

Guías de tratamiento médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el ISSSTE (segunda parte)

Aura A Erazo Valle Solís,¹ Carlos Alberto Hernández Hernández,² Fernando Aldaco Sarvide,³ Edwin Franco González⁴ y el Grupo de trabajo en cáncer de pulmón de células no pequeñas del ISSSTE⁵

ABORDAJE TERAPÉUTICO EN ETAPA III-IV, PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

1. En la práctica clínica, ¿cuáles son los factores indispensables para decidir el tratamiento de primera línea?

Las razones para identificar los factores que ayuden a decidir el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas son múltiples, ya que este conocimiento permite decidir de una forma más racional quiénes y cómo

deben ser tratados. Los factores moleculares son importantes para la toma de decisiones en cáncer de pulmón; sin embargo, no deben dejarse de lado factores pronóstico clínicos ampliamente reconocidos y validados que ayuden en este proceso. Entre estos factores pronóstico se encuentran: estado funcional-*performance status*, comorbilidades, edad, histología y factores moleculares.

Estado funcional-*performance status* (PS-ECOG): es uno de los principales factores pronóstico para decidir administrar un tratamiento. Se sabe que en los pacientes con ECOG > 2 tratados con quimioterapia no hay beneficio en la supervivencia cuando se comparan con los sujetos con ECOG < 2, por lo que en la práctica clínica los primeros no deben ser tratados.

Comorbilidades: los estudios de toxicidad relacionada con comorbilidades no han arrojado resultados consistentes, en parte debido al pequeño tamaño de las muestras y a las diferencias en el perfil farmacológico de toxicidad y la intensidad de la quimioterapia. Se ha demostrado asociación con neutropenia e infecciones. Desde el punto de vista clínico, parece razonable que la estrecha valoración con antibióticos profilácticos pueda reducir el riesgo de complicaciones, y deberá considerarse dar el beneficio del tratamiento a los pacientes. Lo anterior porque la supervivencia no se ve afectada por padecimientos concomitantes, y parece que estos pacientes fallecen por cáncer antes de que los comórbidos empeoren lo suficiente para influir en la supervivencia. La recomendación es ofrecer tratamiento pese a que los pacientes tengan otros padecimientos; sólo requerirán una vigilancia más estrecha y una valoración del tratamiento de acuerdo con el perfil de toxicidad y la comorbilidad que sufran.

¹ Subdirección de enseñanza, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

² Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca.

³ Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

⁴ Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional, Mérida.

⁵ Héctor Ruiz Calzada, María Isabel Enríquez Aceves, Mónica Edith Serna Camacho, Horacio Astudillo de la Vega, Ma. Teresa Gorraéz de la Mora, Leticia Oliveros Herrera, Alicia Acosta Espinoza, Alejandro Juárez Ramiro, Juan Carlos Cruz López, Andrés Mares Contreras, María del Consuelo Díaz Romero, Homero Fuentes de la Peña, Fernando Delgadillo Madrueño, Julio César Velasco Rodríguez, Claudia Cano Blanco, José Manuel González Avilés.

Correspondencia: Dra. Aura Erazo Valle-Solís. Subdirectora de Enseñanza, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, CP 13100, México, DF. Correo electrónico: aerazo@issste.gob.mx

Recibido: marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Erazo-Valle Solís AA, Hernández-Hernández CA, Aldaco-Sarvide F, Franco-González E y col. Guías de tratamiento médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el ISSSTE (segunda parte). Rev Esp Méd Quir 2013;18:241-247.

Edad: la bibliografía respalda que la edad cronológica no es un factor para determinar el tratamiento; será necesaria una cuidadosa evaluación de las comorbilidades para elegir la mejor estrategia. La quimioterapia es tan eficaz en pacientes de edad avanzada como en personas más jóvenes.

Histología y factores moleculares: estos factores están íntimamente ligados, y deberán considerarse en forma conjunta para la toma de decisiones respecto a la determinación de factores moleculares asociados con los subtipos histológicos, ya que se tiene evidencia de que la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y ALK ligadas a adenocarcinoma, y en histología epidermoide la expresión de EGFR y ALK, son menores de 1%. Otros factores moleculares están en validación, y su uso en la práctica clínica aún no es claro. Hoy día, es un gran reto en la práctica tratar de optimizar estas pruebas moleculares, por lo que la histología sigue teniendo un gran valor pronóstico en la toma de decisiones respecto al tratamiento.¹⁻³

2. ¿La edad *per se*, es un factor para elegir tratamiento?

