta disminución en las diferencias de incidencia entre géneros también se observa en otros tumores relacionados con el tabaco, especialmente en la laringe, cavidad bucal y faringe.

Figura 1. Tendencias de la incidencia de cáncer de pulmón. Granada, 1985-2012.



* $p < 0,05$

Fuente: Registro de Cáncer de Granada. EASP.

El cáncer de pulmón, como se ha dicho, es la principal causa de muerte por cáncer seguido del cáncer de hígado y estómago a nivel mundial. La IARC ha estimado que en el mundo en el año 2012 se produjeron 1,59 millones de muertes por cáncer de pulmón. La razón entre el número de muertes por cáncer de pulmón en hombres y mujeres fue de 2,2 debido al mejor pronóstico del cáncer en la mujer⁹.

En Europa, en el año 2012 se produjeron 185.621 muertes por cáncer de pulmón en hombres y 82.076 en mujeres, y se estima que en 2017 se produzcan en Europa 183.400 muertes en hombres y 92.300 en mujeres debidas a esta enfermedad¹⁰.

Los datos de la mortalidad para España referidas al año 2013, muestran que el número de defunciones por cáncer fue de 111.869 (62% en hombres)¹¹ siendo el cáncer la primera causa de muerte en los hombres (con

una tasa bruta de 295,2 fallecidos por cada 100.000 personas) y la segunda en mujeres (con 183,1). Los cánceres de pulmón en hombres, con unas cifras de 17.559 defunciones, y los de mama en mujeres fueron los más frecuentes como causa de muerte por cáncer^{12,13} en España. Las estimaciones de mortalidad para España en 2017 tienen unas tasas de mortalidad ajustadas por edad de 36,31 y 8,84 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente¹⁰.

En Andalucía, según muestran las últimas estadísticas para el año 2012¹⁴, el número de defunciones por cáncer fue de 17.130 (63% en hombres), siendo el cáncer de pulmón en hombres la principal causa de muerte por cáncer, con unas cifras de 2.998 defunciones, frente a las 527 defunciones en las mujeres, en las que la principal causa de muerte por cáncer fue el cáncer de mama.

En cuanto a la supervivencia, la del cáncer de pulmón es baja en todo el mundo. Según los resultados publicados en el reciente EUROCARE-5¹⁵, la supervivencia relativa de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón es del 39% y 13% a 1 y 5 años desde el diagnóstico. Por sexos, la supervivencia relativa fue del 42,9% y 7,1% a 1 y 5 años desde el diagnóstico en hombres y del 44,3% y 9,1% en mujeres¹⁶. España presenta una supervivencia relativa similar a la media europea, teniendo unos datos de supervivencia relativa a 1 y 5 años en cáncer de pulmón para ambos sexos del 43,1% y 3,3%. Los análisis de la provincia de Granada realizados en el Registro de cáncer de Granada para el período 2000-2007 mostraron una supervivencia para el cáncer de pulmón a 1 y 5 años del 37% y 7% en hombres y del 43% y 12% en mujeres¹⁷.

Por todo lo anterior, el cáncer de pulmón sigue siendo un importante problema de salud pública en España y la evolución de la prevalencia del tabaquismo indica que una proporción significativa de la población todavía fuma hoy en día, lo que pone de relieve la necesidad de mejorar la eficacia de la estrategia en la lucha contra el tabaquismo, sobre todo la dirigida hacia la población femenina.

¹ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. GLOBOCAN 2012. 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

² Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 49(6):1374-403.

³ International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, vol. 83. Lyon; 2004.

⁴ International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ionizing radiation, part 1: X- and gamma-radiation, and neutrons, vol. 75. Lyon; 2000.

⁵ Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Overvad K, Dahm CC, Hansen L, et al. Variety in fruit and vegetable consumption and the risk of lung cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep 1; 19(9):2278-86.

⁶ Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARCIS - Home. 2014.

- ⁷ Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud de España. Estudios nacionales de consumo de tabaco 1978-1982. 1978.
- ⁸ Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2011-12. [Internet]. Madrid; 2013.
- ⁹ WHO. Globocan 2012 - Home [Internet]. Globocan 2012. 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- ¹⁰ Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol*. 2017; 1-7.
- ¹¹ Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población (fenómenos demográficos). 2014.
- ¹² Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larranaga N, Capocaccia R, Martinez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(Supplement 3): iii30-iii36.
- ¹³ Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2014. *Soc Española Oncol Médica*. 2014;1-20.
- ¹⁴ Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad. España y Comunidades Autónomas [Internet]. [cited 2017 Jun 1]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/mortalidad-cne.shtml>.
- ¹⁵ Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015 Oct 5; 51(15):2242-53.
- ¹⁶ De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34.
- ¹⁷ RCG - Registro de Cáncer de Granada. Estadísticas - RCG - Registro de Cáncer de Granada [Internet]. [cited 2017 Jun 1]. Available from: http://cancergranada.org/es/estadisticas_supervivencia.cfm.

Cribado en cáncer de pulmón: ¿es posible seleccionar grupos de riesgo?

Dra. Teresa García Manrique

FEA de la UGC de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Apuntes sobre la epidemiología del cáncer de pulmón

El cáncer es una enfermedad de gran impacto, ya que es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y las estimaciones calculan que su incidencia crecerá de manera exponencial hasta 2030. El cáncer de pulmón es la neoplasia más incidente a nivel mundial y es muy letal, puesto que genera la misma mortalidad (alrededor del 55%) que el cáncer de mama, próstata y colon juntos (41%). En el caso de España, estos tres últimos tipos de cáncer tienen programa de cribado, mientras que no existe para el cáncer de pulmón.

A nivel mundial, la incidencia de cáncer de pulmón en hombres es mucho más alta en Europa, EEUU y la zona pacífico-asiática. También la mortalidad sigue este mismo patrón geográfico. Por países europeos, en los últimos 25 años la incidencia se mantiene en hombres, quizás con una ligera disminución, y en mujeres crece claramente. Algo parecido ocurre con la mortalidad.

Algunas cifras que podrían justificar la implantación de un programa de cribado para el cáncer de pulmón son: la supervivencia a 5 años en estadio avanzado es sólo del 5%, en cambio la supervivencia a 5 años en estadio IA es del 70%, y tan sólo el 15% de las personas diagnosticadas son susceptibles de resección quirúrgica.

El cribado en cáncer de pulmón

El cribado adecuado debe: incrementar el diagnóstico precoz y reducir la mortalidad sin aumentar los riesgos en la población cribada; y debe tener una buena relación coste-beneficio y un coste asumible.

Fundamentalmente el cribado debería ir enfocado al tabaquismo, que es el factor de riesgo más importante para padecer cáncer de pulmón. Desde los años 70 se ha dirigido el cribado de cáncer de pulmón a la población fumadora y se sabe que, en el riesgo, influye la duración del hábito, la profundidad de la inhalación, la intensidad (número de cigarrillos fumados al día) y el tipo de tabaco¹. Pero lo más importante es la duración, es decir, el tiempo a lo largo de la vida que se ha estado fumando.

¹ Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martinez A, et al. Dose response relationship between tobacco and lung cancer: new findings Eur J Cancer Prev. 2003; 12:257-63.

Los primeros **cribados** utilizaron **radiografía de tórax**, asociada o no a citología de esputo. Hay tres estudios publicados al respecto^{2,3,4}, pero ninguno reflejó un aumento en el diagnóstico precoz ni una reducción de la mortalidad, por lo que este método de cribado se dejó de utilizar.

Respecto al **cribado mediante TAC** hay dos tipos de estudios publicados: estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados.

El ensayo I-ELCAP⁵, publicado en el año 2006 con una cohorte de 31.567 personas fumadoras, es el más importante de los estudios de cohortes. Al menos tres de los estudios de cohortes, los que trabajaron sobre una muestra considerable, confirman que el TAC a bajas dosis diagnóstica más cánceres de pulmón en estadio inicial e incrementa la supervivencia, pero al carecer de grupo control no evalúan la mortalidad específica por cáncer de pulmón y además presentan otros sesgos –también presentes en otros programas de cribado como los de mama y próstata- como la duración de la enfermedad, la anticipación y el sobrediagnóstico.

Los ensayos aleatorizados evalúan si se reduce realmente la mortalidad. En particular, el estudio NLST⁶ (National Lung Screening Trial) es el que ha llevado a implantar el cribado de cáncer de pulmón en EEUU–en Europa no está extendido-.

El resto de los estudios al respecto son europeos, entre ellos el estudio NELSON es el más interesante, aunque aún no se han publicado todos sus resultados ya que sigue en marcha. Los demás tienen diseños muy diferentes y un número bajo de pacientes. En todos los ensayos se incluyeron pacientes fumadores con un hábito fuerte y asintomáticos.

El principal resultado del **NLST**⁶, que incluye a 53.454 pacientes voluntarios, es que el cribado por TAC redujo la mortalidad en un 20% frente al cribado por radiografía: la mortalidad específica por cáncer de pulmón fue de 356 por 649 cribados por TAC frente a 442 de 279 cribados por radiografía de tórax. Además, el coste-efectividad en EEUU resultó asumible, aunque por las diferencias en la financiación de ambos sistemas

² Manser RL, Irving LB, Byrnes G et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax*. 2003; 58:784-9.

