

01/17

memo – inOncology SPECIAL ISSUE

Informe del congreso de la WCLC 2016

RESUMEN GENERAL DE CONGRESOS SOBRE CÁNCER DE PULMÓN

Informe de la 17ª Conferencia mundial sobre cáncer de pulmón de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), celebrada entre el 4 y 7 de diciembre de 2016 en Viena

IMPRESSUM/EDITOR

Propietario de medios y editor: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Viena, Austria. **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2017 Springer-Verlag/Viena. Springer Medizin forma parte de Springer Nature.

Directores gerentes: Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. **Redactor médico:** Judith Moser. **Edición corporativa:** Elise Haidenthaler. **Diseño:** Katharina Bruckner.

Publicado en: Viena. **Producido en:** Fulda. **Impresor:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Alemania;

Los directores de "memo, magazine of european medical oncology" no asumen ninguna responsabilidad por este suplemento.

El editor no asume ninguna responsabilidad legal o de cualquier otro tipo referente a la exactitud, integridad o utilidad de la información que aquí se proporciona, ni acerca de ninguna opinión expresada. El editor, su agente y los empleados no serán responsables de ninguna pérdida o daño provocados directa o indirectamente por la posesión, publicación, uso o confianza en la información obtenida de este informe. Se proporciona de buena fe, sin ninguna garantía expresa o implícita. Cualquier referencia a un producto comercial o servicio específico no implica su refrendo o recomendación por parte del editor. Todos los artículos son objeto de una revisión externa y están protegidos frente a cualquier influencia comercial.

Este número está dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios de fuera de EE.UU., Reino Unido, Australia y Canadá.

Índice

- 3 Prefacio
- 3 Destacados avances en el campo del tratamiento anti-EGFR
- 7 Tratamientos emergentes en el CPNM con *ALK* positivo: nuevas opciones, pero también nuevos desafíos
- 10 Biopsia líquida en el contexto de mutaciones en *EGFR* y de otro tipo
- 12 Inmunoterapia: nuevos anticuerpos anti-PD-L1 y diversas pautas de combinación
- 16 ¿Quién es candidato a la inmunoterapia?
- 18 Antiangiogénesis con nintedanib: actividad en el mesotelioma y posibles biomarcadores
- 19 Mejoras en la estadificación del cáncer de pulmón que pueden modificar la práctica clínica
- 20 La inhibición de mutaciones iniciadoras en *HER2* puede conferir beneficios



© Fotolia/Sergey Borisov

Comité editorial:

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, Nueva York, EEUU

María Rosario García Campelo, MD, Cáncer de Pulmón y Tumores Torácicos, Hospital Universitario Quirón A Coruña, La Coruña, España

Federico Cappuzzo, MD, Departamento de Oncología Médica, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italia

Wolfgang Hilbe, MD, Departamento de Oncología, Hematología y Cuidados Paliativos, Wilhelminenspital, Viena, Austria

Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Viena, Austria

Massimo Di Maio, MD, Instituto Nacional de Investigación y Tratamiento de Tumores, Fundación G. Pascale, Nápoles, Italia

Filippo de Marinis, MD, PhD, Director de la División de Oncología Torácica del Instituto Europeo de Oncología (IEO), Milán, Italia

Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canadá

Nir Peled, MD, PhD, Neumólogo y Oncólogo médico, Unidad de Cáncer Torácico, Petach Tiqwa, Israel

Robert Pirker, MD, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria

Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Alemania

Matthias Scheffler, MD, Grupo de Cáncer de Pulmón de Colonia, Universitätsklinikum Köln, Colonia, Alemania

Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, Reino Unido

Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, EE.UU.

Masahiro Tsuboi, MD, Centro Oncológico Kanagawa, Yokohama, Japón

Gustavo Werutsky, MD, Grupo de Cooperación en Oncología Latinoamericano (LACOG), Porto Alegre, Brasil

Yi-Long Wu, MD, FACS, Instituto de Cáncer de Pulmón de Guangdong, Guangzhou, RP de China

Comité de ponencias para este número:

David P. Carbone, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Martin Filipits, MD; Anders Møller, MD, PhD; Remón Rami-Porta, MD; Benjamin Solomon, MBBCh, PhD; Johan Vansteenkiste, MD.



Financiado por Boehringer Ingelheim en forma de beca sin restricciones

Prefacio

Estimados colegas:

Del 4 al 7 de diciembre de 2016 se celebró la 17ª Conferencia mundial sobre cáncer de pulmón (WCLC) de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) en Viena, Austria, a la que acudieron más de 6500 participantes de 93 países. Las perspectivas científicas presentadas en la WCLC 2016 de la IASLC se resumen en el informe de congreso de este *memo inOncology*, que abarca diversos temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.

La IASLC tiene como misión vencer a los cánceres torácicos en todo el mundo. Tratamos de lograr este objetivo mediante el fomento de la investigación y formación, así como por medio de la colaboración con otras fundaciones, organizaciones de pacientes y autoridades sanitarias. También se hacen grandes esfuerzos centrados en difundir conocimientos entre la comunidad científica en todo el mundo y contribuir a su formación, así como en promocionar las carreras de la próxima generación de investigadores y profesionales sanitarios. Con objeto de financiar sus misiones de investigación y formación, la IASLC ha creado una Fundación, que está concediendo más ayudas y becas de investigación que nunca. Proyectos tales como el Proyecto de estadificación del cáncer de pulmón

de la IASLC y, actualmente, el Proyecto de estadificación molecular tienen el potencial de cambiar la práctica cotidiana. A diferencia de otras organizaciones centradas en la oncología médica o la cirugía torácica, nosotros nos decantamos por el diseño multidisciplinar y abordamos todos los ámbitos de la guerra contra los cánceres torácicos, entre ellos, control del tabaco, prevención, detección precoz y todos los aspectos relacionados con el apoyo, la asistencia y el tratamiento de los pacientes.

La naturaleza internacional de la IASLC y el ritmo de los avances en el campo del cáncer de pulmón nos han llevado a celebrar conferencias mundiales anuales, así como congresos regionales anuales. Confiamos en que la WCLC de la IASLC se convierta en la plataforma consolidada para la difusión interdisciplinar e internacional de los últimos avances en la investigación del cáncer de pulmón. En la actualidad, estamos centrados en potenciar nuestras actividades en América Latina, África y Oriente Medio, así como en incrementar la participación del personal de enfermería y otros profesionales sanitarios. Se están desarrollando programas educativos en varios idiomas.

Lo que realmente importa es, no obstante, la repercusión que tiene la comunidad oncológica en la vida de los pacientes. Los avances en este campo han sido extraordinarios. Hoy en día puede ofrecerse un tratamiento eficaz y con mínima toxicidad a un número cada vez mayor de pacientes. A veces podemos rescatar literalmente a los pacientes de



© del propio autor

las garras de la muerte y hacer que recuperen nuevamente una calidad de vida normal, algo de lo que creo que deberíamos sentirnos orgullosos.

Sin embargo, aún queda mucho camino por recorrer y hemos de trabajar mucho para convertir las respuestas observadas en la práctica clínica en curaciones. En este contexto, tiene especial trascendencia la participación global de una multitud de expertos en el campo del cáncer de pulmón. Damos la bienvenida a todos aquellos que deseen hacerse miembros y trabajar con nosotros con el fin de cumplir esta misión.

David P. Carbone, MD, PhD
Presidente, Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón
Barbara J. Bonner Chair in Lung Cancer Research
Profesor de Medicina
Director, James Thoracic Center
James Cancer Center
The Ohio State University Medical Center, Columbus OH 43210

Destacados avances en el campo del tratamiento anti-EGFR

El afatinib, un bloqueante irreversible de la familia ErbB, así como el gefitinib y el erlotinib, inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) del EGFR reversibles, han sido autorizados como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones sensibilizadoras de *EGFR*. Sin embargo, con fre-

cuencia surgen resistencias, lo que indica la necesidad de contar con nuevos fármacos. La mutación T790M en *EGFR* se ha identificado como la mutación de resistencia más frecuente.

El osimertinib, un ITC del *EGFR* de tercera generación, irreversible y de administración oral, es activo cuando existen mutaciones sensibilizadoras y la

mutación de resistencia T790M en *EGFR*. Este tratamiento se evaluó en el estudio AURA3, el primer ensayo de fase III aleatorizado en el que se comparó un ITC del *EGFR* selectivo por T790M con quimioterapia doble a base de platino en pacientes con CPNM avanzado con T790M positiva y progresión durante el tratamiento de primera línea con ITC

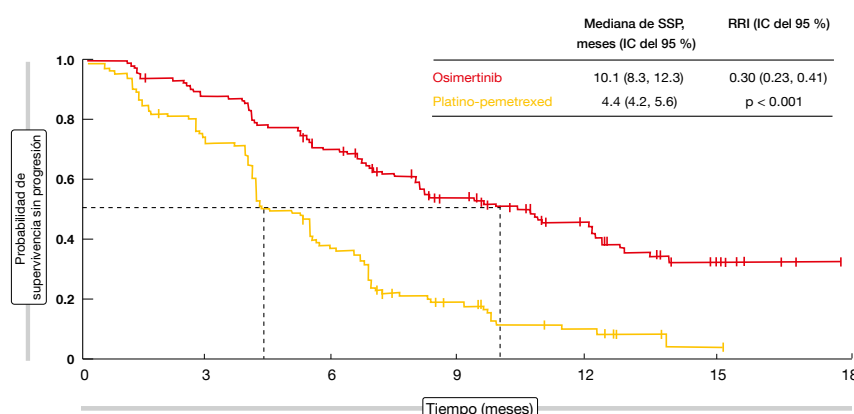


Figura 1: SSP según la evaluación del investigador en el estudio AURA3: ventaja pronunciada del osimertinib respecto a la quimioterapia

del EGFR [1]. El osimertinib se administró en una dosis de 80 mg una vez al día en el grupo experimental ($n = 279$), mientras que los pacientes del grupo de control recibieron pemetrexed más carboplatino o cisplatino, seguido de mantenimiento con pemetrexed opcional ($n = 140$). Se permitió la existencia de metástasis asintomáticas estables en el sistema nervioso central (SNC).

AURA3: reducción del riesgo del 70% con el osimertinib

El osimertinib mostró una actividad estadísticamente superior y clínicamente significativa en comparación con el tratamiento con platino-pemetrexed. El criterio de valoración principal de supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador fue sumamente significativo a favor del osimertinib (10,1 frente a 4,4 meses; razón de riesgos instantáneos [RRI], 0,30; $p < 0,001$; **Figura 1**). Se constataron beneficios en SSP en todos los subgrupos. Los pacientes con metástasis en el SNC en el momento basal presentaron reducciones del riesgo de progresión o muerte (SSP, 8,5 frente a 4,2 meses; RRI, 0,32) similares a las de aquellos sin lesiones cerebrales (10,8 frente a 5,6 meses; RRI, 0,40). La tasa de respuestas objetivas (TRO) fue significativamente mayor con el osimertinib (71% frente al 31%; $p < 0,001$) y la mediana de duración de la respuesta también fue mayor (9,7 frente a 4,1 meses). Además, la tolerabilidad del osimertinib fue superior a la de la quimioterapia, dado que se produjeron acontecimientos adversos (AA) de grado ≥ 3 posiblemente relacionados con el tratamiento con menor frecuencia (6% frente al 34%). Así pues, los investigado-

res indicaron que el osimertinib representa el nuevo tratamiento de referencia para los pacientes con CPNM con la mutación T790M en *EGFR* tras la progresión de la enfermedad con el tratamiento de primera línea con ITC del EGFR.

Según otro análisis del estudio AURA3, los beneficios clínicos obtenidos con el osimertinib en este ensayo fueron independientes de que la positividad para T790M se hubiera determinado mediante análisis de tejido o de ADN tumoral circulante (ADNtc) [2]. Las tasas de sensibilidad y especificidad en cuanto a la detección de T790M en plasma, utilizando el Cobas® EGFR Mutation Test v2 como referencia, fueron del 51% y 77%, respectivamente. El análisis reveló una sensibilidad y especificidad elevadas respecto a la delección del exón 19 y la mutación L858R. La SSP y la TRO fueron semejantes en los pacientes con T790M positiva según los análisis de tejido tumoral y ADNtc. Se trata de un hallazgo favorable, ya que no siempre resulta viable repetir la biopsia en el momento de progresión de la enfermedad y puede entrañar riesgos y retrasos del tratamiento.

LUX-Lung 7: beneficio continuado con el afatinib respecto al gefitinib

El estudio de fase IIB LUX-Lung 7 fue el primer ensayo prospectivo, internacional y aleatorizado en el que se compararon dos tratamientos dirigidos contra el EGFR (afatinib y gefitinib) de forma directa en el contexto de primera línea. Se aleatorizó a un total de 319 pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IIIB/IV con *EGFR* positivo a recibir

afatinib 40 mg una vez al día o gefitinib 250 mg una vez al día. En el análisis principal, el afatinib mejoró significativamente los criterios de valoración principales de SSP y tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (THF) en comparación con el gefitinib [3]. También mejoró significativamente el criterio de valoración secundario fundamental, la TRO. En la WCLC, Park y cols. presentaron el análisis principal de la supervivencia global (SG), así como otros resultados actualizados [4].

La SG no difirió significativamente entre estos dos grupos, aunque se produjo una reducción del riesgo de muerte del 14% con el afatinib (mediana de SG, 27,9 frente a 24,5 meses con afatinib y gefitinib, respectivamente; RRI, 0,86; $p = 0,2580$). La tendencia a favor del afatinib fue uniforme en todos los subgrupos predefinidos, incluidas las poblaciones con delección del exón 19 (30,7 frente a 26,4 meses; RRI, 0,83) y mutación L858R (25,0 frente a 21,2 meses; RRI, 0,91). La SSP analizada de manera independiente siguió indicando beneficios del tratamiento con afatinib (11,0 frente a 10,9; RRI, 0,74; $p = 0,0178$), al igual que las actualizaciones del THF (13,7 frente a 11,5 meses; RRI, 0,75; $p = 0,0136$) y la TRO (73% frente al 56%; RP, 2,12; $p = 0,002$). La mediana de duración de la respuesta fue de 10,1 y 8,3 meses, respectivamente.