La media de edad al momento del diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas es de 69 años. En los ensayos clínicos, un punto de referencia utilizado para definir a los pacientes de edad avanzada son los 70 años. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos, los pacientes que tienen más de 65 años de edad se consideran adultos mayores. A pesar de los beneficios demostrados por dobletes de quimioterapia en la supervivencia, en la práctica clínica los más ancianos no reciben quimioterapia, independientemente de factores como edad, comorbilidades y estado general; sin embargo, la edad por sí misma no debe ser una limitante del tratamiento. En un metanálisis de 10 estudios se comparó la estrategia monofármaco *vs* doblete en adultos mayores, y se concluyó que los resultados en eficacia favorecen los dobletes; no obstante, las toxicidades hematológicas fueron menos pronunciadas en el grupo de monoterapia. Se han encontrado resultados similares en pacientes de edad avanzada con ECOG 0-1 y sujetos de menor edad. Hay que destacar que en los pacientes de edad avanzada (más de 70 años) con ECOG 0-1, la quimioterapia con

dobletes basados en platino incrementa la supervivencia sin afectar la calidad de vida, y los que experimentan toxicidad pueden recibir beneficio en la supervivencia con reducción de la dosis de quimioterapia en contraposición a la interrupción del tratamiento. Deberán considerarse los perfiles de toxicidad.⁴

3. ¿A qué grupo de pacientes debe ofrecerse tratamiento de primera línea? En su práctica clínica, ¿considera que algún grupo de pacientes debe ser tratado con monoterapia? ¿En qué subgrupo? ¿Qué fármacos consideraría?

La primera línea de tratamiento debe ofrecerse a todo paciente con cáncer pulmonar de células no pequeñas, incluso si la enfermedad no es sintomática, ya que está demostrado que aunque la supervivencia es la misma, hay mejoría en la calidad de vida de los pacientes a los que se administró quimioterapia, a pesar de no experimentar síntomas. La recomendación es ofrecer tratamiento de primera línea a todos los sujetos con diagnóstico corroborado de cáncer pulmonar de células no pequeñas y que, según su estado funcional (ECOG) y enfermedades concomitantes, puedan tolerar el tratamiento. Se reitera que, de acuerdo con la evidencia y las recomendaciones de guías internacionales, hay que considerar la administración de dobletes basados en platino en los pacientes con ECOG 0-1, porque inducen mayor tasa de respuesta e incremento de la supervivencia global; sin embargo, en sujetos con contraindicaciones para las sales platinadas, es razonable ofrecer dobletes sin platino. Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación a favor o en contra de la combinación en personas con ECOG 2. La terapia combinada *vs* monoterapia incrementa las tasas de respuesta y mejoría en la supervivencia libre de progresión que no tiene efecto en la supervivencia global, a expensas de mayor toxicidad, por lo que deberá tomarse en cuenta no sólo la eficacia del tratamiento, sino también su perfil de toxicidad. Una opción para los pacientes con ECOG 3 es la monoterapia; en los casos en los que haya mutación positiva en el factor de crecimiento epidérmico puede ofrecerse tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, aunque el beneficio, de acuerdo con los resultados, ha sido marginal.^{1,5}

4. ¿Qué características deben tener los pacientes aptos para recibir carboplatino?

