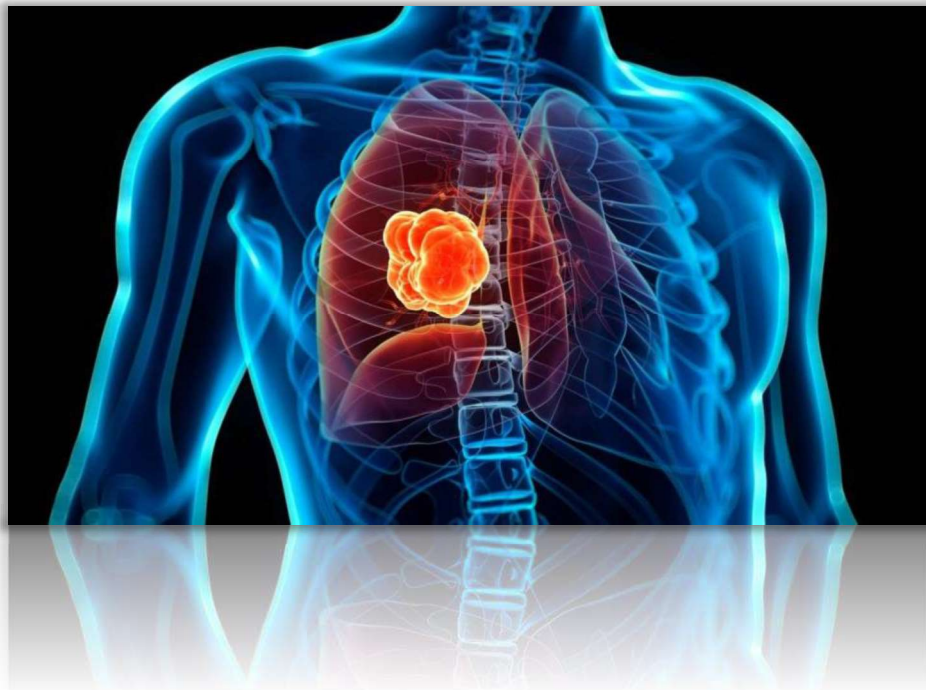




TERAPIA DEL CÁNCER DE PULMÓN

NO MICROCÍTICO



Aura Aragón Sánchez

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



TERAPIA DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Trabajo fin de grado
Revisión bibliográfica
Grado en Farmacia
Universidad de Sevilla

Alumno: Aura Aragón Sánchez
Tutor: José Manuel Calderón Montaña
Departamento de Farmacología y Farmacoterapia
Sevilla, junio de 2019
Vº Bº Tutor:

Fotografía de portada tomada de (El Confidencial, 2017).

RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico es uno de los cánceres con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Su elevada mortalidad se debe a que, en el momento del diagnóstico, casi el 60% de los pacientes presentan cáncer metastásico, es decir, el cáncer se encuentra diseminado por el organismo. Los tratamientos actuales no son lo suficientemente eficaces para erradicar a todas las células cancerosas, hecho que queda reflejado en que menos del 5% de los pacientes con metástasis sobreviven más de 5 años desde el diagnóstico. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica del tratamiento actual para el cáncer de pulmón no microcítico, centrándose especialmente en la terapia farmacológica. Otro objetivo de este trabajo es realizar una revisión de nuevos tratamientos del cáncer de pulmón en ensayos clínicos de fase III en los últimos 10 años. Con estos objetivos, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en fuentes como páginas webs de instituciones de salud e investigación oncológicas, y diferentes bases de datos, como Pubmed o Clinicaltrials.gov. En la actualidad, existen diversas terapias para el tratamiento de este tipo de cáncer, cuya utilización dependerá del estadio de la enfermedad. En las fases más tempranas, la terapia más adecuada es la cirugía, mientras que en etapas más avanzadas se utilizan la radioterapia y la terapia farmacológica, destacando el uso de compuestos de platino. En etapas metastásicas, la terapia utilizada es la terapia dirigida e inmunoterapia. Los pacientes con un cáncer metastásico pueden recibir, además, determinados cuidados paliativos. Se están investigando nuevos tratamientos para curar el cáncer de pulmón no microcítico, enfocados sobre todo en terapia dirigida y en inmunoterapia, tanto en monoterapia como en combinación con otras terapias tradicionales como platinos, gemcitabina o pemetrexed.

Palabras clave: cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), platino, terapia dirigida, inmunoterapia.

ABREVIATURAS

- **AEMPS**: agencia española de medicamentos y productos sanitarios
- **ALK**: quinasa del linfoma anaplásico
- **ALT**: alanina-aminotransferasa
- **ASCO**: sociedad americana de oncología médica
- **AST**: aspartato-aminotransferasa
- **CPNM**: cáncer de pulmón no microcítico
- **CTAV**: cirugía torácica asistida por vídeo
- **EGFR**: receptor del factor de crecimiento
- **EMA**: European Medicines Agency
- **EML4**: proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo
- **EPI**: enfermedad pulmonar intersticial
- **ESMO**: Sociedad Europea de Oncología Médica
- **FDA**: Food and Drug Administration
- **GI**: gastrointestinal
- **Gy**: gray, unidad de radiación
- **HER**: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano
- **HTA**: hipertensión arterial
- **IGF-1R**: factor insulínico de crecimiento
- **IMRT**: *intensity modulated radiation therapy* (radioterapia de intensidad modulada)
- **MAPK**: proteínas quinasas activadas por mitógenos
- **MEK**: proteína quinasa activada por mitógenos
- **PD-1**: proteína receptor 1 de muerte celular programada
- **PD-L1**: ligando 1 de muerte programada
- **PD-L2**: ligando 2 de muerte programada
- **PDT**: terapia fotodinámica
- **PET**: tomografía por emisión de positrones
- **QT**: quimioterapia
- **RAM**: reacción adversa medicamentosa
- **RHE**: radioterapia de haces externos
- **RNM**: resonancia nuclear magnética
- **RT**: radioterapia
- **SEOM**: Sociedad Española de Oncología Médica
- **TAC**: tomografía axial computarizada
- **TK**: tirosina quinasa
- **TKI**: inhibidor de tirosina quinasa
- **VEGF**: factor de crecimiento del endotelio vascular
- **VEGFR**: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	4
1.1.- Generalidades del cáncer.....	4
1.2. Fisiopatología del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).....	5
1.3.- Diagnóstico del CPNM.....	7
2.- OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	9
3.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1.- Tratamiento no farmacológico.....	10
4.1.1.- Cirugía.....	10
4.1.2.- Ablación por radiofrecuencia.....	11
4.1.3.- Radioterapia.....	11
4.2.- Tratamiento farmacológico.....	13
4.2.1.- Quimioterapia clásica o citotóxica.....	13
4.2.2.- Medicamentos de terapia dirigida.....	17
4.2.3.- Inmunoterapia: inhibidores de “puntos de control”.....	22
4.3.- Tratamiento según el estadio del CPNM.....	24
4.4.- Fármacos en ensayos clínicos.....	28
4.4.1.- Nuevos fármacos de terapia dirigida.....	28
4.4.2.- Nuevos inmunoterápicos inhibidores de “puntos de control”.....	32
4.4.3.- Otras moléculas en estudio.....	34
5.- CONCLUSIONES.....	36
6.- BIBLIOGRAFÍA.....	37

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Generalidades del cáncer

El cáncer es un término que engloba un conjunto de enfermedades que aparecen cuando se produce una ruptura en el equilibrio propio del ciclo celular y del metabolismo, lo que origina una proliferación excesiva y descontrolada de las células (National Cancer Institute, 2015a; Puente and De Velasco, 2017). Cuando las células cancerosas del tumor primario (tumor que se encuentra en el lugar original de desarrollo) se desprenden del tejido donde se ha originado el cáncer, estas viajan a través del sistema circulatorio o linfático, ocurriendo así lo que se conoce como metástasis. Este cáncer, en la gran mayoría de los casos, es el causante del fallecimiento del paciente, ya que cuando el tumor se encuentra en un estadio tan avanzado, los tratamientos existentes no son capaces de erradicar a todas las células cancerosas (National Cancer Institute, 2015a). Se estima que el cáncer es la causa de muerte de casi 10 millones de personas al año a nivel mundial (World Health Organization, 2019). En la **figura 1** se recoge el número de casos nuevos diagnosticados (**figura 1A**) y de muertes (**figura 1B**) a nivel mundial durante el año 2018. El cáncer de pulmón es el cáncer con mayor incidencia y número de muertes a nivel mundial. En España, el cáncer de pulmón es el tercero más diagnosticado (**figura 1C**), pero al igual que a nivel mundial, es la primera causa de muerte por cáncer (**figura 1D**).

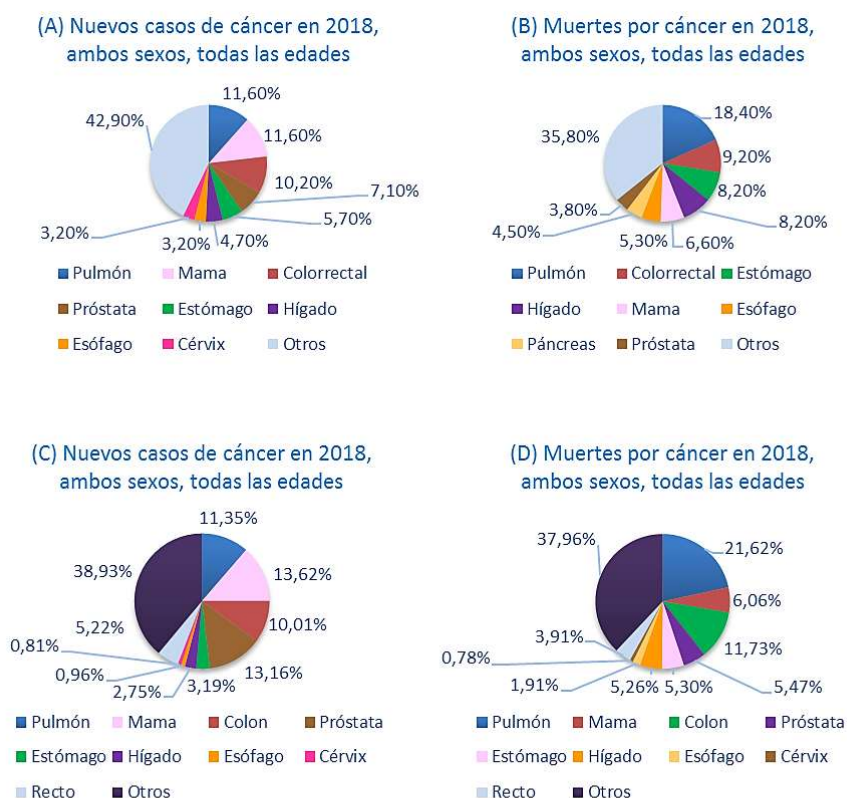


Figura 1. Porcentajes de nuevos casos (A) y de muertes (B) de cáncer a nivel mundial en 2018. Porcentajes de nuevos casos (C) y de muertes (D) de cáncer en España en 2018. Figura adaptada de (World Health Organization, 2019).

1.2.- Fisiopatología del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Los pulmones son dos órganos situados a la altura del tórax (figura 2), a ambos lados del mediastino, protegidos por la caja torácica los cuales se ocupan del intercambio gaseoso en el organismo (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018; European Lung Foundation, 2016). Cada pulmón está formado por el estroma, que es el tejido conectivo que recubre el órgano; el parénquima, que es parte formada por las vías respiratorias intrapulmonares encargadas del transporte, filtración, humectación y calentamiento del aire; y por la región respiratoria, que es la encargada del intercambio gaseoso. La pleura es una membrana de tipo conectivo, formada por dos capas, que recubre la cavidad pulmonar. La capa externa o pleura parietal recubre el interior de la caja torácica y los músculos presentes, mientras que la capa interna o pleura visceral está en contacto con los pulmones. Entre ambas capas se encuentra una pequeña cantidad de líquido lubricante conocido como líquido pleural (Trigo, 2011).

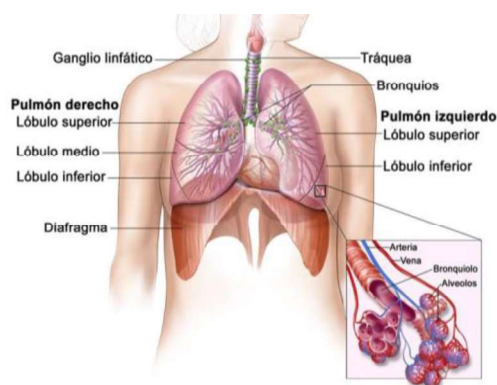


Figura 2. Anatomía del aparato respiratorio. Figura tomada de (National Cancer Institute, 2015b).