Los datos actualizados de calidad de vida también fueron similares en estos grupos. Los acontecimientos adversos fueron previsibles y controlables, con tasas igualmente bajas de suspensión del tratamiento. Las reducciones de la dosis del afatinib mejoraron la toxicidad sin comprometer la eficacia. Los pacientes que se sometieron a reducciones de la dosis durante los 6 primeros meses de tratamiento obtuvieron unos resultados de mediana de SSP semejantes a los de los tratados con afatinib ≥ 40 mg una vez al día durante los 6 primeros meses (12,8 y 11,0 meses, respectivamente).

Hallazgos en pacientes de edad avanzada

Dado que más de un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón tiene 75 años o más de edad, la eficacia y la seguridad de los fármacos nuevos son cuestiones importantes en esta población. El trata-

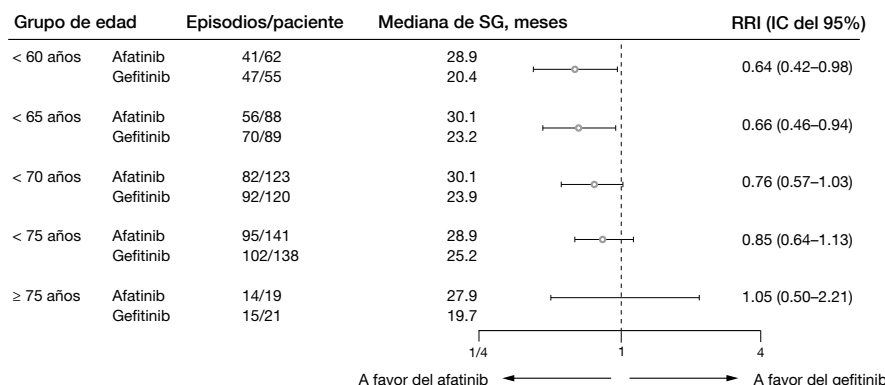


Figura 2: Mediana de SG obtenida con el afatinib, en comparación con el gefitinib, en diversos grupos de edad en el estudio LUX-Lung 7

miento puede resultar complicado debido a un estado funcional más deficiente y una carga elevada de comorbilidad. Según análisis de subgrupos a posteriori de los pacientes de edad ≥ 75 y < 75 años del estudio LUX-Lung 7, la edad avanzada no afectó negativamente a los resultados obtenidos con afatinib en comparación con gefitinib [5]. Los resultados de SSP y SG fueron uniformes en todos los subgrupos de edad (Figura 2).

El afatinib mostró un perfil de seguridad previsible y controlable. En los pacientes de edad ≥ 75 años no surgieron acontecimientos adversos nuevos ni inesperados. Estos resultados indican que el afatinib constituye un tratamiento eficaz y tolerable para los pacientes de edad avanzada con CPNM con mutación de *EGFR*.

Factores predictivos de respuesta a largo plazo en el estudio LUX-Lung 8

En el estudio de fase III, abierto y aleatorizado LUX-Lung 8 se comparó afatinib, 40 mg una vez al día, con erlotinib, 150 mg una vez al día, en pacientes con carcinoma epidermoide (CE) de pulmón que habían mostrado progresión después de recibir cuatro o más ciclos de quimioterapia doble con platino. En dicho estudio, el afatinib mejoró significativamente la SSP y la SG (RRI, 0,81 en ambas) [6], lo que motivó su aprobación en esta indicación. En el estudio LUX-Lung 8 se identificó un grupo de 15 pacientes con respuesta a largo plazo (RLP) que obtuvieron beneficios prolongados del tratamiento con afatinib. En esta cohorte, la mediana de duración del tratamiento fue de 16,6 meses. Goss y cols. investigaron biomarcadores moleculares y

clínicos que podrían ser indicativos de una respuesta a largo plazo al afatinib [7].

Las características basales de los pacientes con RLP no se desviaron en un grado significativo de las de la población global tratada con afatinib. Además, las mejores respuestas a la quimioterapia de primera línea fueron similares en estos dos grupos. Las medianas de SG y SSP en los pacientes con RLP fueron de 23,1 y 16,2 meses, respectivamente. Un paciente presentó una RC, cuatro, una RP y ocho, EE. Se realizó una secuenciación de última generación en nueve de los pacientes con RLP y en 132 de los 398 tratados con afatinib en la población global del estudio. Este análisis reveló que determinadas variantes cortas fueron más frecuentes en los pacientes con RLP, como anomalías en la familia *ErbB* o los genes *MLL*, *KEAP1* y *PIK3CA*. Se observaron alteraciones del número de copias con una incidencia parecida en los dos grupos. Según el análisis proteómico VeriStrat®, la proporción de pacientes clasificados como “VeriStrat” favorable fue mayor en aquellos con RLP que en la población global tratada con afatinib (86% frente al 62%). Estos pacientes tuvieron casi cuatro veces más probabilidades de sobrevivir durante ≥ 12 meses que aquellos con “VeriStrat” desfavorable.”

La incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento frecuentes en los pacientes con RLP fue similar a la observada en la población global tratada con afatinib. El tratamiento con afatinib 40 mg una vez al día se mantuvo en siete de los 15 pacientes con RLP, con aumento de la dosis de afatinib a 50 mg en cuatro. Las reducciones de la dosis no parecieron afectar de ma-

nera adversa a la SG. Se precisan nuevos estudios que permitan predecir respuestas a largo plazo al afatinib en pacientes con CE de pulmón.

En la población global de pacientes del estudio LUX-Lung 8, sin embargo, Felip y cols. no identificaron ningún biomarcador tumoral que influyera en el resultado [8]. Aunque las muestras de estos pacientes incluyeron múltiples alteraciones genéticas, ninguno de los biomarcadores fue predictivo de resultados clínicos con el afatinib ni el erlotinib. La SSP y la SG no difirieron de forma significativa entre el afatinib y el erlotinib en el grupo con “VeriStrat”-desfavorable”. Por tanto, los investigadores llegaron a la conclusión de que el afatinib es más eficaz que el erlotinib y debe considerarse una opción de segunda línea en los pacientes con CE de pulmón, con independencia de las características tumorales.

Penetración en el LCR del afatinib

El SNC es un foco frecuente de recidiva tumoral, debido probablemente a la baja penetración de algunos fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Los pacientes con metástasis cerebrales de un CPNM tienen mal pronóstico. Los resultados de los estudios LUX-Lung 3 y 6 indican que el afatinib resulta eficaz en el tratamiento de los pacientes con CPNM con *EGFR* positivo y metástasis cerebrales [9].

En consecuencia, Tamiya y cols. analizaron de forma prospectiva la tasa de penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del afatinib en 11 pacientes con CPNM con *EGFR* positivo y carcinomatosis leptomeningea [10]. Constataron que la mediana de tasa de penetración en el LCR del afatinib, del 1,7%, fue mayor que la comunicada anteriormente (0,7%) [11]. La eficacia del afatinib en la carcinomatosis leptomeningea se demostró especialmente en los pacientes con mutaciones en *EGFR* infrecuentes, como la mutación en el exón 18. En lo que respecta a la toxicidad, estomatitis, diarrea y complicaciones cutáneas precisaron especial atención.

Afatinib en pacientes con un estado médico deficiente

Dado que en los ensayos LUX-Lung 3 y 6 se incluyeron exclusivamente pacientes

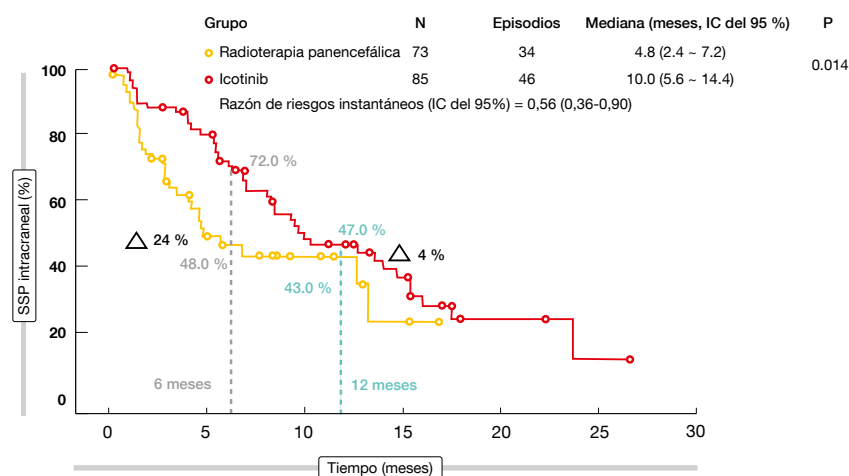


Figura 3: Supervivencia sin progresión (SSP) intracranial con icotinib en comparación con radioterapia panencefálica ± quimioterapia

idóneos para recibir quimioterapia doble a base de platino, sigue sin conocerse la eficacia y toxicidad del afatinib en pacientes no aptos para recibir este tipo de tratamiento. Según un estudio, los ITC reportan beneficios a los pacientes del este asiático con *EGFR* mutado y un estado médico deficiente [12]. El ensayo de fase II y con un solo grupo TIMELY fue el primero que se llevó a cabo sobre esta cuestión en una población occidental [13]. En el mismo participaron 39 pacientes con CPNM a los que se consideró inadecuados para recibir tratamiento radical o quimioterapia, o que rechazaron esta última. Tenían una mutación activadora de *EGFR* confirmada o presentaban características clínicas indicativas de mutaciones en *EGFR* en caso de no disponer de tejido adecuado para la genotipificación o de que esta no hubiera sido concluyente o no se encontrara disponible. El tratamiento consistió en 40 mg de afatinib una vez al día hasta la progresión.

Al cabo de 6 meses, el 58% de todos los pacientes seguían vivos y sin progresión (criterio de valoración principal). Las medianas de SSP y SG fueron de 7,9 y 15,5 meses, respectivamente. En los pacientes con una mutación en *EGFR* confirmada, la mediana de SSP fue de 10,2 meses y aún no se había alcanzado la de SG. Los pacientes con presuntas mutaciones en *EGFR* evolucionaron un poco peor en comparación (4,4 y 10,9 meses, respectivamente), aunque estos resultados de SSP y SG parecieron mejores que los obtenidos en pacientes similares a los que no se consideró aptos para recibir

quimioterapia en el estudio TOPICAL [14]. La tasa de toxicidad observada en el estudio TIMELY fue mayor que la observada habitualmente en pacientes con un mejor estado médico. Veintitrés de los 39 pacientes experimentaron al menos un efecto tóxico de grado ≥ 3 .

El icotinib es superior a la radioterapia cerebral

La radioterapia panencefálica (RPE) ha sido un tratamiento de referencia para los pacientes con CPNM y metástasis cerebrales. En el ensayo de fase III aleatorizado BRAIN se evaluó el uso de icotinib, un ITC del *EGFR*, en dosis de 125 mg tres veces al día en comparación con RPE, con o sin quimioterapia, en pacientes con CPNM avanzado con *EGFR* mutado y metástasis cerebrales en tres o más focos no tratados anteriormente con ITC del *EGFR* [15]. En ambos grupos, más del 80% de los pacientes no manifestaban síntomas relacionados con las lesiones craneales. Ochenta y cinco y 73 recibieron icotinib y RPE, respectivamente. La SSP intracranial se definió como criterio de valoración principal. El estudio BRAIN representa el primer ensayo de fase III en el que se ha comparado un ITC del *EGFR* con RPE.

Según este análisis, el icotinib mejoró significativamente la SSP intracranial con respecto a la RPE (mediana, 10,0 frente a 4,8 meses; RRI, 0,56; $p = 0,014$). A los 6 meses, se observó una diferencia del 24% a favor del icotinib (72,0% frente al 48,0%; **Figura 3**). También se constató un beneficio significativo en SSP (6,8 frente a

3,4 meses; RRI, 0,44; $p < 0,001$). Las tasas de SSP a los 6 meses obtenidas con el icotinib y la RPE fueron del 55,0% y 22,0%, mientras que, al cabo de un año, el 19,0% y 9,0% de los pacientes seguían vivos y sin progresión. El análisis de la SG no reveló diferencias entre los dos grupos.

El tratamiento con icotinib deparó beneficios significativos en cuanto a TRO intracranial (67,1% frente al 40,9%; $p < 0,001$) y TCE intracranial (84,7% frente al 67,1%; $p = 0,014$). También sucedió así con la TRO global (55,0% frente al 11,1%; $p < 0,001$) y la TCE global (78,8% frente al 54,8%; $p = 0,001$). En lo que se refiere a la toxicidad relacionada con el tratamiento, los pacientes del grupo de icotinib evolucionaron mejor que los del grupo de control, con observación de diferencias significativas a favor del ITC del *EGFR* en cuanto a acontecimientos adversos de cualquier grado. A tenor de estos datos, los autores llegaron a la conclusión de que el icotinib debe utilizarse en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPNM con *EGFR* mutado y metástasis cerebrales.

Importancia clínica de la mutación en p53

Griesinger y cols. publicaron los primeros datos obtenidos en una población de pacientes tratados de manera homogénea con ITC con mutaciones activadoras de *EGFR*, según los cuales, al clasificarla como patógena o no patógena/natural, la mutación en *p53* constituye un marcador predictivo negativo de la SSP y SG [16]. Habitualmente, las mutaciones en *p53* se clasifican como perjudiciales (*disruptive*) o no perjudiciales (*nondisruptive*). En este caso, las mutaciones que alteran residuos con contacto directo con el ADN R273C, R273G y R248Q se reclasificaron como patógenas, al igual que las mutaciones de aminoácido localizadas en el interior de los bucles L1-L3 de *p53*, además de sustituciones de secuencia que alcanzaron una puntuación de C65 según el programa de análisis de mutaciones de aminoácido Align-GVGD. Todas las demás mutaciones en *p53* ubicadas fuera de los bucles L1-L3 se clasificaron como no patógenas.

