

04/16

memo – inOncology SPECIAL ISSUE

Congress Report ESMO 2016

RESUMEN GLOBAL DEL CONGRESO SOBRE CÁNCER DE PULMÓN

Informe del Congreso de la ESMO 2016,
Copenhague, 7 – 11 de octubre de 2016

IMPRESSUM/PUBLISHER

Media owner and publisher: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at, **Copyright:** © 2016 Springer-Verlag/Wienna. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
Managing Directors: Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. **Medical Writer:** Judith Moser. **Corporate Publishing:** Elise Haidenthaller. **Layout:** Katharina Bruckner.
Published in: Vienna. **Produced in:** Fulda. **Printer:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany.
The editors of "memo, magazine of european medical oncology" assume no responsibility for this supplement.

The Publisher does not assume any legal liability or responsibility for the accuracy, completeness, or usefulness of the information supplied herein, nor for any opinion expressed. The Publisher, its agent, and employees will not be liable for any loss or damage arising directly or indirectly from possession, publication, use of, or reliance on information obtained from this report. It is provided in good faith without express or implied warranty.

Reference to any specific commercial product or service does not imply endorsement or recommendation by the Publisher. All articles are peer-reviewed and protected from any commercial influence.

This issue is intended only for healthcare professionals outside the US, the UK, Australia and Canada.

Índice

- 3 Prefacio
- 3 Inhibición del punto de control inmunológico: el cuadro se está completando lentamente
- 7 Los inhibidores de ALK de la siguiente generación destacan después del fracaso de crizotinib
- 10 Tratamiento dirigido al EGFR: en el momento adecuado en el paciente adecuado
- 14 Mutaciones inductoras poco frecuentes: resultados alentadores en pequeñas poblaciones de pacientes
- 15 Entrevista: “La actuación sobre la angiogénesis puede prolongar la vida”
- 17 CPM: las alteraciones genómicas preparan el terreno para las estrategias dirigidas
- 19 Ausencia de efecto beneficioso en fase III con selumetinib en CPNM con mutación KRAS



© Alexi TALZIN / Fotolia

Comité Editorial:

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

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

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

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

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

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

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

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

Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel

Robert Pirker, MD, Universidad Médica de Viena, Austria

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

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

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

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

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

Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brasil

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

Comité de ponencias para este número:

Maximilian Hochmair, MD; Anders Mellemegaard, MD, PhD; Silvia Novello, MD



**Boehringer
Ingelheim**

Financiado por Boering Ingelheim en forma de beca sin restricciones

Prefacio

Estimados colegas:

Según los cálculos de la Organización Mundial de la Salud, cada año fallecen en el mundo 1,37 millones de personas por cáncer de pulmón. Tanto la incidencia como la mortalidad debida al cáncer de pulmón son importantes: hasta la fecha, el cáncer de pulmón primario sigue siendo la neoplasia maligna más frecuente después del cáncer de piel no melanocítico y la cifra total de pacientes fallecidos por su causa supera la debidos a cualquier otra neoplasia maligna.

No obstante, en los últimos años ha habido profundos cambios y una notable evolución en el cáncer de pulmón. Por una parte, se pueden observar cambios en la histología en todo el mundo. En muchos países, en los últimos 20 años ha ido disminuyendo la proporción de pacientes con cáncer de pulmón microcítico. En el mismo período, el cáncer de pulmón no microcítico ha experimentado una transformación en la importancia relativa de sus subtipos predominantes. En EE. UU., el carcinoma epidermoide ha disminuido, mientras que el adenocarcinoma ha aumentado en ambos sexos. En los varones europeos se observan

las mismas tendencias, mientras que en las mujeres tanto el carcinoma epidermoide como el adenocarcinoma están aumentando.

Evidentemente, desde un punto de vista clínico, la parte más espectacular de los cambios en el cáncer de pulmón es la innovación terapéutica. Los nuevos métodos van dirigidos a objetivos que no se limitan a la célula tumoral, que ha sido el centro de las consideraciones terapéuticas durante mucho tiempo. Una vez más, la inmunoterapia fue un tema candente en el Congreso de la ESMO 2016 que se celebró en Copenhague desde el 7 hasta el 11 de octubre. En el segundo simposio presidencial, abarrotado de asistentes al congreso, ponentes de renombre presentaron cuatro resúmenes de gran actualidad sobre inmunoterápicos en el cáncer de pulmón avanzado. En esta publicación se presentan los resultados de estos ensayos, junto con otros hallazgos en el campo de la inmunoterapia.