³ Batarrika G, Pueyo J, Bergaz F et al. La radiología y la detección precoz del cáncer de pulmón: evolución histórica. *Radiología* 2003; 45:1-5.

⁴ Oken MM, Hocking WG, Kvale PA. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306:1865-73.

⁵ Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1763-71.

⁶ Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013 Nov 15; 119(22):3976-83.

sanitarios no podría extrapolarse el resultado a España. Por el contrario, la definición de “hallazgo positivo” como cualquier nódulo pulmonar no calcificado mayor de 4 mm hizo que se detectaran 96,4% de falsos positivos, para los que se determinó seguimiento radiológico, con el consiguiente aumento del riesgo por radiación y del coste.

Hay otros tres estudios europeos (**DLCST, DANTE y MILD**) que, aunque con pocos pacientes, pueden resultar interesantes. En ellos se compara el cribado por TAC y radiografía, pero no se encuentran diferencias entre ambos grupos.

El estudio europeo **NELSON** tiene un buen diseño e incorpora como novedad la realización de un estudio volumétrico de las lesiones sospechosas -así, el “hallazgo positivo” pasa a ser un nódulo con tiempo de duplicación menor de 400 días- e incorpora el análisis de los efectos sobre la calidad de vida, el cese del hábito tabáquico y el coste-efectividad. Como principales resultados, tras un seguimiento de entre 8 y 16 años, se diagnosticó cáncer de pulmón al 3% de las personas cribadas, el 66% de ellos en estadio I. Es importante señalar que no se detectó ningún impacto en el cese del hábito tabáquico.

Por último, el estudio **UKLS**⁷ incluye un modelo de predicción de riesgo asociado al hábito tabáquico, antecedentes de neumonía, historia personal de cáncer de pulmón y exposición a asbesto, siendo el principal de los factores el tabaquismo.

Panorama actual y direcciones futuras

Después de la realización de todos estos estudios **queda pendiente** determinar en qué grupo de pacientes es más efectivo el cribado de cáncer de pulmón, qué decisión se toma respecto a la población anciana, cuál es el mejor modelo de predicción de riesgo, durante cuántos años realizar el cribado, cómo reducir los falsos positivos, qué efecto tiene sobre el hábito tabáquico y encontrar una relación coste-beneficio adecuada.

Hay tres grandes **direcciones futuras**: 1) el uso de PET para el cribado, 2) la utilización de técnicas no radiológicas y 3) la valoración del patrón de crecimiento del tumor.

Así pues, a modo de **conclusión**, puede decirse que:

- ≡ La reducción de la mortalidad sólo se ha demostrado en un ensayo aleatorio, realizado con una muestra grande y en EEUU -por lo tanto, no directamente aplicable a nuestro entorno-.

⁷ Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. Br J Cancer. 2008; 29:270-6.

- ≡ Es necesario validar los modelos de riesgo.
- ≡ El escenario en el que parece que el cribado tiene mayor coste-efectividad es en personas entre 55 y 74 años, fumadoras o que hayan cesado en el hábito tabáquico.
- ≡ El estudio europeo NELSON parece alentador, pero hay que esperar sus resultados para tomar decisiones en España.
- ≡ En cualquier caso, lo más importante para reducir la incidencia del cáncer de pulmón es el cese del hábito tabáquico en la población.

Dificultades para el diagnóstico precoz de cáncer de pulmón en pacientes sintomáticos: estrategias de mejora basadas en la evidencia.

Dr. Alberto Caballero Vázquez

FEA de la UGC de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

¿Es posible hablar en la misma frase de diagnóstico precoz y paciente sintomático? En principio puede parecer contradictorio.

La realidad es que **el cáncer de pulmón se diagnostica muy tarde**, o lo que es lo mismo, en estadios avanzados. Sólo entre el 15% y el 20% de los cánceres de pulmón se diagnostican en estadios tempranos, hasta el IIIA, lo que supone que la supervivencia a los 5 años puede llegar al 60-80% de los casos. Sin embargo, el porcentaje de supervivencia disminuye drásticamente cuando el cáncer se disemina localmente.

Por ejemplo, en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada, el diagnóstico en estadio IV representó en 2008 y 2009 el 52,6% y el 55,8% respectivamente, cifras verdaderamente alarmantes. Entre 2011 y 2016 los diagnósticos hasta el estadio IIIA supusieron el 18,4%, en estadio IIIB el 14,5% y en estadio IV el 38,8%. Aunque los valores de los estadios IIIB y IV bajan con respecto al periodo anterior (2008-2009), siguen siendo demasiado altos.

El problema de la detección precoz es que cualquier síntoma puede avisar de un estadio avanzado. Síntomas teóricamente leves pueden indicar enfermedad avanzada. Los signos y síntomas se clasifican en: aquellos producidos por el crecimiento local del tumor, invasión u obstrucción de estructuras adyacentes, diseminación linfática, diseminación hematógena y síndrome paraneoplásico. En un paciente con tos, sibilancias, hemoptisis o neumonías de repetición se puede encontrar en la broncoscopia un crecimiento del tumor endobronquial. Afectación pleural, tos o disnea restrictiva pueden indicar crecimiento periférico del tumor y encontrarse en estadio IV de cáncer de pulmón.

Demoras en el diagnóstico

Las **demoras en el diagnóstico del cáncer de pulmón** se pueden dividir en tres grandes grupos: en atención primaria (AP), en el diagnóstico –centralizadas en neumología- y en demoras terapéuticas.

En AP hay retraso en la presentación de los síntomas, no hacer una sospecha adecuada en pacientes de riesgo, solicitar pruebas y que se ponga un tratamiento sintomático o que se remita a neumología de forma no preferente o a urgencias. En pocas ocasiones se remite al especialista.

En atención especializada, al menos en neumología, hay demoras por las pruebas complementarias y por el funcionamiento del comité multidisciplinar. En algunos centros, la necesidad de espera a la reunión del Comité Multidisciplinar, puede añadir algunos días a la demora en el procedimiento previo al inicio del tratamiento. Existen diversos obstáculos en el tratamiento de las personas con cáncer de pulmón: retrasos, incoordinación entre los distintos servicios, variabilidad e inequidad en los tratamientos. Además, estos a veces no están centrados en el paciente, ni son integrales o lo suficientemente eficientes. La vía rápida de diagnóstico y atención es aparentemente sencilla, pero se ve dificultada por una serie de retrasos que se pueden dar en cada paso.

Hitos para el diagnóstico precoz

Los **grandes hitos del diagnóstico precoz** en cáncer de pulmón son el TAC de baja dosis de radiación, el EBUS-TBNA y la presencia del patólogo *in situ*.

En los años 70 se promovieron estudios destinados a introducir técnicas diagnósticas como la radiografía de tórax y la citología de esputo para el diagnóstico precoz de cáncer de pulmón, pero no se pudo demostrar una reducción significativa en la mortalidad. Entre 1996 y 1998 se introdujo el TAC helicoidal en Japón para el diagnóstico precoz. El NLST¹ (*National Lung Screening Trial*), publicado en 2011, marcó un antes y un después en el uso del **TAC de baja dosis**; demostró que el cribado por TAC reduce la mortalidad relativa en un 20% frente al cribado por radiografía de tórax y la mortalidad global en un 6,7%.

Las principales limitaciones del uso del TAC de baja dosis de radiación son la baja especificidad, el sobrediagnóstico, el temor a la radiación y la relación coste-efectividad.

El principal estudio relacionado con el **EBUS-TBNA**² –uno de los principales avances en neumología para el diagnóstico de cáncer de pulmón– es un metanálisis que incluye 11 estudios con un total de 1.299 pacientes. La sensibilidad del EBUS-TBNA alcanza el 93%, incluso en pacientes donde el TAC y el PET son negativos. Además, se concluye que el EBUS-TBNA es seguro y costo-efectivo.

¹ Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013 Nov 15; 119(22):3976-83.

² Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 May; 45(8):1389-96.

En cuanto al **patólogo *in situ***, hay varios estudios que valoran su presencia en diferentes técnicas endoscópicas. El papel del patólogo *in situ* añade un plus de eficacia y de diagnóstico en todos los artículos publicados. Proporciona tres añadidos al diagnóstico de cáncer de pulmón: 1) un incremento del rendimiento de punciones ciegas de lesiones mediastínicas, 2) ayuda a prevenir la repetición de procedimientos y 3) es costo-efectivo.

Mejoras en el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón

Algunos **puntos clave** para mejorar el diagnóstico precoz basándose en la evidencia serían:

- ≡ Definir una única puerta de entrada para pacientes con sospecha clínico-radiológica de cáncer de pulmón.
- ≡ Disminuir los tiempos de demora diagnóstica y de tratamiento.
- ≡ Conducir al paciente con sospecha de cáncer de pulmón, así como a sus familiares, de una forma personalizada, cercana y accesible a lo largo del proceso diagnóstico-terapéutico.
- ≡ Evitar retrasos innecesarios debidos a: duplicidad de pruebas diagnósticas, múltiples historias clínicas de distintos profesionales, problemas de citación, falta de información personalizada y comunicación, periodicidad de comité multidisciplinar, etc.
- ≡ Conseguir un programa de atención integral al paciente con cáncer de pulmón.
- ≡ Conseguir derivaciones de pacientes en condiciones mejores de abordaje terapéutico.
- ≡ Promover que los equipos multidisciplinarios trabajen además en espacios comunes.
- ≡ Re-orientar la organización de los servicios en torno a problemas de salud prevalentes y complejos.
- ≡ Facilitar el flujo de información clínica entre los distintos profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, así como entre dichos profesionales y el paciente.
- ≡ Evitar ingresos hospitalarios innecesarios para la realización de pruebas diagnósticas en pacientes sin criterios clínicos de hospitalización.
- ≡ Fomentar la evaluación de resultados: globales, de satisfacción y de calidad de vida.