Según los análisis de SG y SSP, la repercusión de las mutaciones en *p53* fue significativa. En los pacientes con mutaciones no patógenas/naturales, la mediana de SG fue de 42 meses, mientras

que en aquellos con mutaciones patógenas fue de 23 meses. En lo que respecta a la SSP, la mediana fue de 18 y 11 meses, respectivamente. Como bien se sabe, los pacientes con una mutación en el exón 19 tienen un mejor pronóstico que aquellos con una mutación en el exón 21, pero la repercusión pronóstica y predictiva de la mutación en *p53* siguió siendo válida en estos grupos. Además, se ha comprobado que las mutaciones en *p53* son un factor predictivo negativo con independencia de las características clíni-

cas de los pacientes (por ejemplo, estado funcional del ECOG, metástasis en el SNC o hábito tabáquico). Los investigadores señalaron que los pacientes con tumores con *p53* mutado que reciben ITC del EGFR podrían requerir un abordaje terapéutico diferente. En este grupo de pacientes se necesitan otras estrategias terapéuticas, como combinaciones de ITC del EGFR con otros fármacos.

Otro análisis reveló que, aparte de la importante mutación de resistencia T790M, en las células resistentes al afati-

nib pueden surgir mutaciones secundarias L792F y C797S [17]. Parece que L792F y C797S son sensibles al dacomitinib y erlotinib, respectivamente. A fin de posibilitar el tratamiento con estos fármacos, los autores recomendaron analizar estas mutaciones secundarias en la práctica clínica cuando aparece resistencia al afatinib. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Papadimitrakopoulou VA et al., Randomised phase III study of osimertinib vs platinum-pemetrexed for EGFR T790-positive advanced NSCLC (AURA3). WCLC 2016, PL03.03
- 2 Wu YL et al., Osimertinib vs platinum-pemetrexed for T790M-mutation positive advanced NSCLC (AURA3): plasma ctDNA analysis. WCLC 2016, MA08.03
- 3 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577-589
- 4 Park K et al., First-line afatinib versus gefitinib in EGFRm+ advanced NSCLC: updated overall survival analysis of LUX-Lung 7. WCLC 2016, OA23.05
- 5 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive NSCLC patients aged ≥ 75 years: subgroup analysis of LUX-Lung 7. WCLC 2016, P3.02b-044
- 6 Soria J-C et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung

- 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 897-907
- 7 Goss G et al., Second-line afatinib for advanced squamous cell carcinoma of the lung: analysis of afatinib long-term responders in the phase III LUX-Lung 8 trial. WCLC 2016, OA23.03
- 8 Felip E et al., Second-line afatinib versus erlotinib for patients with squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): analysis of tumour and serum biomarkers. WCLC 2016, P3.02b-003
- 9 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. J Thorac Oncol 2016; 11: 380-390
- 10 Tamiya A et al., Efficacy and cerebrospinal fluid concentration of afatinib in NSCLC patients with EGFR mutation developing leptomeningeal carcinomatosis. WCLC 2016, OA08.05
- 11 Hoffknecht P et al., Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. J Thorac Oncol 2015; 10(1):156-63

- 12 Inoue A et al., First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27(9): 1394-1400
- 13 Popat S et al., Afatinib benefits patients with confirmed/suspected EGFR mutant NSCLC, unsuitable for chemotherapy (TIMELY phase II trial). WCLC, P3.02b-046
- 14 Lee SM et al., First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13(11): 1161-1170
- 15 Wu YL et al., BRAIN: a phase III trial comparing WBI and chemotherapy with icotinib in NSCLC with brain metastases harbouring EGFR mutations (CTONG 1201). WCLC 2016, PL03.05
- 16 Griesinger F et al., TP53 mutations in EGFR mt+ NSCLC: a new predictive marker. WCLC 2016, MA04.05
- 17 Kobayashi Y et al., EGFR T790M, L792F, and C797S mutations as mechanisms of acquired resistance to afatinib. WCLC 2016, P3.02b-120

Tratamientos emergentes en el CPNM con ALK positivo: nuevas opciones, pero también nuevos desafíos

El tratamiento con crizotinib, un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) ALK, se ha convertido en una opción de primera línea habitual para los pacientes con CPNM avanzado y reordenamiento de *ALK*. Antes de la aparición del crizotinib, el tratamiento de referencia del CPNM no epidermoide consistía en un doblete de platino-pemetrexed seguido de pemetrexed de mantenimiento. Sin embargo, tras una respuesta inicial al crizotinib surge, invariablemente, una resistencia adquirida por múltiples mecanismos, que pueden incluir mutacio-

nes secundarias en el dominio tirosina cinasa de *ALK*.

Actualmente hay varios inhibidores de *ALK* de última generación comercializados o en fase de desarrollo. Entre ellos figuran ceritinib, alectinib, brigatinib, ensartinib, entrectinib y lorlatinib. Todos estos fármacos presentan mayores potencias y actividades de inhibición de *ALK* frente a las mutaciones que confieren resistencia al crizotinib. Además, muchos de ellos muestran una mayor penetración en el SNC que el crizotinib.

Ceritinib de primera línea: ASCEND-4

El ceritinib mostró una actividad antitumoral sólida en pacientes con CPNM avanzado con *ALK* positivo no tratados anteriormente y resistentes al crizotinib en los ensayos de fase I y II con un solo grupo ASCEND (ASCEND-1-3) y en un estudio de fase III aleatorizado (ASCEND-5). En el estudio de fase III, internacional, abierto y aleatorizado ASCEND-4, que se presentó en el Simposio presidencial de la WCLC, se comparó el

uso de ceritinib, 750 mg/día, de primera línea con quimioterapia con platino y pemetrexed, seguido de pemetrexed de mantenimiento, en pacientes no tratados [1]; el criterio de valoración principal fue la SSP según una evaluación radiológica independiente y enmascarada. En este estudio se incluyó a un total de 376 pacientes, con 189 y 187 aleatorizados a recibir ceritinib y quimioterapia, respectivamente. Aproximadamente un tercio de los pacientes de cada grupo tenía metástasis cerebrales. En el 40% de estos pacientes se había administrado radioterapia cerebral previa.

El estudio fue positivo en relación con su criterio de valoración principal: la SSP fue significativamente mayor con el ceritinib que con la quimioterapia (16,6 frente a 8,1 meses, respectivamente; RRI, 0,55; $p < 0,001$; **Figura**). La mayoría de los subgrupos predefinidos obtuvieron un mayor beneficio en SSP con el ceritinib que con la quimioterapia. Las diferencias en SG no fueron significativas, aunque mostraron una tendencia a favor del ceritinib. Al cabo de 24 meses, las tasas de SG fueron del 70,6% y 58,2%. La TRO con el ceritinib superó a la obtenida con la quimioterapia en más de un 45% (72,5% frente al 26,7%). Además, los pacientes respondieron con más rapidez con el ceritinib, ya que la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 6,1 y 13,4 meses, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 23,9 y 11,1 meses, respectivamente. Los pacientes con y sin metástasis cerebrales obtuvieron beneficios del ceritinib, con una mejoría de la SSP en ambos grupos (RRI, 0,70 y 0,48, respectivamente). El tratamiento con el inhibidor de ALK deparó una tasa de respuesta intracraneal superior a la observada con la quimioterapia (72,7% frente al 27,3%) y el beneficio intracraneal del ceritinib fue duradero, con una mediana de duración de la respuesta de 16,6 meses.

Según resultados comunicados por los pacientes, las puntuaciones de síntomas del cáncer de pulmón mejoraron significativamente con respecto a la quimioterapia y se prolongó el tiempo transcurrido hasta un deterioro definitivo de los síntomas específicos del cáncer de pulmón. El perfil de seguridad del ceritinib fue coherente con el observado en estudios precedentes, con diarrea, náuseas y elevaciones de las enzimas hepáticas como acontecimientos adversos más

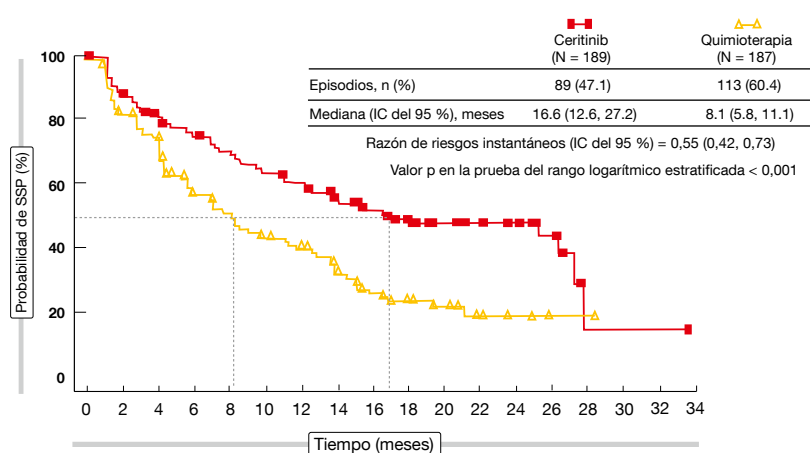


Figura: Criterio de valoración principal del estudio ASCEND-4: ventaja en SSP del ceritinib con respecto a la quimioterapia

frecuentes. El tratamiento consistió en ajustes de la dosis o interrupciones o aplazamientos de la administración, así como en medicación concomitante.

J-ALEX: superioridad del alectinib respecto al crizotinib

Además del ceritinib, el alectinib representa una opción de referencia en el contexto de la progresión durante el tratamiento con crizotinib. En el ensayo japonés J-ALEX participaron 207 pacientes que habían recibido al menos una línea previa de quimioterapia. Fueron aleatorizados a recibir alectinib, 300 mg dos veces al día (es decir, dosis habitual del alectinib en Japón), o crizotinib, 250 mg dos veces al día, como primera línea [2]. También pudieron participar pacientes con metástasis cerebrales tratadas o asintomáticas.

El estudio fue sumamente positivo. El alectinib se mostró superior al crizotinib en lo que respecta al criterio de valoración principal, la SSP evaluada de manera independiente (no alcanzada con alectinib frente a 10,2 meses con crizotinib; RRI, 0,34; $p < 0,0001$). Un análisis de regresión múltiple de Cox estratificado reveló efectos sistemáticos del tratamiento a favor del alectinib respecto al crizotinib, algo que también fue aplicable a los pacientes con metástasis cerebrales. Dado que el SNC es un foco frecuente de progresión de la enfermedad en los pacientes con CPNM con ALK positivo, la actividad de nuevos compuestos inhibidores de ALK tiene especial importancia a este respecto. Se observó un desequilibrio entre los dos grupos de tratamiento en relación con el número de pacientes

con y sin afectación del SNC, ya que este no fue un factor de estratificación en el estudio J-ALEX. En el grupo de alectinib se incluyeron más pacientes con metástasis cerebrales no tratadas.

Según los análisis de SSP independientes de los pacientes con y sin afectación del SNC en el momento basal, ambos grupos obtuvieron beneficios sumamente significativos con el alectinib en comparación con el crizotinib. La reducción del riesgo fue del 63% en los pacientes sin lesiones cerebrales (mediana de SSP, 20,3 frente a 10,0 meses; RRI, 0,37; $p = 0,0001$) y del 91% en aquellos con metástasis en el SNC preexistentes (no alcanzada frente a 10,2 meses; RRI, 0,09; $p = 0,0062$). En el grupo con lesiones cerebrales, los pacientes tratados con alectinib también evolucionaron significativamente mejor en cuanto al tiempo transcurrido hasta la progresión de la afectación del SNC (RRI, 0,16; $p = 0,0492$). De manera análoga, en aquellos sin metástasis cerebrales en el momento basal, el tiempo transcurrido hasta la aparición de afectación del SNC fue significativamente mayor con el alectinib (RRI, 0,17; $p = 0,0019$). En general, el alectinib mostró una mayor actividad en caso de afectación del SNC preexistente, así como un mayor potencial de prevenir la aparición de lesiones nuevas en el SNC.

Análisis actualizado de los resultados de SNC obtenidos con el alectinib

Estos datos se ven respaldados por un análisis conjunto de dos ensayos de fase II. En los estudios fundamentales NP28761 y NP28673 se investigó el uso

TABLA

Respuestas según la radioterapia previa en pacientes con enfermedad mensurable y no mensurable en el SNC tratados con alectinib, 600 mg dos veces al día

Respuesta	Radioterapia previa (n = 95)	Ausencia de radioterapia previa (n = 41)
Tasa de respuestas objetivas en el SNC, %	37.9	58.5
Respuesta completa, n (%)	19 (20.0)	20 (48.8)
Respuesta parcial, n (%)	17 (17.9)	4 (9.8)
Enfermedad estable, n (%)	47 (49.5)	10 (24.4)
Progresión de la enfermedad, n (%)	9 (9.5)	3 (7.3)
Tasa de control de la enfermedad en el SNC, %	87.4	82.9

de alectinib, 600 mg dos veces al día, después de la progresión durante el tratamiento con crizotinib. El estudio NP28761 se llevó a cabo en Norteamérica y el NP28673, a escala mundial. Los resultados revelaron tasas elevadas de respuesta y respuestas duraderas [3, 4]. Según un análisis conjunto de estos dos ensayos realizado con los datos obtenidos hasta la fecha de corte del 27 de abril de 2015, la TRO en el SNC fue del 64,0% y la duración de la respuesta en el SNC, de 10,8 meses en los pacientes con afectación del SNC mensurable en el momento basal [5].

En la WCLC, Ou y cols. presentaron datos agrupados actualizados, con fechas de corte correspondientes a 2016, para evaluar más detenidamente la eficacia sobre el SNC del alectinib en estos dos ensayos [6]. Según este análisis, la TRO en el SNC fue del 64,0% en los pacientes con enfermedad mensurable en el SNC y del 44,1% en aquellos con enfermedad mensurable y no mensurable combinadas. Se produjeron respuestas completas en el 22,0% y 28,7% de los pacientes, respectivamente, con control de la enfermedad en el SNC en el 90,0% y 86,0%, respectivamente. Estas respuestas en el SNC también fueron duraderas, ya que persistieron durante 11,1 y 13,8 meses, respectivamente.