Mientras tanto, la investigación ha seguido su curso en lo que respecta a anomalías genéticas de la célula tumoral susceptibles de ser reguladas por medicamentos. Inhibidores de la tirosina cinasa como vandetanib y lenvatinib han mostrado una actividad clínica prometedora en tumores RET-positivos, y se han obtenidos resultados convincentes con los inhibidores de ALK de nueva generación ceritinib, alectinib y brigatinib.



© Mohamed Baehr

Avances recientes en el campo del EGFR han esclarecido el mejor uso de los fármacos dirigidos al EGFR. Al mismo tiempo, los pacientes con histología microcítica han obtenido el derecho a compartir los efectos beneficiosos que confiere el tratamiento molecular dirigido. La inhibición de la aurora cinasa A es un método prometedor en este campo, al igual que el anticuerpo anti- PD-L1 atezolizumab. Por último, la interrupción de la angiogénesis tumoral contribuye a adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente. El tratamiento individualizado se ha convertido en una realidad para beneficio de un gran número de pacientes presentes y futuros.

*Silvia Novello, MD, PhD,
Universidad de Turín, Italia*

Inhibición del punto de control inmunológico: el cuadro se está completando lentamente

KEYNOTE-024: primera línea, población enriquecida en PD-L1

El anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado que expresa PD-L1. El estudio KEYNOTE-024 se centró en la comparación como primera línea de pembrolizumab con la quimioterapia doble con platino [1]. Las pautas de quimioterapia comprendían

cinco opciones, dos de las cuales (pemetrexed más carboplatino; pemetrexed más cisplatino) se utilizaron exclusivamente en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no epidermoide. Se aleatorizó a 305 pacientes procedentes de 142 centros de 16 países. La población estaba enriquecida para la expresión de PD-L1, ya que un criterio de elegibilidad fundamental fue una puntuación de proporción tumoral (TPS) de PD-L1 \geq 50% (de decir, expresión de PD

L1 en al menos el 50% de las células tumorales). Cerca del 20% de los pacientes tenían tumores con histología epidermoide.

La supervivencia sin progresión (SSP) obtenida con pembrolizumab fue significativamente mayor que con la quimioterapia doble con platino, lo que se tradujo en una reducción del riesgo del 50% (10,3 frente a 6,0 meses; HR [hazard ratio]; 0,50; $p < 0,001$; **Figura 1**). La SSP a los 12 meses fue del 48% y el 15%

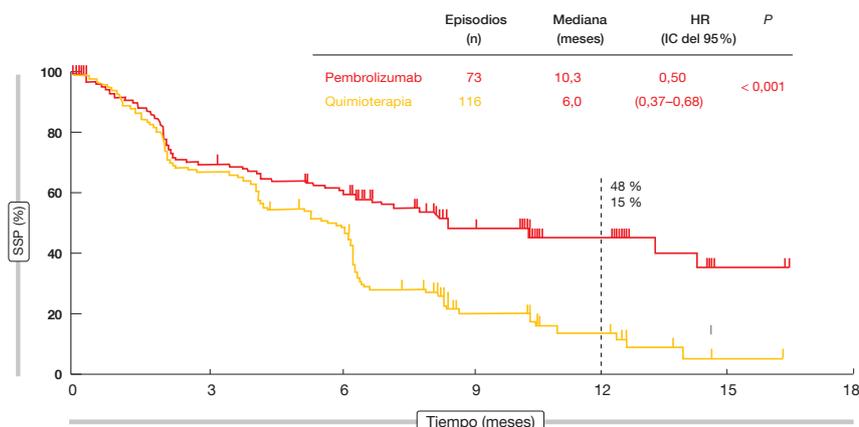


Figura 1: Supervivencia sin progresión en KEYNOTE-024: Efecto beneficioso obtenido con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia.

en los pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Los pacientes tratados con pembrolizumab también experimentaron un efecto beneficioso en la SG a pesar del 50 % de cruce total desde la quimioterapia (HR, 0,60; $p=0,005$). La mediana de la supervivencia global (SG) no se había alcanzado en ninguno de los grupos. A los 12 meses, estaban vivos el 70 % y el 54 % de los pacientes, respectivamente. Igualmente, la tasa de respuestas objetivas (TRO) confirmadas indicó una diferencia del 17 % a favor de pembrolizumab (45 % frente al 28 %, $p=0,0011$).