La recomendación es la administración de dobletes basados en platino, de acuerdo con los resultados de dos metanálisis: el de D'Addario y colaboradores mostró un incremento de 62% en las probabilidades de respuesta (IC 95% [OR] 1.46 a 1.8; $p < 0.0001$), así como un aumento de 5% en la tasa de supervivencia a un año (OR 1.21, IC 95% 1.09-1.35; $p = 0.0003$) con regímenes a base de platino. El metanálisis de Pujol y su grupo reveló un beneficio en la supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia basada en platino de 3% al año, con reducción del riesgo de muerte en el primer año de 0.88 (IC 95% 0.78-0.99; $p = 0.044$). Los regímenes basados en platino se vincularon más frecuentemente con náusea, vómito y toxicidad renal y hematológica, aunque sin un incremento en la neutropenia febril o tasa de mortalidad por toxicidad. La recomendación es que en pacientes en quienes no exista contraindicación para el cisplatino éste debe preferirse sobre el carboplatino; sin embargo, en los pacientes con comorbilidades que contraindican el cisplatino, los esquemas basados en carboplatino pueden ser una buena opción. En un metanálisis de Hotta y su grupo, se demostró una tasa de respuesta mayor para el grupo de cisplatino que para el de carboplatino, aunque sin diferencia en la supervivencia; no obstante, al realizarse el subanálisis se observó que los sujetos tratados con dobletes de tercera generación con carboplatino tuvieron menor supervivencia que los tratados con cisplatino (HR 1.106, IC 95% 1.005-1.218; $p = 0.039$). El metanálisis de Ardizzoni y colaboradores reveló un aumento significativo de respuesta en los individuos que recibieron cisplatino, y en el subanálisis se encontró una interacción entre la histología y la administración de fármacos de tercera generación en pacientes con histología escamosa cuando son tratados con regímenes basados en cisplatino, por lo que debe considerarse la administración de carboplatino en individuos con ECOG 2, insuficiencia renal o comorbilidades que no permitan la administración de cisplatino.^{1,5}

5. ¿Cuántos ciclos de tratamiento deberán darse en primera línea?

En diversos estudios se ha analizado la duración de la primera línea y se ha encontrado que no hay beneficio

en continuar el tratamiento, que la aplicación de una primera línea durante cuatro ciclos ofrece una supervivencia equivalente a la de los pacientes tratados por más ciclos y que reduce el riesgo de toxicidades acumuladas que pueden repercutir negativamente en la calidad de vida. Con base en la información existente y sustentado con las guías de la ASCO de 2003, se recomienda que la quimioterapia de primera línea se aplique de cuatro a seis ciclos; en la actualización de 2009, la recomendación es de cuatro ciclos.^{1,5-7}

6. En los pacientes con receptor del factor de crecimiento epidérmico negativo (*wild type*), ¿cuáles son los fármacos que se consideran para el tratamiento de primera línea?

En estudios previos con IPASS se ha demostrado que los pacientes con receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *wild type*) o no mutado no deben ser tratados con inhibidores de tirosina cinasa, ya que tienen menos tasas de respuesta, de supervivencia libre de progresión y un efecto negativo en la supervivencia global. En este grupo de sujetos, la mejor estrategia de tratamiento es la quimioterapia, tomando en cuenta factores pronósticos y predictivos como ECOG, pérdida de peso, edad, histología y enfermedades concomitantes. Deberán considerarse los dobletes basados en platino con un fármaco de tercera generación (en caso de no haber contraindicación para administrar sales de platino) carboplatino-paclitaxel, cisplatino-docetaxel, cisplatino-vinorelbina, cisplatino-gemcitabina, cisplatino-pemetrexed. Regímenes como cisplatino-pemetrexed han inducido un aumento de la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa (adenocarcinoma). Otro régimen que ha demostrado mejoría en este subgrupo, sin contraindicaciones para su prescripción (histología epidermoide, cirugía mayor reciente, hipertensión arterial no controlada y hemoptisis), es paclitaxel-carboplatino-bevacizumab. También se considera cisplatino-vinorelbina-cetuximab que, de acuerdo con el estudio FLEX, mostró mayores tasas de respuesta (36 vs 29%) y mejoría en la tasa de supervivencia global (11.3 vs 10.1 meses). La supervivencia libre de progresión fue igual en ambos brazos (4.8 meses). Los pacientes con exantema después del primer ciclo tuvieron mayor supervivencia (10.4 vs 8.9 meses, HR 0.76).