A modo de **conclusión**, se podría decir que el beneficio potencial de desarrollar programas de detección precoz del cáncer de pulmón en la población asintomática con factores de riesgo se ve apoyado en la alta prevalencia de la enfermedad, la pobre esperanza de vida de los pacientes que presentan un estadio avanzado en el momento del diagnóstico y la ausencia de signos clínicos en estadios iniciales. **El cáncer de pulmón no avisa**: cualquier síntoma puede aparecer en estadios avanzados.

Marcadores moleculares en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón

Dra. Ana Laura Ortega Granados

FEA de la UGC de Oncología. Complejo Hospitalario de Jaén.

La definición de **biomarcador** es bastante amplia, puede hacer referencia a distintos momentos de una enfermedad o incluso a situaciones que no son enfermedad. Según el *National Cancer Institute* de Estados Unidos, un marcador biológico es una molécula que se encuentra en la sangre, tejidos, etc. que es un signo de normalidad o anormalidad. En este caso concreto, la molécula o sustancia estaría relacionada con la presencia o ausencia de cáncer de pulmón y puede utilizarse para determinar la respuesta a un determinado tratamiento.

Todos los campos de la medicina van avanzando hacia una medicina personalizada, pero en particular es uno de los retos más importantes de la oncología médica, con el objetivo de conseguir tratamientos cada vez menos tóxicos y más eficaces.

La supervivencia de cáncer de pulmón metastásico ha pasado de 6 a 8 meses en los años 90 –entonces la oncología médica contaba con pocas herramientas- a doblarse e incluso cuadruplicarse en los últimos años. Aunque sigue siendo una enfermedad incurable, los avances en el uso de biomarcadores permite tomar decisiones respecto a la selección de unos tratamientos u otros y aumentar así la supervivencia.

El objetivo actual de la oncología médica es determinar en qué personas puede utilizarse una **terapia dirigida**. Esto implica identificar una diana y utilizar un tratamiento específico dirigido a una molécula bien en el propio tumor o bien en su entorno. El uso de estos fármacos puede llevar a aumentar la supervivencia hasta los dos años y medio, incluso si no hay un tratamiento dirigido y hasta los tres años y medio si existe ese tratamiento dirigido.

Marcadores en el diagnóstico

Con respecto al diagnóstico, se ha pasado de hablar de cáncer de pulmón único a distintos tipos de cáncer de pulmón. Se comenzó diferenciando entre cáncer microcítico y no microcítico, pero posteriormente comenzaron a considerarse otros tipos histológicos (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, escamoso,...) y actualmente se han incorporado varios biomarcadores diferentes que ayudan en el manejo del paciente y especialmente mejoran el pronóstico de la enfermedad.

El primer biomarcador y pilar fundamental para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón es el **diagnóstico anatomopatológico**, para el que el trabajo y la interacción interdisciplinar es fundamental.

La Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) han acordado cuáles son los mejores **biomarcadores** que deberían determinarse para el manejo y tratamiento del cáncer de pulmón. Algunas de las alteraciones moleculares más habituales y para las que existen fármacos dirigidos que se usan actualmente son EGFR, ALK, HER2 o ROS1.

Los biomarcadores son distintos para personas fumadoras y no fumadoras. En el caso de personas fumadoras no hay tantas alteraciones moleculares sobre las que actuar. En cualquier caso, para casi todas las alteraciones moleculares detectadas existe un fármaco dirigido que se puede utilizar –aunque algunos no están indicados aún para cáncer de pulmón- y hay muchos ensayos clínicos en curso. En el carcinoma epidermoide de pulmón, el más relacionado con el tabaquismo, hay una serie de alteraciones moleculares, pero con menos dianas terapéuticas.

La **biopsia líquida** hace referencia a la búsqueda de biomarcadores en sangre u otro fluido. En estos momentos la biopsia líquida centra su atención en el estudio de CTC, mRNA y exosomas como portadores de información relevante para un mejor conocimiento del tumor y sus características clínicas, si bien en estos momentos aún en fase exploratoria. En la práctica clínica actual ya se están utilizando biomarcadores en suero, además de en tejido.

Otro posible biomarcador sobre el que se ha investigado ampliamente son las Células Tumorales Circulantes (CTC), aunque a día de hoy no se ha demostrado todavía ningún resultado claro en cuanto a pronóstico, cribado o respuesta a tratamiento.

Marcadores en el seguimiento

Con respecto a los marcadores en el tratamiento con **quimioterapia**, actualmente sólo se puede utilizar la histología para seleccionar a los pacientes o para elegir un tratamiento específico, ya que no se han encontrado otros marcadores con valor real.

Con respecto a los **tratamientos dirigidos**, actúan sobre una vía para frenar el crecimiento tumoral o haciendo que se destruya la célula tumoral. Aunque realmente las células tumorales son bastante más complejas que

un único interruptor, el objetivo es actuar sobre alguna de las vías para frenar toda la cascada que lleva a la replicación, metástasis, progresión tumoral, etc.

Desafortunadamente, todavía no se cura el cáncer de pulmón ya que tarde o temprano aparece una resistencia al tratamiento. La progresión puede darse bien porque la persona no se toma la medicación, porque haya una alteración en la absorción, porque haya una localización concreta donde no llega el fármaco o bien puede que exista un motivo biológico, una resistencia de alguna célula al tratamiento, de modo que el tumor vuelve a crecer a pesar de que esté el fármaco presente.

Además del diagnóstico histológico, en oncología médica se usa el TAC para valorar el tamaño y extensión de una enfermedad tumoral. Habitualmente existe una correlación entre la extensión de la enfermedad y el resultado de la prueba radiológica, aunque en ocasiones puede que un crecimiento pequeño –sobre todo al tratar a pacientes con fármacos dirigidos- no se corresponda con las pruebas de imagen. Además, en la progresión tumoral hay una heterogeneidad y conforme la enfermedad avanza aparecen alteraciones genómicas diferentes.

La biopsia líquida puede resultar interesante ya que se puede repetir y es poco invasiva. Interesa detectar las alteraciones/mutaciones genómicas incluso antes que la progresión radiológica, porque esto permite identificar fármacos que permiten aumentar la supervivencia. Hay numerosos trabajos que comparan la determinación de biomarcadores en suero y en tejido, que por otra parte es mucho más invasivo, y en este sentido se ha demostrado que cuanto más extensa es la enfermedad, mayor correlación hay entre detección en plasma y tejido.

Por ejemplo, en pacientes con mutación EGFR, durante la progresión de la enfermedad es importante hacer nuevamente una determinación molecular para conocer si existe mutación T790M, que genera resistencia a los fármacos anti EGFR que habitualmente se utilizan como primera opción. En este caso, existe una alternativa terapéutica, el *osimertinib*, que amplía la supervivencia después de progresar el tratamiento de primera línea.

Con respecto a la **inmunoterapia**, hay fármacos de toxicidad nula que han aumentado la supervivencia en algunos casos hasta el doble. Estos fármacos consiguen que la célula tumoral no anule a los linfocitos T, impidiendo la unión entre el receptor PD-1 del linfocito y la proteína PD-L1 de la célula tumoral y activando de esta forma el linfocito.

El biomarcador PD-L1 se puede determinar mediante inmunohistoquímica, y está relacionado con la respuesta al tratamiento, de forma que, cuanto mayor es la expresión de PD-L1, mejores resultados se obtienen con los fármacos de inmunoterapia actuales. De todas formas, hay pacientes con PD-L1 negativo que también responden al tratamiento con inmunoterapia.

Otro posible biomarcador que se está empezando a usar en ensayos clínicos es la carga mutacional o el número de mutaciones somáticas. El cáncer de pulmón no microcítico es uno de los que más mutaciones presenta y se sabe que cuanto mayor sea la carga mutacional, mejor es la respuesta a la inmunoterapia.

Con respecto a la **enfermedad localizada**, estos avances no se han podido traducir en resultados. Recientemente, se ha publicado un estudio con una selección de pacientes operables en estadios iniciales. Sus tumores, una vez operados, se analizaron de manera que se estudiaron las alteraciones genómicas y se calculó su número. Conforme avanza el estadio se van detectando más cambios mutacionales, algo que ya se sabía en la enfermedad avanzada, pero no en la localizada. El resultado fundamental de este estudio es que el número de mutaciones se relaciona con el pronóstico de la enfermedad.

En un futuro

Además de los cambios genómicos ya citados, se están buscando otras manifestaciones de esos cambios genómicos. El objetivo es integrar todo esto no sólo para el tratamiento, sino para el diagnóstico precoz e incluso la prevención. Esto permitiría clasificar a los pacientes según riesgo, para poder hacer un seguimiento y un tratamiento adecuado.