El cáncer de pulmón es un cáncer con afectación de las células de la tráquea, bronquios y/o alveolos (European Lung Foundation, 2016; National Cancer Institute, 2015b). De forma general, el cáncer de pulmón puede ser de dos tipos (American Cancer Society, 2016a):

- **Cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas.** En este tipo de cáncer ocurre una proliferación de células pequeñas que presentan, observadas al microscopio, una serie de características específicas tales como un citoplasma escaso, con bordes poco definidos, una cromatina granular fina en configuración de *sal y pimienta*, nucléolos ausentes o imperceptibles, un moldeado nuclear frecuente y un recuento mitótico elevado (National Cancer Institute, 2019a). Ocurre en un 10-15% de pacientes con cáncer de pulmón (American Cancer Society, 2016a).
- **Cáncer de pulmón no microcítico o células no pequeñas (CPNM).** Ocurre aproximadamente en el 80-85% de los pacientes que presentan cáncer de pulmón (American Cancer Society, 2016a; Majem et al., 2018). Este tipo de cáncer es el objetivo de esta revisión. Son cánceres que se desarrollan en las células epiteliales del pulmón y, dependiendo de donde se origine, será de un subtipo u otro (American Cancer Society,

2016a; National Cancer Institute, 2015b). Dentro del CPNM podemos encontrar la siguiente clasificación:

- **Carcinoma de células escamosas o epidermoide.** Ocupa el 25% de los cánceres de pulmón. Aparece en las aproximaciones de un bronquio principal, es decir, en una zona central, con afectación en las células escamosas, que son aquellas células planas y delgadas que forman parte del tejido que reviste el interior del aparato respiratorio.
- **Carcinoma de células grandes.** Abarca el 10% de los cánceres de pulmón. En este tipo de cáncer se afectan las células grandes poligonales, que poseen un núcleo grande vesicular con un nucléolo muy prominente. Se observan redondeadas al microscopio y suelen aparecer en el tejido pulmonar periférico.
- **Adenocarcinoma.** Es el tipo de cáncer de pulmón no microcítico más común, ocupando un 40% de los casos. En él, la afectación se produce en células binucleadas, formadoras de glándulas o nódulos pulmonares productores de moco, que se sitúan en el tejido pulmonar periférico.

Existen factores de riesgo que pueden provocar un aumento en la probabilidad de desarrollar un cáncer. Normalmente, se requiere un tiempo prolongado, desde la exposición al agente carcinógeno hasta la aparición clínica del cáncer, para que sucedan todas las etapas de una carcinogénesis (Puente and De Velasco, 2017). Actualmente, no solo se sabe que existen sustancias carcinógenas capaces de favorecer la aparición de mutaciones y, por tanto, de cáncer, sino que se sabe que existen compuestos no mutagénicos que pueden favorecer la aparición de cáncer por inducir de forma desmesurada la proliferación celular (López-Lázaro, 2018). En el CPNM, el factor de riesgo principal es el tabaco, siendo la primera causa, ya que se le relaciona con un 80% de los casos existentes. El riesgo de sufrir un cáncer de pulmón en fumadores es casi 20 veces mayor que en no fumadores y, además, el riesgo en fumadores será mayor cuanto más fume y cuanto más tiempo lleve fumando (National Cancer Institute, 2015c). Otros factores de riesgo de CPNM son la exposición a sustancias carcinógenas pulmonares como el asbesto, arsénico, berilio, y otros metales, las radiaciones de alta frecuencia, etc. (National Cancer Institute, 2015c). Estos factores, y otras causas no conocidas todavía, pueden provocar los cambios en las células madres del tejido pulmonar que generarán el cáncer (López-Lázaro, 2018).

Se debe de producir una serie de alteraciones tanto a nivel celular como en el microambiente celular para que se produzca el cáncer. En el CPNM, pueden verse alteradas proteínas como **EGFR**, que es el receptor del factor de crecimiento epidérmico, que interviene en procesos de proliferación, expresión de genes, supervivencia celular y apoptosis (Griffin and Ramirez, 2017). Otra proteína que puede verse alterada es **HER-2**, receptor 2 del factor de

crecimiento epidérmico humano, que interviene en cascadas de señalización importantes para el desarrollo y crecimiento celular. Un nuevo marcador que se ha detectado en el CPNM en los últimos años es el **PD-L1**, ligando 1 de muerte programada, el cual se expresa en la superficie de las células cancerosas e interacciona con la proteína PD-1, proteína 1 de muerte celular programada, que expresan células inmunitarias, como los linfocitos T CD8, inactivando a estos últimos, con lo que las células cancerosas evaden al sistema inmune. En el CPNM se pueden detectar otras muchas más alteraciones, como por ejemplo mutaciones/alteraciones de los genes encargados de la proliferación celular como **ALK, ROS1, MET y RET, BRAF** etc. (Griffin and Ramirez, 2017; Testa et al., 2018).

1.3.- Diagnóstico del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Generalmente, en el CPNM, cuando un paciente presenta una serie de síntomas y/o signos que hacen al paciente buscar ayuda de los médicos, el cáncer se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad, ya que, en los estadios iniciales, suele cursar de forma asintomática (American Cancer Society, 2016b; European Lung Foundation, 2016). En este tipo de cáncer, los principales síntomas y signos que pueden presentar los pacientes son disfagia, ronquera, tos crónica, estridor, disnea, dolor torácico, acropaquia, derrame pleural, colapso pulmonar, entre otros (European Lung Foundation, 2016; National Cancer Institute, 2015b). Cuando aparecen estos síntomas y signos, es necesario averiguar cuál es la causa o causas de estos. Se realiza una anamnesis, una exploración física, pruebas analíticas, pruebas de radiografía, etc., hasta dar con un diagnóstico concluyente (National Cancer Institute, 2015b). En el CPNM se utilizan pruebas como radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC), broncoscopia, ecografía endobronquial, entre otras (European Lung Foundation, 2016). Como se puede observar en la **figura 3**, una broncoscopia, por ejemplo, consiste en introducir un broncoscopio, un tubo delgado con luz y una cámara, a través de la boca hasta llegar a los pulmones, con el objetivo de detectar alguna anomalía y, en caso de ser así, tomar una muestra del tejido anormal para analizar (National Cancer Institute, 2015b).

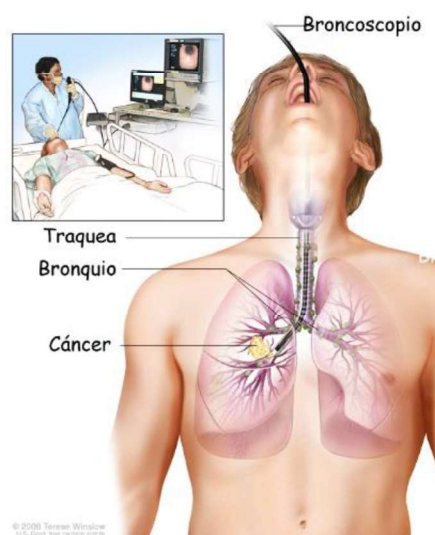


Figura 3. Técnica de broncoscopia. Figura adaptada de (Winslow, 2006).

A la hora de confirmar un cáncer es imprescindible hacer una confirmación histológica. Para ello, se toma una muestra de la masa tumoral a través de una biopsia o de una punción-aspiración y se analiza al microscopio (Puente and De Velasco, 2017). Si se trata de un tejido canceroso, es importante determinar en qué estadio se encuentra para administrar el tratamiento

más adecuado. La estadificación del cáncer analiza la extensión, es decir, el tamaño, y si se ha extendido y cuánto. El estudio sobre la localización y distribución del tumor se realiza mediante pruebas de imagen (TAC), con o sin tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética, o cirugía (American Cancer Society, 2016b; European Lung Foundation, 2016; National Cancer Institute, 2015b). Hay diversos sistemas de estadificación como, por ejemplo, el sistema TNM (*tumour, node, metastasis*), del *American Joint Committee on Cancer* (National Cancer Institute, 2015b), el cual permite obtener información acerca de la ubicación de la masa tumoral, del tipo de célula cancerosa existente, del tamaño, de la posible diseminación a ganglios u otras zonas adyacentes, del grado de masa tumoral en función del aspecto celular, de la probabilidad de crecimiento y diseminación por el organismo (European Lung Foundation, 2016). Una clasificación simple del estadio del cáncer sería la siguiente:

- **Tumor *in situ*:** células anormales que se encuentran solamente en el tejido original, sin invadir el tejido normal cercano. Conocido como estadio 0 o fase carcinoma *in situ*.
- **Tumor localizado:** el cáncer se encuentra en una zona concreta del pulmón y no hay diseminación. Se divide en estadio I y II. En el estadio I el tumor se encuentra localizado únicamente en el pulmón, mientras que en el estadio II se ha diseminado a algunos ganglios linfáticos próximos al tumor primario.
- **Tumor regional:** el cáncer se ha diseminado a zonas adyacentes como ganglios linfáticos más alejados (como los ganglios del centro del tórax) o tejidos/órganos cercanos a los pulmones (como el corazón, vasos sanguíneos, etc.). A esta etapa se le denomina estadio III o fase invasiva.
- **Tumor distante:** hay metástasis, es decir, las células cancerosas han migrado a través de la sangre y/o la linfa a diferentes órganos originando tumores secundarios. Se le conoce como estadio IV o fase de diseminación.

La fase o estadio en la que se encuentra el cáncer es fundamental, tanto para el tratamiento más adecuado como para el pronóstico. Como se puede observar en la **figura 4A**, los pacientes que presentan un cáncer en un estadio temprano o localizado (estadio I-II) presentan una mayor probabilidad de supervivencia. En esta etapa más del 50% de pacientes sobreviven más de 5 años, en cambio, aquellos pacientes que presentan un cáncer metastásico (estadio IV) presentan una probabilidad de supervivencia no superior al 5%. El principal problema en este tipo de cáncer es que el diagnóstico de la enfermedad se hace, en la mayoría de los casos, cuando el cáncer se

encuentra en un estadio muy avanzado, metastásico, como se puede observar en la [figura 4B](#) (Siegel et al., 2019).

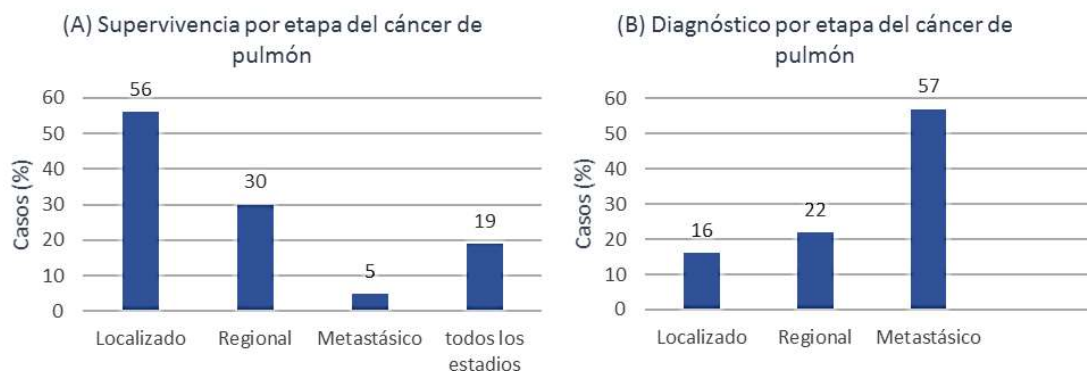


Figura 4. Porcentaje de supervivencia (A) y diagnóstico (B) en el cáncer de pulmón y bronquios según el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico. Los estadios del cáncer mostrados en las gráficas son: localizado (estadios I-II), regional (estadio III) y distante (estadio IV). Figura adaptada de (Siegel et al., 2019).

2.- OBJETIVO DE LA REVISIÓN

El CPNM es uno de los cánceres con mayor porcentaje de incidencia y de muerte a nivel mundial. La causa de su mortalidad se debe a la falta de tratamientos suficientemente eficaces para erradicar a todas las células cancerosas cuando éstas se encuentran diseminadas por el organismo. En esta etapa, conocida como metástasis, se encuentran la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la terapia actual utilizada en el CPNM y de los posibles nuevos fármacos que se encuentran en ensayos clínicos de fase III en los últimos 10 años.

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha recopilado información de sitios webs oficiales dedicados a la investigación del cáncer, como el Instituto Nacional del Cancer (National Cancer Institute), la Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer, la Fundación Europea del Pulmón (European lung Foundation), o la Organización Mundial de la Salud (OMS). También se han utilizado revisiones bibliográficas obtenidas tras una búsqueda realizada en bases de datos como PubMed, utilizando para ello palabras clave como “non-small cell lung cancer”, “lung cancer”. En la pestaña de “articles types” se ha señalado el filtro de búsqueda “review”. En cuanto al tratamiento y fármacos utilizados en las terapias actuales en el CPNM, la información se ha recolectado de bases de datos como Pubmed, de la ficha técnica de cada medicamento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (“CIMA”), de la Agencia Europea del Medicamento y de libros de textos “Principios de Farmacología” de

David E. Golan y “Farmacología” de Rang y Dale. Para obtener información de los nuevos fármacos en estudio, se han buscado datos en la base de datos Clinicaltrials.gov, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América. Los filtros utilizados fueron “non small cell lung cancer”, “Phase 3” y “Phase 4”, obteniendo un total de 685 ensayos clínicos. De todos ellos, se escogieron aquellos ensayos donde se estudian fármacos nuevos o fármacos autorizados con indicaciones diferentes al CPNM. De aquellos ensayos que indicaban tener datos publicados se hizo posteriormente una búsqueda en otras bases de datos como Pubmed, ya nombrada anteriormente.

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La terapia del CPNM depende de determinados factores como la localización del tumor, el estadio que presente, el estado de salud del paciente, entre otros (Majem et al., 2018; National Cancer Institute, 2019a). Se puede clasificar en:

- | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| ✓ Tratamiento no farmacológico | ✓ Tratamiento farmacológico |
| ○ Cirugía | ○ Quimioterapia |
| ○ Ablación por radiofrecuencia | ○ Medicamentos de terapia dirigida |
| ○ Radioterapia | ○ Inmunoterapia |

4.1.- Tratamiento no farmacológico

4.1.1.- Cirugía

Es la terapia que más se adecúa a un CPNM en estado temprano (estadio I y II), ya que ofrece una alta probabilidad de curación (Majem et al., 2018). Normalmente, no sólo se realiza una cirugía, sino que ésta se acompaña de otros tipos de terapia (American Cancer Society, 2016b). Previo a la cirugía, es importante realizar diversas pruebas que valoren la función cardíaca y la función pulmonar de reserva del tejido sano del paciente, así como estudiar el tamaño de la masa tumoral y la localización de la misma (Majem et al., 2018), para comprobar si el paciente es apto para la intervención y para qué tipo de cirugía (American Cancer Society, 2016b; Society for Medical Oncology European, 2017). Durante la intervención quirúrgica, es importante vigilar la posible aparición de hemorragias, coágulos, o infecciones. Durante la cirugía pueden extirparse aquellos ganglios linfáticos que puedan estar afectados por células cancerosas mediante técnicas como la toracotomía (American Cancer Society, 2016b). Los tipos de intervenciones más frecuentes son:

- **Neumonectomía:** intervención quirúrgica en la cual se lleva a cabo la extirpación total del pulmón afectado. (Figura 5A).