Análisis posteriores no demostraron que K-ras o EGFR fueran factores predictivos de respuesta; no obstante, los individuos a los que se les realizaron copias de EGFR por hibridación por fluorescencia *in situ* mostraron TTP de 57.1 vs 45.8% ($p = 0.084$). Estos datos necesitan ser validados en estudios prospectivos.^{1,5}

7. Para los pacientes aptos para recibir tratamiento, ¿existe un doblete que se considere estándar?

La evidencia apoya la combinación de dos fármacos; se prefieren esquemas basados en platino acompañados de fármacos de tercera generación, incluidas combinaciones como: cisplatino-docetaxel, carboplatino-paclitaxel, vinorelbina-cisplatino, gemcitabina-cisplatino. Se han realizado ensayos clínicos con el objetivo de determinar cuál es el mejor régimen de tratamiento (Schiller, Scagliotti, Nevao), y no se encontraron diferencias en la supervivencia global ni en el periodo libre de enfermedad, sólo en la toxicidad, de tal manera que la recomendación era individualizar el tratamiento de acuerdo con las características y comorbilidades de cada paciente y la toxicidad de cada esquema. Ensayos clínicos posteriores, como el estudio publicado en 2008 por Scagliotti y su grupo no demostraron inferioridad en la tasa de supervivencia global con el esquema de cisplatino y pemetrexed (HR 0.94, IC 95% 0.84 a 1.05) ante cisplatino y gemcitabina. Más aún, un análisis de subgrupos mostró beneficio en la supervivencia global con pemetrexed en pacientes con histología no escamosa (HR 0.84, IC 95% 0.71-0.99; $p = 0.03$). Por lo anterior, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con histología no escamosa, la combinación de cisplatino-pemetrexed demostró mejoría en la supervivencia global, con un adecuado perfil de toxicidad.^{1,5}

8. ¿Qué opciones considera en los pacientes con histología de adenocarcinoma?

Como parte del creciente esfuerzo por individualizar las terapias, hoy en día debe considerarse que la histología es crítica para la elección apropiada del tratamiento, y que esto influye de manera directa en la supervivencia de los pacientes. La histología sigue siendo uno de los factores pronósticos y predictivos más importantes. Inicialmente no había podido demostrarse una asociación pronóstica entre la histología y las diversas opciones de

tratamiento; es decir, durante muchos años no hubo un agente terapéutico que pudiera esclarecer esta asociación, pero ensayos clínicos con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) revelaron un mayor beneficio en la supervivencia de pacientes con histología adenocarcinoma. Además, con el bevacizumab se ha observado una ventaja en la supervivencia de pacientes con histología adenocarcinoma; los sujetos con histología epidermoide tienen mayor riesgo de complicaciones, por lo que no deben recibir este fármaco. En los pacientes con histología adenocarcinoma hay una fuerte asociación en la expresión de factores moleculares como mutación de EGFR y ALK, de tal manera que hoy en día se recomienda no realizar la prueba EGFR en personas con histología epidermoide, ya que la posibilidad de esta mutación en ellos es menor de 1%. Dos estudios, el ECOG 4599 y el AVAIL, muestran que bevacizumab otorga mayor beneficio en los pacientes con histología de adenocarcinoma en términos de supervivencia global (mediana de 12.3 vs 10.3 meses, HR 0.79, IC 95% 0.67-0.92) en el caso del estudio ECOG 4599 y periodo libre de progresión para el estudio AVAIL (HR 0.75, IC 95% 0.64-0.87; $p = 0.0003$), y que se excluyen del tratamiento con bevacizumab los pacientes con histología epidermoide. Otro de los fármacos que ha demostrado consistentemente la asociación entre histología y respuesta a tratamiento es pemetrexed. El primer estudio en el que se apreció esa asociación fue un ensayo fase III en el que se compararon pemetrexed y docetaxel como segunda línea de tratamiento en el cáncer pulmonar de células no pequeñas; los dos tuvieron la misma eficacia en la supervivencia para ambos grupos de tratamiento, aunque el pemetrexed tuvo mejor perfil de toxicidad. Un subanálisis posterior mostró que los pacientes con histología adenocarcinoma tratados con pemetrexed tenían mayor supervivencia que los de histología epidermoide (9.3 meses en los sujetos con histología adenocarcinoma y 6.2 meses para los de histología epidermoide). Este estudio se tomó como racional, pues se asignaron al azar 1,725 pacientes a dos brazos de tratamiento: cisplatino-gemzar y cisplatino-pemetrexed; fue de no inferioridad, en el que la supervivencia global se calculó en 10.3 en ambos grupos (HR 0.94, IC 95% 0.84-1.05). Al realizarse un subanálisis por histología se demostró una ventaja estadísticamente significativa para el grupo de pacientes