Además, los datos agrupados indican que el alectinib es activo en el SNC con independencia de la radioterapia previa. El 70% de los pacientes con enfermedad mensurable y no mensurable en el SNC había recibido radioterapia previa; en este caso, la TRO y TCE en el SNC fueron del 37,9% y 87,4%, respectivamente. En aquellos sin radioterapia previa, estas tasas fueron del 58,5% y 82,9%, respectivamente, y se produjeron

respuestas completas en el 48,8% (Tabla).

Brigatinib y lorlatinib

Asimismo, se ha demostrado que los inhibidores de ALK de última generación en investigación brigatinib y lorlatinib tienen una actividad pronunciada, sobre todo en el SNC. Una actualización del ensayo de fase II aleatorizado fundamental ALTA, en el que se evaluó el uso de brigatinib en dos dosis (90 y 180 mg una vez al día) en pacientes resistentes al crizotinib, reveló una eficacia considerable y un perfil aceptable de seguridad en ambos grupos [7]. Con brigatinib 180 mg, la TRO fue del 54% según el comité de revisión independiente y la probabilidad de SG al cabo de un año, del 82%. La mediana de SSP obtenida con 180 mg superó considerablemente a la observada en el grupo de 90 mg (15,6 frente a 9,2 meses, respectivamente; RRI, 0,58). Los pacientes con metástasis cerebrales mensurables tratados con 180 mg de brigatinib presentaron una TRO intracraneal del 67%.

En un análisis independiente de un ensayo de fase I/II en curso y el estudio ALTA se evaluó la actividad del brigatinib en pacientes con metástasis en el SNC intracraneales; dicho fármaco deparó una tasa elevada de respuestas intracraneales, del 53% y 67% (con 180 mg de brigatinib), en los pacientes con metástasis mensurables de los dos estudios [8]. Además, los resultados correspondientes a la mediana de SSP intracraneal fueron sólidos, de 14,6 y 18,4 meses.

En lo que respecta al lorlatinib, en un estudio de fase I de búsqueda de dosis se demostró una actividad clínica significativa en pacientes con CPNM con ALK y

ROSI positivos, la mayoría de los cuales tenían metástasis cerebrales y habían recibido al menos un ITC de ALK previo [9]. En el grupo con ALK positivo, la TRO fue del 46% y la mediana de SSP, de 9,6 meses. El 42% de los pacientes con metástasis cerebrales y lesiones diana logró respuestas intracraneales. Se observaron respuestas duraderas en pacientes que habían recibido dos o más ITC de ALK previos. En general, el lorlatinib fue bien tolerado; la hipercolesterolemia fue la toxicidad relacionada con el tratamiento más frecuente y fue controlable con estatinas. La parte de fase II de este ensayo se está llevando a cabo en 57 centros de todo el mundo.

Selección del tratamiento: perspectiva actual

El arsenal creciente en el campo de los fármacos dirigidos contra ALK plantea varias cuestiones respecto a la selección de pacientes y la selección de ITC de ALK. “La observación de que muchos tumores resistentes al crizotinib mantienen la dependencia de ALK a lo largo del tiempo ofrece la justificación para administrar un tratamiento secuencial”, señaló Benjamin Solomon, MBBB, PhD, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia [10]. Análisis retrospectivos han indicado la existencia de beneficios en supervivencia con tratamientos secuenciales con inhibidores de ALK en pacientes con CPNM con ALK positivo [11, 12].

A la luz de los últimos ensayos clínicos, aún no se ha establecido el tratamiento de primera línea óptimo para el CPNM avanzado con ALK positivo, aunque parece probable que se utilizarán inhibidores de última generación desde el principio, en lugar de crizotinib. “Los estudios de fase III en curso pronto nos facilitarán muchos más datos para abordar definitivamente esta cuestión”, apuntó el Dr. Solomon. Por ahora, tras el tratamiento de primera línea con crizotinib pueden utilizarse inhibidores de ALK de segunda generación, como ceritinib, alectinib y brigatinib. Cuando se produce progresión con estos fármacos, la elección del fármaco de tercera línea depende de factores tales como actividad en el SNC y mutaciones predominantes en el momento de la progresión. “Un tipo de inhibidor de ALK podría resultar más efi-

caz en el SNC que otros”, explicó el Dr. Solomon. Las actividades también varían en función de las mutaciones. Por ejemplo, la mutación I1171T confiere resistencia al alectinib, pero no al ceritinib. Los espectros de mutaciones frente a los inhibidores de ALK más modernos difieren del identificado en muestras resistentes al crizotinib [13]. Entre los inhibidores de ALK actual-

mente disponibles, el lorlatinib ofrece la cobertura más amplia de mutaciones, incluida la G1202R, que confiere resistencia al crizotinib, ceritinib y alectinib. Por consiguiente, los fármacos de tercera línea, como lorlatinib, pueden constituir una opción en casos de mutaciones de resistencia a ITC de ALK de segunda generación o de afectación del SNC.

Según indicó el Dr. Solomon, la evaluación de mutaciones en *ALK* mediante estrategias tales como la biopsia líquida podría llegar a orientar la elección del tratamiento con ITC de ALK. Es posible que se precisen estrategias combinadas para superar mecanismos inespecíficos de resistencia. “Esto incluye, potencialmente, combinaciones con inmunoterapia.” ■

BIBLIOGRAFÍA

1 De Castro G et al., First-line ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC: a randomized, phase 3 study (ASCEND-4). WCLC 2016, PL03.07

2 Kim YH et al., Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX) – focus on CNS efficacy. WCLC 2016, MA07.03

3 Shaw AT et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 234-242

4 Ou SH et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-668

5 Gadgeel S et al., Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(34): 4079-4085

6 Ou SH et al., Updated pooled analysis of CNS endpoints in two phase II studies of alectinib in ALK+ NSCLC. WCLC 2016, MA07.01

7 Camidge DR et al., Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: Central assessment and updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial. WCLC 2016, P3.02a-013

8 Gettinger SN et al., Brigatinib activity in patients with ALK+ NSCLC and intracranial CNS metastases in two clinical trials. WCLC 2016, OA08.06

9 Felip E et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) in patients with advanced ALK+

or ROS1+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2016, MA07.11

10 Solomon B., Optimal application and sequence of ALK inhibition therapy. WCLC 2016, SC11

11 Gainor JF et al., Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and alectinib. *Clin Cancer Res* 2015; 21(12): 2745-2752

12 Watanabe S et al., Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(6): 528-534

13 Gainor JF et al., Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(10): 1118-1133

Biopsia líquida en el contexto de mutaciones en EGFR y de otro tipo

En comparación con la biopsia tisular y la biopsia repetida, la biopsia líquida ofrece varias ventajas, como mínima invasividad, oportunidad de realizar determinaciones seriadas a lo largo del tiempo para vigilar la respuesta tumoral y detección de mutaciones de resistencia en el plasma antes de la detección radiológica [1]. También se tiene en cuenta la cuestión de la heterogeneidad tumoral, que es un factor importante en el fracaso del tratamiento. Pueden identificarse mutaciones iniciadoras con una sensibilidad y especificidad elevadas, lo que mejora la prestación de una medicina personalizada. Aunque sigue habiendo aspectos controvertidos, como normalización, validación de diferentes tecnologías y concordancia con los resultados de perfiles moleculares tisulares, la biopsia líquida ha surgido

como herramienta alternativa para controlar a los pacientes con CPNM avanzado.

Tasa elevada de concordancia entre plasma y tejido

Uno de los diversos análisis presentados en la WCLC que confirmaron que la biopsia líquida es una técnica de referencia emergente fue el de Mack y cols., en el que se evaluó el análisis Guardant360 en cuanto a genómica a escala poblacional (en comparación con el Cancer Genome Atlas), exactitud clínica y utilidad clínica [2]. El análisis Guardant360 posibilita la secuenciación digital de exones críticos de 73 genes basándose en ADN tumoral circulante (ADNtc). La cohorte estuvo formada por 8388 pacientes con adenocarcinoma en

estadio III/IV (n = 4142) o CPNM sin especificar (n = 4246), con obtención de 9202 muestras. Entre el diagnóstico inicial y la obtención del ADNtc había transcurrido una mediana de 177 días. Se dispuso de información tisular de un subgrupo de pacientes. Hay que señalar que no se trató de una muestra representativa aleatoria de pacientes, ya que el análisis se vio enriquecido con pacientes que mostraron progresión con fármacos dirigidos. Por lo general, estos estaban recibiendo tratamiento de segunda línea o posterior.

La tasa global de detección de alteraciones fue del 87%, con una mediana de tres alteraciones por muestra (intervalo, 0-93). Las mutaciones detectadas en el plasma mostraron una frecuencia y una distribución similares a las descritas en el tejido, lo que se aplicó a mutaciones

TABLA
Panorama genómico según el ADN circulante en pacientes con adenocarcinoma que mostraron progresión con fármacos dirigidos

Alteración	N	%
Mutaciones en <i>EGFR</i>	1,361	26.4
Fusión de <i>ALK</i>	65	1.3
Fusión de <i>RET</i>	45	0.9
Fusión de <i>ROS1</i>	9	0.2
Mutaciones de salto de exón E14 en <i>MET</i>	19	0.4
Mutaciones en <i>BRAF</i>	139	2.7
Mutaciones en <i>ErbB2</i>	119	2.3
Mutaciones en <i>KRAS</i>	888	17.2
Amplificación de <i>MET</i>	295	5.7
Amplificación de <i>ErbB2</i>	229	4.4

troncales presentes en todas las líneas del tumor. Los patrones de fusión de ADNtc fueron un reflejo del tejido tumoral, según el análisis Guardant360. En los pacientes con adenocarcinoma, se identificaron mutaciones en *EGFR* en el 26,4% de los casos (Tabla). Las deleciones en el exón 19 constituyeron la mayoría de las mutaciones iniciadoras de *EGFR* (52%), seguidas de las mutaciones L858R (34%) y las inserciones en el exón 20 (4%).

Como ya se sabe, las mutaciones iniciadoras fueron mutuamente excluyentes en un grado estadísticamente muy significativo. Por ejemplo, cuando hubo presencia de una mutación en *EGFR*, no hubo mutación en *KRAS* y viceversa. Los casos de solapamiento podrían deberse a la aparición de mutaciones de resistencia secundarias.

Aumento del rendimiento de biomarcadores del 65%

La exactitud clínica se determinó en un subgrupo de 543 pacientes con marcadores positivos de los que se dispuso de información tisular. En este caso, los valores predictivos positivos oscilaron entre el 92% y 100% según el tipo de mutación. Todos los pacientes con muestras de plasma positivas para mutaciones en *KRAS*, *BRAF*^{V600E} y de salto de exón E14 en *MET* también tuvieron estas mutaciones en el tejido tumoral. En lo que respecta a las fusiones de *ALK*, *RET* y *ROS1*, el 92% no mostró resultados tisulares positivos; se trató muy probablemente de falsos negativos. El 40% de los

casos de fusión de *ALK* y el 50% de aquellos con *EGFR* positivo tuvieron una diana de resistencia potencialmente susceptible de actuación en el momento de progresión. En general, el análisis de plasma confirió un beneficio adicional, ya que la secuenciación de última generación de ADNtc aumentó el rendimiento de biomarcadores en un 65%. Esto se correspondió con otros 252 biomarcadores susceptibles de actuación. Se detectaron mutaciones oncoiniciadoras en el 29% de los casos de tejido infragenotipificado o no evaluable.

Santos y cols. también emplearon el análisis Guardant360 para realizar una evaluación por biopsia líquida de 100 pacientes consecutivos con adenocarcinoma en estadio IV o recurrente [3]. Se obtuvieron o recuperaron resultados de perfiles moleculares tisulares de cada sujeto para fines de comparación con sus contrapartidas de biopsia líquida. Los investigadores constataron que la concordancia entre las dos metodologías con respecto al tipo de alteración fue máxima con las mutaciones en *EGFR* (68%). Esto sucedió así aun cuando el análisis de ADN circulante se hubiera realizado meses o incluso años después del análisis de tejido tumoral. Ninguna de las biopsias líquidas se practicó en el momento del diagnóstico o la biopsia tumoral.

La tasa de identificación de anomalías fue mayor con la biopsia líquida que con el análisis tisular. El 46% de los pacientes con anomalías de *EGFR* según la biopsia líquida presentó mutaciones susceptibles de actuación. Dieciséis de

los 35 pacientes con alteraciones de *EGFR* mostraron mutaciones o variantes identificadas únicamente mediante biopsia líquida; en 5 de estos 16 casos se identificaron mutaciones en *EGFR* susceptibles de actuación exclusivamente mediante el uso de biopsia líquida.

Detección de la mutación T790M

En el ensayo de fase I/II TIGER-X se realizó un análisis combinado de mutaciones en *EGFR* en orina y plasma [4]. En dicho estudio participaron 548 pacientes con mutaciones activadoras de *EGFR* que ya habían sido tratados con ITC dirigidos contra el EGFR. Recibieron el ITC del EGFR rociletinib, que ya no se encuentra en fase de desarrollo clínico. En este ensayo se enviaron 540 muestras de tejido, 482 de plasma y 213 de orina para el análisis de *EGFR* previo al tratamiento. El análisis contó con 174 muestras de tejido, plasma y orina emparejadas.

Se comprobó que la detección no invasiva de T790M en orina y plasma fue muy sensible. En relación con los análisis realizados en plasma y orina, la sensibilidad superó el 80%. Se obtuvieron tasas aún mayores con el análisis combinado, cuya sensibilidad alcanzó el 96,6%. En lo que respecta a las 174 muestras de tejido, plasma y orina emparejadas, la positividad de T790M en cualquier tipo de muestra fue del 97,7%. El análisis combinado de plasma y orina identificó más casos con T790M positiva que el análisis tisular aislado (Figura). Las tasas de respuesta observadas con el rociletinib fueron similares

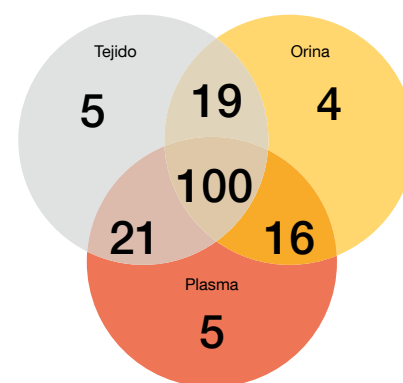


Figura: Aumento de la detección de T790M con el uso combinado del análisis de plasma y orina (170 casos con T790M positiva)

con independencia de que las mutaciones T790M se detectaran mediante biopsia líquida o tisular.