- **Lobectomía:** consiste en la extirpación total del lóbulo afectado. (Figura 5B).
- **Segmentectomía o resección en cuña:** cirugía en la cual sólo se extirpa una parte del lóbulo afectado por la masa tumoral. Generalmente, se realiza en aquellos pacientes que no son aptos para sufrir una extirpación total debido a una funcionalidad pulmonar de reserva disminuida. (Figura 5C).
- **Resección en manga:** cirugía de aquellas vías respiratorias afectadas por la masa tumoral. La técnica consiste en la extirpación del tejido afectado de la vía respiratoria y la posterior unión de los extremos que quedan libres. (Figura 5D).

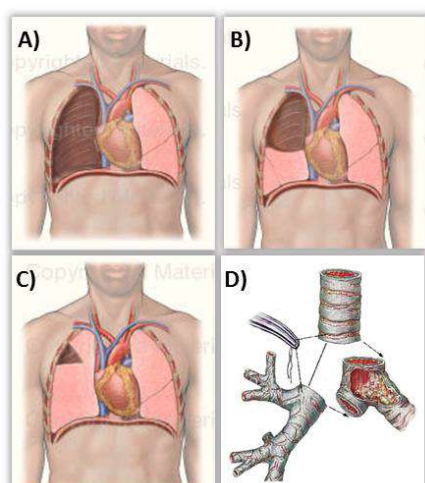


Figura 5. Imágenes representativas de los tipos de cirugía: neumonectomía (A), lobectomía (B), segmentectomía (C) y resección en manga (D). Imágenes adaptadas de (Alvarado, 2018; Nucleus Medical Media, 2008).

4.1.2.- Ablación por radiofrecuencia

Esta terapia consiste en la utilización de ondas de radio de alta energía que van a calentar las células tumorales y destruirlas. Para la técnica, se inserta una sonda delgada con ayuda de una tomografía computarizada a través de la piel hasta llegar a la masa tumoral. Generalmente, se realiza en aquellos pacientes que presentan masas tumorales pequeñas situadas en las zonas externas de los pulmones. Es posible que esta terapia pueda producir colapso parcial del pulmón o sangrado (American Cancer Society, 2016b).

4.1.3.- Radioterapia

La radioterapia (RT) consiste en emitir radiaciones ionizantes capaces de dañar el material genético de las células cancerosas y, como consecuencia, producir la muerte celular (American Cancer Society, 2016b; Society for Medical Oncology European, 2017). De forma general, en este tipo de cáncer, la radiación se emite a una dosis de 1,8-2 Gy/día administrados 5 días a la semana durante un período de 5-7 semanas (American Cancer Society, 2016b; National Cancer Institute, 2015b). Dependiendo del estadio del cáncer, este tratamiento puede administrarse solo o junto a otras terapias, farmacológicas o no farmacológicas, tal y como muestra la [tabla 1](#), adaptada de (American Cancer Society, 2016b). Los efectos adversos de la RT

dependerán del tejido afectado, siendo los más comunes: cansancio, náuseas, vómitos, alteraciones cutáneas y falta de apetito, entre otras (American Cancer Society, 2016b).

Tabla 1. Tipos de radioterapia según su introducción en el esquema terapéutico

Tipo	Indicación
Terapia adyuvante	Tras una cirugía, para destruir aquellas masas tumorales que no hayan sido extraídas mediante la intervención quirúrgica.
Terapia neoadyuvante	Previo a una cirugía, para reducir el tamaño del tumor a extirpar.
Tratamiento de 1ª línea	Cirugía contraindicada, imposibilitada o rechazo de ella por el paciente.
Tratamiento paliativo	Síntomas: dolor, sangrado, tos, disfagia, entre otros.

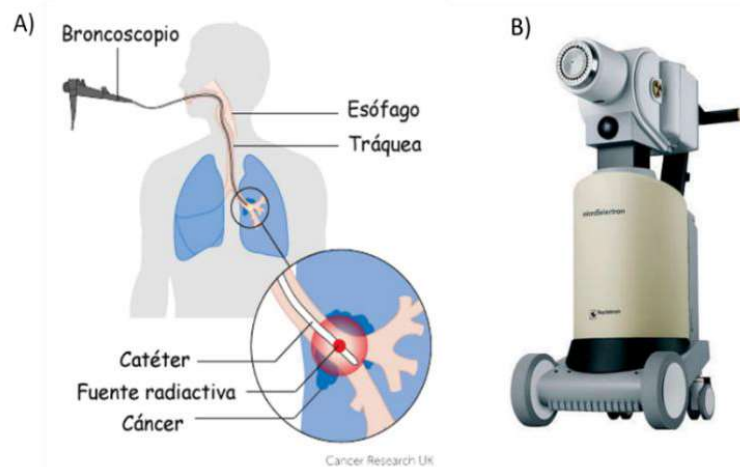
Dentro de los tipos de RT se encuentran la radioterapia externa o de haz externo (RHE) y radioterapia de haces internos (braquiterapia). La RHE es el tipo de radioterapia que se sigue con más asiduidad. En ella se dirige la radiación de alta energía (rayos X o electrones de alta energía) desde fuera hacia la zona tumoral, intentando evitar irradiar la zona circundante de tejido sano. Los haces son generados por un acelerador lineal como muestra la **figura 6**. Primero se tiene que realizar una simulación, es decir, un estudio del tumor que permita averiguar los ángulos idóneos con los que incidir la radiación, la dosis necesaria de RT y la localización de la masa tumoral con la mayor exactitud posible. Dentro de RHE destaca la radioterapia conformacional tridimensional, que consiste en la utilización de una imagen de TAC para adecuar el haz de radiación al tamaño, forma y localización del tumor. De esta forma, se facilita la emisión de la radiación preestablecida hacia la zona tumoral desde varias direcciones evitando, en la medida de lo posible, daños en tejidos sanos. Dentro de este grupo, destaca la radioterapia de intensidad modulada (*intensity modulated radiation therapy* o IMRT). La IMRT consiste en una terapia tridimensional donde una máquina gira alrededor del paciente a la vez que va emitiendo la radiación, previamente configurada por imágenes de TAC, dirigida hacia la masa tumoral desde varios ángulos, intentando afectar lo menos posible a los tejidos sanos. Se utiliza en pacientes que presentan una masa cancerosa próxima a alguna estructura corporal vital (American Cancer Society, 2016b).



Figura 6. Imagen representativa de un acelerador lineal. Figura tomada de (National Cancer Institute, 2018).

La braquiterapia es un tipo de radioterapia interna en la que se colocan unas cápsulas contenedoras de una pequeña fuente de radiación o material radiactivo en el organismo, sobre el tumor o cerca de él, a través de un catéter o con ayuda de un aplicador mediante cirugía o técnicas como la broncoscopia (figura 7A). La fuente de radiación está en contacto con el paciente por minutos, por días o por meses, dependiendo del tipo de fuente de radiación, del tipo de cáncer, de su ubicación y otras consideraciones (National Cancer Institute, 2019b). Una vez finalizado el tratamiento, se retira la fuente de radiación junto con el catéter o aplicador utilizado y se almacena en la unidad de almacenamiento de material radiactivo (figura 7B) (Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2014). En el CPNM, la braquiterapia se utiliza para aliviar algunos síntomas provocados por la masa tumoral cuando esta se sitúa en las vías respiratorias, ya que esta técnica reduce el tamaño del tumor (American Cancer Society, 2016b).

Figura 7. Esquema de la técnica braquiterapia mediante una broncoscopia (A) y proyector de fuente de radiación para braquiterapia (B). Figuras adaptada y tomada de (Cancer Research UK, 2017; Medical Expo, 2019), respectivamente.



4.2.- Tratamiento farmacológico

Esta terapia consiste en la utilización de fármacos para la eliminación de las células cancerosas. Se puede dividir en tres grandes grupos: la quimioterapia clásica, que consiste en el uso de fármacos que afectan por diferentes mecanismos a la división celular induciendo la muerte celular; la terapia dirigida, que consiste en el uso de fármacos cuya diana farmacológica es específica y suele ser característica del tipo de cáncer tratado; y, por último, la inmunoterapia, la cual consiste en el uso de fármacos que modulan el sistema inmune para facilitar a este último su acción sobre el cáncer (American Cancer Society, 2016b).

4.2.1.- Quimioterapia clásica o citotóxica

La quimioterapia (QT) se basa en la administración, vía enteral o parenteral, de determinados fármacos que actúan sobre células de división rápida, como las células cancerosas. Debido a que la diana terapéutica es inespecífica del tipo de célula, los posibles efectos secundarios de estos fármacos se deben a la afectación de células normales de rápida división, dando lugar a efectos como mielosupresión (marcada neutropenia sobre todo en paclitaxel,

docetaxel y vinorelbina), trastornos neurológicos (marcado en paclitaxel), alteraciones gastrointestinales (GI), trastornos cutáneos (erupciones cutáneas, alopecia), astenia, anorexia, etc. (AEMPS, 2019). Al igual que ocurría con la RT, la QT puede administrarse sola o en combinación con el resto de las terapias tal y como muestra la [tabla 2](#), adaptada de (American Cancer Society, 2016b). En la mayoría de los casos, se administran dos medicamentos de forma conjunta, donde uno de ellos suele ser un derivado de platino (American Cancer Society, 2016b; Society for Medical Oncology European, 2017). Si no se utiliza ningún derivado de éste, se utilizan combinaciones como gemcitabina con vinorelbina o gemcitabina con paclitaxel.

Tabla 2. Tipos de quimioterapia según su introducción en el esquema terapéutico

Tipo	Indicación
Terapia adyuvante	Tras una cirugía, para destruir aquellas masas tumorales que no hayan sido extraídas mediante la intervención quirúrgica.
Terapia neoadyuvante	Previo a una cirugía, para reducir el tamaño del tumor a extirpar.
Tratamiento de 1ª línea	Cánceres en estadios avanzados o cirugía contraindicada.
Tratamiento paliativo	Cirugía contraindicada por posible afectación de estructuras vitales.

A continuación, se explica brevemente cada uno de los grupos de fármacos utilizados en el tratamiento del CPNM:

- Fármacos modificadores de la estructura de ADN: Compuestos derivados del platino (cisplatino y carboplatino).** La introducción de cisplatino en el decenio de 1970, tras descubrir sus propiedades antineoplásicas, permitió tratar tumores que anteriormente eran incurables (Golan et al., 2017). Estos compuestos son sustancias inorgánicas derivadas del platino que forman enlaces intra e intercatenarios en el ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina, inhibiendo procesos celulares como replicación y transcripción, pudiendo desencadenar la muerte celular (Golan et al., 2017; Rang et al., 2016). Son medicamentos incompatibles con el aluminio por lo que es conveniente evitar utensilios que lo contengan. Se utilizan en el CPNM en monoterapia o combinados con otros fármacos, como docetaxel, paclitaxel, etopósido, gemcitabina, pembrolizumab, entre otros. Cisplatino es ototóxico, muy nefrotóxico y produce vómitos muy severos, que se tratan con antagonista 5HT3 e hidratación (AEMPS, 2019). Carboplatino, un análogo de cisplatino, ha sustituido a este en muchas terapias debido a su menor nefrotoxicidad, a pesar de presentar una mayor mielosupresión. Ambos fármacos presentan efectos neurotóxicos (Golan et al., 2017). Dentro de las combinaciones destaca la combinación de cisplatino y docetaxel o paclitaxel por

aumento del riesgo de efectos neurotóxicos, que se manifiestan inicialmente con parestesias y pérdida de sensibilidad (Pérez et al., 2006).