Con el anticuerpo anti-PD-1 se observaron seis respuestas completas. A pesar de una exposición más prolongada a pembrolizumab (7,0 frente a 3,5 meses), las tasas de acontecimientos adversos (AA) de todos los grados fueron más bajas en el grupo experimental. El Comité de vigilancia de los datos recomendó suspender el ensayo por la mayor eficacia de pembrolizumab.

Según los autores, se detecta una TPS de PD-L1 $\geq 50\%$ en un tercio de los pacientes con CPNM avanzado, que identifica a los que tienen más probabilidades de obtener un efecto beneficioso del tratamiento anti-PD-1. Pembrolizumab debería convertirse en un nuevo referente como tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado con expresión elevada de PD-L1.

Pembrolizumab más quimioterapia: KEYNOTE-021

Está justificado combinar quimioterapia e inmunoterapia, ya que la propia

quimioterapia tiene diversos efectos inmunológicos y puede inducir la expresión de PD L1 en las células tumorales. Los datos clínicos sobre esta cuestión proceden del ensayo KEYNOTE-021, de múltiples cohortes y de fase I/II, en el que se evaluó un tratamiento combinado a base de pembrolizumab en pacientes con CPNM avanzado [2]. Se aleatorizó a los pacientes de la cohorte G de este estudio, que tenían CPNM no epidermoide no tratado en estadio IIIB o IV, para recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas durante 2 años más carboplatino y pemetrexed ($n=60$), o carboplatino más pemetrexed exclusivamente ($n=63$). Se permitió el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

Según una revisión central independiente enmascarada, la tasa de respuestas objetivas (TRO), que se definió como el criterio de valoración principal, casi se duplicó con la adición de pembrolizumab.

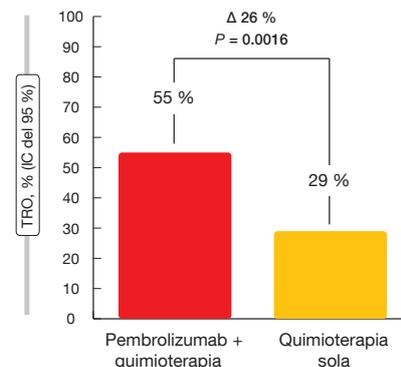


Figura 2: Tasas de respuestas objetivas confirmadas en KEYNOTE-021

zumab a la quimioterapia (55 % frente al 29 %; $p=0,0016$; **Figura 2**). En la población respondedora, el tiempo hasta la respuesta fue más corto en el grupo experimental que en el grupo de control (1,5 frente a 2,7 meses), y con un mayor porcentaje de pacientes que mostraron respuestas persistentes en el grupo experimental (88 % frente al 78 %). Hay que señalar que solo dos pacientes tratados con pembrolizumab experimentaron progresión primaria de la enfermedad en la evaluación inicial a las 6 semanas (es decir, el 3 % frente al 17 % en el grupo de control). Las TRO fueron semejantes para la expresión de PD-L1 $< 1\%$ y $\geq 1\%$ en el grupo de pembrolizumab.

La supervivencia sin progresión fue mayor con la combinación de pembrolizumab, ya que el riesgo de progresión o muerte casi disminuyó a la mitad, con una SSP con pembrolizumab más quimioterapia que superó 1 año (13,0 frente a 8,9 meses; HR, 0,53; $p=0,0102$). La SG no mostró diferencias entre los dos grupos. A los 6 meses, el 92 % de los pacientes estaban vivos con ambas pautas de tratamiento. Los AA de grado 3/4 fueron más frecuentes con la combinación de pembrolizumab, pero ello no se tradujo en tasas de abandono más altas. En conjunto, pembrolizumab en combinación con carboplatino y pemetrexed parece ser una opción terapéutica eficaz para los pacientes con CPNM no epidermoide avanzado no tratados previamente con quimioterapia.