Además, los análisis revelaron que las mutaciones T790M se detectaron más fácilmente en el plasma de pacientes con lesiones extratorácicas (M1b) que en aquellos que solo presentaban afectación intratorácica (M1a/M0). Sin embargo, el análisis combinado de plasma y orina permitió una detección sensible con independencia del estado

de la enfermedad. La sensibilidad fue del 90,7% y 95,8% en los pacientes con enfermedad M1a/M0 y M1b, respectivamente. Los autores llegaron a la conclusión de que el análisis combinado de plasma y orina debe contemplarse antes que el tisular en los pacientes con CPNM resistente a ITC de EGFR, incluidos aquellos con metástasis extratorácicas. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Burrell RA & Swanton C, Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. *Mol Oncol* 2014; 8(6): 1095-1111
- 2 Mack PC et al., Clinical utility of circulating tumor DNA (ctDNA) analysis by digital next generation sequencing of over 5,000 advanced NSCLC patients. WCLC 2016, OA06.01
- 3 Santos ES et al., Report on liquid biopsies from advanced lung adenocarcinoma patients and correlation with their tumor biopsy profiles. WCLC 2016, OA10.07
- 4 Wakelee HA et al., A highly sensitive next-generation sequencing platform for detection of NSCLC EGFR T790M mutation in urine and plasma. WCLC 2016, MA08.01

Inmunoterapia: nuevos anticuerpos anti-PD-L1 y diversas pautas de combinación

Análisis de subgrupos del estudio OAK

En comparación con los anticuerpos anti-PD-1, la ventaja de los anticuerpos dirigidos contra PD-L1 radica en que pueden inhibir las interacciones PD-1/PD-L1 dejando intacta la vía de PD-1/PD-L2, con lo que se conserva potencialmente la homeostasis inmunitaria periférica. El estudio OAK fue el primer ensayo de fase III aleatorizado en el que se evaluó un fármaco anti-PD-L1 en el CPNM avanzado. Pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico recibieron atezolizumab, 1200 mg cada tres semanas, o docetaxel. Antes del ensayo, ya habían sido tratados con una o dos líneas de quimioterapia, incluida al menos una pauta a base de platino. La inclusión de la población se hizo con independencia del estado relativo al PD-L1, pero con estratificación en función de la expresión de PD-L1. El estudio OAK tenía dos criterios de valoración principales: SG en la población IT y SG en los pacientes con expresión de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales o células inmunitarias infiltrantes. No se permitió el cambio de tratamiento, un hecho relevante para la interpretación de los datos de SG.

El análisis principal se presentó en el Congreso de la ESMO de 2016. En este caso, el estudio OAK cumplió sus dos criterios de valoración principales [1].

En la población IT, el tratamiento con atezolizumab produjo una reducción relativa de la mortalidad del 27% en comparación con el docetaxel (mediana de SG, 13,8 frente a 9,6 meses; RRI, 0,73; $p = 0,0003$). Además, el atezolizumab mejoró la supervivencia con todos los grados de expresión de PD-L1; el mayor beneficio se observó en los pacientes con la expresión más alta de PD-L1. Sin embargo, el atezolizumab también mejoró la supervivencia en los pacientes cuyos tumores no expresaban PD-L1.

Los análisis de subgrupos realizados en el estudio OAK para evaluar la eficacia del atezolizumab en varios subgrupos de interés clínico revelaron una eficacia amplia de este tratamiento [2]. Se observaron beneficios en SG con independencia del grado de expresión de PD-L1, determinada mediante inmunohistoquímica (IHQ) o expresión génica, y de la histología (no epidermoide frente a epidermoide) con todos los grados de expresión de PD-L1 y en todos los grupos de edad. También se produjo una mejoría de la SG en los pacientes no fumadores y en aquellos con metástasis cerebrales en el momento basal. Por otro lado, el docetaxel fue más eficaz que el atezolizumab en el subgrupo de pacientes con mutación en *EGFR*, mientras que aquellos con *EGFR* natural evolucionaron mejor con el atezolizumab. Esta ausencia de una mayor efi-

cacia del atezolizumab respecto al docetaxel en la población con *EGFR* mutado ya se ha observado con otros fármacos que actúan sobre esta vía [3].

BIRCH: eficacia prometedora del atezolizumab en primera línea

En el estudio de fase II BIRCH se evaluó el uso de atezolizumab en monoterapia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico seleccionados según la expresión de PD-L1. Este ensayo contó con tres grupos para investigar el uso de atezolizumab en una dosis de 1200 mg cada tres semanas como primera, segunda y tercera o posterior línea de tratamiento. La expresión de PD-L1 en células tumorales (CT2 o CT3) y células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI2 o CI3) se determinó mediante IHQ. Ya se ha cumplido el criterio de valoración principal de la eficacia, que relacionó las TRO con controles históricos. Garassino y cols. presentaron los datos de un análisis exploratorio en el que se evaluó la parte de primera línea del ensayo [4]. Esta cohorte estuvo formada por 138 pacientes. En este grupo, el 47% mostró la expresión tumoral más alta de PD-L1 (CT3 o CI3). El 53% de los pacientes tenía CT2 y CI2.

El tratamiento de primera línea con atezolizumab mostró una eficacia prometedora en monoterapia. En el 25% y

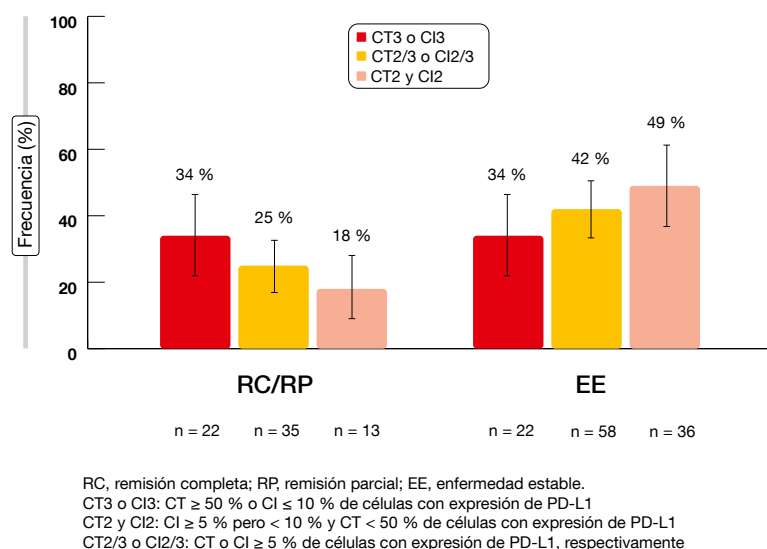


Figura 1: Tasas de respuesta con atezolizumab de primera línea en el estudio BIRCH, según la expresión de PD-L1

42% de los pacientes de la población global se obtuvieron respuestas objetivas y enfermedad estable (EE), respectivamente (**Figura 1**). En la cohorte con CT3 y CI3, la TRO y la tasa de EE fueron del 34% en ambos casos. En la cohorte con CT2 y CI2, dichas tasas fueron del 18% y 49%, respectivamente. La duración de la respuesta fue de 16,5 meses en la población global, con una mediana de duración de la respuesta de 12,3 meses en la población con CT2 y CI2; aún no se ha determinado en la cohorte con CT3 o CI3. El beneficio en TRO del atezolizumab se extendió a los pacientes con *EGFR* y *KRAS* mutados y naturales, aunque las cifras respectivas de pacientes son pequeñas. Estos resultados indican que la monoterapia con atezolizumab muestra una eficacia duradera en el contexto de primera línea.

La mediana de SSP fue de 7,3 meses en la población global, con resultados semejantes con los diferentes grados de expresión de PD-L1. Tras una mediana de seguimiento de 22,5 meses, la mediana de SG fue de 23,5 meses. De nuevo, las tendencias de SG fueron equiparables en todos los subgrupos de expresión de PD-L1, aunque las estimaciones de la mediana de SG aún no son definitivas. La proporción de pacientes que seguían vivos al cabo de un año en la población global fue del 66,4%. El estado de mutación de *EGFR* y *KRAS* no afectó a estos resultados. El perfil de seguridad fue parecido al de otros estudios de atezolizumab en el CPNM y el atezolizumab fue bien tolerado. En en-

sayos de fase III en curso, como el IM-power110, se está evaluando el uso de atezolizumab en comparación con quimioterapia en el contexto de primera línea en pacientes seleccionados por el PD-L1.

Actividad del durvalumab después de la segunda línea en el estudio ATLANTIC

Al igual que el atezolizumab, el durvalumab queda encuadrado en la categoría de anticuerpos anti-PD-L1. El durvalumab se evaluó en el ensayo de fase II, abierto y con un solo grupo ATLANTIC en una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas durante un máximo de 12 meses [5]. Los pacientes que participaron en el

ensayo habían recibido, como mínimo, dos tratamientos sistémicos previos, incluida una pauta de quimioterapia a base de platino. Inicialmente, el protocolo se diseñó para incluir a todos los pacientes que se presentaran de manera consecutiva pero, después de una enmienda, la selección de pacientes quedó limitada a aquellos con tumores que mostraran una expresión elevada de PD-L1. La población constó de tres cohortes. En la cohorte 1 (n = 111) se incluyeron pacientes con mutación en *EGFR*/alteración de *ALK* y expresión elevada de PD-L1 (≥ 25% de las células tumorales). Los pacientes de las cohortes 2 y 3 presentaban *EGFR/ALK* naturales. En la cohorte 2 (n = 265) prevaleció un grado de expresión de PD-L1 ≥ 25% en las células tumorales y una expresión baja/negativa de PD-L1 (< 25%). En la cohorte 3 (n = 68) se incluyeron pacientes con un grado de expresión de PD-L1 ≥ 90%. Las cohortes fueron independientes y el reclutamiento de pacientes en las cohortes 2 y 3 se hizo de forma secuencial.

En esta población con CPNM metastásico tratada intensamente con anterioridad, el tratamiento con durvalumab mostró actividad y produjo respuestas duraderas. Una expresión más intensa de PD-L1 pareció asociarse a mayores tasas de respuesta. En la cohorte 2, la TRO de los pacientes con una expresión baja/negativa y alta de PD-L1 fue del 7,5% y 16,4%, respectivamente (**Tabla**). En la cohorte 3, la TRO aumentó al 30,9%. Las tasas de control de la enfermedad al cabo de 6 meses o más

TABLA

ATLANTIC: actividad antitumoral del durvalumab en las cohortes 2 y 3

Criterio de valoración	Cohorte 2		Cohorte 3
	Expresión baja/negativa de PD-L1 (< 25 %) (n = 93)	Expresión elevada de PD-L1 (≥ 25 %) (n = 146)	PD-L1 ≥ 90 % (n = 68)
TRO, %	7.5	16.4	30.9
Respuesta completa, %	0	0.7	0
Respuesta parcial, %	7.5	15.8	30.9
Enfermedad estable ≥ 8 semanas, %	29.0	34.9	17.6
Progresión de la enfermedad, %	63.4	47.9	51.5
No evaluable, %	0	0.7	0
Mediana de duración de la respuesta, meses	NR	12.3	NR
Tasa de control de la enfermedad al cabo de 6 meses o más, %	20.4	28.8	38.2

fueron del 20,4%, 28,8% y 38,2%, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado aún en los pacientes con una expresión baja/negativa de la cohorte 2 ni en la cohorte 3 y fue de 12,3 meses en aquellos con una expresión elevada de la cohorte 2. El beneficio en TRO resultó evidente en todos los subgrupos; hay que señalar que fue independiente de la línea de tratamiento y la presencia de metástasis en el SNC.

La mediana de SG en los grupos con una expresión baja/negativa y elevada de PD-L1 de la cohorte 2 fue de 9,3 y 10,9 meses, respectivamente. Estos resultados se correspondieron con unas tasas de SG al cabo de un año del 34,5% y 47,7%, respectivamente. En la cohorte 3 no se había alcanzado aún la mediana de SG y el 50,8% de los pacientes seguían vivos al cabo de un año. La mayoría de los acontecimientos adversos se clasificaron como de grado bajo y los acontecimientos adversos relacionados con la inmunidad fueron controlables. Los autores llegaron a la conclusión de que estos resultados son coherentes con los obtenidos con otros tratamientos anti-PD-1/PD-L1 en el CPNM metastásico. Hay ensayos de fase III en curso para aclarar la utilidad del durvalumab en monoterapia o en combinación con el anticuerpo anti-CTLA-4 tremelimumab.

Abordaje cuádruple: quimioterapia más inmunoterapia combinada

El uso de durvalumab en combinación con tremelimumab, un anticuerpo anti-CTLA-4, se investigó en el estudio de

aumento escalonado de la dosis IND.226, que se centró en un tratamiento cuádruple, con combinación de quimioterapia con dos fármacos inmunooncológicos. En este estudio se está tratando de potenciar los efectos beneficiosos de la quimioterapia y la inmunoterapia añadiendo no solo un inhibidor del PD-L1, sino también un inhibidor del CTLA-4. En el estudio IND.226 participan pacientes con tumores sólidos y se utilizan varias quimioterapias de base. Veintisiete pacientes de la cohorte total han sido diagnosticados de CPNM no epidermoide. Se trata de pacientes no seleccionados por el PD-L1. Se está administrando durvalumab, 15 mg/kg cada tres semanas, y tremelimumab, 1 mg/kg (dosis repetidas, cada 6 semanas) o 3 mg/kg (3 dosis, cada 6 semanas), junto con pemetrexed y cisplatino.

En lo que respecta a la seguridad, que fue el criterio de valoración principal de este ensayo, no se observó toxicidad adicional significativa aparte de la que cabía esperar con la quimioterapia y el tratamiento inhibidor de puntos de control inmunológico con un anticuerpo anti-CTLA-4 y un anti-PD-L1 [6]. Al tratarse de un estudio de seguridad de fase I, no se exigió que todos los pacientes tuvieran enfermedad mensurable. Hasta la fecha, 16 de los 26 pacientes (61,5%) han presentado respuestas parciales. Se ha logrado una enfermedad estable en siete casos. El tratamiento se encuentra en curso en muchos de estos pacientes.