- **Inhibidores de microtúbulos: inhibidores de la despolimerización de microtúbulos (taxanos como paclitaxel y docetaxel) e inhibidores de la polimerización de microtúbulos (alcaloides de la vinca como vinorelbina y vincristina).** Estos fármacos, conocidos también como antimitóticos, actúan impidiendo la mitosis celular, por lo que las células en división no pueden finalizar la mitosis y, por tanto, se produce la muerte celular. Dentro de este grupo, en el tratamiento del CPNM, se utilizan los taxanos y los alcaloides de la vinca (y derivados). Los taxanos actúan uniéndose a la tubulina polimerizada inhibiendo la despolimerización de los microtúbulos, favoreciendo la formación de otros afuncionales que interfieren en el correcto proceso de mitosis celular. Los taxanos se utilizan junto con derivados de platino como 1ª línea para tratar el CPNM en estado avanzado en pacientes no aptos para cirugía y/o RT. Docetaxel también se emplea en monoterapia como 2ª línea tras el fracaso de una QT previa. Paclitaxel puede producir reacciones adversas (RAM) como neurotoxicidad, infecciones del tracto respiratorio superior, y reacciones de hipersensibilidad (AEMPS, 2019). Estas RAM han conseguido disminuirse mediante nuevas formas farmacéuticas, como su unión a la albumina sérica humana, formando nanopartículas que favorecen el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales (nab-paclitaxel, Abraxane®) (Golan et al., 2017). La administración de paclitaxel con RT puede provocar neumonitis intersticial. Docetaxel presenta elevadas reacciones de hipersensibilidad y retención de líquido (incremento de permeabilidad capilar). Ambos fármacos están contraindicados si hay alteraciones hepáticas. Por otro lado, los alcaloides de la vinca inhiben la polimerización de la tubulina, bloqueando la mitosis en fase G2-M y causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis. Se utilizan en monoterapia o en combinación con derivados de platino. Estos fármacos producen debilidad de extremidades inferiores, alteración de la función hepática (aumento de enzimas aspartato-aminotransferasa (AST) y alanina-aminotransferasa (ALT)), alopecia reversible y toxicidad GI. Es importante tener especial precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica con este grupo de fármacos (AEMPS, 2019).
- **Inhibidores de la topoisomerasa I (derivado de la camptotecina: irinotecán) e inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas: etopósido (VP-16)).** Las topoisomerasas son enzimas que participan en la modificación del grado de superenrollamiento del ADN, cortando inicialmente una hebra de ADN (topoisomerasa I) o ambas hebras (topoisomerasa II), para su posterior ligación. De esta forma, permite que cambie la estructura del ADN para que se puedan desarrollar procesos vitales para las células, como la replicación, la reparación, la transcripción y la recombinación. Los inhibidores de topoisomerasas actúan estabilizando los complejos ADN-topoisomerasas que se forman

durante el ciclo catalítico de estas enzimas, generando roturas de cadena simple o doble del ADN, las cuales pueden desencadenar en muerte celular (Golan et al., 2017). El fármaco irinotecán actúa como inhibidor específico de la enzima ADN topoisomerasa tipo I. Este fármaco puede producir diarrea grave tardía, alteraciones hepáticas de ALT y AST, alteraciones en los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina (AEMPS, 2019). No aparece aprobada la indicación del CPNM en la AEMPS, pero sí aparece como tratamiento para el CPNM en webs oficiales dedicadas al cáncer, como la Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society, 2016b). Etopósido (VP-16) es un inhibidor de la enzima topoisomerasa II. Para este fármaco, al igual que irinotecán, no aparece aprobada su indicación para el CPNM en la AEMPS, pero se utiliza como tratamiento de 2ª línea en combinación según muestran algunas guías farmacológicas como la de la SEOM (Majem et al., 2018). Irinotecán y etopósido presentan como RAM principal la supresión de la médula ósea (Golan et al., 2017).

- **Antimetabolitos análogos de pirimidinas.** En este grupo, el fármaco que se utiliza en este tipo de cáncer es la **gemcitabina**. Se trata de un análogo de citidina que inhibe de forma competitiva la enzima ADN polimerasa, insertándose en el ADN como un falso sustrato e impidiendo la replicación celular (Rang et al., 2016). Está indicado junto con derivados de platino en el CPNM en estado avanzado y/o metastásico. Las RAM que pueden aparecer con este fármaco son insuficiencia renal y hepática, disnea, aumento de transaminasas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina, hematuria y proteinuria. Hay que tener precaución en pacientes cardiopatas (posibles trastornos cardíacos y/o vasculares) y, si se administra RT concomitante, sería conveniente esperar al menos una semana (toxicidad) (AEMPS, 2019).
- **Antimetabolitos análogos del folato (antifolato): inhibidores de la timidato sintetasa (pemetrexed).** Pemetrexed es un fármaco que actúa inhibiendo las enzimas timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, enzimas folato-dependientes esenciales para la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de timidina y purina que intervienen en la replicación celular (AEMPS, 2019; Golan et al., 2017; Rang et al., 2016). Está indicado en el CPNM en estado localmente avanzado o metastásico excepto en el CPNM de células escamosas. Se utiliza en combinación con derivados de platino como tratamiento de 1ª línea. En monoterapia se puede utilizar como mantenimiento sin progresión de la enfermedad tras QT previa con platino o como tratamiento de 2ª línea. Las RAM más importantes de este fármaco son deshidratación secundaria a vómitos y diarrea (derivados de platino), alteraciones hepáticas (aumento de ALT y AST), alteraciones renales y neuropatía periférica. Este fármaco no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal y es necesario suplementar con corticoides para evitar reacciones cutáneas graves, y con ácido fólico y vitamina B12 para disminuir sus efectos tóxicos (AEMPS, 2019).

4.2.2.- Medicamentos de terapia dirigida

Cuando el cáncer se encuentra en un estado avanzado, es necesario administrar medicamentos terapéuticos más específicos que consigan controlar la masa tumoral (Cancer.Net, 2019). Estos medicamentos actúan de manera específica contra las células tumorales bloqueando las vías de señalización que intervienen en su crecimiento celular, como se observa en la [figura 8](#) (Majem et al., 2018; National Cancer Institute, 2015b). Se administran cuando los medicamentos quimioterápicos no son eficaces o cuando el cáncer de pulmón existente está en un estadio avanzado. En este último caso, los medicamentos de terapia dirigida pueden administrarse solos o con quimioterápicos (American Cancer Society, 2016b). Según la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO, por sus siglas en inglés), para determinar qué medicamento es el más adecuado, es necesario realizar determinadas pruebas genéticas que permitan obtener el perfil genético de la enfermedad y ver así las alteraciones que han podido sufrir algunos genes como *ROS1*, *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, entre otros (Majem et al., 2018).

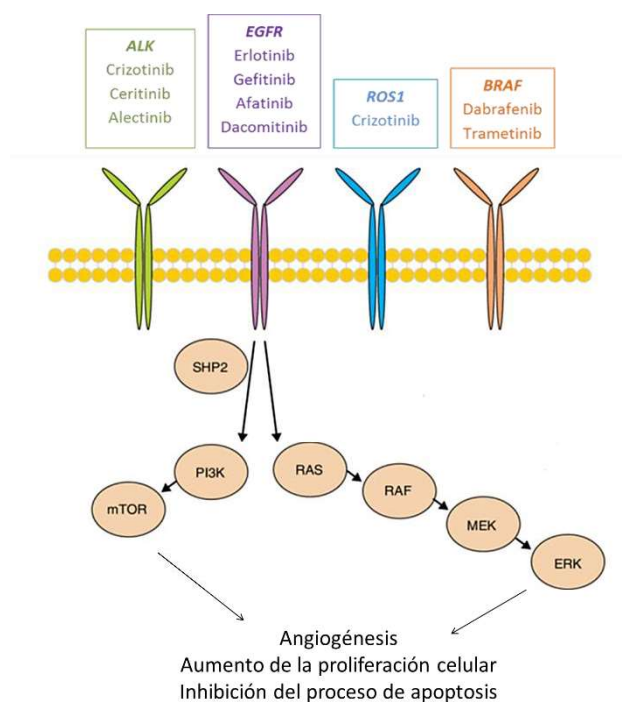


Figura 8. Vías de señalización que intervienen en el crecimiento celular de las células cancerosas. Figura adaptada de (Ahronian and Corcoran, 2017).

4.2.2.1.- Medicamentos dirigidos al crecimiento de vasos sanguíneos (anti-angiogénicos)

Las células tumorales tienen la capacidad de generar alrededor de ellas nuevos vasos sanguíneos que les permitan obtener nutrientes necesarios para su mantenimiento y proliferación (American Cancer Society, 2016b). Los fármacos de este grupo que se utilizan en el CPNM son anticuerpos producidos por técnicas de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino

(bevacizumab) o en células murinas (ramucirumab) (AEMPS, 2019). Se utilizan por vía parenteral para el tratamiento de cáncer en estadio avanzado, ya que actúan inhibiendo la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para el crecimiento de la masa tumoral. Producen RAM comunes como hipertensión (HTA), astenia, sangrado, cefaleas, úlceras bucales, entre otras. A veces aparecen reacciones graves como perforaciones GI, hemorragias pulmonares, hemoptisis y tromboembolismo, por lo que están contraindicados en pacientes que presenten HTA no controlada, en pacientes anticoagulados, en pacientes con hemorragias y/o hemoptisis recientes y en pacientes con CPNM de células escamosas, ya que el riesgo de sufrir hemorragias pulmonares graves es elevado (AEMPS, 2019; American Cancer Society, 2016b).

- **Bevacizumab (Avastin®):** anticuerpo monoclonal humanizado específico del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), una proteína necesaria para la formación de nuevos vasos sanguíneos (Golan et al., 2017). Este anticuerpo impide la unión de VEGF a sus receptores 1 y 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1 y VEGFR-2) localizados en la superficie celular (AEMPS, 2019). Este fármaco está indicado como tratamiento de 1ª línea junto con QT, excepto en cáncer células escamosas, en estado avanzado no resecable, metastásico o recidivante, o junto a erlotinib en estado avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutación en el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Hay que tener precaución en pacientes diabéticos, en mayores 65 años y en aquellos tratados con QT (platino o taxanos), ya que puede aumentar la neutropenia. Si se administra en combinación con paclitaxel, puede aparecer neuropatía sensorial periférica (AEMPS, 2019).
- **Ramucirumab (Cyramza®):** anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano que se une específicamente a VEGFR-2, inhibiendo la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D y la posterior cascada de señalización mediada por proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés), impidiendo así la formación de nuevos vasos sanguíneos. Se administra como tratamiento de 2ª línea junto a docetaxel en CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras QT con algún derivado de platino ineficaz. Se recomienda administrar algún antihistamínico H1 previo a la administración de este fármaco y corticoide (dexametasona) en el caso de que aparezcan segundas reacciones debido a la perfusión. Está contraindicado en pacientes con cavitación del tumor o con afectación tumoral de grandes vasos sanguíneos (AEMPS, 2019).

4.2.2.2.- Medicamentos dirigidos a células con modificaciones en *EGFR*

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) es una proteína situada en la superficie celular, la cual actúa favoreciendo el crecimiento y división de las células cuando son fosforiladas debido a su propia actividad intrínseca de tirosina quinasa (TK). Las células cancerosas presentan el gen de estos receptores mutados, por lo que hay un

mayor número de receptores (sobreexpresión) o se encuentran activados de forma constante, favoreciendo una mayor velocidad de crecimiento de las células cancerosas (Griffin and Ramirez, 2017). Estos fármacos están dirigidos a células con modificaciones en EGFR, ya que son inhibidores de la actividad intrínseca TK de estos receptores, la cual es necesaria para el crecimiento celular (American Cancer Society, 2016b; Majem et al., 2018). Estos medicamentos producen reacciones adversas tales como alteraciones cutáneas (rash, prurito, paroniquia), alteraciones GI (cuidado con la deshidratación secundaria a diarrea y vómitos severos, como erlotinib o afatinib), alteraciones hepáticas (gefitinib, dacomitinib y afatinib) úlceras bucales y anorexia (AEMPS, 2019; American Cancer Society, 2016b). Se administran por vía enteral excepto necitumumab, el cual es administrado por vía intravenosa. Son utilizados en aquellos pacientes que presenten un CPNM en estado avanzado con una mutación activadora en el gen *EGFR* (AEMPS, 2019). Esta mutación se da con mayor frecuencia en pacientes mujeres y no está relacionado con el tabaquismo. Además, estos medicamentos no requieren necesidad de administrar QT de forma conjunta cuando son administrados como tratamiento de 1ª línea (American Cancer Society, 2016b).

- **Erlotinib (Tarceva®) y gefitinib (Iressa®):** inhibidores reversibles de la enzima TK de EGFR humano tipo 1, conocido también como HER-1 o ErB1 (Golan et al., 2017). Actúan en el sitio de unión del ATP al dominio quinasa mutado del EGFR, inhibiendo la fosforilación intracelular de éste, produciéndose así la detención de la proliferación celular y la inducción de la muerte celular (AEMPS, 2019). Erlotinib y gefitinib se utilizan como 1ª línea en CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del *EGFR*. Erlotinib, además, se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento en CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del *EGFR*, en enfermedad estable tras QT como 1ª línea, como tratamiento tras un fallo en QT previa o en casos sin mutaciones como 2ª línea sin eficacia en los anteriores tratamientos. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática (gefitinib) y en pacientes fumadores, ya que en éstos disminuye la eficacia del tratamiento (erlotinib) (AEMPS, 2019).
- **Dacomitinib (Vizimpro®) y afatinib (Giotrif®):** inhibidores selectivos e irreversibles de las enzimas TK de los receptores pertenecientes a la familia ErbB de EGFR, que actúan en diversas vías de señalización (AEMPS, 2019; EMA, 2019a). Ambos están indicados en monoterapia como tratamiento de 1ª línea en el CPNM en estadio avanzado o metastásico en pacientes con mutaciones activadoras en el gen *EGFR*. Afatinib, además, está indicado en CPNM de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico, que progresa durante o tras la administración de QT con platino. Además de las anteriores RAM comunes a este grupo farmacológico, con ambos fármacos puede aparecer conjuntivitis. Dacomitinib está autorizado por la FDA, pero en Europa está en espera de la autorización de comercialización por la Comisión Europea (CE) (EMA, 2019a). Respecto a afatinib, se han desarrollado

resistencias debido a mutaciones secundarias de *EGFR* como T790M, mutación en el sitio de unión del ATP, con lo que deja de ser efectivo afatinib (Golan et al., 2017). Cuando se detecta el desarrollo de esta resistencia, es necesario el cambio a otros fármacos, como osimertinib (AEMPS, 2019).