Aumento de 4 meses de la SG con atezolizumab en el ensayo OAK

El anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab fue superior en la SG sobre docetaxel en pacientes con CPNM avanzado en el estudio en fase II POPLAR [3,4]. En el contexto de fase III aleatorizado, en el ensayo OAK se comparó atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas con docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente una o dos líneas de quimioterapia, que incluían al menos una pauta a base de platino [5]. Se reclutó a los pacientes con independencia de su estado de expresión de PD-L1. No se permitieron cruces. El criterio de valoración coprincipal fue la SG en la población por IT y la SG en los pacientes con expresión

de PD-L1 en $\geq 1\%$ de sus células tumorales (CT) o células inmunitarias (CI). Los datos de OAK son los primeros resultados en fase III obtenidos de un anticuerpo dirigido a PD-L1, con un proyecto de incorporar al estudio a un total de 1225 pacientes.

El análisis de los primeros 850 pacientes demostró que OAK había cumplido su criterio de valoración co-principal. En la población por IT, el tratamiento con atezolizumab tuvo un efecto beneficioso importante y clínicamente significativo en la SG (13,8 frente a 9,6 meses; HR, 0,73; $p=0,0003$). Las curvas de supervivencia se separaron pronto, a los 3 meses, y se mantuvieron separadas en el tiempo. A los 18 meses estaban vivos en el grupo de atezolizumab casi el doble de pacientes que en el grupo de docetaxel (40 % frente al 27 %). Se observó un efecto beneficioso similar en la SG en el 55 % de la población de pacientes con expresión de PD-L1 en $\geq 1\%$ de sus CT o CI (CT1/2/3 o CI1/2/3) (15,7 frente a 10,3 meses; HR, 0,74, $p=0,0102$). Sin embargo, los subgrupos de pacientes con expresión nula o mínima de PD-L1 ($<1\%$; CT0 y CI0) también obtuvieron un efecto beneficioso, con una HR similar, de 0,75 (12,6 frente a 8,9 meses; $p=0,0205$). La máxima mejoría de la SG se produjo en el grupo con la expresión de PD-L1 más alta (en $\geq 50\%$ de las CT o en $\geq 10\%$ de las CI; CT3 o CI3), que constituían el 16 % de la población total. Aquí, el efecto beneficioso en la SG obtenido con atezolizumab se tradujo en una reducción del 59 % del riesgo de mortalidad (mediana de la SG, 20,5 frente a 8,9 meses; HR, 0,41; $p<0,0001$).

Como demuestra el gráfico de bosque de la SG según la expresión de PD-L1 (Figura 3), las HR fueron semejantes en todos los subgrupos, excepto en aquellos con la máxima expresión, donde los pacientes experimentaron un efecto beneficioso incluso mayor. El efecto beneficioso en la SG conferido por atezolizumab fue corroborado por el 17 % de los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia y que luego recibieron inmunoterapia.

Análisis adicionales

Dado que en el ensayo OAK se incluyeron pacientes con subtipos histológicos tanto no epidermoides como epider-

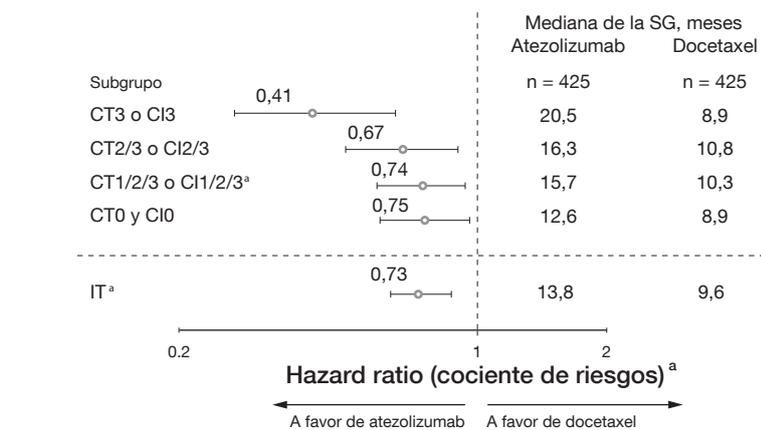


Figura 3: Ensayo OAK: SG según la expresión de PD-L1 con atezolizumab y docetaxel