En general, se ha demostrado que el durvalumab y el tremelimumab pueden combinarse de forma segura con dosis plenas de quimioterapia con pemetrexed/cisplatino. Se realizarán futuros

análisis de subgrupos de PD-L1. En un estudio de seguimiento de fase II aleatorizado se comparará una quimioterapia doble a base de platino más durvalumab/tremelimumab con durvalumab/tremelimumab solos en el contexto de primera línea.

JAVELIN: uso de avelumab en diversos tumores sólidos

El avelumab es otro anticuerpo anti-PD-L1 que se está evaluando en el estudio de tumores sólidos JAVELIN, un ensayo de fase I, internacional, de aumento escalonado y ampliación de la dosis con varias cohortes. En este estudio participan pacientes con diversas neoplasias malignas, que comprenden cánceres torácicos y tumores de piel, cabeza y cuello, aparato genitourinario y tubo digestivo. Entre todas las cohortes, más de 1700 pacientes están recibiendo avelumab, 10 mg/kg cada dos semanas, en la fase de ampliación de la dosis. Se han incluido dos cohortes con CPNM en estadio IV o recurrente; en este caso, los pacientes reciben avelumab en el contexto de primera (n = 156) o segunda (n = 184) línea.

En la WCLC se comunicaron los resultados relativos a seguridad y actividad clínica del avelumab en la cohorte de primera línea [7]. Estos pacientes no han sido seleccionados según la expresión de PD-L1 y no presentan mutaciones activadoras de *EGFR* ni translocaciones de *ALK*. La expresión de PD-L1 es positiva en el 56,4% y negativa en el 14,7%. Se ha comprobado que el avelumab es bien tolerado. El 10% de los pacientes presentó acontecimientos ad-

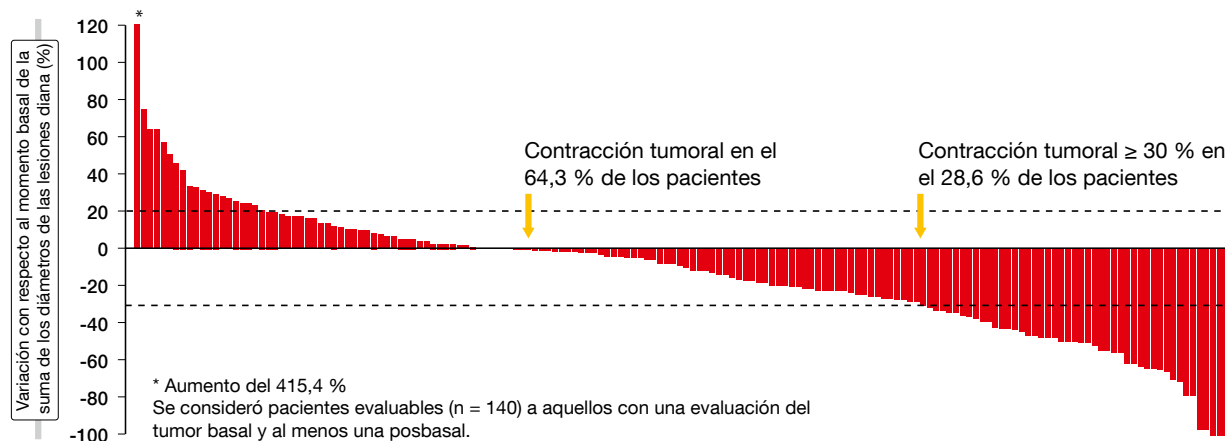


Figura 2: Gráfica en cascada del estudio JAVELIN que representa la contracción tumoral obtenida con el avelumab

versos potencialmente relacionados con la inmunidad, pero tan solo uno tuvo un acontecimiento de grado 3. No se produjo neumonitis de grado 3/4 y solo se observó neumonitis de grado 1/2 en cuatro pacientes (2,6%).

Este análisis inicial reveló una actividad antitumoral duradera de la monoterapia con avelumab. Se produjeron respuestas completas y parciales en el 22,5% de los pacientes. El 43% presentó una enfermedad estable, lo que deparó una tasa de control de la enfermedad del 65,4%. La mayoría de los pacientes mostró una contracción tumoral (**Figura 2**). En la fecha de corte de los datos, el 68,6% de las respuestas seguían en curso. En lo que respecta a la SSP, el análisis deparó una mediana de 17,6 semanas, con una tasa de SSP a las 24 semanas del 37,2%,

En un seguimiento adicional se determinarán con más detalle los beneficios clínicos del tratamiento con avelumab. Hay en curso un análisis de la expresión de PD-L1 como biomarcador predictivo relacionado con el avelumab. En la actualidad, en un ensayo de fase III está comparándose la monoterapia con avelumab con una quimioterapia doble a base de platino en pacientes con CPNM no tratados y seleccionados por el PD-L1.

Resultados a largo plazo del estudio CheckMate 012

En el estudio CheckMate 012 se evaluó el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab en monoterapia en comparación con dos pautas de la combinación de nivolumab e ipilimumab, un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4. Este tratamiento se administró como estrategia de primera línea a pacientes con CPNM en estadio IIIB/IV de cualquier histología. El grupo de nivolumab en monoterapia (n = 52) recibió 3 mg/kg de nivolumab cada dos semanas. En los dos grupos de tratamiento combinado se administró nivolumab e ipilimumab en dosis de 3 mg/kg cada dos semanas y 1 mg/kg, respectivamente, con administración del ipilimumab cada 12 semanas (n = 38) en un grupo y cada seis semanas (n = 39) en el otro. Se evaluó la expresión de PD-L1. En torno al 70% de los pacientes de cada grupo tenía una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. Los criterios de valoración principales del estudio CheckMate 012

fueron la seguridad y la tolerabilidad. Gettinger y cols. presentaron los resultados a largo plazo del estudio CheckMate 012 en la WCLC [8].

Tras un seguimiento adicional de seis meses en las cohortes de tratamiento combinado, las tasas de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento y el perfil de seguridad se mantuvieron similares a los resultados comunicados anteriormente. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. Tanto la monoterapia con nivolumab como las combinaciones mostraron actividad y la administración combinada deparó mayores TRO, una SSP más prolongada y unas tasas numéricamente mayores de SG al cabo de un año. A los dos años, la TRO fue del 23% con nivolumab y del 43% con nivolumab más ipilimumab. Una mayor expresión de PD-L1 incrementó la eficacia de ambos tratamientos en monoterapia y en combinación. En los pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, la TRO fue del 50% con nivolumab en monoterapia y del 92% con las pautas de combinación. Asimismo, la SSP y la SG fueron máximas en los grupos con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, aunque incluso los pacientes sin expresión de PD-L1 (< 1%) obtuvieron beneficios del tratamiento. En los pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, la mediana de SSP fue de 3,5 meses con nivolumab en monoterapia y de 10,4 y 13,2 meses con nivolumab más ipilimumab cada 12 y 6 semanas, respectivamente. Las proporciones de pacientes vivos al cabo de un año fueron del 69%, 91% y 83%, respectivamente.

El tratamiento con nivolumab, 3 mg/kg cada dos semanas, más ipilimumab,

1 mg/kg cada seis semanas, se está evaluando en otros estudios. Entre ellos destacan el ensayo de fase III CheckMate 227, en el que está comparándose esta pauta con nivolumab en monoterapia, quimioterapia y una pauta de nivolumab más quimioterapia. En este caso, el tipo de comparación depende del grado de expresión de PD-L1, según la cual se han definido dos grupos ($\geq 1\%$ y < 1%).

Pembrolizumab más quimioterapia: estudio KEYNOTE-021 G

El uso combinado del anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab y quimioterapia como estrategia de primera línea en el tratamiento del CPNM no epidermoide en estadio IIIB/IV se evaluó en el estudio de fase II, abierto y aleatorizado KEYNOTE-021 G. En el grupo experimental se administró pembrolizumab en una dosis de 200 mg cada tres semanas durante dos años, junto con carboplatino y pemetrexed. Los pacientes del grupo de control recibieron carboplatino y pemetrexed únicamente durante cuatro ciclos. Se permitió el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed. El criterio de valoración principal fue la TRO. Unos 60 pacientes recibieron tratamiento en cada grupo, mientras que 20 del grupo de control pasaron al grupo de pembrolizumab cuando se confirmó la progresión y 12 recibieron tratamiento anti-PD-(L)1 al margen del cambio de tratamiento.

La TRO confirmadas fue casi el doble con la adición de pembrolizumab (55% frente al 29%; $p = 0,0016$) [9]. Según el análisis de la SSP, la combinación prác-

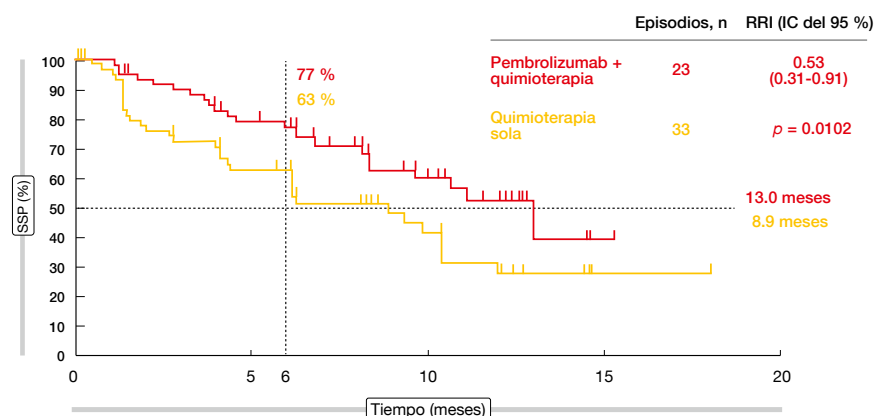


Figura 3: Beneficio en SSP debido a la adición de pembrolizumab a quimioterapia

ticamente redujo a la mitad el riesgo de progresión o muerte, de modo que la mediana de SSP fue superior a un año (13,0 frente a 8,9 meses; RRI, 0,53; $p = 0,0102$; **Figura 3**). La SG fue similar en los dos grupos (92% a los 6 meses con ambos tratamientos; 75% y 72% al cabo de un año). El tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia mostró una tolerabilidad elevada y un perfil de seguridad controlable. Según indicaron los investigadores, el pembrolizumab en combinación con carboplatino y pemetrexed podría constituir una opción terapéutica eficaz para los pacientes con CPNM no epidermoide que no han recibido quimioterapia con anterioridad.

Estudio de armonización sobre el análisis inmunohistoquímico de PD-L1 en Francia

La expresión de PD-L1 evaluada mediante inmunohistoquímica (IHQ) representa, actualmente, el principal biomarcador predictivo disponible del beneficio de los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1. En ensayos clínicos se han utili-

zando análisis aplicados en las plataformas Dako (22C3, 28-8) y Ventana (SP142, SP263) como pruebas diagnósticas. En Francia se necesita urgentemente una armonización de estos análisis y el perfeccionamiento de pruebas desarrolladas en el laboratorio por varios motivos. Las plataformas Dako y Ventana no están disponibles en todos los laboratorios de anatomía patológica y los análisis siguen siendo caros, mientras que el reembolso de los análisis de PD-L1 es insuficiente, hasta la fecha, en Francia. Al mismo tiempo, el análisis de PD-L1 ha de ser de fácil disponibilidad para los pacientes en el contexto de primera línea, y la realización de múltiples pruebas con diferentes análisis no resulta viable en muestras pequeñas de CPNM.

En consecuencia, en un estudio multicéntrico francés se evaluó el rendimiento analítico de los análisis de PD-L1 Dako 28-8 y 22C3 y Ventana SP263 en diversos centros, con el fin de determinar si las pruebas desarrolladas en el laboratorio pueden alcanzar un rendimiento analítico próximo al de los análisis de PD-L1 en un conjunto de casos de CPNM

[10]. Se confirmó que los análisis 28-8, 22C3 y SP263 realizados en varios centros mostraron una concordancia elevada. De las 27 pruebas desarrolladas en el laboratorio, en siete centros, con las plataformas Dako, Ventana y Leica, 14 (51,8%) mostraron concordancia en comparación con los análisis de referencia de tinción de células tumorales. Se observó una concordancia baja con la tinción de células inmunitarias al utilizar una escala de cuatro categorías con umbrales del 1%, 5% y 10%. El clon SP263 logró la mayor tasa de concordancia de entre todas las plataformas.

Este estudio también pone de relieve que se requiere precaución con respecto a la validación y el uso ulterior de pruebas desarrolladas en el laboratorio. Algunas pruebas desarrolladas en el laboratorio se validarán en cohortes de mayor tamaño y utilizando programas externos de evaluación de la calidad en Francia. Estos resultados proporcionarán la base para emitir recomendaciones nacionales acerca del análisis de PD-L1 en el CPNM. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA44_PR
- 2 Gadgeel SM et al., OAK, a randomized phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. WCLC 2016, PL04a.02
- 3 Borghaei H & Brahmer J, Nivolumab in non-squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 374(5): 493-494
- 4 Garassino MC et al., Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1-selected pa-

tients: updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. WCLC 2016, OA03.02

- 5 Garassino MC et al., Durvalumab in ≥3rd-line locally advanced or metastatic, EGFR/ALK wild-type NSCLC: results from the phase 2 ATLANTIC study. WCLC 2016, PL04a.03

- 6 Juergens RA et al., Pemetrexed/cisplatin + durvalumab ± tremelimumab in patients with advanced non-squamous NSCLC: A CCTG phase Ib study – IND.226 Cohort 1. WCLC 2016, MA09.03

- 7 Verschraegen C et al., JAVELIN Solid Tumor: safety and clinical activity of avelumab (anti-PD-L1) as first-line treatment in patients with ad-

vanced NSCLC. WCLC 2016, OA03.03

- 8 Gettinger SN et al., First-line nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced NSCLC: long-term outcomes from CheckMate 012. WCLC 2016, OA03.01

- 9 Langer CJ et al., Pembrolizumab + carboplatin and pemetrexed as 1st-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: KEYNOTE-021 Cohort G. WCLC 2016, MA09.02

- 10 Adam J et al., Multicentric French harmonization study of PD-L1 IHC testing in non-small cell lung cancer. WCLC 2016, PL04a.04

Entrevista: Johan Vansteenkiste, MD, PhD, Unidad de Oncología Respiratoria/Neumología, Hospital Universitario KU Lovaina, Bélgica

¿Quién es candidato a la inmunoterapia?