- **Osimertinib (Tagrisso®):** inhibidor irreversible de la proteína TK de los EGFR que presentan mutaciones específicas, incluida la mutación T790M, mutación secundaria de resistencia a los fármacos TKI del gen *EGFR*, principalmente a afatinib cuando hay progresión de la enfermedad (AEMPS, 2019). Está indicado como tratamiento de 1ª línea en el CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del gen *EGFR* y como tratamiento en el CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones positivas del gen *EGFR* T790M. La administración de osimertinib está totalmente contraindicada con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.). Hay que tener especial precaución en pacientes con problemas cardíacos (AEMPS, 2019).
- **Necitumumab (Portrazza®):** anticuerpo monoclonal humano igG1 producido por células murinas mediante técnicas de ADN recombinante. Actúa sobre los receptores HER-1 bloqueando su unión a diferentes ligandos e inhibiendo las posteriores vías de señalización (AEMPS, 2019). Se administra mediante perfusión intravenosa y está indicado, junto a gemcitabina y cisplatino, en el CPNM de histología escamosa localmente avanzado o metastásico que expresen mutado el gen (AEMPS, 2019; American Cancer Society, 2016b). Las RAM más frecuentes que presenta este fármaco son enfermedad tromboembólica venosa y anomalías electrolíticas (hipomagnesemia e hipocalcemia) (AEMPS, 2019).

4.2.2.3.- Medicamentos dirigidos a células con modificaciones en el gen *ALK*

Algunos CPNM presentan un reordenamiento en el gen *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico del inglés “Anaplastic Lymphoma Kinase”). Este gen codifica un receptor transmembrana de la familia de los receptores de insulina. Aunque su función fisiológica no está claramente definida, se sabe que se encuentra sobreactivada en varios tipos de cáncer, como en el CPNM. En este tipo de cáncer, la principal activación de *ALK* se debe a la fusión del gen *ALK* con otros genes, como *EML4* (“Echinoderm microtubule associated protein-like 4”), gen que codifica una proteína involucrada en la formación de microtúbulos. El resultado de la fusión es la codificación de una proteína activa constitutivamente y que resulta en una mayor proliferación de las células cancerosas (Griffin and Ramirez, 2017). Esta alteración aparece con mayor frecuencia en pacientes no fumadores con un CPNM del subtipo adenocarcinoma (American Cancer Society, 2016b; Society for Medical Oncology European, 2017). Estos medicamentos, administrados por vía enteral, actúan inhibiendo la proteína anormal codificada. Se utilizan como tratamiento de 1ª línea en pacientes que presentan una alteración en el gen *ALK* (American Cancer Society, 2016b). Las RAM que aparecen son alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia), alteraciones

visuales, alteraciones GI, alteraciones de parámetros hepáticos de laboratorio (especial precaución en insuficiencia hepática con crizotinib y ceritinib), astenia, trastornos cutáneos, entre otras. La mayoría de ellos están contraindicados junto con pomelo (interacción alimentaria), ya que es inhibidor de CYP3A, enzima responsable del metabolismo de estos fármacos (AEMPS, 2019).

- **Crizotinib (Xalkori®) y lorlatinib (Lorbrena®):** inhibidores selectivos de la proteína TK de ALK y sus variantes oncogénicas (mutaciones). También inhiben la TK de ROS1. Como consecuencia, estos fármacos provocan la inhibición del crecimiento e inducen la apoptosis de las células cancerosas que expresan proteínas ALK y ROS1 alteradas. Crizotinib está indicado como tratamiento de 1ª línea en el CPNM avanzado positivo para *ALK*, como 2ª línea para el CPNM avanzado positivo para *ALK* previamente tratado y en CPNM avanzado positivo para *ROS1* (AEMPS, 2019). Lorlatinib está indicado en el CPNM metastásico positivo para *ALK*, como tratamiento de 2ª línea cuando la enfermedad ha progresado tras utilizar crizotinib y otro TKI de ALK, tras utilizar alectinib o ceritinib como 1ª línea. Las RAM más frecuentes son trastornos oculares con crizotinib, y edema, neuropatía periférica, disnea, aumento de peso, aumento de alcalina fosfatasa, hipoalbuminemia con lorlatinib, entre otras RAM (AEMPS, 2019).
- **Ceritinib (Zykadia®):** inmunomodulador altamente selectivo de ALK, que actúa inhibiendo la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de otras proteínas que intervienen en determinadas vías de señalización. Como consecuencia, queda inhibida la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK. Está indicado en monoterapia como tratamiento de 1ª línea en CPNM avanzado positivo para *ALK* y en monoterapia en CPNM avanzado positivo para *ALK* tratado previamente con crizotinib. Este fármaco puede dar lugar a un aumento de creatinina en sangre (AEMPS, 2019).
- **Alectinib (Alecensa®):** inhibidor selectivo de la proteína TK de ALK y también RET, que bloquea determinadas vías de señalización, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT, induciendo así la muerte celular de células cancerosas por apoptosis. Está indicado en monoterapia como tratamiento de 1ª línea en el CPNM avanzado positivo para *ALK* y en monoterapia en el CPNM avanzado positivo para *ALK* previamente tratado con crizotinib. Las RAM que presenta este fármaco son, principalmente, alteración en niveles de bilirrubina, mialgia, edema y fotosensibilidad (AEMPS, 2019).
- **Brigatinib (Alunbrig®):** inhibidor selectivo de la proteína TK de ALK, el oncogén *c-ROS1* y el factor insulínico de crecimiento (IGF-1R). Brigatinib bloquea la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ésta de proteínas formadoras de la vía de señalización descendiente STAT3, inhibiendo así la proliferación de células cancerosas. Este fármaco está indicado en monoterapia como tratamiento de 1ª línea en el CPNM avanzado positivo para *ALK* y en monoterapia en el CPNM avanzado positivo para *ALK* previamente tratado con

crizotinib. Las RAM que aparecen con mayor frecuencia son hiperglucemia, hipofosfatemia, amilasa, lipasa, tos, cefalea, hipertensión, mialgia, etc. (AEMPS, 2019).

4.2.2.4.- Medicamentos dirigidos a células con modificaciones en el gen *BRAF*

Algunos CPNM presentan alteraciones en el gen *BRAF*, el cual codifica una proteína conocida como BRAF anómala, que provoca un mayor crecimiento de las células cancerosas por activación de vías como RAS/RAF/MEK/ERK. La mutación observada con mayor frecuencia es la V600E (AEMPS, 2019). Estas mutaciones suelen aparecer con mayor frecuencia en pacientes fumadores o exfumadores (National Cancer Institute, 2015b). Los fármacos incluidos en este grupo actúan como inhibidores de la proteína BRAF y otras, como la proteína MEK. Son fármacos de administración diaria por vía enteral. En este grupo, para el tratamiento de CPNM, se encuentran dabrafenib y trametinib, que se administran juntos, por lo que la combinación de ambos fármacos proporciona una doble inhibición de la vía sobre la que actúan (AEMPS, 2019), dando lugar a una mayor respuesta y resistencia retardada (Golan et al., 2017). Las RAM que pueden presentar los dos fármacos que veremos a continuación son procesos neoplásicos, cefalea, escalofríos, HTA, pirexia, tos, artralgia, mialgias, erupciones, trastornos GI y alteraciones hepáticas (elevadas ALT y AST).

- **Dabrafenib (Tafinlar®):** inhibidor de la proteína serina-treonina quinasa de BRAF (RAF), la cual interviene en la activación de la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK. Si esta activación queda inhibida, se impide la proliferación celular de las células cancerosas (AEMPS, 2019).
- **Trametinib (Mekinist®):** inhibidor selectivo y reversible de MAPK que interviene en la activación y la actividad quinasa de otras enzimas como MEK1 y MEK2 (American Cancer Society, 2016b), enzimas relacionadas con vías de señalización relacionadas con ERK. Cuando existen mutaciones en el gen *BRAF*, este fármaco actúa sobre su TK, inhibiendo por tanto la vía de señalización de MEK y bloqueando el desarrollo de células tumorales (AEMPS, 2019).

4.2.3.- Inmunoterapia: Inhibidores de “puntos de control” del sistema inmune

En esta terapia se administran fármacos que actúan estimulando el sistema inmune del paciente con el objetivo de erradicar las células tumorales de cánceres en estadios avanzados (American Cancer Society, 2016b). Los linfocitos T presentan en su superficie moléculas que requieren ser activadas o desactivadas para dar lugar a una respuesta inmunitaria. Las células cancerosas utilizan dichas moléculas para evitar ser destruidas por la respuesta del sistema inmune (American Cancer Society, 2016b). Las células tumorales presentan en su superficie unas proteínas ligando, denominadas PD-L1 y PD-L2, que se unen al receptor de muerte programada

1 (PD-1), situado en la superficie de los linfocitos T, células de defensa del sistema inmune, impidiendo así ser reconocidas como células tumorales y evitando ser destruidas (figura 9) (AEMPS, 2019). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, es decir, cuando PD-1 se une a sus ligandos, se inhibe la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas (AEMPS, 2019). Los fármacos inmunoterápicos estimulan la respuesta de los linfocitos T por inhibición de la unión receptor-ligando, ya que actúan como anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2. En estos pacientes, es necesario realizar estudios de inmunohistoquímica que permitan valorar la cantidad de proteína ligando PD-L1 que hay en las células cancerosas (Majem et al., 2018; National Cancer Institute, 2015b). Los medicamentos que actúan a este nivel son anticuerpos monoclonales, los cuales se administran por infusión intravenosa. Pueden presentar RAM tales como alteraciones cutáneas, alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia), alteraciones GI, alteraciones hepáticas (incremento de ALT y AST), disnea y tos, entre otras (AEMPS, 2019; American Cancer Society, 2016b).

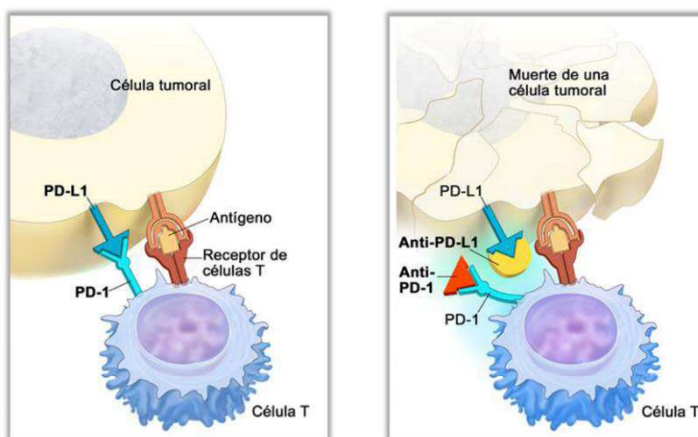


Figura 9. Esquema de la inhibición de la unión receptor PD-1 situado en una célula T del sistema inmune y su ligando PD-L1, situado en la superficie de la célula tumoral por la actividad de fármacos inmunoterápicos. Figura adaptada de (Winslow, 2006).

- **Nivolumab (Opdivo®) y pembrolizumab (Keytruda®):** ambos son anticuerpos anti-PD-1, con lo que bloquean a PD-1, activando a los linfocitos T. Nivolumab en monoterapia está indicado en CPNM localmente avanzado o metastásico como tratamiento de 2ª línea y pembrolizumab en monoterapia está indicado como tratamiento de 1ª línea en CPNM metastásico que expresa PD-L1 sin mutaciones en otros genes. También está indicado en el CPNM localmente avanzado o metastásico como 2ª línea con expresión de PD-L1 y sin mutaciones de otros genes. En combinación con pemetrexed y QT basada en platino como tratamiento de 1ª línea en CPNM metastásico no escamoso sin mutaciones en otros genes y en combinación con carboplatino y paclitaxel como tratamiento de 1ª línea en CPNM metastásico. Las RAM más comunes, además de las citadas anteriormente, son neuropatía periférica, aumento de enzimas lipasa, y amilasa y alteraciones de la glucosa (nivolumab) y elevación de creatinina en sangre (nivolumab + pembrolizumab) (AEMPS, 2019).

- **Atezolizumab (Tecentriq®) y durvalumab (Imfinzi®):** anticuerpos que se unen al ligando PD-L1 evitando la unión de éste a los receptores PD-1 y CD80 (B7.1) incrementando así la respuesta inmune antitumoral y la activación de células T sin provocar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (AEMPS, 2019). Atezolizumab, además, promueve la interacción PD-L2/PD-1 produciendo una mayor respuesta del sistema inmune. Atezolizumab se utiliza en CPNM localmente avanzado o metastásico como 2ª línea en casos que cursan con empeoramiento y durvalumab está indicado en el CPNM localmente avanzado no resecable cuyos tumores expresan PD-L1 y cuya enfermedad no haya progresado tras recibir QT basada en platino. Este fármaco no requiere un empeoramiento de la enfermedad para su uso, a diferencia de los tres anteriores vistos (American Cancer Society, 2016b). Durvalumab puede producir infecciones del tracto respiratorio e hipotiroidismo (AEMPS, 2019).

4.3.- Tratamiento según el estadio del CPNM

El tratamiento más adecuado para un CPNM depende del estadio en el que dicho cáncer se encuentre, sus características principales y las características del paciente (American Cancer Society, 2016b; Majem et al., 2018; Society for Medical Oncology European, 2017). A continuación, en la **tabla 3**, adaptada de (American Cancer Society, 2016b; Society for Medical Oncology European, 2017), se muestra un resumen del tratamiento según el estadio de la enfermedad en el paciente.

Tabla 3. Tratamiento del CPNM según el estadio

Estadio y tratamiento	Características
Etapa inicial – Estadio I y II	
Quimiorradioterapia neoadyuvante	A veces se realiza en estadio II con el objetivo de disminuir el tamaño de tumor a extirpar.
Cirugía 1ª línea (I y II)	Lobectomía principalmente, segmentectomía o resección en manga, tanto abierta como por cirugía torácica asistida por vídeo. Si es necesario neumonectomía y extracción de ganglios linfáticos en estadio II.
Quimioterapia adyuvante	En tumores > 4cm con cisplatino + otro quimioterápico vía intravenosa y existe incompatibilidad cirugía secundaria.