A modo de conclusión, la importancia de los marcadores moleculares puede ilustrarse con un caso clínico. Se trata de un hombre con 37 años, nunca fumador, con cáncer de pulmón metastásico –incurable–, para el que no se encuentran alteraciones moleculares a pesar de sospecharse la existencia de mutación EGFR o ALK, y se comienza el tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, tras progresar la enfermedad casi a los tres años, se pide repetir la broncoscopia y sí se detecta la mutación ROS1. Al utilizar un tratamiento oral sin apenas toxicidad, dirigido contra esta diana, la persona mejora claramente y continúa en tratamiento con el fármaco actualmente, casi dos años después. Por todo esto, merece la pena estudiar las alteraciones moleculares porque se puede alargar la supervivencia de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado: novedades en la estrategia de tratamiento

Dr. José Manuel Trigo

FEA del Servicio de Oncología Médica y Unidad de Fases I. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

El cáncer de pulmón es el cáncer para el que se han aprobado más fármacos en los últimos cinco años, esto implica un gran avance, pero ¿cómo ha sido cronológicamente este avance?

En 2002 sólo había quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón avanzado con metástasis. Por mucho que se desarrollaran fármacos y se fueran comparando entre sí, ninguna combinación aumentó la supervivencia, por lo que se pensó que se había llegado a un límite de eficacia con la quimioterapia. Pero todo ha cambiado con los inhibidores de EGFR, inhibidores de ALK y la inmunoterapia.

Inhibidores de EGFR

En un primer momento se descubrieron tumores en los que las células cancerígenas tenían sobre-expresado el receptor EGFR, un receptor que se encuentra también en la superficie de las células no tumorales. La activación de este receptor provoca invasión, proliferación, resistencia a la quimioterapia, etc.

Al principio se contaba con tres inhibidores de la tirosin-kinasa (TK) del EGFR, que se utilizaban para cualquier paciente en que hubiera fracasado la quimioterapia: gefitinib, erlotinib y afatinib. Sin embargo, unos pacientes respondían y otros no, y en 2004 aparecieron dos artículos científicos^{1,2} que demostraron que una mutación de EGFR predice si un paciente va a responder o no a los inhibidores de TK del EGFR, y en caso de responder lo hacen de forma extraordinaria.

A partir de ahí, se solicita la determinación de mutación de EGFR cuando se diagnostica a un paciente, especialmente en el caso de cáncer de pulmón de células no escamosas (que representa entre un 12% y un 15%) y en pacientes que no han sido fumadores.

¹ Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004 Jun 4; 304(5676):1497-500.

² Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004 May 20; 350(21):2129-39.

Hay estudios –como el EURTAC³– que comparan en primera línea el tratamiento con quimioterapia (doblete de platino) e inhibidores de TK de EGFR, obteniendo los inhibidores importantes tasas de respuesta (58%), aumentando la supervivencia libre de progresión (de una mediana de 5,2 a 9,7 meses) y generando muchos menos efectos adversos. Además, la toxicidad de los inhibidores suele ser leve.

A pesar de esto, cuando el paciente lleva varios meses en tratamiento (entre 9 y 11, a veces 13) el cáncer acaba progresando, se genera un mecanismo de resistencia a los inhibidores. Esta resistencia al fármaco está provocada hasta en un 60% de los casos por la mutación T790M, que actualmente tienes posibilidades de tratamiento con nuevos inhibidores de TK de EGFR de tercera generación.

El único de estos inhibidores, que ya está aprobado en EEUU y en otros países europeos, y en España está pendiente únicamente de fijar precio, es el *osimertinib*, que está diseñado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M.

El ensayo clínico AURA-1⁴ demostró que la tasa de respuesta a este fármaco era del 61% en pacientes con mutación T790M y del 21% en pacientes sin mutación. La supervivencia libre de progresión aumenta a 9,6 meses en pacientes con mutación después de haber progresado el primer inhibidor, dato aún más importante, si se tiene en cuenta que se está hablando de un fármaco oral que se toma una vez al día.

Más recientemente se ha publicado el ensayo AURA-3⁵ en el que se compara el tratamiento con *osimertinib* frente a la quimioterapia en pacientes mutados de EGFR con mutación T790M. La supervivencia libre de progresión de este fármaco alcanza una mediana de 10,1 meses frente a los 4,4 de la quimioterapia y unas tasas de respuesta del 71% frente al 31%. Además, es eficiente en metástasis cerebrales, observándose que la mayoría de los pacientes tienen una buena respuesta a la disminución del tamaño del tumor en el sistema nervioso.

Con todas estas novedades, el algoritmo de tratamiento en pacientes con mutación EGFR ha cambiado. Si el tumor está mutado, en primera línea se utiliza *gefitinib*, *erlotinib* o *afatinib*. Al progresar hay que volver a biopsiar para determinar si existe mutación T790M: en caso afirmativo se utilizará *osimertinib* y en caso negativo quimioterapia. Al progresar la enfermedad también se volverá a quimioterapia.

³ 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 Mar; 13(3):239–246.

⁴ Jänne PA et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372:1689-99.

⁵ Mok TS et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376:629-640.

Inhibidores de ALK

Alrededor de 5% de los cánceres de pulmón no microcíticos tienen un reordenamiento en un gen llamado ALK. Este cambio se observa con más frecuencia en las personas que no fuman (o que fuman poco) que tienen el subtipo adenocarcinoma del cáncer de pulmón no microcítico. El reordenamiento en el gen ALK produce una proteína anormal ALK que causa que las células crezcan y se propaguen. Por tanto, otro posible tratamiento son los inhibidores de ALK.

Hay un fármaco, *crizotinib*, que actúa contra el receptor de ALK. Además, la respuesta es muy rápida a este fármaco y el tumor disminuye de tamaño en casi todos los pacientes. Los primeros estudios calcularon que la tasa de respuesta al *crizotinib* de los pacientes con mutación ALK era del 61%⁶.

También hay estudios (PROFILE 1014⁷) que comparan este inhibidor con quimioterapia, en los que se ha demostrado que el *crizotinib* aumenta la supervivencia libre de progresión. Además, frente a la quimioterapia, hay que considerar que es un fármaco oral, menos tóxico y que se toma dos veces al día.

Al igual que ocurría con los inhibidores de EGFR, los tumores ALK positivos desarrollan mutaciones que suponen una resistencia a *crizotinib* y los pacientes acaban progresando. Actualmente hay otros fármacos inhibidores que se están estudiando y aprobando (por ejemplo, *ceritinib* y *alectinib* que están ya aprobados por FDA y EMA) para pacientes que han progresado a *crizotinib*.

Crizotinib es el inhibidor menos potente, el que es sensible a un menor número de mutaciones de ALK. De hecho, existe un estudio que prueba que la tasa de respuesta de *ceritinib* es del 56% en pacientes que han progresado a *crizotinib* y del 72% en pacientes que no habían sido tratados con *crizotinib*, lo que hace pensar en comparar *crizotinib* con estos otros inhibidores para comprobar si son más potentes.

Alectinib es el único que tiene ahora mismo datos de comparación directa con *crizotinib*. Se ha demostrado que penetra muy bien en el sistema nervioso central (de hecho, pacientes con metástasis cerebrales se tratan con este fármaco) y sólo hay un dato de un estudio japonés, pero demuestra que *alectinib* es mucho más potente que *crizotinib* en primera línea de tratamiento, siendo la mediana de supervivencia libre de progresión de *crizotinib* de 10,2 meses mientras que la de *alectinib* no habría alcanzado su mediana a los 24 meses.

⁶ Camidge DR et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct; 13(10):1011-9.

⁷ Solomon BJ, Mok T et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-2177.

En adenocarcinoma de pulmón se están encontrando cada vez más mutaciones y para cada mutación hay un fármaco disponible.

Inmunoterapia

El otro gran hallazgo de los últimos años para el tratamiento del cáncer de pulmón es la inmunoterapia. El sistema inmunológico no es capaz de reconocer el tumor como algo extraño y por tanto no lo ataca. Los tumores adquieren muchas alteraciones durante su desarrollo, y entre otros objetivos buscan evitar su destrucción por parte del sistema inmunológico.

En general, las células presentadoras de antígenos reaccionan frente a los antígenos de las células tumorales, lo que permite desarrollar linfocitos T citotóxicos, que son los que tienen una actividad contra el tumor. Estos linfocitos tienen varios receptores en su membrana, para los que se están investigando fármacos concretos. El linfocito reconoce a la célula tumoral pero no puede actuar porque el tumor tiene un ligando que frena el receptor del linfocito. En particular, se están estudiando anticuerpos inhibidores del receptor PD-1 o del ligando PD-L1 que bloquean la unión y reactivan el linfocito. Alrededor de un 75% de los pacientes con cáncer de pulmón sobre-expresan el receptor PD-L1, en mayor o menor medida.

Hay varios inhibidores en esta línea, dos están ya aprobados (*nivolumab* y *pembrolizumab* para PD-1) y otros dos en fase de aprobación (*atezolizumab* y *durvalumab* para PD-L1). Estos fármacos se empezaron a probar en pacientes con cáncer de pulmón que habían progresado a la quimioterapia.

Por ejemplo, para *nivolumab* en tumores escamosos se demostró que había un aumento en la supervivencia frente al tratamiento estándar (*docetaxel*), pasando la mediana de supervivencia de 6 meses a 9,2 meses, y además observándose una menor toxicidad⁸. Así, este fármaco aumenta la supervivencia en pacientes escamosos y es menos tóxico, independientemente de que sobreexpresen PD-L1.