moides, los investigadores también evaluaron los efectos de los tratamientos en la SG de estos subgrupos. En ambas cohortes, las HR fueron de 0,73 a favor de atezolizumab. Se observó una ventaja similar en la SG en la mayoría de los subgrupos, con independencia del sexo, la edad, el estado funcional del ECOG*, el número de líneas de tratamiento previas, los antecedentes de tabaquismo y las metástasis basales en el SNC. La única excepción correspondió a los pacientes con mutaciones activadoras del EGFR, que no obtuvieron ningún efecto beneficioso de este tratamiento con el anticuerpo anti-PD-L1. Este fenómeno ya se había observado con otros inhibidores de PD-L1.

Al igual que en ensayos anteriores en los que se evaluó la inmunoterapia, solo se observó un efecto beneficioso significativo en la SSP en el grupo de pacientes con la máxima expresión de PD-L1. En concordancia, las tasas de respuesta solo mostraron efecto beneficioso de atezolizumab en este subgrupo de gran expresión. En general, las respuestas tuvieron una duración mucho más prolongada en el grupo de atezolizumab que en el de docetaxel (mediana de la duración de la respuesta en la población por IT, 16,3 frente a 6,2 meses). Este efecto se observó en todos los subgrupos de PD-L1.

A pesar de la prolongada duración del tratamiento, atezolizumab fue bien tolerado. Los AA de grado 3/4 fueron menos frecuentes en el grupo experimental, lo que también se aplica a los AA que obligaron a suspender, modificar,

retrasar o interrumpir las dosis. Solo el dolor osteomuscular y el prurito fueron más frecuentes con atezolizumab que con docetaxel; en el caso de todos los demás AA, ocurrió lo contrario. Los AA de causa inmunitaria se notificaron con bajas tasas de incidencia, inferiores al 1 %.

Novedades del ensayo fundamental de pembrolizumab

El estudio en fase III KEYNOTE-010 demostró la eficacia y la seguridad de pembrolizumab en comparación con docetaxel en 1034 pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 tratados previamente [6]. Esto proporcionó el fundamento para la aprobación europea de pembrolizumab en esta indicación. Un análisis actualizado después de seis meses más de seguimiento demostró que la SG continuaba siendo superior con pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg que con docetaxel en las poblaciones con TPS $\geq 50\%$ y $\geq 1\%$ [7]. La SSP fue semejante a la observada anteriormente y las respuestas siguieron siendo duraderas. En conjunto, estos datos confirman que pembrolizumab es un tratamiento de referencia en pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1.

Barlesi y cols. evaluaron los efectos de pembrolizumab y docetaxel en la calidad de vida relacionada con la salud en KEY-NOTE-010 utilizando los instrumentos QLQ-C30 de la EORTC, QLQ-LC13 de la EORTC y EuroQoL-5D-3L [8]. En lo que respecta a las variaciones entre el momento basal y la semana 12,

hubo mejorías numéricas o significativas de las puntuaciones del QLQ-C30 de la EORTC del estado general de salud/calidad de vida con pembrolizumab comparado con docetaxel. En comparación con docetaxel, pembrolizumab también prolongó el tiempo transcurrido hasta el deterioro en el criterio de valoración compuesto de tos, disnea y dolor torácico del QLQ-LC13 de la EORTC. Junto con los datos de los análisis de apoyo de los resultados comunicados por los pacientes, estos datos indican que la calidad de vida relacionada con la salud y los síntomas de los pacientes se mantuvieron o mejoraron en mayor grado con pembrolizumab que con docetaxel en esta población.

Datos a los 2 años: CheckMate 017 y 057

Nivolumab es un tratamiento de referencia para pacientes con CPNM tratados anteriormente, según los resultados de los ensayos internacionales, aleatorizados, abiertos y en fase III CheckMate 017 y 057. En ambos estudios, nivolumab prolongó significativamente la SG en comparación con docetaxel en pacientes tratados previamente por CPNM epidermoide (CheckMate 017) [9] o con CPNM no epidermoide (CheckMate 057) [10].