	Márgenes quirúrgicos negativos: segmentos de tejido normal extraído alrededor del tumor objetivo de la cirugía no contienen células cancerosas tras su análisis.
Radioterapia adyuvante	Márgenes quirúrgicos positivos: segmentos de tejido normal extraído alrededor del tumor objetivo de la cirugía contienen células cancerosas tras su análisis. Tras una cirugía principal incompleta e incompatibilidad cirugía secundaria
Cirugía secundaria (+ quimioterapia, radioterapia o quimioterapia adyuvante)	Márgenes quirúrgicos positivos tras la primera cirugía
Radioterapia como 1ª línea o ablación por radiofrecuencia	Estadio I si no es posible cirugía y el tumor es > 5 cm y/o está localizado en una zona central.

Etapas localmente avanzada –

Estadio III

En masa tumoral resecable

(operable)

Quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia intravenosa basada en platino (Cisplatino-Vinorelbina o Cisplatino-Etopósido) para reducir el tamaño del tumor antes de la intervención quirúrgica.
Cirugía 1ª línea	Lobectomía, resección en manga o neumonectomía.
Quimioterapia adyuvante	Quimioterapia intravenosa basada en platino (Cisplatino-Vinorelbina o Cisplatino-Etopósido), que se realiza cuando hay afectación de ganglios linfáticos y no es posible una resección completa
Radioterapia 1ª línea (con o sin quimioterapia)	Paciente no apto para cirugía

En masa tumoral irresecable

Quimiorradioterapia 1ª línea

Quimioterapia con combinaciones de Cisplatino-Vinorelbina o Cisplatino-Etopósido. Radioterapia en dosis de 60-66 Gy en 30-33 ciclos durante 6-7 semanas.

Radioterapia 1ª línea
(+ quimioterapia de forma
secuencial)

Quimioterapia y radioterapia concomitantes no aptas

Etapa metastásica – Estadío IV

Cirugía

Propagación a un solo punto
Alivio de síntomas debido a la metástasis

Radioterapia

Propagación a un solo punto
Contraindicación de quimioterapia
Alivio de síntomas por metástasis ósea y cerebral,
obstrucción de vías respiratorias

Quimioterapia

Propagación a varios puntos de tumores sin mutaciones
de genes *EGFR*, *ALK*

PRIMERA LÍNEA:

Derivado de platino (Cisplatino/Carboplatino) en
combinación:

Vinorelbina

Taxanos +/- Inmunoterapia

Pemetrexed (no en CPNM de células
escamosas) +/- Inmunoterapia

Gemcitabina

Taxanos + bevacizumab +/- Inmunoterapia

SEGUNDA y TERCERA LÍNEA:

Docetaxel

Pemetrexed (no en CPNM de células escamosas)

**Terapia dirigida
(buena tolerabilidad)**

Propagación a varios puntos de tumores con mutaciones de genes *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*.

Mutación en *EGFR*

PRIMERA LÍNEA:

Gefitinib/Erlotinib/Afatinib

+/- **bevacizumab**

Dacomitinib (Aprobado UE este año)

SEGUNDA LÍNEA:

Osimertinib

Necitumumab + Gemcitabina/cisplatino

Alteraciones del gen *ALK*

PRIMERA LÍNEA:

Crizotinib, Ceritinib, Alectinib

SEGUNDA LÍNEA:

Brigatinib, Lorlatinib

Alteraciones del gen *ROS1*

PRIMERA LÍNEA:

Crizotinib

Mutación en gen *BRAF*

PRIMERA LÍNEA:

Dabrafenib + Trametinib

Inmunoterapia

Propagación a varios puntos

PRIMERA LÍNEA:

Pembrolizumab (tumores PD-L1 \geq 50%)

Pembrolizumab/Atezolizumab +/- quimioterapia
(tumores PD-L1 < 50%)

SEGUNDA LÍNEA:

Nivolumab

Pembrolizumab

Atezolizumab

4.4.- Fármacos en ensayos clínicos

El principal problema del CPNM, como ya se ha indicado en esta revisión, es que el diagnóstico de la enfermedad ocurre, en la mayoría de los casos, cuando el cáncer se encuentra en estadios muy avanzados y metastásicos, etapas donde los tratamientos farmacológicos actuales como los medicamentos de terapia dirigida y los medicamentos inmunoterápicos no resultan ser efectivos en cuanto a la cura de la enfermedad. En estos casos, la mayoría de los pacientes terminan falleciendo. Por ello, resulta tan importante la búsqueda de nuevos fármacos que actúen de forma específica contra las células tumorales con el objetivo de aumentar la supervivencia de los pacientes. Existen numerosos ensayos clínicos de diversos fármacos y moléculas en todas las fases de investigación, pero debido a la extensión de esta revisión, sólo se ha buscado información de fármacos en ensayo clínico en fase III de los últimos 10 años. Algunos de los parámetros que se utilizan para la evaluación de la eficacia de fármacos anticancerosos en ensayos clínicos son (Fundación Instituto Roche, 2018):

- **Supervivencia general o global:** porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un periodo de tiempo definido, normalmente reportado a 5 años, desde que comenzó el tratamiento.
- **Supervivencia libre de progresión o sin progresión:** tiempo tras el tratamiento que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad en una parte distinta del cuerpo al lugar donde se originó el tumor, es decir, tiempo sin aparición de nuevas metástasis.
- **Tasa de respuesta objetiva:** porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño (respuesta parcial) o desaparece (no es detectable, es decir, respuesta completa) después del tratamiento.

4.4.1.- Nuevos fármacos de terapia dirigida

4.4.1.1.- Nuevos Anti-VEGF. Biosimilares de bevacizumab: MIL60, MB02, SCT510

Actualmente, existen tres biosimilares de bevacizumab en estudios de fase III, **MIL 60**, **MB02** y **SCT510**. En el estudio de MIL60 se compara la eficacia y la seguridad de este con bevacizumab como tratamiento de 1ª línea cuando se combina con QT basada en paclitaxel/carboplatino en pacientes sin tratamiento previo (NCT03196986). En otro estudio se compara la eficacia y seguridad de MB02 junto con QT basada en carboplatino y paclitaxel vs

bevacizumab junto con QT basada en carboplatino y paclitaxel (NCT03296163). El estudio de SCT510 evalúa su seguridad, eficacia e inmunogenicidad en combinación con QT basada en paclitaxel y carboplatino vs bevacizumab junto con QT basada en paclitaxel y carboplatino como tratamiento de 1ª línea en el CPNM (NCT03792074).

4.4.1.2.- Nuevos inhibidores de tirosina quinasas en estudio

4.4.1.2.1.- Anti-VEGFR: apatinib y lenvatinib

Apatinib es un fármaco de terapia dirigida que actúa como inhibidor de molécula pequeña de la TK que inhibe selectivamente el receptor VEGFR-2, aprobado por su eficacia y seguridad en el tratamiento de cáncer de estómago avanzado tras el tratamiento de QT como 2ª línea (Liu et al., 2018). Varios estudios de fase II han mostrado que apatinib presenta un perfil de seguridad aceptable en pacientes con CPNM y muestra cierta actividad para retrasar la progresión de la enfermedad cuando es administrado como tratamiento de 3ª línea (Liu et al., 2018). Actualmente, existen 4 ensayos de fase III (NCT02332512, NCT02824458, NCT03428022 y NCT01287962) que tratan de evaluar la eficacia y seguridad en el CPNM en estadios avanzados como tratamiento de 3ª línea, de los que aún no hay publicados ningún resultado.

En cuanto a **lenvatinib**, es un inhibidor de los receptores TK que inhiben selectivamente la actividad cinasa de los receptores de VEGF, además de otros relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas (EMA, 2019b). Actualmente, hay dos estudios de fase III de este fármaco donde se está analizando su seguridad y eficacia junto con pembrolizumab (NCT03829332) y junto con QT (basada en pemetrexed y derivados de platino) y pembrolizumab (NCT03829319).

4.4.1.2.2.- Anti-angiogénicos endógenos: endostar y sulijia

Endostar es una endostatina humana recombinante. La endostatina es un polipéptido que se origina por la fragmentación de colágeno XVIII y que actúa como un inhibidor endógeno de la angiogénesis. Endostar se trata de una modificación de la endostatina por adición de nueve aminoácidos en el extremo amino-terminal para aumentar su estabilidad. Endostar actúa inhibiendo la angiogénesis a través de la disminución de la expresión de VEGF y la inactivación de otros factores involucrados en la cascada de señales activada por VEGF, como ERK y AKT (Ling et al., 2007; Xu et al., 2014). Al impedir el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, impide el crecimiento tumoral. Desde el 2005 se encuentra aprobada para el tratamiento de CPNM avanzado en China, pero no en Europa ni en USA. A pesar de que existen 25 ensayos clínicos registrados en Clinicaltrials.gov desde 2007, los beneficios de endostar no están claros. En un estudio llevado a cabo por Zhou y colaboradores se observó que, en pacientes con CPNM en estadio avanzado y sin tratamiento previo, el tratamiento de 1ª línea basado en endostar junto con pemetrexed/cisplatino no aumentó la supervivencia libre de progresión o la supervivencia general en comparación con pemetrexed/cisplatino (Zhou et al., 2018). Sin embargo, Zhao y

colaboradores sí que observaron que la combinación de endostar con vinorelbina y cisplatino aumentaba la eficacia de estos dos últimos, incrementando la supervivencia media en 3 meses de pacientes con CPNM en estadio IIIA (Zhao et al., 2016). Por tanto, es necesario realizar más estudios y en población más heterogénea para aclarar la eficacia de endostar, ya que la mayoría de los ensayos han sido en China.

Otra endostatina recombinante, **sulijia**, ha mostrado mayor eficacia que la QT en monoterapia según un ensayo de fase I/II para el CPNM avanzado (Jiangsu Wuzhong Pharmaceutical Group Co., 2017). Actualmente, está siendo estudiado en un ensayo de fase III (NCT03117335) que estudia la administración de vinorelbina y cisplatino como terapia de mantenimiento en el CPNM junto con sulijia. En este estudio de fase III han sido reclutados 560 pacientes, pero aún no hay resultados publicados.

4.4.1.2.3.- Moléculas Anti-EGFR: naquotinib e icotinib

Naquotinib o ASP8273 es un nuevo inhibidor de TK irreversible de EGFR en pacientes con mutaciones en este gen o mutaciones de resistencia, como T790M (Kelly et al., 2019). Este estudio ha evaluado la eficacia, seguridad y tolerabilidad de naquotinib frente a erlotinib o gefitinib en pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de *EGFR* no tratados previamente con fármacos inhibidores de la TK de EGFR. La supervivencia libre de progresión media fue de 9,3 meses para los pacientes que recibieron ASP8273 y 9.6 meses para el grupo erlotinib/gefitinib. Debido a la toxicidad que presentaba este inhibidor en comparación con erlotinib/gefitinib, un comité de seguimiento recomendó interrumpir el estudio.

Icotinib es un inhibidor de EGFR, que mostró actividad antitumoral y toxicidad manejable en ensayos clínicos de fase temprana. En el estudio *ICOGEN* (Shi et al., 2013), se investigó este fármaco en comparación con gefitinib en pacientes con CPNM tratados previamente con terapias basadas en platino. Icotinib no mostró inferioridad a gefitinib en cuanto a supervivencia sin progresión de la enfermedad (4,6 meses vs 3,4 meses). Las RAM fueron erupción y diarrea. Los pacientes que recibieron icotinib tuvieron menos RAM que aquellos que recibieron gefitinib. Icotinib, por tanto, podría ser una nueva opción de tratamiento de 2ª o 3ª línea para pacientes con CPNM. Actualmente, existe un estudio de fase III activo para evaluar la eficacia de icotinib como terapia adyuvante en estadios II-IIIa de CPNM (NCT02448797).

4.4.1.2.4.- Moléculas anti-ALK: ensartinib

En un estudio de fase II (Riaz et al., 2016) se evaluó la seguridad, la actividad farmacocinética, actividad antitumoral y la dosis adecuada de **ensartinib** (X-396), un potente inhibidor de ALK en pacientes con CPNM. Las RAM más comunes fueron erupciones cutáneas y alteraciones GI. La tasa de respuesta en pacientes no tratados previamente con inhibidores de la TK de ALK fue del 80% y la supervivencia libre de progresión media fue de 26,2 meses. En pacientes tratados con crizotinib previamente, la tasa de respuesta fue del 69% y la supervivencia

libre de progresión media fue de 9,0 meses, por lo que este fármaco mostró actividad y buena tolerabilidad en pacientes con CPNM con *ALK* positivo. Actualmente, hay un estudio activo en fase III sin resultados por ahora (NCT02767804).

4.4.1.2.5.- Moléculas anti-MEK: selumetinib

Un ensayo clínico llevado a cabo entre octubre de 2013 y enero de 2016 estudió el fármaco **selumetinib**, un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), enzima que interviene en la vía de señalización RAS-MAP la cual tiene como finalidad estimular la transcripción de genes implicados en la progresión del ciclo celular (Golan et al., 2017). En el estudio se comparó selumetinib y docetaxel vs docetaxel solo como tratamiento de 2ª línea del CPNM con mutaciones en el gen *KRAS* (Jänne et al., 2017). No existen fármacos de terapia dirigida aprobados específicamente para esta mutación. Fueron reclutados pacientes con CPNM en un estadio avanzado, con mutación en el gen *KRAS* y con progresión de la enfermedad tras la recepción de una terapia de 1ª línea. Un grupo recibió selumetinib y docetaxel, y el otro grupo de pacientes recibió placebo y docetaxel. El 88% tuvieron una progresión de la enfermedad, y el 68% falleció. La supervivencia general fue de 8,7 meses y 7,9 meses, y la tasa de respuesta 20,1% y 13,7%, respectivamente. Las RAM graves ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ambos fármacos que en aquellos tratados con placebo y docetaxel (67% vs 45%). Se concluye así que, en pacientes con CPNM en estado avanzado con mutación en el gen *KRAS*, recibir selumetinib junto con docetaxel como tratamiento de 2ª línea no mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con docetaxel en monoterapia.