También hay otro estudio comparando *nivolumab* y *docetaxel* en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso⁹ independientemente de la expresión de PD-L1 y PD-1. El beneficio de *nivolumab* es claro, aumenta la mediana de supervivencia libre de progresión de 9,4 a 12,2 meses, y además se demostró que el beneficio

⁸ Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123-135.

⁹ Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:1627-1639.

es mayor cuanto mayor es la expresión de PD-L1, aun cuando es efectivo en pacientes sin determinación PD-L1. Además, también se corrobora la menor toxicidad para la persona tratada.

Otro de los inhibidores de PD-1 aprobado es el *pembrolizumab*. Hay un estudio¹⁰ que lo compara frente a la quimioterapia en pacientes con determinación de PD-L1 positiva. Se comparan dos dosis diferentes del fármaco y en ambos casos aumenta la supervivencia libre de progresión con respecto a la quimioterapia y es también menos tóxico.

Otro fármaco aún en estudio es el *atezolizumab*, que inhibe el PD-L1. En un estudio reciente, comparando con *docetaxel*, se ha comprobado que aumenta la supervivencia, además cuanto mayor es la expresión de PD-L1 mayor es el beneficio.

Recientemente, se ha publicado un estudio que analiza la supervivencia a 5 años en pacientes metastásicos que han recibido entre 1 y 5 líneas de tratamiento previas y son tratados con *nivolumab*, y se demostró que si el PD-L1 es muy positivo hasta el 43% están vivos a los 5 años. ¿Por qué no se utilizan entonces los inhibidores de PD-L1 en primera línea? De hecho, existe un estudio sobre *pembrolizumab* frente a quimioterapia que demuestra que para los pacientes con alta expresión de PD-L1 se consigue un importante aumento de la supervivencia y está aprobado su uso como fármaco en primera línea si la determinación del PD-L1 es mayor del 50%.

Con estos resultados, existen dos estrategias actuales: determinar el PD-L1 para identificar a los pacientes que más se van a beneficiar de la inmunoterapia (aunque pacientes con PD-L1 negativo también responden) o combinar con otros tratamientos como quimioterapia, terapias dirigidas u otros inmunomoduladores.

Hoy día hay muchos fármacos para muchos receptores del linfocito, esto abre la posibilidad de combinación de inhibidores de PD-1 o PD-L1 con otros anticuerpos que puedan activar al linfocito.

¹⁰ 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 Apr 9; 387(10027):1540-50.

NCCN y ESMO guidelines en cáncer de pulmón no microcítico metastásico

Dr. José Antonio Ortega Domínguez

FEA de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Existen dos guías relativas al cáncer de pulmón no microcítico publicadas recientemente: la guía estadounidense de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para cáncer de pulmón no microcítico se ha publicado en marzo de 2017, y la guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) publicada en 2016.

Ambas guías presentan sus recomendaciones según niveles de evidencia, pero también la guía de la ESMO incluye una nueva escala para medir la magnitud de los beneficios clínicos de la intervención. Estos niveles se construyen comparando la eficacia relativa con los tratamientos estándares, ajustando por elementos relacionados con la seguridad del fármaco.

La guía de la NCCN

Lo primero que establece la guía es la subdivisión de los tumores según la histología. En cualquier caso, se recomienda biopsiar de nuevo si no hay material suficiente, aconsejándose abandonar el hábito tabáquico y que el paciente se integre, desde el principio, en una unidad de cuidados paliativos.

Para los subtipos adenocarcinoma, células grandes o no especificado se recomienda la determinación de EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1, mientras que en el cáncer de células escamosas se recomienda la determinación de EGFR y ALK en pacientes no fumadores, con poca cantidad de biopsia o histología mixta.

Tanto en la guía de la NCCN como en la de la ESMO sólo se recomienda el tratamiento de pacientes con *performance status* (PS) de 0 a 2, aconsejando cuidados paliativos para pacientes con PS 3 o 4.

En el caso de tumor escamoso con **EGFR, ALK y ROS1 negativos** se establece el tratamiento con quimioterapia. Si la enfermedad progresa se establecen tratamientos con inmunoterapia (*nivolumab, pembrolizumab* o *atezolizumab*) u otras terapias sistémicas (*docetaxel, etc.*)

En el caso de adenocarcinoma, tumor de células grandes o no especificado se recomienda en primera línea terapia sistémica, pero también se recomienda con alto nivel de evidencia la posibilidad de incorporar terapia

de mantenimiento. A la progresión se establecerían cuidados paliativos para PS 3 o 4 y en otro caso, al igual que en el escamoso, tratamientos con inmunoterapia u otras terapias sistémicas.

En el caso de **mutación EGFR**, la guía NCCN establece en primera línea *erlotinib*, *afatinib* o *gefitinib*. Si la mutación se descubre cuando el paciente ya ha iniciado la quimioterapia, lo ideal es terminar el tratamiento, incluido el mantenimiento, aunque se puede interrumpir y continuar con *erlotinib*, *afatinib* o *gefitinib*.

Al progresar, se determina la **mutación T790M**. Para pacientes asintomáticos o con metástasis cerebrales se aconseja considerar terapia local u *osimertinib* con T790M positivo o continuar con *erlotinib*, *afatinib* o *gefitinib*. En el caso de pacientes sintomáticos con lesiones aisladas se recomienda terapia local o continuar con los inhibidores de EGFR y en el caso de múltiples lesiones: *osimertinib* si T790M es positivo, y si T790M es negativo volver a los tratamientos con quimioterapia o inmunoterapia si la determinación de PD-L1 es mayor del 50%.

En el caso de **mutación ALK** se recomienda *crizotinib* o *ceritinib*, salvo que la mutación se descubra con la quimioterapia ya iniciada, en cuyo caso se puede terminar el tratamiento, incluido el mantenimiento, o interrumpirlo y continuar con *crizotinib* o *ceritinib*.

A la progresión se puede considerar terapia local o continuar con *crizotinib* o *ceritinib*, incorporando *alectinib*.

En el caso de **mutación ROS1** se aconseja tratamiento con *crizotinib* y, en caso de progresión, volver a los tratamientos con quimioterapia o inmunoterapia si la determinación de PD-L1 es mayor del 50%.

Cuando la expresión de **PD-L1** supera el 50% y EGFR, ALK y ROS1 son negativos, la guía NCCN aconseja *pembrolizumab*, y a la progresión volver a la terapia en primera línea para adenocarcinoma o escamoso.

La guía de la ESMO

La guía ESMO es de acceso libre y está disponible en este [enlace](#), donde puede consultarse con detalle. En términos generales, establece decisiones multidisciplinares, valora la histología, patología molecular, edad, PS, co-morbilidad y las preferencias del paciente.

Para el tratamiento sistémico del paciente establece que debe haber un PS bueno (pacientes con PS 3 o 4, salvo que haya mutación de EGFR, van directamente a cuidados paliativos) y recomienda también el cese del hábito tabáquico.

El impacto en la supervivencia

Con las distintas combinaciones de quimioterapia sólo se había conseguido una supervivencia en cáncer de pulmón en torno a 8 o 10 meses.

Sin embargo, al hablar de EGFR mutado, se pueden utilizar en primera línea inhibidores de TK que pueden tardar en progresar hasta 12 meses. Una vez que la enfermedad ha progresado se puede volver a distintos tratamientos con quimioterapia, hasta sumar 10 meses, y continuar con terapia de mantenimiento durante 2 o 4 meses, por lo que al final la supervivencia habría aumentado hasta los 24 meses.

Si se utilizan en primera línea inhibidores de TK de EGFR junto a anti-VEGF, y además se utilizan inhibidores de tercera generación cuando progresa la enfermedad tras el tratamiento con *gefitinib*, *erlotinib* o *afatinib*, y además se incluye terapia específica en caso de T790M positivo, la supervivencia total puede llegar hasta los 41 o 43 meses.

A modo de conclusión

- ≡ Las recomendaciones que incluyen las guías no son normas, son directrices y están abiertas a la interpretación.
- ≡ La guía ESMO incluye una valoración muy importante del beneficio clínico.
- ≡ Estamos en la era de la oncología personalizada, la biología molecular y la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Avances en la gestión de los tratamientos actuales en pacientes con cáncer de pulmón en progresión

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

¿Qué lugar ocupa el factor económico en la decisión de un tratamiento?

A nivel nacional, la Agencia Española del Medicamento define la autorización de nuevos medicamentos, así como las indicaciones de los mismos. El precio y la financiación de todos los medicamentos se establece a nivel de la Dirección General de Cartera Básica y Farmacia, pero son los centros y las comunidades autónomas los que tienen el presupuesto transferido y tienen que tomar la decisión final para hacer el mejor uso de ese presupuesto, especialmente en cuanto a la selección y posicionamiento relativo entre los diferentes medicamentos.

Para los profesionales la primera decisión debe basarse en la eficacia y la seguridad, y luego hablar de precio. A la hora de tomar una decisión sobre un determinado tratamiento es importante la eficacia y la seguridad, pero también la conveniencia, a veces un tratamiento oral puede tener una determinada ventaja para ciertos pacientes.