de histología no escamosa, con supervivencia global de 12.6 meses, lo que rompió la barrera de supervivencia que se tenía con otros tratamientos. Otros ensayos clínicos, como el JMEN y el PARAMOUNT, corroboran un beneficio mayor del pemetrexed en la supervivencia de sujetos con histología adenocarcinoma. De acuerdo con estos estudios, puede considerarse que en los pacientes con histología adenocarcinoma la combinación de cisplatino-pemetrexed aumenta la supervivencia global.

9. ¿Qué opciones considera en los pacientes con histología escamosa (epidermoide)?

Respecto a la histología epidermoide y con base en el estudio de no inferioridad de Scagliotti, en el que se asignaron al azar 1,725 pacientes a dos brazos de tratamiento: cisplatino-gemzar y cisplatino-pemetrexed, se encontró una supervivencia global de 10.3 en ambos grupos (HR 0.94, IC 95% 0.84-1.05); sin embargo, al realizarse un subanálisis por histología, se apreció una ventaja estadísticamente significativa para el grupo de pacientes de histología escamosa que fueron tratados con gemcitabina, pues la supervivencia global fue de 10.8 vs 9.4 meses (HR 1.23; IC 95%, 1.00-1.51; $p > 0.05$). Se corroboró que los pacientes con histología epidermoide tratados con cisplatino-gemzar tuvieron mayor beneficio, aunque puede considerarse cualquiera de los dobletes de tercera generación, excepto pemetrexed y bevacizumab, que están contraindicados en este grupo.

10. ¿En qué subgrupo de pacientes consideraría agregar terapia blanco?

En los últimos años, el arsenal terapéutico contra el cáncer pulmonar de células no pequeñas se ha expandido con la inclusión de terapias dirigidas contra blancos moleculares. En la actualidad, se dispone de medicamentos aprobados en combinación con quimioterapia, como bevacizumab y cetuximab y otros fármacos aún en estudio. Una de las terapias blanco que se han estudiado en este tipo de cáncer es el bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular) en segunda y primera línea de tratamiento; en el estudio ECOG 4599 se asignaron al azar 878 pacientes a recibir paclitaxel-carboplatino o paclitaxel-carboplatino-bevacizumab, sin entrecruzamiento de los brazos de tratamiento. En el estudio AVAIL, 693 pacientes con

cáncer pulmonar de células no pequeñas con histología no epidermoide recibieron al azar gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-cisplatino-bevacizumab a dos diferentes dosis: 7.5 y 15 mg/kg. Los resultados mostraron beneficio en la supervivencia libre de progresión (HR 0.75, IC 95% 0.64-0.87; $p = 0.0003$), aunque sin diferencia en la supervivencia global. El bevacizumab se dio hasta la progresión, y los resultados demostraron beneficio en la supervivencia global (mediana de 12.3 vs 10.3 meses, HR 0.79, IC 95% 0.67-0.92). Los subanálisis posteriores revelaron que los pacientes con hipertensión arterial grado 3 que recibieron bevacizumab experimentaron mayor beneficio en la supervivencia global. El metanálisis que analizó estos estudios determinó beneficio en las tasas de respuesta, en la supervivencia libre de progresión y un beneficio incierto en la supervivencia global. Con base en estos estudios, se recomienda bevacizumab como primera línea de tratamiento en combinación con paclitaxel-carboplatino, y está contraindicado en pacientes con histología epidermoide.