En el Congreso de la ESMO se presentaron los datos de seguridad y de eficacia actualizados después de ≥ 2 años de seguimiento [11]. Estos datos demostraron que, en ambos ensayos, las mejores tasas de SG con nivolumab sobre docetaxel se habían mantenido constantes desde el año 1 al año 2. Entre los respondedores, aproximadamente un tercio de los trata-

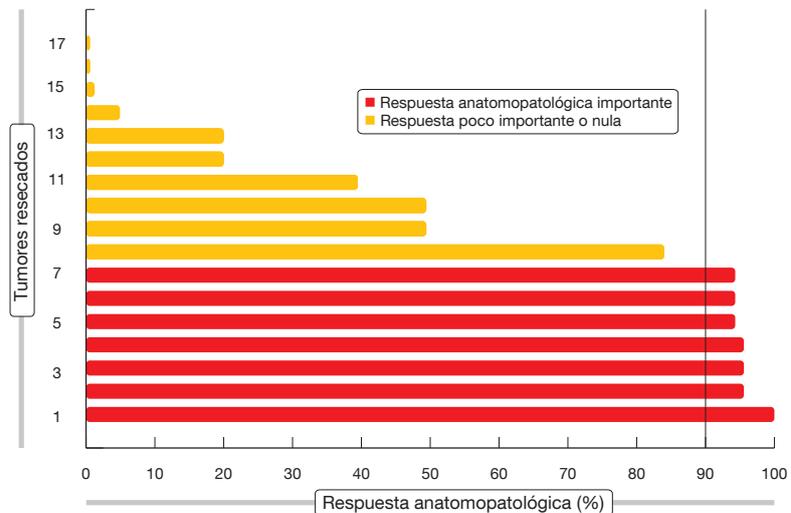


Figura 4: Respuestas anatómopatológicas de los tumores de 17 pacientes con CPNM incipiente después de la administración neoadyuvante de dos dosis de nivolumab

dos con nivolumab (pero ninguno de los tratados con docetaxel) tenía respuestas persistentes. Se produjeron respuestas duraderas con independencia del grado de expresión de PD-L1. No se identificaron nuevos problemas de seguridad durante el tratamiento con nivolumab. Determinados AA relacionados con el tratamiento se trataron utilizando algoritmos de tratamiento de la toxicidad definidos en el protocolo y se resolvieron en la mayoría de los pacientes.

Reck y cols. presentaron datos sobre el efecto de nivolumab y de docetaxel en el estado general de salud de los pacientes tratados en el CheckMate 057 [12]. Tanto la EAV del EQ-5D como la Escala de síntomas en el cáncer de pulmón indicaron una mejor conservación del estado de salud, de la calidad de vida re-

lacionada con la salud y del control de los síntomas con nivolumab que con docetaxel. Asimismo, ambas evaluaciones revelaron mejorías relativas de los resultados comunicados por los pacientes con el uso de nivolumab sobre docetaxel e indicaron que el comienzo del efecto beneficioso se producía antes de la separación de las curvas de supervivencia, que de nuevo fueron favorables a nivolumab.

Limitados efectos beneficiosos como primera línea en CheckMate 026

Se obtuvieron resultados negativos con nivolumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM PD-L1-positivo en estadio IV o recu-

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Reck M et al., KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 TPS ≥ 50 %. ESMO 2016, abstract LBA8_PR
- 2 Langer CJ et al., Randomized phase 2 study of carboplatin and pemetrexed \pm Pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. ESMO 2016, LBA46_PR
- 3 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10030):1837-46
- 4 Smith DA et al., Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl); abstr 9028
- 5 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezoli-

- ziumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA44_PR
- 6 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540-1550
- 7 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: updated outcomes of KEYNOTE-010. ESMO 2016, abstract LBA48
- 8 Barlesi F et al., Assessment of health-related quality of life in KEYNOTE-010: a phase 2/3 study of pembrolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. ESMO 2016, abstract 1219P
- 9 Brahmer J et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-135
- 10 Borghaei H et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-

Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639

- 11 Barlesi F et al., Long-term outcomes with nivolumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017 and CheckMate 057 2-y update. ESMO 2016, abstract 1215PD
- 12 Reck M et al., Overall health status in patients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. ESMO 2016, abstract 1217PD
- 13 Socinski MA et al., CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1-positive NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA7_PR
- 14 Forde PM et al., Neoadjuvant anti-PD-1, nivolumab, in early stage resectable NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA41-PR

rente. En el estudio en fase III abierto e internacional CheckMate 026 se comparó nivolumab como tratamiento de primera línea con la quimioterapia doble a base de platino en esta población [13]. Era obligatoria una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. El cruce a nivolumab en caso de progresión era opcional.