Y se podría decir que arriba, en las agencias de medicamentos, está la mayor capacidad de evaluación, pero nula de selección, mientras que abajo, en las comunidades autónomas, en los centros, estaría la máxima capacidad de selección. Por tanto, las agencias hacen las evaluaciones, pero la selección de un determinado medicamento corresponde a los profesionales.

Para hacer sostenible este sistema habrá que combinar metodologías clásicas (desinversión) con metodologías innovadoras.

¿El valor de un medicamento es siempre el mismo?

El precio del medicamento en España es fijo por envase, modificándose generalmente cuando recibe nuevas indicaciones en su ficha técnica, sin embargo, el valor del mismo se modifica en función de muchos parámetros: resultados en salud, servicios adicionales y programas de soporte a pacientes con los que puede ir acompañado, calidad de vida que genera en los pacientes y resultados percibidos por el paciente, entre otros.

Tampoco el valor de un medicamento es el mismo para un paciente al que le ha funcionado, que para otro al que no. ¿Tendría sentido que se pagara más por un tratamiento que ha funcionado que por otro que no lo ha hecho?

¿Es lo mismo el precio que el valor? Parece que no siempre están alineados. El precio es fijo, viene marcado por condicionantes externos, mientras que el valor no lo es. El valor está en la calidad del servicio y en el resultado en salud. Hay que innovar en la utilización de un fármaco nuevo, pero también en la organización del sistema sanitario para facilitarle la atención a los pacientes.

Resultados en salud

Los resultados en salud son vitales para la sostenibilidad del sistema. Desde los servicios de farmacia se trabaja en que los medicamentos sean eficientes, que exista un equilibrio entre la efectividad y la seguridad por un lado y el coste por otro. En ocasiones, el foco se pone en conseguir un menor coste, pero la eficiencia también se consigue aumentando la efectividad y la seguridad, y para eso es necesario conocer los resultados en salud de los fármacos en las personas a las que se les administran, y no sólo tener en cuenta los resultados de los ensayos clínicos que sirvieron para autorizarlos.

La efectividad es a veces menor a la eficacia por una baja adherencia de los pacientes a los tratamientos. Para mejorar esta situación es importante que se trabaje en equipo, recabando la ayuda de los servicios de farmacia.

Acuerdos de riesgo compartido

Para mejorar la eficiencia hay que utilizar nuevas fórmulas en las que el precio de los medicamentos sea variable, fruto de compartir riesgos entre los laboratorios y los centros sanitarios, ajustando los precios según volumen de uso, resultados en salud y evaluando la evolución del acuerdo. Este tipo de acuerdos son especialmente interesantes en especialidades con tratamientos de alto impacto económico, como puede ser el caso de la oncología.

En los acuerdos de riesgo compartido las dos partes deben ganar: el proveedor siempre desea facturar más y el centro gastar menos.

Al hablar de variación económica, al centro le va a interesar que se acuerde según una variable dicotómica, por ejemplo, sólo se paga si el tratamiento consigue el objetivo mostrado en la bibliografía. Lo que al menos

es deseable es que se acuerde una modificación del precio lineal, que vaya incrementando a partir de un límite inferior, conforme se vayan consiguiendo resultados.

Este tipo de estrategias se pueden compatibilizar con cualquiera que ya se esté aplicando relacionadas con el volumen, competencia de medicamentos similares.

El seguimiento de un acuerdo de riesgo compartido requiere trabajar en equipo, la existencia de un comité de seguimiento que interprete los resultados obtenidos. El principal problema radica en que es complicado realizar un seguimiento correctamente y en ocasiones se requieren recursos adicionales. Además, no siempre se acierta con el porcentaje de pacientes que no cumplen los criterios de inclusión.

A modo de **conclusión** podría decirse que:

- ≡ Los acuerdos de riesgo compartido permiten invertir mejor en medicamentos basándose en los resultados.
- ≡ Cada vez hay mejores fármacos y se consiguen mejores resultados en salud, pero eso también requiere mayor inversión.
- ≡ Los profesionales de farmacia del hospital son aliados en la innovación en medicamentos.

Utilidad del proceso asistencial integrado de cáncer de pulmón. ¿Predice supervivencia?

Dra. Isabel Linares Galiana

Oncología Radioterápica. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.

Dada la alarmante tasa de mortalidad de este tipo de cáncer, se trabaja para elevar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón. Es por ello que se han puesto en marcha estudios de alta resolución (*High Resolution Studies*)¹ para evaluar las diferencias en la supervivencia de los pacientes de cáncer de pulmón y la Variabilidad de la Práctica Médica (VPM), la cual resulta un factor importante en este aspecto.

La VPM se refiere a aquellas variaciones que no tienen que ver con diferencias en las necesidades (carga de enfermedad) de la población o con la distinta severidad de los pacientes atendidos. La VPM preocupa a la comunidad sanitaria y a la sociedad porque sugiere que algunas personas están recibiendo menos atención de la que necesitan, otras reciben mucha más atención de la que necesitan y otras pueden estar recibiendo una atención que no es la que necesitan. Por lo tanto, las causas o factores de la VPM son las siguientes:

- ≡ Inexactitudes en los datos o en su análisis.
- ≡ Factores dependientes de la población.
- ≡ Factores dependientes de la oferta de servicios.
- ≡ Factores dependientes del proveedor directo.

Los estudios existentes sobre la VPM concluyen que la disminución de la variabilidad incide sobre la efectividad clínica y repercute, por tanto, en una mayor eficiencia social del sistema sanitario, y las acciones encaminadas a la reducción de la variabilidad deben buscar una disminución de los cuidados innecesarios o inapropiados para los pacientes². Esto se puede traducir en la importancia de las **guías de práctica clínica**, cuyo fundamento es la medicina basada en la evidencia, asumiendo que, para decisiones clínicas, los profesionales deben de tener en cuenta toda la evidencia disponible y así reducir la VPM. Las guías de práctica clínica están consideradas como directrices elaboradas para asistir a los clínicos en la toma de decisiones sobre una determinada atención sanitaria, pueden basarse en la opinión de expertos, en el consenso de los profesionales implicados y en la evidencia científica. Uno de los beneficios más importantes de las guías de práctica clínica y procesos asistenciales reside en la mejora de los resultados en salud de los pacientes, promoviendo actuaciones adecuadas y, por tanto, disminuyendo la variabilidad no justificada en la selección de pruebas.

En este sentido, en Andalucía contamos con el Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Cáncer de Pulmón³. Se trata de un protocolo asistencial que recoge una secuencia lógica de actividades de los proveedores de la atención sanitaria, encaminadas a asegurar de forma rápida y sencilla el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente optimizando la utilización de pruebas diagnósticas y terapéuticas. Para la elaboración del PAI se seleccionaron cuatro guías, diferenciando entre guías clave y complementarias. Las dos guías clave, del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁴ y del *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁵ tienen una metodología explícita, basada en revisiones sistemáticas, y abordan todo el proceso de cáncer de pulmón. Las otras dos guías se consideraron complementarias por abordar sólo el tratamiento, guía de *Council Cancer Australia* (CCA)⁶ y por dar escasa información sobre la metodología seguida para su elaboración, guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO)^{7,8,9}.

El PAI de cáncer de pulmón establece una serie de recomendaciones clave que responden a las características de calidad que, según el grupo elaborador, aportan más valor al resultado final. Su grado de recomendación sigue la metodología establecida en la siguiente tabla:

RECOMENDACIONES	GRADO
El/la médico/a de familia solicitará una interconsulta a Neumología en las personas con alta sospecha clínica y/o radiológica de cáncer de pulmón, que se acompañará de informe clínico y estudio radiológico.	NICE ⁷
Los/as pacientes con alta sospecha clínica y/o radiológica de cáncer de pulmón serán atendidos en Neumología en un plazo ≤ una semana desde la interconsulta realizada por Atención Primaria.	AG
El/la neumólogo/a solicitará una TC torácica y abdominal superior, con contraste intravenoso, antes de realizar otras exploraciones diagnósticas, utilizando sus resultados para decidir la prueba que proporcione mayor información sobre el diagnóstico y la estadificación.	NICE
Se realizará PET-TC a todas las personas con CPNCP (cáncer de pulmón no de células pequeñas) potencialmente aptas para tratamiento con intención curativa.	NICE
Todas las personas que han alcanzado un diagnóstico de certeza de cáncer de pulmón deben beneficiarse de la consideración por un comité multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados.	NICE
Se recomienda la información e intervención para el abandono del tabaco en todas las personas fumadoras a lo largo de todo el proceso de atención. En la consulta de cirugía torácica previa a la intervención quirúrgica, se informará además sobre el incremento del riesgo de complicaciones pulmonares y del beneficio de dejar de fumar sobre la supervivencia postoperatoria y a largo plazo.	FUERTE ⁸
En pacientes con CPNCP en estadio I y II, se recomienda la cirugía radical si no hay contraindicación. En los casos con CPNCP estadio II (N1) y buen estado general, tras la cirugía se realizará quimioterapia adyuvante basada en platino.	FUERTE
La técnica de resección pulmonar de elección, siempre que sea factible, será la lobectomía.	FUERTE
En pacientes con CPNCP en estadio I y II con buen estado general (PS -Performance Status- de 0-1) que no sean candidatos/as para la cirugía (médicamente inoperables) o	NICE