¿Qué marcadores existen para definir a los pacientes que son adecuados para recibir inmunoterapia?

Al analizar la inmunoterapia para el CPNM, deberíamos tener presente que aproximadamente el 20% de los pacientes tratados presenta una respuesta. Los

biomarcadores podrían resultar útiles para dirigir el tratamiento a los pacientes con una mayor probabilidad de respuesta. Un biomarcador consolidado en la práctica clínica es la expresión tumoral de PD-L1, determinada mediante inmunohistoquímica. Por el momento,

hay varios métodos diferentes para evaluar la expresión de PD-L1, si bien parece que están fusionándose lentamente, por lo que es probable que, con el tiempo, contemos con una interpretación bastante fiable basada en la inmunohistoquímica. El PD-L1 no es un



© Privado

Johan Vansteenkiste, MD, PhD
Unidad de Oncología Respiratoria/Neumología,
Hospital Universitario KU Lovaina, Bélgica

marcador absoluto, como las alteraciones moleculares que se utilizan para prescribir fármacos dirigidos, sino lo que se denomina un marcador de enriquecimiento. Ello significa que, cuanto mayor es la expresión de PD-L1, mayor es la probabilidad de que el paciente vaya a responder a la inmunoterapia.

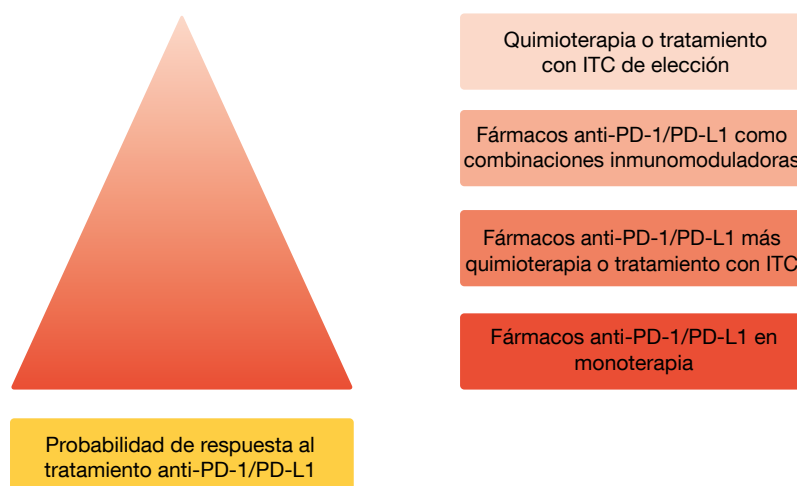


Figura: Probabilidad de respuesta a la inmunoterapia según la expresión de PD-L1 y estrategias terapéuticas de elección

Los pacientes pueden tener PD-L1 negativo y, aun así, mostrar una respuesta, aunque se trata de muy pocos casos. En consecuencia, la expresión de PD-L1 ayuda a seleccionar pacientes para administrar este tipo de tratamiento caro, así como a seleccionar pacientes para administrar inmunoterapia cuando quizá existan otras opciones terapéuticas disponibles que podrían ser preferibles (**Figura**).

¿En qué situaciones deben evitarse las estrategias inmunoterápicas?

La inmunoterapia representa sin lugar a dudas un gran avance en el tratamiento del CPNM, pero hay pacientes que son menos idóneos, o incluso que presentan contraindicaciones, para recibir este tipo de tratamiento. Entre los criterios de exclusión generales figura un alo-trasplante de médula ósea o un trasplante de órgano sólido previo, ya que la inhibición del sistema inmunitario es de vital importancia para estos pacientes. Otra contraindicación es la presencia o los antecedentes de una enfermedad autoinmunitaria porque, con

frecuencia, estos pacientes ya reciben tratamiento inmunodepresor. En estos casos, la estimulación del sistema inmunitario no constituye, evidentemente, una opción, como tampoco lo es la estimulación de los linfocitos, que suelen encontrarse en el centro de la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. Además, hay algunas otras vulnerabilidades menos absolutas, como neumopatía intersticial, hepatitis activa o enfermedades fuera del contexto autoinmunitario que requieren tratamiento sistémico con corticoides en dosis diarias superiores a un equivalente de 10 mg de prednisona. Los pacientes con cáncer que precisan dosis elevadas de corticoides para el tratamiento de metástasis cerebrales son un ejemplo típico.

¿Cómo calificaría la situación global en relación con las restricciones prácticas, como los reembolsos y la disponibilidad?

Hemos visto avances con la inmunoterapia en el CPNM, pero la mayoría de estos fármacos son caros. Por consiguiente, el acceso de los pacientes a este tratamiento es muy variable en diferentes regiones del mundo. En los países más desarrollados se está viendo una aplicación gradual del reembolso de la inmunoterapia, pero incluso en naciones desarrolladas se analiza de manera muy crítica el valor incremental según el coste incremental. Por ejemplo, en el Reino Unido, el organismo nacional (NICE) rechazó la inmunoterapia para el CPNM porque el coste no estaba en relación con el valor adicional real para el paciente. Evidentemente, queda mucho camino por recorrer. Tan solo podemos esperar que, una vez que sean autorizados más fármacos, haya competencia, lo que podría reducir el coste de la inmunoterapia. Ello brindaría la posibilidad de acceder a este importante tratamiento a un número cada vez mayor de pacientes y en un número cada vez mayor de países. ■

Antiangiogénesis con nintedanib: actividad en el mesotelioma y posibles biomarcadores

LUME-Meso

El mesotelioma pleural maligno tiene, por lo general, un mal pronóstico, ya que suele diagnosticarse en un estadio avanzado. El único régimen aprobado consiste en la combinación de pemetrexed y cisplatino, que depara una mediana de SG de aproximadamente un año [1]. En el ensayo aleatorizado de fase II, doble ciego y controlado con placebo LUME-Meso se evaluó el uso de nintedanib, un inhibidor de varias cinasas por vía oral, en el tratamiento del mesotelioma. El nintedanib actúa sobre vías proangiogénas mediadas por VEGF1-3, FGFR1-3 y PDGFR α/β , así como sobre las cinasas Src y Abl; todas ellas intervienen en la patogenia del mesotelioma [2, 3]. En comparación con otros fármacos de la misma clase, el nintedanib puede combinarse de forma segura con quimioterapia de uso habitual. El nintedanib ha mostrado eficacia en modelos *in vitro* e *in vivo* de mesotelioma [4].

En el estudio LUME-Meso se evaluó la adición de nintedanib, 200 mg dos veces al día, a la quimioterapia convencional con pemetrexed/cisplatino ($n = 44$), en comparación con placebo más pemetrexed/cisplatino ($n = 43$), en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable que no habían recibido quimioterapia previa. Los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron tratamiento de mantenimiento con nintedanib (grupo experimental) o placebo (grupo de control) hasta la progresión. La SSP se definió como criterio de valoración principal. Se trató de un estudio exploratorio, de modo que todos los estadísticos tenían una finalidad descriptiva.

Ventaja específica en el subtipo epitelioide

La adición de nintedanib a la quimioterapia produjo una mejoría clínicamente significativa de la SSP de 3,7 meses (9,4 frente a 5,7 meses; RRI, 0,56; $p = 0,017$; **Figura**) [5]. Casi todos los subgrupos

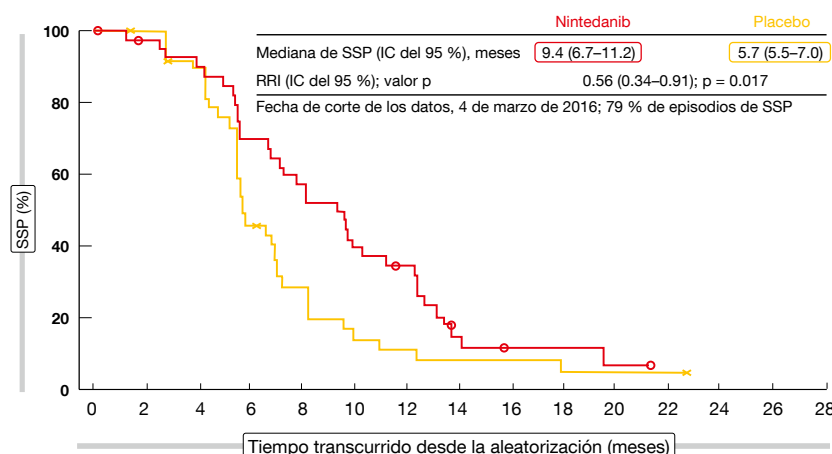


Figura: LUME-Meso: SSP con nintedanib o placebo además de quimioterapia convencional en pacientes con mesotelioma pleural maligno

obtuvieron mayores beneficios de la combinación. Los pacientes tratados con nintedanib también mostraron una mejoría de la tasa de respuesta (59% frente al 44%) y una tendencia a una prolongación de la SG (18,3 frente a 14,5 meses; RRI, 0,78), aunque los resultados aún no son definitivos. Los pacientes con histología epitelioide constituyen casi el 90% de la población del estudio. En este grupo, los resultados de SSP fueron equiparables a los de la población total, mientras que la SG mostró una mayor mejoría (18,3 frente a 15,2 meses; RRI, 0,68), aunque no se alcanzó significación estadística.

El perfil de seguridad fue coherente con el observado en los estudios de combinación previos, con aparición predominantemente de diarrea y citopenias. Se produjeron acontecimientos adversos de grado ≥ 3 con poca frecuencia. Los acontecimientos adversos notificados con frecuencia con los inhibidores del VEGF/VEGFR, como hipertensión arterial, hemorragia o tromboembolia, fueron raros y estuvieron equilibrados entre los dos grupos. La adición de nintedanib no redujo el número de ciclos de quimioterapia completados ni la intensidad de la dosis de la quimioterapia. A tenor de estos datos, se están reclutando pacientes en la parte de fase III del ensayo de confirmación LUME-Meso. Su diseño es idéntico al de la parte de fase II, pero con

reclutamiento exclusivamente de pacientes con histología epitelioide.

Factores angiogénicos y estudios de imagen con radiomarcadores

La combinación de nintedanib más docetaxel ha sido autorizada en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón después del fracaso de la quimioterapia, aunque no todos los pacientes se benefician de esta estrategia antiangiogénica. Así pues, la identificación de marcadores predictivos de la respuesta es vital. En un ensayo de fase II se evaluó la correlación entre las concentraciones plasmáticas de VEGF, FGF y PDGF y los criterios de valoración clínicos de TCE, SSP y SG en pacientes con CPNM tratados con nintedanib más docetaxel [6]. Se incluyeron 38 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón en estadio IIIB/IV que habían presentado progresión después de la quimioterapia de primera línea a base de platino. Este ensayo es el primero en el que se han utilizado factores angiogénicos como biomarcadores de la respuesta al tratamiento con nintedanib en pacientes con CPNM. El análisis deparó resultados prometedores, ya que las concentraciones de factores angiogénicos, especialmente FGF, se correlacionaron con una SG más prolongada. Además, la

aparición de hipertensión arterial de grado 1 se asoció a una mejoría de la SSP.

En la misma población de pacientes, Arrieta y cols. evaluaron el uso de PET/tomografía computarizada (TC) con el radiomarcador peptídico [⁶⁸Ga]-DOTA-E-[c(RGDfK)]₂ para medir la expresión de la integrina αvβ3 durante la angiogénesis en tejido tumoral [7]. La integrina αvβ3 constituye una diana molecular para la vigilancia no invasiva de células malignas de crecimiento rápido, así como para la evaluación de la respuesta al tratamiento. Los resultados demostraron que un mayor volumen tu-

moral basal se asoció a una SSP más prolongada. Una reducción de la variación porcentual (> 11,8%) del índice pulmón/bazo del valor normalizado de captación máximo se asoció a una mejoría de la SG. Según los investigadores, la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-E-[c(RGDfK)]₂ parece una herramienta más útil que la PET/TC con [¹⁸F]-FDG para evaluar la respuesta en pacientes con CPNM tratados con nintedanib. ■

BIBLIOGRAFÍA

1 Vogelzang NJ et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural

mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21(14): 2636-2644

2 Robinson BW & Lake RA, Advances in malignant mesothelioma. New Engl J Med 2005; 353(15): 1591-1603

3 Khushf PR et al., Src activates Abl to augment Robo1 expression in order to promote tumor cell migration. Oncotarget 2010; 1(3): 198-209

4 Laszlo V et al., Preclinical investigation of the therapeutic potential of nintedanib in malignant pleural mesothelioma. WCLC 2015, ORAL14.07

5 Grosso F et al., Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: phase II findings from the placebo-controlled LUME-Meso trial, WCLC 2016, OA22.02

6 Lee-Cervantes D et al., Soluble angiogenic factors as predictive biomarkers of response to docetaxel plus nintedanib as second-line therapy in NSCLC. WCLC 2016, P2.03b-083

7 Arrieta O et al., PET-CT with ⁶⁸Ga-RGD as biomarker of response to nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in NSCLC. WCLC 2016, P2.03b-088

Mejoras en la estadificación del cáncer de pulmón que pueden modificar la práctica clínica

La octava edición de la clasificación TNM ha entrado en vigor recientemente. En comparación con la séptima edición publicada en 2009 [1], se han hecho varias modificaciones importantes de la estadificación del cáncer de pulmón con el fin de mejorar la pronóstico y la investigación [2]. “La investigación tiene especial importancia en el contexto de tumores más pequeños que pueden tratarse con varias opciones terapéuticas”, afirmó Ramón Rami-Porta, MD, PhD, Departamento de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España [3]. La nueva edición está fundamentada en un gran número de pacientes, lo que respalda su solidez [4].