Otra combinación que está en investigación es bevacizumab con pemetrexed. En el estudio AVAPERL se asignaron al azar 414 pacientes a recibir una primera línea con la combinación cisplatino-pemetrexed-bevacizumab y mantenimiento con bevacizumab-pemetrexed o bevacizumab. Se reportó una supervivencia libre de progresión de 10.2 meses para el brazo de bevacizumab-pemetrexed y de 6.6 meses para pemetrexed [HR 0.50 (0.37-0.69); $p < 0.001$], aún no se ha reportado la supervivencia global. El efecto del cetuximab en la primera línea de tratamiento contra cáncer pulmonar de células no pequeñas se analizó con el estudio FLEX, en el que se asignaron al azar 1,125 pacientes a recibir cisplatino-vinorelbina más cetuximab y cisplatino-vinorelbina. Se incluyeron sujetos con histología epidermoide y no epidermoide. Los resultados indicaron mejoría en la supervivencia global (mediana de 11.3 vs 10.1 meses; HR 0.871, IC 95% 0.762-0.996; $p = 0.044$), a favor del grupo de cetuximab; sin embargo, no hubo efectos en la supervivencia libre de progresión (HR 0.943, IC 95% 0.82-1.07; $p = 0.39$), lo que quizá se deba al número de pacientes censurados en el grupo que sólo recibió quimioterapia. En un análisis se correlacionaron los desenlaces con la toxicidad cutánea temprana, y se encontró una diferencia pronunciada en la mediana de

supervivencia para los 290 pacientes con acné grados 1 a 3 (15 vs 8.8 meses entre quienes no tuvieron ninguna manifestación cutánea; HR 0.63; $p < 0.001$). Esta diferencia también fue significativa para la supervivencia libre de progresión (5.4 vs 4.3 meses). Otro análisis del papel de cetuximab en primera línea fue BMS-099, que incluyó 2,018 pacientes (1,003 pacientes tratados con quimioterapia más cetuximab y 1,015 tratados sólo con quimioterapia) y encontró un beneficio significativo en la supervivencia global (HR 0.878, IC 95% 0.795-0.969; $p = 0.010$), la supervivencia libre de progresión (HR 0.899, IC 95% 0.814-0.993; $p = 0.036$) y las tasas de respuesta (OR 1.463, IC 95% 1.201-1.783; $p < 0.001$), a favor de las combinaciones con cetuximab, sin evidenciar heterogeneidad y con un análisis de sensibilidad que confirmó los hallazgos. Además, el desarrollo de la biología molecular tumoral ha estimulado la búsqueda de nuevos biomarcadores centrados en la evolución genómica de la enfermedad con el objetivo de predecir los resultados, facilitando la correcta selección de los pacientes, lo que no ocurrió con ninguna de las pruebas realizadas en los estudios de cetuximab (mutaciones del K-ras, amplificación y expresión del receptor del factor de crecimiento), quizá por la escasa disponibilidad de tejido tumoral (<30%).

11. En los pacientes con receptor del factor de crecimiento epidérmico positivo, ¿cuáles son los fármacos que se consideran para tratamiento de primera línea?

La identificación de pacientes con mayor probabilidad de respuesta a los inhibidores de la tirosina cinasa inicialmente estaba basada en características clínicas, como: pacientes no fumadores, sexo femenino, histología adenocarcinoma y origen asiático; sin embargo, ensayos clínicos posteriores demostraron que hoy día no basta con reconocer estos factores clínicos, sino que debe conocerse la biología de la enfermedad y determinar los marcadores biológicos que predicen la respuesta a fármacos, como los inhibidores de la tirosina cinasa. Algunos ensayos clínicos permitieron demostrar que las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son los factores más importantes para establecer la respuesta a dichos inhibidores. En el estudio IPASS se analizó la expresión de EGFR como predictor de respuesta; se compararon paclitaxel-