RECOMENDACIONES	GRADO
que la rechacen, se recomienda tratamiento con radioterapia radical con intención curativa.	
En pacientes con CPNCP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, se propondrá quimioterapia neoadyuvante, evaluación posterior y cirugía radical si el tumor es resecable. En otros casos de CPNCP en estadio IIIA que se hayan sometido a cirugía completa y tengan buen estado general (PS 0-1), se recomienda quimioterapia adyuvante basada en platino.	FUERTE
En pacientes con CPNCP en estadio IV con buen estado general (PS 0-1), se recomienda como tratamiento de primera línea 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación. En el subgrupo de pacientes con mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) conocida, se recomienda la administración de una primera línea con un inhibidor de la tirosina-quinasa del EGFR.	FUERTE
En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) con enfermedad limitada (T1-4 N0-3 M0) y buen estado general (PS 0-1), se recomienda tratamiento con quimioterapia (esquemas basados en platino) y radioterapia concomitante, siempre que la enfermedad pueda ser incluida en un volumen adecuado de radioterapia.	FUERTE
En pacientes con CPCP con enfermedad extendida, se recomienda el tratamiento con 4 o 6 ciclos de quimioterapia, con cisplatino o carboplatino y etopósido o irinotecan.	FUERTE
Se debe realizar tratamiento con radioterapia holocraneal profiláctica en pacientes con CPCP (enfermedad limitada o extendida) y PS 0-2, que tengan una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial.	FUERTE
Se recomienda que los/as médicos/as que han realizado el tratamiento participen en el proceso de seguimiento y vigilancia a largo plazo.	FUERTE
En pacientes tratados con intención curativa se realizarán visitas de seguimiento cada 3 meses durante los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta los cinco años, y anualmente después.	AG

Fuente: PAI cáncer de pulmón. Junta de Andalucía

Por todo lo anterior, se ha realizado un estudio en Granada, sobre la adecuación en la atención en el cáncer de pulmón a las recomendaciones establecidas en las principales guías de práctica clínica, diagnósticas y terapéuticas. En este caso, el PAI de Cáncer de Pulmón en Andalucía es el punto de referencia, en el que se incluye no sólo las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, si no también, tal y como su nombre indica, el correcto proceso en la atención de este cáncer.

Este estudio se basa en la hipótesis de que en el proceso de atención de los pacientes con cáncer de pulmón de la provincia de Granada existe una variabilidad en la práctica médica que tiene repercusión en la supervivencia. El objetivo era, por tanto, analizar la adecuación y adherencia en la atención del cáncer del pulmón a las recomendaciones del PAI de cáncer de pulmón y su influencia en la supervivencia. Para ello se realizó un estudio descriptivo transversal.

Este estudio dio como resultado que, en Granada, se diagnosticaron un total de 685 casos nuevos de cáncer de pulmón, en el periodo 2011-2012. El 83% eran varones, con una mediana de edad para ambos sexos de

69 años, lo cual se aproxima a la mayoría de los registros de cáncer de población españoles e internacionales^{10,11,12,13}. En hombres, el grupo de edad más frecuente fue el de mayores de 75 años, mientras que para las mujeres fue el grupo de edades comprendidas entre los 45 y 54 años. En esta población el 43% eran fumadores activos, el 44% exfumadores, y el 14% restante correspondió a pacientes que nunca habían fumado. Sin embargo, destaca una diferencia notoria entre sexos, en hombres sólo el 5% de los cánceres de pulmón ocurrieron en pacientes que nunca había fumado, mientras que en mujeres el porcentaje observado fue algo más de la mitad (54%). El 81% de los casos obtuvo confirmación histológica.

En cuanto al estadio clínico, el 56,5% fue diagnosticado en estadio IV. Existe una mayor proporción de pacientes que siguen siendo diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, siendo ésta una de las causas de la no aplicación de tratamientos y siendo una parte responsable de la no adecuación a las guías.

El 82,2% de los pacientes habían sido diagnosticados de cáncer de pulmón no célula pequeña, mientras que el 17,8% fueron diagnosticados de cáncer de pulmón célula pequeña. El carcinoma epidermoide fue más habitual en hombres, mientras que el adenocarcinoma fue más común en mujeres. La supervivencia en general fue mayor en las mujeres, en los no fumadores, en aquellos pacientes diagnosticados en estadios iniciales y aquellos sometidos a tratamientos con cirugía. Se observó un cambio de tendencia en los subtipos histológicos y de éstos en relación al sexo, produciéndose un aumento de diagnósticos de adenocarcinomas frente a los carcinomas de células escamosas. Existió también una estabilización y tendencia a la disminución de diagnósticos de cáncer entre los hombres con un incremento en las mujeres y en edades más tempranas, pudiendo estar todo esto en relación con los hábitos del tabaco. La supervivencia sigue siendo baja, con una supervivencia a 1 y 2 años del 34% y 18%.

Para estudiar el grado de adherencia al PAI se creó una variable llamada "PAI puntos críticos" a partir de las 16 recomendaciones de buena práctica clínica que se recogen en el PAI como recomendaciones claves, seleccionándose 10 puntos considerados como puntos críticos. De tal forma, que la variable PAI puntos críticos muestra la adherencia o no a estas 10 recomendaciones seleccionadas:

1. Se realizará PET-TC a todas las personas con CPNCP (cáncer de pulmón de células no pequeñas) potencialmente aptas para tratamiento con intención curativa.
2. Todas las personas que han alcanzado un diagnóstico de certeza de cáncer de pulmón deben beneficiarse de la consideración por un comité multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados.

3. En pacientes con CPNCP en estadio I y II, se recomienda la cirugía radical si no hay contraindicación. En los casos con CPNCP estadio II (N1) y buen estado general, tras la cirugía se realizará quimioterapia adyuvante basada en platino.
4. La técnica de resección pulmonar de elección, siempre que sea factible, será la lobectomía.
5. En pacientes con CPNCP en estadio I y II con buen estado general (PS -Performance Status- de 0-1) que no sean candidatos/as para la cirugía (médicamente inoperables) o que la rechacen, se recomienda tratamiento con radioterapia radical con intención curativa.
6. En pacientes con CPNCP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, se propondrá quimioterapia neoadyuvante, evaluación posterior y cirugía radical si el tumor es resecable. En otros casos de CPNCP en estadio IIIA que se hayan sometido a cirugía completa y tengan buen estado general (PS 0-1), se recomienda quimioterapia adyuvante basada en platino.
7. En pacientes con CPNCP en estadio IV con buen estado general (PS 0-1), se recomienda como tratamiento de primera línea 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación. En el subgrupo de pacientes con mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) conocida, se recomienda la administración de una primera línea con un inhibidor de la tirosina-quinasa del EGFR.
8. En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) con enfermedad limitada (T1-4 N0-3 M0) y buen estado general (PS 0-1), se recomienda tratamiento con quimioterapia (esquemas basados en platino) y radioterapia concomitante, siempre que la enfermedad pueda ser incluida en un volumen adecuado de radioterapia.
9. En pacientes con CPCP con enfermedad extendida, se recomienda el tratamiento con 4 o 6 ciclos de quimioterapia, con *cisplatino* o *carboplatino* y *etopósido* o *irinotecan*.
10. Se debe realizar tratamiento con radioterapia holocraneal profiláctica en pacientes con CPCP (enfermedad limitada o extendida) y PS 0-2, que tengan una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial.

Al analizar la adherencia al PAI, considerando de forma global los 10 puntos críticos seleccionados, se comprobó que sólo en el 41,8% de los casos el manejo de los pacientes se había realizado de acuerdo a las recomendaciones. Además, se observó que existía una mayor adherencia en los estadios precoces (estadio I 62% y estadio II 67%) que en los estadios avanzados de la enfermedad (estadio III 51% y estadio IV 57%).

Resultó además que, el buen estado físico del paciente era importante para la adherencia al PAI, así como el diagnóstico en estadio temprano (pese a que casi el 70% se diagnostica en estadio III). El grado de adecuación

a las recomendaciones del PAI de los pacientes con cáncer de pulmón que fueron diagnosticados o recibieron tratamiento en la provincia de Granada fue del 57,4%.

La mediana de supervivencia en los pacientes que se adecuan tanto en los procedimientos diagnósticos como tratamientos a las recomendaciones del PAI fue superior a la mediana de la supervivencia de los pacientes que no lo adecuan, por lo tanto, existe una asociación positiva entre la adecuación al PAI y la supervivencia (12 meses frente a 5,6 meses), que alcanzaba la significación estadística. Este aumento de supervivencia que se produce en los casos donde ha existido una adecuación al proceso asistencial integrado se evidencia para cada uno de los estadios de la enfermedad, con una asociación estadísticamente significativa en todos los grupos.

En cuanto a las estrategias de tratamiento, la variabilidad encontrada podría estar relacionada principalmente con los estilos de práctica médica. La constitución de comités de tumores con la participación de todas las especialidades implicadas favorece la accesibilidad y la toma de decisiones basadas en la evidencia clínica.

Se puede concluir que no ser fumador, tener un estadio inicial de la enfermedad, poseer un buen estado general, no presentar una enfermedad pulmonar previa y adecuar el tratamiento al PAI aumentan estadísticamente la supervivencia del cáncer de pulmón. Por otro lado, la edad no debe ser una limitación en el uso de los tratamientos, y el estado general y las comorbilidades que acompañan al paciente deben ser los elementos de análisis para la determinación del riesgo.