Diferenciación de tumores pequeños

Los cambios en relación con los descriptores T tienen en cuenta la diversidad de tumores pequeños en los pulmones, que pueden identificarse de forma sistemática en la práctica mediante técnicas modernas de tomografía computarizada. “Se ha dado nombre a tumores que no se habían definido hasta el año 2011”, resaltó el Dr. Rami-Porta. Por ejemplo, así sucede con el

TABLA 1
Categorías T según el tamaño del tumor

Descriptor	Categoría
≤ 1 cm	T1a
> 1-2 cm	T1b
> 2-3 cm	T1c
> 3-4 cm	T2a
> 4-5 cm	T2b
> 5-7 cm	T3
> 7 cm	T4
Bronquio < 2 cm	T2
Atelectasia total	T2
Diafragma	T4

adenocarcinoma *in situ* (Tis [AIS]) y el adenocarcinoma mínimamente invasivo (T1mi). En el pasado, el término ‘Tis’ hacía referencia exclusivamente al carcinoma epidermoide. “Es importante hacer una distinción en este caso, ya que un paciente puede tener ambos tumores”, explicó el Dr. Rami-Porta. El tumor sólido más pequeño, correspondiente a la nueva categoría T1a, tiene un diámetro máximo de 1 cm (Tabla 1).

El conocimiento de los tumores más pequeños se incrementará gracias a la nueva clasificación. Además, estos tumores pueden emplearse para estudiar nuevas opciones terapéuticas, como radioterapia estereotáctica, ablación por radiofrecuencia, microondas o sus combinaciones. La resección mínima también tiene interés en este contexto, al igual que el estudio de la biología tumoral en general. “Algunos tumores, como el adenocarcinoma *in situ*, no se resecan inmediatamente, sino que son objeto de observación, lo que permite evaluar factores tales como crecimiento y densidad.”

Modificaciones de N y M

A efectos de cuantificación de la afectación ganglionar, pueden utilizarse estaciones ganglionares, así como las regiones ganglionares definidas en la séptima edición. “Existen cinco posibilidades para cuantificar la afectación ganglionar basándose en estaciones”, señaló el Dr. Rami-Porta (Tabla 2). Estas corresponden a cuatro grupos pronósticos, ya que los pacientes con enfermedad N1b y N2a1 tienen el mismo pronóstico. El número de ganglios linfáticos, regiones ganglionares y estaciones ganglionares

afectados tiene importancia. Esto también es aplicable al cociente ganglionar, que se calcula como el cociente entre ganglios afectados y extirpados. “Todo ello solo puede evaluarse durante la estadificación anatomopatológica”, indicó el Dr. Rami-Porta.

En el campo de los descriptores M, la nueva clasificación indica que el número de lesiones M1 importa más que la localización. Se han modificado las metástasis extratorácicas, con separación entre una y varias metástasis extratorácicas en uno o varios órganos. “La subclasificación de las metástasis extratorácicas contribuirá a una definición homogénea de la enfermedad oligometastásica y la oligoprogresión, que actualmente se encuentran definidas muy laxamente”, apuntó el Dr. Rami-Porta.

Recomendaciones relativas a medición y tinción

Otra innovación guarda relación con la evaluación del tamaño del tumor en los tumores parcialmente sólidos. En lo que respecta a la evaluación mediante tomografía computarizada, únicamente tiene interés la parte sólida, ya que parece equivalente al componente invasivo. El anatomopatólogo determina la categoría T en función del tamaño del componente invasivo solamente, con independencia del tamaño del tumor en su totalidad, incluidas las partes que

TABLA 2

Quantificación de la afectación ganglionar según el número de estaciones ganglionares

N1 único	N1a
N1 múltiple	N1b
N2 único N2 sin enfermedad N1 concomitante (“metástasis discontinuas”)	N2a1
N2 único N2 con enfermedad N1 concomitante	N2a2
N2 múltiple N2	N2b

muestran un crecimiento lepidico. “Esta innovación modificará nuestra práctica clínica”, resaltó el Dr. Rami-Porta. “Estábamos acostumbrados a medir el tamaño de todo el tumor.”

Además, se recomienda utilizar tinciones elásticas para identificar la invasión de la pleura visceral, que se ha demostrado que es un factor pronóstico importante. El Dr. Rami-Porta señaló que la estadificación puede variar en función del grado de invasión pleural. “Cuando no está suficientemente claro con las tinciones de hematoxilina y eosina, es importante utilizar tinciones elásticas.” Cuando existe un cáncer de pulmón con varias lesiones primarias, se asigna una estadificación TNM a cada tumor. En caso de varios adenocarcinomas con opacidad en vidrio esmerilado o características lepidicas, se utiliza la categoría T más alta y se indica el número de tumores entre paréntesis.

“Las innovaciones recogidas en la octava edición de la estadificación TNM del cáncer de pulmón incrementarán nuestra capacidad de perfeccionar el pronóstico, mejorarán la estratificación de los tumores en futuros ensayos, desencadenarán futuras investigaciones y facilitarán una clasificación homogénea de los tumores, así como la recopilación de datos prospectivos”, concluyó el Dr. Rami-Porta. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sobin LH et al., TNM classification of malignant tumours, 7th Edition. November 2009, Wiley-Blackwell, ISBN: 978-1-4443-3241-4
- 2 Goldstraw P et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51
- 3 Rami-Porta R, Lung cancer staging – changing the clinical practice, WCLC 2016, PL03.02
- 4 Rami-Porta R et al., The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2014; 9: 1618-1624

La inhibición de mutaciones iniciadoras en *HER2* puede conferir beneficios

En el CPNM se ha identificado una amplificación o hiperexpresión de *HER2* (*ErbB2*) y aparecen mutaciones somáticas en *HER2* en el 2% a 4% de los pacientes [1, 2]. La respuesta a la quimioterapia es escasa en el contexto del CPNM avanzado con mutación en *HER2* [3]. De manera análoga, parece que los inhibidores pan-HER en monoterapia solo deparan beneficios limitados, con respuestas infrecuentes y de corta duración [4, 5].

Neratinib más temsirolimús

La inhibición de dos vías representa una estrategia terapéutica potencial en este contexto. El neratinib, un ITC inhibidor de *HER2*/*EGFR*, y el temsirolimús, un inhibidor de *mTOR*, tienen efectos sinérgicos, según datos preclínicos [4] y un estudio de fase I [5]. Por consiguiente, en un ensayo de fase II, internacional y aleatorizado se investigó el uso de neratinib, 240 mg una vez al día,

con y sin temsirolimús, 8 mg/semana, en 60 pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutación en *HER2* [6]. Cada grupo fue evaluado de manera independiente, ya que el neratinib en monoterapia no se había estudiado específicamente en el cáncer de pulmón con anterioridad.

Esta inhibición de ambas vías, *HER2* y *PI3K*, indujo cierta actividad, que fue superior al bloqueo exclusivo de la vía de *HER2*. El tratamiento con neratinib

más temsirolimús deparó una mediana de SSP de 4,0 meses (frente a 2,9 meses con neratinib en monoterapia) y una mediana de SG de 15,1 meses (frente a 10,0 meses). El 14% de los pacientes logró respuestas con la combinación (frente al 0%). En este caso, un paciente obtuvo una remisión completa (2%) y cinco mostraron una remisión parcial (12%). La toxicidad más frecuente consistió en diarrea, que fue controlable con la profilaxis con loperamida por adelantado.

Según el análisis de la distribución de las mutaciones somáticas en *HER2* y la mejor respuesta al tratamiento, no se produjeron respuestas específicas de mutaciones; se observaron respuestas ocasionales en distintas variantes de *HER2*. Dado que algunos pacientes mostraron respuestas prolongadas superiores a un año, se encuentra en curso la búsqueda de biomarcadores predictivos.

Resultados prometedores con el pirotinib

El nuevo ITC oral pirotinib actúa sobre la unión del ATP a *HER2* y *EGFR* de forma irreversible. En la WCLC se presentaron resultados preliminares prometedores de un ensayo de fase II, abierto y con un solo grupo [7]. En este

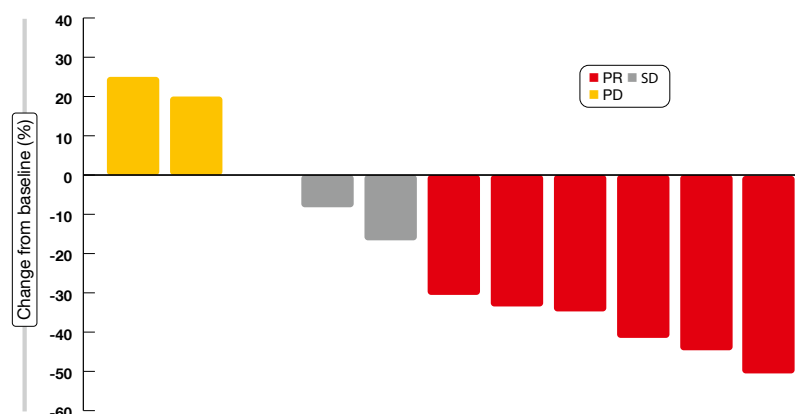


Figura: Respuestas al pirotinib en 11 pacientes con CPNM avanzado con *HER2* positivo

estudio se evaluó el uso de pirotinib, 400 mg una vez al día, en 11 pacientes con CPNM avanzado con *HER2* positivo tras recibir una o más pautas de quimioterapia.

Se observaron respuestas parciales en seis pacientes (54,5%) y tres (27,3%) presentaron una estabilización de la enfermedad (**Figura**). La mediana de SSP fue de 6,2 meses, mientras que no se había alcanzado la de SG al realizar el análisis, momento en el que cinco pacientes seguían en tratamiento. Diarrea, cansancio y exantema fueron los acontecimientos adversos más frecuentes, si bien todos ellos fueron de grado 1 o 2. Se

llevará a cabo un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y a gran escala para validar estos resultados.

Además, en un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y con un solo grupo se está evaluando actualmente el uso de afatinib, un bloqueante de la familia ErbB, en pacientes con CPNM avanzado con mutación en *HER2*, en monoterapia y en combinación con paclitaxel tras el fracaso de la quimioterapia a base de platino [8]. El afatinib ha mostrado actividad preclínica en modelos de cáncer de pulmón con *HER2* mutado y también actividad clínica en pacientes con CPNM con *HER2* mutado [2, 9]. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240-2247
- 2 Mazières J et al., Lung cancer that harbors an *HER2* mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31(16): 1997-2003
- 3 Garrido-Castro AC & Felip E. *HER2* driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2(2): 122-127
- 4 Perera SA et al., *HER2*YVMA drives rapid development of adenocarcinoma lung tumors in

- mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. *PNAS* 2009; 106(2): 474-479
- 5 Gandhi L et al., Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2014; 32(2): 68-75
 - 6 Gandi L et al., Neratinib ± temsirolimus in *HER2*-mutant lung cancers: an international, randomized phase II study. WCLC 2016, MA04.02
 - 7 Ren S et al., Preliminary results of a phase II study about the efficacy and safety of pyrotinib

- in patients with *HER2*-mutant advanced NSCLC. WCLC 2016, MA04.03
- 8 Zhou C et al., Afatinib in patients with advanced *HER2* mutation-positive NSCLC previously treated with chemotherapy. WCLC 2016, P2.06-013
 - 9 De Grève J et al., Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of *HER2*/neu. *Lung Cancer* 2012; 76: 123-127



memo – call for papers

- Peer-reviewed: original reports, reviews, case reports, consense updates, congress reports
- Editorial Board: 71 experts from 19 nations
- Official Journal of the Austrian Society of Haematology and Oncology (OeGHO) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)
- Since 2008, published 4 times a year

Submit your
research now!

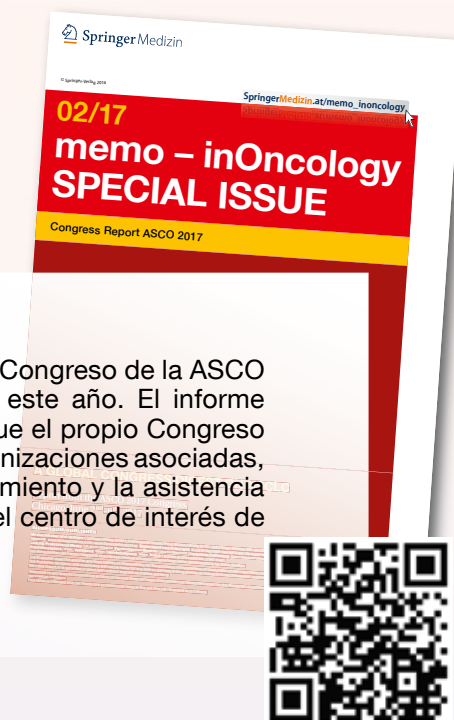
www.springer.com/12254

Submit online! www.editorialmanager.com/memo/



Próximo número especial

En este número especial se ofrecerá una sinopsis del Congreso de la ASCO de 2017 que se celebrará en Chicago en junio de este año. El informe promete contribuir con ponencias estimulantes, ya que el propio Congreso de la ASCO recurre a las aportaciones de diversas organizaciones asociadas, que representan un enfoque multidisciplinar del tratamiento y la asistencia del cáncer. De nuevo, el cáncer de pulmón ocupará el centro de interés de este número especial.



ASCO 2017

Congreso anual

CHICAGO, 2–6 DE JUNIO DE 2017

Memo inOncology
A Congress Resource for Specialists in Oncology and Haematology

HOME | About us | Archiv

Suche:

www.springermedizin.at/memo_inoncology

A global congress digest on lung cancer
Report from the WCLC 2016 Congress,
Vienna, 4–7 December 2016

01/17
memo – inOncology
SPECIAL ISSUE
Congress Report WCLC 2016

- Preface
- Immunotherapy: updates on clinical trials and other insights
- Expanding treatment options in NSCLC patients with rare mutations: ALK, ROS1, MET, BRAF
- Interview: Lung cancer care in Latin America: evolution of modern therapies and challenges to overcome the existing gaps
- Exploring established and novel EGFR-directed agents
- Interview: "The importance of first-line and second-line targeted agents is obvious"
- Mutational analysis: on the road to refined standards
- New approaches are raising hope for SCLC patients

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