4.4.1.2.6.- Moléculas anti-c-Met: MET MAB y tivantinib

MET MAB, conocido también como onartuzumab, se ha evaluado en un estudio de fase III OAM4971g (*METLung*) (Spigel et al., 2017) para ver su eficacia y seguridad junto con erlotinib en pacientes con CPNM positivos a *MET* donde la enfermedad había progresado tras un tratamiento basado en QT. *MET* es un receptor transmembrana TK activado por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que desempeña un papel en el desarrollo embrionario y en la cicatrización de heridas. La señalización aberrante de *MET* puede ser dirigida por la producción autocrina de HGF, la sobreexpresión de *MET* y la amplificación del gen *MET* y puede ser un factor oncogénico en varias neoplasias malignas humanas. La sobreexpresión de *MET* se asocia con un mal pronóstico en el CPNM, además, un alto número de copias del gen *MET* está relacionado con una supervivencia general reducida y un mayor riesgo de muerte tras la resección (Spigel et al., 2017). Onartuzumab es un anticuerpo monoclonal monovalente recombinante, completamente humanizado, que se une al dominio extracelular de *MET*, bloqueando la interacción con HGF. Esto evita la activación de la vía de señalización *MET*, inhibiendo los eventos posteriores que conducen a la carcinogénesis. Onartuzumab fue diseñado como un anticuerpo monovalente ya que los anticuerpos bivalentes imitan al HGF, estimulando la

señalización MET, mientras que los anticuerpos monovalentes actúan como antagonistas (Spigel et al., 2017). Los pacientes se asignaron al azar y recibieron onartuzumab junto con erlotinib por vía oral o placebo intravenoso junto con erlotinib. La media de supervivencia general fue de 6.8 meses y 9.1 meses para onartuzumab y placebo, respectivamente. Hubo una mayor aparición de RAM en el grupo de onartuzumab que en el grupo placebo, además de un mayor número de fallecimientos en el grupo de onartuzumab, 52% vs 46%. Se puede concluir que el fármaco onartuzumab, junto con erlotinib, no mejoró los resultados clínicos en comparación con erlotinib en monoterapia en pacientes con CPNM positivo a *MET*.

Un estudio de fase II demostró que la adición de un inhibidor de c-Met como **tivantinib** a un inhibidor de la TK del EGFR como erlotinib, podría aumentar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM de tipo no escamoso previamente tratado (Yoshioka et al., 2015). En un análisis de subconjuntos, la supervivencia fue mayor en pacientes con *EGFR* normal que en aquellos con mutaciones activadoras de *EGFR*. En este estudio se comparó la supervivencia general entre pacientes con CPNM no escamoso con *EGFR* normal que recibió erlotinib junto a tivantinib (grupo tivantinib) o erlotinib junto a un placebo (grupo placebo). El estudio fue interrumpido, siguiendo la recomendación del Comité de Revisión de Seguridad, por un desequilibrio en la incidencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) entre los grupos, 14 pacientes (3 muertes) en grupo tivantinib y 6 pacientes (0 muertes) en el grupo placebo. La supervivencia general media fue de 12,7 y 11,1 meses en los grupos de tivantinib y placebo, respectivamente. Las RAM en el grupo de tivantinib fueron alteraciones hematológicas. Aunque este estudio no tuvo resultados estadísticos debido a su terminación temprana por la incidencia de EPI y no mostró una mejora en la supervivencia general, los resultados sugieren que tivantinib en combinación con erlotinib podría mejorar ligeramente la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM de tipo no escamoso con *EGFR* no mutado.

4.4.2.- Nuevos inmunoterápicos inhibidores de “puntos de control” del sistema inmune

4.4.2.1.- Moléculas anti-PD-1: cemiplimab y toripalimab

Cemiplimab, también conocido como REGN2810, es un agente antineoplásico que se une a PD-1 bloqueando su unión con los ligandos PD-L1 y PD-L2 (EMA, 2019b). Actualmente, existen 3 estudios en fase III donde se está evaluando la administración de este fármaco junto con QT basada en platino (NCT03409614, NCT03088540) y junto con ipilimumab vs cemiplimab, ipilimumab y QT basada en platino (NCT03515629) en el CPNM.

Toripalimab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a PD-1 evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (Keam, 2019). Existen 2 estudios en fase III sin resultados publicados donde se evalúa la eficacia y seguridad de este fármaco junto con QT basada en pemetrexed y platino en pacientes tratados previamente con inhibidores de EGFR

(NCT03924050) y la eficacia y seguridad de toripalimab en combinación con QT vs un placebo y QT (NCT03856411).

4.4.2.2.- Moléculas anti-PD-L1: avelumab y CS1001

Avelumab es un anticuerpo anti-PD-L1 autorizado para el tratamiento de carcinoma de células de Merkel, un tipo de cáncer de piel, cuando éste se encuentra en estado metastásico. En el ensayo de fase III, *JAVELIN Lung 200*, se ha investigado la eficacia y la seguridad de este fármaco en pacientes con CPNM que ya han recibido QT con derivados de platino (Barlesi et al., 2018). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir avelumab o docetaxel. En pacientes con tumores positivos para PD-L1 (≥ 1 % de expresión), la media de la supervivencia general no mostró diferencias significativas en los grupos de avelumab y docetaxel (11,4 meses vs 10,3 meses). Sin embargo, en aquellos pacientes cuyos tumores presentaban más del 80% de las células positivas para PD-L1, sí que las diferencias en cuanto a la supervivencia general fueron más significativas, siendo de 17,1 meses y 9,3 meses para avelumab con docetaxel y docetaxel, respectivamente, como se muestra en la **figura 10**, adaptada de (Barlesi et al., 2018). Las RAM relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el 64% de los pacientes tratados con avelumab y en el 86 % de los pacientes tratados con docetaxel. El 1% de los pacientes del grupo de avelumab y el 4% del grupo de docetaxel fallecieron en relación con el tratamiento. En comparación con docetaxel, avelumab no ha mejorado la supervivencia general en pacientes con CPNM positivo para PD-L1 tratado con platino, pero sí ha tenido un perfil de seguridad favorable.

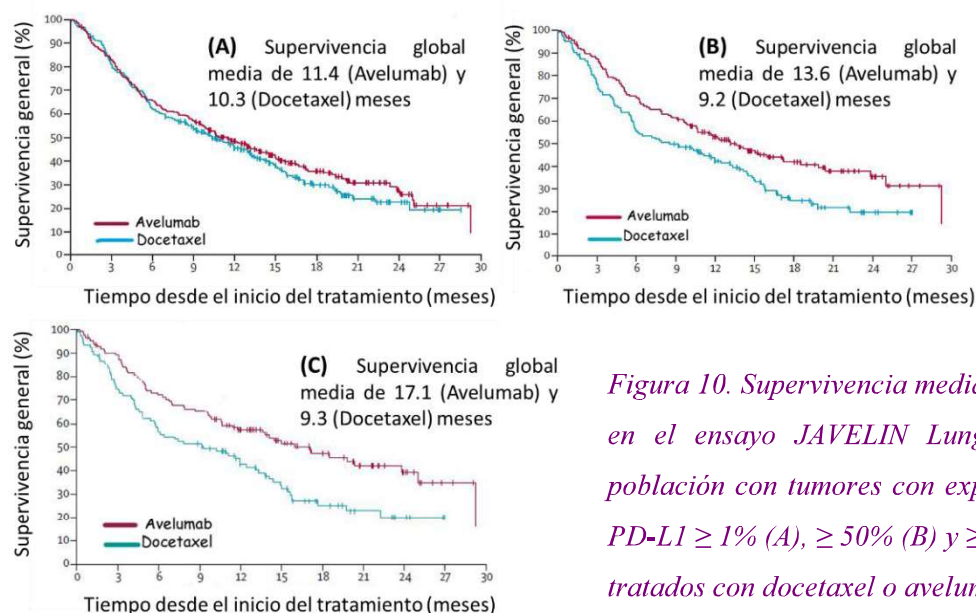


Figura 10. Supervivencia media obtenida en el ensayo JAVELIN Lung 200 en población con tumores con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (A), ≥ 50 % (B) y ≥ 80 % (C), tratados con docetaxel o avelumab.

CS1001 es un anticuerpo monoclonal, completamente humano, dirigido contra PD-L1, un potencial inhibidor del punto de control inmune y actividades antineoplásicas. El estudio de la fase Ia /Ib (*GEMSTONE-101*, NCT03312842) demostró que CS1001 fue bien tolerado y

presentaba actividad antitumoral prometedora en una variedad de tumores, incluido el CPNM. Actualmente, se han iniciado dos ensayos de fase III para su estudio, tanto en combinación con quimioterapia (NCT03789604) como en monoterapia (NCT03728556).

4.4.2.3.- Fármacos anti-CTLA-4: ipilimumab

CTLA-4 es una proteína que se encuentra en los linfocitos T y actúa como un punto de control inmunológico. Su interacción con otras proteínas, como B7 (presente en células presentadoras de antígeno), inactiva a los linfocitos T, con lo que éstos no actúan sobre otras células, como las células cancerosas. Anticuerpos contra CTLA-4, como **ipilimumab**, bloquean a esta proteína, aumentando el número de linfocitos T efectores que se infiltran en la masa tumoral y eliminan células cancerosas. Ipilimumab se encuentra autorizado para el tratamiento de melanoma avanzado y para el cáncer renal en combinación con nivolumab. En pacientes con CPNM, ipilimumab no ha mostrado eficacia cuando se utilizó como monoterapia (Rolfo et al., 2017). En el ensayo clínico de fase III (NCT01450761), ipilimumab en combinación con etopósido y cisplatino/carboplatino no mejoró la supervivencia de pacientes con CPNM (Reck et al., 2016). A pesar de estos resultados negativos, actualmente, existen 12 ensayos clínicos de fase III que están evaluando la eficacia y seguridad de ipilimumab en combinación con otros fármacos (como nivolumab) para el tratamiento de CPNM. Esta continuación de los estudios se debe a que las combinaciones con otros fármacos sí podrían mostrar eficacia contra CPNM, aumentando la supervivencia de los pacientes, como ya demostró la combinación de ipilimumab con nivolumab en el tratamiento de pacientes con cáncer renal (Motzer et al., 2018).

4.4.3.- Otras moléculas en estudio

4.4.3.1.- Inhibidor de Hsp90: ganetespib

En el estudio *GALAXY-1*, de fase II, se estudió la actividad y seguridad del fármaco **ganetespib**, (STA-9090), un inhibidor de la proteína de shock térmico de 90 kDa (Hsp90), en combinación con fármacos quimioterápicos como docetaxel como tratamiento de 2ª línea en CPNM en estadio avanzado (Khuri et al., 2015). La Hsp90 es una proteína chaperona que intervienen en numerosos procesos, como el control del ciclo celular, la supervivencia celular, en determinadas vías de señalización y en el correcto plegamiento de otras proteínas, por lo que se ha convertido en un posible objetivo terapéutico contra el cáncer (Jackson, 2013). Los pacientes recibieron docetaxel solo el día 1 y docetaxel junto con ganetespib los días 1 y 15 durante 3 semanas. La RAM más frecuente fue neutropenia en ambos grupos. Los mejores resultados se observaron en los pacientes diagnosticados con CPNM desde hacía más de 6 meses antes del ingreso en el estudio, con una supervivencia global media de 11.0 meses para la combinación, frente a 7.4 meses del grupo control. Un subgrupo de estos pacientes pasó a formar parte de un estudio de fase 3 (*GALAXY-2*; NCT01798485), sin embargo este estudio no ha sido continuado

por falta de eficacia de la combinación y pérdida del interés de la empresa financiadora (Barbor, 2017). Actualmente, no hay estudios en fase III de este fármaco.

4.4.3.2.- Inhibidor de la proteína clusterin: custirsen

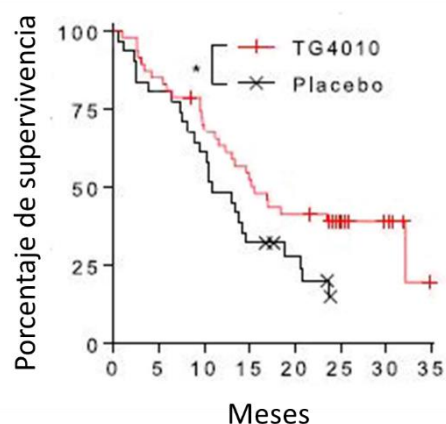
Custirsen (OGX-011) es un inhibidor de la proteína Clusterin (CLU), proteína antiapoptótica asociada al estrés que confiere resistencia a la terapia cuando se sobreexpresa en pacientes con CPNM en estadio avanzado que no han recibido QT previamente (Laskin et al., 2012). Existen dos isoformas que están implicadas en numerosos procesos fisiológicos, como transporte de lípidos, apoptosis, adhesión celular, etc. La isoforma 2 se sobreexpresa antes situaciones de estrés celular, como tras la exposición a agentes citotóxicos, protegiendo a la célula de la apoptosis. Se sabe que la inhibición de CLU está asociado con un aumento del efecto citotóxico de fármacos anticancerosos, por ello custirsen ha entrado en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer (Koltai, 2014). A pesar de que en el estudio previo de fase I/II, custirsen en combinación con gemcitabina y cisplatino mostró resultados positivos, con un 12% de los pacientes todavía vivos al final de los 3 años de ensayo (Laskin et al., 2012), el ensayo de fase III no obtuvo resultados positivos. La supervivencia global media fue de 9 meses en el grupo de pacientes tratados con custirsen y docetaxel frente a los 7.9 meses del grupo tratado solamente con docetaxel. Por ello, la empresa ha dejado de estudiar este fármaco para el CPNM, pero no descarta su utilidad en otro tipo de cáncer, como el de vejiga (PR Newswire, 2016).