Este estudio ha permitido comprobar que los pacientes que se adecuan a las directrices regionales, a saber, el PAI, y en consecuencia a las nacionales e internacionales, presentan mejores tiempos de supervivencia. Lo cual pone de manifiesto la importancia de la adherencia a las directrices y guías de práctica clínica.

¹ High resolution studies [Internet]. [cited 2017 May 31]. Available from: <http://hrstudies.eu/index.html>.

² Berwick DM. Controlling variation in health care: a consultation from Walter Shewhart. *Med Care*. 1991 Dec;29(12):1212–25.

³ Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad S y PS. Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Pulmón. 2014.

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer. Guidance and guidelines | NICE. NICE; 2011.

⁵ Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May; 143(5 Suppl):7S–37S.

⁶ Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer - Cancer Guidelines Wiki. 2014.

⁷ Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct 1; 23(suppl 7): vii56–vii64.

⁸ Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1; 24(suppl 6):vi89–vi98.

⁹ M. Früh D, De Ruyscher S, Popat L, Crinò S, Peters E. Felip on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO. *Ann Oncol*. 2013.

¹⁰ Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002 Jul; 13(7):1087–93.

¹¹ García Prim JM, González Barcala FJ, Paz Esquete J, Pose Reino A, Fondevila López A, Valdés Cuadrado L. Lung cancer in a health area of Spain: Incidence, characteristics and survival. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Mar;19(2):227–33.

¹² Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009 Jul; 45(7):341–8.

¹³ Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax*. 2013 Jun;68(6):551–64.

Conclusiones

Epidemiología.

- En España se han diagnosticado un total de 28.347 nuevos casos estimados en 2015, 22.430 en hombres (con PCA de -1.1) y 5.917 en mujeres (con PCA de +4.4), siendo el tercer cáncer más común en los hombres, después del de próstata y el cáncer de colon-recto, y el cuarto en mujeres después de mama, colon-recto y cuerpo uterino.
- En Andalucía, para el año 2012, el número de defunciones por cáncer fue de 17.130 (63% en hombres), siendo el cáncer de pulmón (CP) en hombres la principal causa de muerte por cáncer, con unas cifras de 2.998 defunciones, frente a las 527 defunciones en las mujeres, en las que la principal causa de muerte por cáncer fue el cáncer de mama
- El factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón es el consumo de tabaco así como el tabaquismo pasivo.

Cribado:

- No existen evidencias que soporten hoy día la instauración de un programa de diagnóstico precoz en C P.
- El escenario en el que parece que el cribado tiene mayor coste-efectividad es en personas entre 55 y 74 años, fumadoras o que hayan cesado en el hábito tabáquico.

Dificultades para el Dco. temprano.

- El CP se diagnostica en estadios avanzados en más del 60-80% de los casos.
- No existen síntomas claramente relacionados con el CP, por lo cual incidir sobre esta demora es complicado.
- La definición de vías rápidas de diagnóstico mediante unidades específicas de derivación de casos sospechosos, con una puerta única de acceso, parece una buena recomendación.

Marcadores moleculares en dco. y seguimiento.

- Existe acuerdo entre las sociedades científicas en que debe investigarse de manera sistemática la presencia de los siguientes biomarcadores: EGFR, ALK, HER2 o ROS1
- La biopsia líquida como fuente de información del tumor, se presenta como una vía de enorme interés, ya que permitiría hacer un seguimiento evolutivo de la enfermedad, así como el estudio de material genético del tumor mediante análisis de mRNA y exosomas.

- Finalmente mediante inmunohistoquímica, es posible determinar en el tumor la expresión de PD-L1 relacionado con la respuesta al tratamiento de inmunoterapia actual.

Tratamiento de CPNCP avanzado.

- Tras un cierto estancamiento de los efectos beneficiosos de la quimioterapia en CPNCP avanzado, la incorporación de los inhibidores de EGFR, inhibidores de ALK y la inmunoterapia ha mejorado los resultados en CP avanzado.
- La presencia de una mutación de EGFR predice la respuesta a inhibidores de TK del EGFR (*gefitinib*, *erlotinib* y *afatinib*). Estos tratamientos dirigidos, permiten respuestas elevadas (58%) y aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana de 5,2 a 9,7 meses), con menos efectos secundarios y toxicidad. Ante la progresión, la presencia de mutación T790M (posible en el 60%) permite tratamiento con TKI de última generación.
- Alrededor de 5% de los CPNCP presentan un reordenamiento en el gen *ALK*, más frecuente en no fumadores. En estos casos el tratamiento con *crizotinib* consigue respuestas 61% y mejoras en el SLP con menos efectos tóxicos y mejor tolerancia que la quimioterapia. Otras moléculas similares (*ceritinib*, *allectinib*) presentan resultados prometedores.
- Un mecanismo ahora mejor conocido de las vías de escape inmunológico permite hoy disponer de anticuerpos inhibidores del receptor PD-1 o del ligando PD-L1 que bloquean la unión y reactivan el linfocito. Alrededor de un 75% de los pacientes con cáncer de pulmón sobre-expresan el receptor PD-L1, en mayor o menor medida.
- Hay varios inhibidores, dos están ya aprobados (*nivolumab* y *pembrolizumab* para PD-1) y otros dos en fase de aprobación (*atezolizumab* y *durvalumab* para PD-L1). El beneficio de *nivolumab* es claro (aumenta la mediana de SLP de 9,4 a 12,2 meses), mayor cuanto mayor es la expresión de PD-L1.
- En pacientes metastásicos tratados (1 y 5 líneas previas) con PD-L1 muy positivos presentan supervivencias del 43% a los 5 a. Es probable que esta línea de tratamiento se contemple en breve en primera línea.

NCCN (2017) y ESMO (2016) guidelines en cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

- Tanto en la guía de la NCCN como en la de la ESMO sólo se recomienda el tratamiento de pacientes con *performance status* (PS) de 0 a 2, aconsejando cuidados paliativos para pacientes con PS 3 o 4.
- Para los subtipos adenocarcinoma, células grandes o no especificado se recomienda la determinación de EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1, mientras que en el cáncer de células escamosas se recomienda la determinación de EGFR y ALK en pacientes no fumadores, con poca cantidad de biopsia o histología mixta.

- En los tumor escamoso con **EGFR, ALK y ROS1 negativos** se establece el tratamiento con quimioterapia. Ante la progresión se recomiendan tratamientos con inmunoterapia (*nivolumab, pembrolizumab* o *atezolizumab*) u otras terapias sistémicas (*docetaxel*, etc.)
- En los adenocarcinoma, tumor de células grandes o no especificado se recomienda con alto nivel de evidencia la posibilidad de incorporar terapia de mantenimiento.
- En el caso de **mutación EGFR**, se establece en primera línea *erlotinib, afatinib* o *gefitinib*. Al progresar, se determina la **mutación T790M**. Para pacientes asintomáticos o con metástasis cerebrales se aconseja considerar terapia local u *osimertinib*.
- En el caso de **mutación ALK** se recomienda *crizotinib* o *ceritinib*.
- Cuando la expresión de **PD-L1** supera el 50% y EGFR, ALK y ROS1 son negativos, la guía NCCN aconseja *pembrolizumab*, y a la progresión volver a la terapia en primera línea para Adenocarcinoma.
- Con las distintas combinaciones de quimioterapia sólo se había conseguido una supervivencia en cáncer de pulmón en torno a 8 o 10 meses. La inclusión de terapias dirigidas en sus distintas combinaciones, puede suponer una mejora global en torno a los 24 meses de supervivencia.

Avances en la gestión de los tratamientos actuales en pacientes con cáncer de pulmón en progresión

- A nivel nacional, la Agencia Española del Medicamento define la autorización, las indicaciones, el precio y la financiación de todos los medicamentos, pero la selección de un determinado medicamento corresponde a los profesionales.
- Cada vez hay mejores fármacos y se consiguen mejores resultados en salud, pero eso también requiere mayor inversión.
- El valor de un medicamento nunca es fijo, se modifica con el tiempo, a medida que se va usando va bajando, e incluso hay varias estrategias para que el precio baje incluso al principio.
- Los acuerdos de riesgo compartido permiten invertir mejor en medicamentos basándose en los resultados.

Utilidad del proceso asistencial integrado (PAI) de cáncer de pulmón. ¿Predice supervivencia?

- El PAI de cáncer de pulmón establece una serie de recomendaciones clave que presumiblemente aportan valor al resultado final.
- Para estudiar la utilidad de este PAI, se analizaron los casos de CP registrados en Granada durante dos años 2011-2012 que fueron 685 casos.
- Para el grado de adherencia al PAI se seleccionaron 10 puntos críticos de buena práctica, a partir de las 16 recomendaciones que se recogen en el PAI como recomendaciones claves.

- Se comprobó que sólo en el 41,8% de los casos el manejo de los pacientes se había realizado de acuerdo a las recomendaciones. Mayor adherencia en los estadios precoces (estadio I 62% y estadio II 67%) que en los estadios avanzados de la enfermedad (estadio III 51% y estadio IV 57%).
- La mediana de supervivencia fue superior en los pacientes que se adecuan a las recomendaciones, (12 meses frente a 5,6 meses, $p < 0.001$).
- Existe pues una asociación positiva entre la adecuación al PAI y la supervivencia.



Patrocina:
AstraZeneca 