carboplatino y gefitinib, y se encontró un beneficio en supervivencia libre de progresión (RH 0.48, IC 95% 0.36-0.64; $p < 0.001$) en pacientes con adenocarcinoma y mutaciones en el gen de EGFR. Los sujetos con mutación en EGFR tuvieron mayores tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión (71 vs 47%, y 10 vs 6 meses, respectivamente). Además, los sujetos sin mutación de EGFR tuvieron tasas de respuesta de sólo 1.1%, y menor supervivencia libre de progresión en comparación con los que recibieron quimioterapia, por lo que es nocivo prescribir inhibidores de la tirosina cinasa en ausencia de mutación de EGFR. Otros estudios de fase III que compararon gefitinib con quimioterapia demostraron resultados similares al estudio anterior. Otro inhibidor de la tirosina cinasa es el erlotinib, que se ha analizado ampliamente en segunda línea en estudios como el BR 21, donde mostró mejoría en la mediana de supervivencia de 6.7 vs 4.7 meses (HR 0.70; $p < 0.001$). Este estudio dio origen a la aprobación del erlotinib en segunda y tercera línea de tratamiento, y aunque para ello no se consideró la mutación de EGFR, en estos casos se obtiene mayor beneficio. Posteriormente se analizó el erlotinib en primera línea comparándolo con la quimioterapia (gemcitabina-platino o docetaxel-platino); se asignaron al azar 173 pacientes con mutación positiva de EGFR. El punto final de análisis fue la supervivencia libre de progresión, que resultó de 9.4 meses (IC 95% 7.9-12.3) en el grupo de erlotinib y de 5.2 meses (4.4-5.8) en el grupo de quimioterapia. Los resultados reportaron supervivencia libre de progresión de 9.7 meses (IC 95% 8.4-12.3) para los pacientes tratados con erlotinib en comparación con 5.2 meses (IC 95% 4.5-5.8) para los tratados con quimioterapia (HR 0.37, IC 95% 0.25-0.54; $p < 0.0001$). La supervivencia global no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento; la mediana de supervivencia fue de 19.3 meses (IC 95% 14.7-26.8) en el grupo de erlotinib, en comparación con 19.5 meses (16.1-no evaluable) en el de quimioterapia estándar (HR 1.04, IC 95% 0.65-1.68; $p = 0.87$). Con base en este estudio se aprobó el erlotinib como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con mutación positiva de EGFR. Afatinib es un bloqueador irreversible de la familia de los ErbB, que se ha analizado en una primera línea de tratamiento, mostrando a través del estudio LUX Lung

Cancer 3 (que comparó cisplatino-pemetrexed vs afatinib en pacientes con mutación positiva de EGFR) una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (mediana de 11.1 vs 6.9 meses) [HR 0.58 (0.43-0.78); $p = 0.0004$]; todavía no se ha reportado la supervivencia. Hoy día es indispensable determinar si existe mutación de EGFR antes de administrar inhibidores de la tirosina cinasa. En los pacientes que no la tengan deberá evitarse su prescripción.

12. En los pacientes con ALK positivo, ¿cuáles son los fármacos que se consideran para tratamiento de primera línea?

La expresión de la proteína de fusión EML4-ALK se encuentra en 2 a 7% de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, y es más frecuente en los que nunca han fumado y tienen histología de adenocarcinoma, en particular con células en anillo de sello. El crizotinib es un competidor selectivo de ATP que inhibe la proteína de fusión ELM4-ALK y MET cinasa. La indicación de crizotinib se sustenta en datos provenientes de dos estudios fase II. El PROFILE 1005 incluyó 136 pacientes y la mediana de duración del tratamiento fue de 22 semanas. La tasa de respuesta objetiva fue de 57% en pacientes con hibridación por fluorescencia *in situ* positiva para ALK, y la mediana de duración de la respuesta fue de 41.9 semanas. En el estudio 1001 participaron 119 pacientes. Las respuestas objetivas fueron 61%. La mediana de duración de la respuesta fue de 48.1 semanas. En la actualidad, se

desarrollan estudios de fase III en primera línea en los que se compara el crizotinib con dobletes basados en platino. De existir la posibilidad, se recomienda determinar la proteína de fusión ELM4-ALK por técnica de hibridación por fluorescencia *in situ*.

REFERENCIAS

1. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R & Panel members 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. Ann Oncol 2011;22:1507-1519. Doi:10.1093/annonc/mdr150
2. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group Experience. J Clin Oncol 1991;9:1618-1626.
3. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. J Clin Oncol 1995;13:1221-1230.
4. Fisher S, Al-Fayea TM, Winget M, Gao H. Uptake and tolerance of chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer and impact on survival. J Cancer Epidemiol 2012;2012.
5. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2011;29:3825-3831.
6. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine and cisplatin. J Clin Oncol 2001;19:1336-1343.
7. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy vs continuous therapy followed by second-line therapy in advanced IIIB/IV non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:1335-1343.