



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 5

Innovación del tratamiento en múltiples tumores

Material
Formativo

Cáncer de Pulmón

5.2 Innovación en el tratamiento del Cáncer de Pulmón

La inmunoterapia ha sido una gran revolución en el tratamiento del cáncer de pulmón. El carcinoma de pulmón es la **primera causa de muerte por cáncer** a nivel mundial. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres [1].

A nivel mundial, en 2018 se diagnosticaron 2.093.876 nuevos casos de cáncer de pulmón de un total de otros cánceres diagnosticados que fueron 18.078.957 [2]. La incidencia de cáncer de pulmón en hombres fue de 31,5% frente al 14,6% en mujeres [2]. Las cifras absolutas de mortalidad mundial por esta enfermedad son del 18,6% [2].

En España la mortalidad viene aumentando desde la década de los 50 [3], aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. La tasa de mortalidad sigue siendo mayor en varones y menor en el caso de las mujeres, esto se debe a la mayor incidencia de diagnósticos de cáncer de pulmón en hombres que en mujeres [2]. El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes, seguido de la exposición ambiental [5].

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: **carcinomas de pulmón de células pequeñas** (CMP), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y **carcinomas de pulmón de células no pequeñas** (CNMP), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón.

Dentro de los CNMP se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%).

La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad [6]. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica.

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, la presencia de alteraciones moleculares para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente [7].

Las terapias de elección en pacientes con CNMP localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) durante la época pre-inmunoterapia se han centrado en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o bevacizumab.

En aquellos tumores que presentan mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o translocación de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) están disponibles inhibidores orales tales como erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib, crizotinib o alectinib. Las alternativas tras progresión a una primera línea de tratamiento, en pacientes no candidatos a terapia dirigida, incluyen agentes como docetaxel o pemetrexed (todos ellos administrados en monoterapia) o la combinación de docetaxel con nintedanib o ramucirumab (no financiado en esta indicación).

Pembrolizumab (anti PD1) como monoterapia está indicado en el tratamiento en **primera línea** del CNMP metastásico en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ sin mutaciones positivas de EGFR o ALK.

En **segunda línea** en estadios IV Pembrolizumab también está indicado para:

- El tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.
- Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento dirigido antes de recibir pembrolizumab.

Nivolumab (anti- PDL1) y **Atezolizumab** (anti-PD-L1) se pueden usar en personas con cáncer de pulmón no microcítico en etapa avanzada, tras progresión a una primera línea de quimioterapia (con PD-L1 indiferente (desde 0% al 100%). Recientemente se ha demostrado que la combinación de quimioterapia basada en platino junto con inmunoterapia es superior a la quimioterapia sola [9], por lo que este pasará a ser el tratamiento de primera línea para la mayoría de pacientes.

El **Durvalumab** también es un inhibidor de la proteína PD-L1. Se usa en personas con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) estadios III, PDL1 $\geq 1\%$ sin progresión después de haber recibido quimioterapia junto con radioterapia.

También se utilizan, como primera línea, combinaciones con doble tratamiento con inmunoterapia dentro de ensayo clínicos en pacientes con cáncer avanzado con PDL1 $\geq 50\%$ y con alta carga mutacional (TMB). El riesgo de efectos tóxicos inmunorelacionados puede aumentar con doble tratamiento con inmunoterapia pero la combinación reduce el riesgo de progresión o muerte en un 42% respecto a la QT.

Bibliografía

1. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
2. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. *Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-8.
4. 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.
5. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus. *Am J Public Health*. 2013 Mar; 103(3):443-7.
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
8. J. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan. Management of toxicities from immunotherapy ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SJ, Cheng S, Bischoff G, et al., for the KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.