4.4.3.3.- Vacuna TG401

TG401 se basa en una vacuna que contiene un poxvirus (virus vaccinia Ankara modificado) que contiene los genes para la expresión de mucina-1 (MUC1) y la interleucina 2 (IL-2). MUC1 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en la superficie apical de las células del epitelio mamario, del tracto respiratorio, genitourinario y gastrointestinal. Se encuentra sobre-expresada y glicosilada de forma anormal en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el CPNM. En las células cancerosas, MUC1 es expresada a lo largo de toda la superficie celular inhibiendo la adhesión celular, lo que contribuye a la extensión del cáncer. Por otro lado, IL-2 contribuye como un factor de crecimiento de linfocitos T y B. Por tanto, esta vacuna pretende activar y estimular al sistema inmune contra las células cancerosas que sobre-expresan MUC1 (Arroyo and Raez, 2013; Inmuno-Oncology News, 2017; Quoix et al., 2016). En el estudio llevado a cabo por Tosch y colaboradores se evaluó la actividad de TG401 en pacientes con CPNM junto con la administración de QT (derivados de platino en combinación con pemetrexed, gemcitabina o paclitaxel). La combinación incrementó la supervivencia media global en 3 meses (figura 11). Parte de la respuesta se debía a un aumento y activación de linfocitos T CD8 o citotóxicos, los cuales estarían involucrados en la eliminación de las células cancerosas (Tosch et

al., 2017). Los resultados obtenidos en este estudio han llevado al desarrollo de un nuevo ensayo clínico (NCT02823990) en el que se tratarán a los pacientes con TG4010 en combinación con nivolumab, un inhibidor de “puntos de control” del sistema inmune (ver sección anterior).

Figura 11. Porcentaje de supervivencia tras recibir un tratamiento basado en placebo vs un tratamiento con la vacuna TG4010, con quimioterapia en ambos grupos. Figura tomada de (Tosch et al., 2017).



5.- CONCLUSIONES

De esta revisión bibliográfica se puede concluir:

- En los **estadios iniciales del CPNM**, las terapias no farmacológicas son las más adecuadas, sobre todo **la cirugía**, la cual ofrece una alta probabilidad de curación de la enfermedad. El tipo de cirugía que se realiza con mayor frecuencia es la lobectomía. También se utiliza **la radioterapia**, donde la técnica seguida con mayor asiduidad es la radioterapia de haces externos. En estos estadios, como complemento a la cirugía o a la radioterapia, se puede utilizar quimioterapia basada principalmente en compuestos de platino.
- En **estadios más avanzados del CPNM** se utilizan tratamientos farmacológicos como son **la quimioterapia citotóxica, fármacos de terapia dirigida e inmunoterápicos**.
- Los compuestos de **platino** continúan siendo de los **fármacos más utilizados** en el tratamiento del CPNM, a pesar del avance en la farmacoterapia de esta enfermedad.
- En pacientes que presentan **metástasis**, el tratamiento dependerá del perfil de alteraciones genéticas del cáncer:
 - o Si no presenta alteraciones tratables, la terapia de **primera elección es la quimioterapia citotóxica** (combinaciones como platinos y taxanos) junto con **inhibidores del punto de control inmunitario**.
 - o Si presenta alteraciones genéticas tratables, como **EGFR, ALK, ROS1, BRAF**, el tratamiento de primera elección será **la terapia dirigida** contra las alteraciones específicas del tumor.
- Dentro de los nuevos **fármacos aprobados en los últimos años** para el tratamiento del CPNM, destaca el inhibidor del punto de control inmunitario **pembrolizumab**. Este anticuerpo se utiliza como tratamiento de 1ª línea en monoterapia para aquellos pacientes

cuyos tumores presenten elevados niveles de expresión de la proteína PD-L1 y que no presenten modificaciones genéticas tratables.

- Los nuevos fármacos en estudio para el tratamiento del CPNM se centran, principalmente, en moléculas de terapia dirigida e inhibidores de puntos de control del sistema inmune. Dentro de los fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos, la vacuna TG4010 y el CS1001, un anticuerpo contra PD-L1, parecen ser prometedores.

6.-BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 2019. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> Utilizada para la obtención de las Fichas Técnicas de los medicamentos.
- Ahronian LG, Corcoran RB. Strategies for monitoring and combating resistance to combination kinase inhibitors for cancer therapy. *Genome Med* 2017;9:1–12.
- Alvarado. Diagnóstico Temprano del Cáncer de Pulmón Dr. Alvarado. 2018. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <http://odont.info/diagnostico-temprano-del-cncer-de-pulmn-dr-alvarado.html>
- American Cancer Society. Cáncer de pulmón 2016a. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon.html>
- American Cancer Society. Cáncer de pulmón no microcítico 2016b. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico.html>
- Arroyo C, Raez L. Avances en Inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón Immunotherapy advances for lung cancer treatment. *Carcinos*. 2013; 2:38-41.
- Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de Pulmón: Todo lo que Necesitas Saber. AECC. 2018. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/que-es-cancer-pulmon>
- Barbor M. No Improvement in Overall Survival With Addition of Ganetespib to Docetaxel in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *The ASCO Post* 2017. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.ascopost.com/issues/march-10-2017/no-improvement-in-overall-survival-with-addition-of-ganetespib-to-docetaxel-in-patients-with-non-small-cell-lung-cancer/>
- Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1468–79.
- Cancer.Net. Lung Cancer. Non-Small Cell: Types of Treatment. Cancer.Net. 2019. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/types-treatment>
- Cancer Research UK. Internal radiotherapy (brachytherapy) for advanced lung cancer. Cancer Research UK. 2017. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/advanced/treatment/advanced-radiotherapy/internal-radiotherapy>
- El Confidencial. ¿Qué posibilidades hay de heredar un cáncer de pulmón? 2017. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: https://blogs.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/consultorio-medico/2017-12-27/diagnostico-cancer-pulmon-cribado-tac-quirosalud-bra_1498370/

- EMA (Agencia Europea del Medicamento). Summary of opinion 1 (initial authorisation). 2019a. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vizimpro_en.pdf
- EMA (Agencia Europea del Medicamento). 2019b. [En línea]. [Consultado en mayo-junio 2019]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/en> Utilizada para la obtención de las Fichas Técnicas de los medicamentos.
- European Lung Foundation. Cáncer de pulmón. 2016. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.europeanlung.org/assets/files/es/publications/lung-cancer-factsheet-spa.pdf>
- Fundación Instituto Roche. Glosario de términos en investigación clínica. 2018. [En línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf
- Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW. Farmacología del cáncer. En: Wolters Kluwer, editor. Principios de Farmacología. 4ª ed. Barcelona; 2017. p.735-768.
- Griffin R, Ramirez RA. Molecular Targets in Non – Small Cell Lung Cancer. *Oschner J* 2017;17:388–92.
- Inmuno-Oncology News. TG4010. *Inmuno-Oncology News*. 2017. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://immuno-oncologynews.com/tg4010/>
- Jackson SE. Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition Sangdun Choi (Ed) Guidelines for Authors Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition Sangdun Choi (Ed) Guidelines for Authors 2013:2–4.
- Jänne PA, Van Den Heuvel MM, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: The SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017;317:1844–53.
- Jiangsu Wuzhong Pharmaceutical Group Co. L. Recombinant Endostatin Combined With Vinorelbine and Cisplatin in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Full Text View. *ClinicalTrials.gov*. 2017. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03117335>
- Keam SJ. Toripalimab: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:573–8.
- Kelly RJ, Shepherd FA, Krivoshik A, Jie F, Horn L. A Phase 3, Randomized, Open-label Study of ASP8273 Versus Erlotinib or Gefitinib in Patients With Advanced Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Oncol* 2019;3500.
- Khuri F, Ramalingam S, Samarzija M, Felip E, Ciuleanu T, Hirsh V, et al. A randomized phase II study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1). *Ann Oncol* 2015;26:1741–8.
- Koltai T. OTT-58622-clusterin--a-central-player-in-cancer-chemoresistance-and-it. *Onco Targets Ther* 2014;7:447–56.
- Laskin JJ, Nicholas G, Lee C, Gitlitz B, Vincent M, Cormier Y, et al. Phase I/II trial of custerin (OGX-011), an inhibitor of clusterin, in combination with a gemcitabine and platinum regimen in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:579–86.
- Ling Y, Yang Y, Lu N, You Q dong, Wang S, Gao Y, et al. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;361:79–84.
- Liu Z, Ou W, Li N, Wang SY. Apatinib monotherapy for advanced non-small cell lung cancer after the failure of chemotherapy or other targeted therapy. *Thorac Cancer* 2018;9:1285–90.

- López-Lázaro M. The stem cell division theory of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;123:95–113.
- Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2018;21:3–17.
- Medical Expo. Proyector de fuente braquiterapia - microSelectron® - Elekta 2019. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <http://www.medicalexpo.es/prod/elekta/product-70692-656478.html>
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90.
- National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas. Versión para profesionales de salud. National Cancer Institute. 2019a. [En línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-pequenas-pdq#_1
- National Cancer Institute. Braquiterapia para el cáncer. National Cancer Institute. 2019b. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/braquiterapia>
- National Cancer Institute. Radioterapia de haz externo para el cáncer. National Cancer Institute. 2018. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/haz-externo>
- National Cancer Institute. ¿Qué es el cáncer? 2015a. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Versión para profesionales de salud. National Cancer Institute. 2015b. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#_14_toc
- National Cancer Institute. Prevención del cáncer de pulmón. Versión para profesionales de salud. National Cancer Institute. 2015c. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/prevencion-pulmon-pdq>
- Nucleus Medical Media. Segmentectomía, Lobectomía, Neumonectomía : Medical Chart. 2008. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <http://catalog.nucleusmedicalmedia.com/segmentectomía-lobectomía-neumonectomía/view-item?ItemID=28127>
- Pérez B, Corral J, Ana J, Casas Fernández De Tejerina M. Neurotoxicidad por quimioterapia. 2006. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/antiepilepticos/capitulo6.pdf>
- PR Newswire. OncoGenex Announces Results from the Phase 3 ENSPIRIT Trial of Custirsen in Non-Small Cell Lung Cancer. 2016. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/oncogenex-announces-results-from-the-phase-3-enspirit-trial-of-custirsen-in-non-small-cell-lung-cancer-300343975.html>
- Puente J, De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2017. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- Quoix E, Lena H, Losonczy G, Forget F, Chouaid C, Papai Z, et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): Results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:212–23.

- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones y el cáncer. En: Elsevier, editor. Rang y Dale Farmacología. 8ª ed. Barcelona; 2016. p.679-689.
- Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim S-W, Akerley W, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3740–8.
- Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, Eric J. HHS Public Access 2016;118:6072–8. doi:10.1002/cncr.27633.Percutaneous.
- Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo C. Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. En: Springer, editor. 1ª ed. Cham: 2017. p.97–125.
- Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang S, Wang D, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): A randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:953–61.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7–34.
- Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Información sobre la braquiterapia. 2014. [En línea]. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: http://www.seor.es/wp-content/uploads/bqt_informacion-general_revisado.pdf
- Society for Medical Oncology European. Guía para Pacientes. ES Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). 2017. [En línea]. [Consultado en marzo-mayo 2019]. Disponible en: [https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-\(CPCNP\)-una-Guia-para-Pacientes.pdf](https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-(CPCNP)-una-Guia-para-Pacientes.pdf)
- Spigel DR, Edelman MJ, O’Byrne K, Paz-Ares L, Mocci S, Phan S, et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: METLung. *J Clin Oncol* 2017;35:412–20.
- Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung cancers: Molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. *Cancers (Basel)* 2018;10:1–81. doi:10.3390/cancers10080248.
- Tosch C, Bastien B, Barraud L, Grellier B, Nourtier V, Gantzer M, et al. Viral based vaccine TG4010 induces broadening of specific immune response and improves outcome in advanced NSCLC. *J Immunother Cancer* 2017;5:1–10.
- Trigo F. Aparato Respiratorio. *Patol Sist Vet* 2011:40.
- Winslow T. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. 2006. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.teresewinslow.com/#/respiratory/>
- World Health Organization. Cancer Today. 2019. [En línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Xu X, Mao W, Chen Q, Zhuang Q, Wang L, Dai J, et al. Endostar, a modified recombinant human endostatin, suppresses angiogenesis through inhibition of wnt/β-catenin signaling pathway. *PLoS One* 2014;9:1–8.
- Yoshioka H, Azuma K, Yamamoto N, Takahashi T, Nishio M, Katakami N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of erlotinib with or without a c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) in Asian patients with previously treated stage IIIB/IV nonsquamous non-small-cell lung cancer harboring wild-type epidermal. *Ann Oncol* 2015;26:2066–72.
- Zhao X, Su Y, You J, Gong L, Zhang Z, Wang M, et al. Combining antiangiogenic therapy with neoadjuvant chemotherapy increases treatment efficacy in stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer without increasing adverse effects. *Oncotarget* 2016;7.
- Zhou S, Zuo L, He X, Pi J, Jin J, Shi Y. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemetrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemetrexed maintenance in non-small cell lung cancer: A retrospective comparison with standard chemotherapy. *Thorac Cancer* 2018;9:1354–60.