Los resultados del criterio de valoración principal, que era la SSP según una revisión radiológica independiente en la población con $\geq 5\%$ PD-L1-positivo, no mostraron diferencias significativas entre las dos pautas (4,2 y 5,9 meses con nivolumab y quimioterapia, respectivamente). Esto también se aplicó a la SG (14,4 y 13,2 meses). La progresión de la enfermedad fue más frecuente en el grupo de nivolumab (27,5% frente al 9,9%) aunque, cuando se observaron respuestas, la duración de las mismas fue más del doble con nivolumab que en la población tratada con quimioterapia (12,1 frente a 5,7 meses).

En general, los subgrupos reflejaron los resultados de la población global del estudio. Los pacientes con histología epidermoide parecieron evolucionar mejor en lo que respecta a la SSP y la SG cuando recibieron nivolumab, mientras que en la población con histología no epidermoide pareció ocurrir lo contrario; sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas debido a la

superposición de los intervalos de confianza. En el ensayo CheckMate 227 se continúa evaluando la utilidad de nivolumab como monoterapia y en combinación con ipilimumab o quimioterapia convencional en el contexto del tratamiento de primera línea del CPNM en estadio IV o recurrente.

Uso neoadyuvante de nivolumab

De forma preliminar, aunque ambiciosa, se han generado datos sobre nivolumab como neoadyuvante en un ensayo de 18 pacientes con CPNM recién diagnosticado, reseccable y en estadio I (>2 cm)/II/IIIA [14]. La justificación del uso neoadyuvante de estrategias anti-PD-1 en el CPNM en estadio incipiente se basa en el hecho de que el CPNM en estadio I a III, aunque considerado como una enfermedad en estadio incipiente, tiene mal pronóstico y con la quimioterapia adyuvante los efectos beneficiosos conseguidos solo son moderados. Nivolumab se administró en dosis de 3 mg/kg a las 4 semanas y 2 semanas de la resección quirúrgica. El criterio de valoración principal fue la seguridad y tolerabilidad. Los criterios de valoración exploratorios fueron varios análisis correlativos de sangre y del tumor, así como otros parámetros de

resultados clínicos, como la respuesta anatomopatológica.

Estas dos dosis neoadyuvantes de nivolumab no retrasaron ni dificultaron la resección quirúrgica en ninguno de los pacientes. Según los análisis exploratorios de las respuestas, el 22% de los pacientes tuvo una respuesta radiológica y 7 pacientes experimentaron un descenso del estadio anatomopatológico con respecto al estadio clínico previo al tratamiento. La respuesta anatomopatológica importante se definió como la presencia de $<10\%$ de células tumorales viables residuales en la resección. Uno de los siete pacientes con una respuesta anatomopatológica importante experimentó una respuesta anatomopatológica completa (**Figura 4**). Los tumores de estos pacientes mostraron infiltración de células inmunitarias. La toxicidad fue concordante con el perfil de seguridad observado en otros estudios de nivolumab, y el tratamiento fue bien tolerado. Un tercio de los pacientes experimentaron AA de cualquier grado relacionados con el tratamiento, pero solo hubo un AA de grado 3/4. Se están llevando a cabo estudios exhaustivos sobre aspectos como la genómica y la funcionalidad de los linfocitos infiltrantes del tumor, y están previstos estudios clínicos de seguimiento más extensos. ■

Los inhibidores de ALK de la siguiente generación destacan después del fracaso de crizotinib

Se observa cáncer de pulmón con gen de fusión ALK-positivo en un 5% de los pacientes con CPNM avanzado [1]. El inhibidor de ALK crizotinib tiene una eficacia inicial significativa en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan finalmente resistencia, y el sistema nervioso central (SNC) es uno de los lugares más frecuentes de la primera progresión. Alrededor de la mitad de estos pacientes presentan metástasis en el SNC durante el tratamiento con crizotinib. Los inhibidores de ALK de la siguiente generación son opciones eficaces en los pacientes cuya

enfermedad progresa durante el tratamiento con crizotinib.

ASCEND-5

Ceritinib es un inhibidor de ALK de la siguiente generación con una potencia 20 veces mayor que crizotinib [2]. Los efectos antitumorales de ceritinib en pacientes tratados previamente se demostraron en los ensayos ASCEND-1 y ASCEND-2 [3-5]. En ASCEND-2, el tratamiento con ceritinib obtuvo respuestas duraderas en toda la población con CPNM ALK-positivo que habían progresado durante la quimioterapia y

crizotinib, incluidos pacientes con metástasis cerebrales [5].

En el Congreso de la ESMO, Scagliotti y cols. presentaron el estudio de confirmación en fase III ASCEND-5, en el que se comparó ceritinib con quimioterapia de segunda línea en el contexto de tratamiento previo con crizotinib [6]. En este ensayo internacional, aleatorizado y abierto se aleatorizó a 231 pacientes con CPNM ALK positivo localmente avanzado o metastásico procedentes de 99 centros de 20 países. Antes de incorporarse al estudio habían recibido una o dos pautas de quimioterapia para enfermedad avanzada, así como crizotinib

TABLA

Eficacia corporal total observada con ceritinib en el estudio ASCEND-3, según el investigador y el comité independiente de revisión enmascarado (CIRE)

	Investigador	CIRE
TRO, n (%)	84 (67,7)	79 (63,7)
Mejor respuesta global, n (%)		
RC	1 (0,8)	1 (0,8)
RP	83 (66,9)	78 (62,9)
EE	27 (21,8)	20 (16,1)
Sin RC/Sin PE*	1 (0,8)	8 (6,5)
PE	5 (4,0)	9 (7,3)
Desconocido	7 (5,6)	8 (6,5)
TCE (RC + RP + EE + sin RC/sin PE*), n (%)	112 (90,3)	107 (86,3)
Mediana de la DR, meses	22,1	23,9
Tasa de DR calculada a los 18 meses, %	55,7	60,4
Mediana de la SSP, meses	16,6	18,4
Tasa de SSP calculada a los 18 meses, %	49,1	51,7
Mediana de la SG	No alcanzada todavía en el momento de corte de los datos	
* Comprende los pacientes que no tenían lesiones de referencia en el momento basal según la evaluación del CIRE y que no se calificaron ni como RC ni como progresión de la enfermedad. CIRCE, comité independiente de revisión enmascarado; DR, duración de la respuesta; EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; TRO, tasa de respuestas objetivas.		

(en cualquier momento). El tratamiento consistió en ceritinib 750 mg/día o quimioterapia con pemetrexed o docetaxel. La SSP se definió como el criterio de valoración principal del estudio. En cada grupo, más de la mitad de los pacientes tenían enfermedad metastásica cerebral, y se había administrado radioterapia en el SNC en un tercio de los casos.

Amplios efectos beneficiosos del tratamiento con ceritinib

El tratamiento con este inhibidor de ALK resultó ser muy eficaz, con mejoras significativas de la SSP, tanto desde el punto de vista estadístico como clínico, según el comité independiente de revisión enmascarado (CIRB; 5,4 frente a 1,6 meses; HR, 0,49; $p < 0,001$). Este efecto fue sólido y constante en diversos subgrupos. El efecto beneficioso clínico fue corroborado por la TRO (39,1% frente al 6,9%) y la TCE (76,5 % frente al 36,2%). Los datos de la SG eran inmaduros en la fecha de corte de los datos. El perfil de seguridad fue equivalente al de las observaciones en estudios anteriores de ceritinib y caracterizado prin-

cipalmente por diarrea, náuseas, vómitos y elevación de las transaminasas.

El análisis de los resultados comunicados por los pacientes demostró que, en comparación con la quimioterapia, ceritinib había mejorado significativamente los síntomas específicos del cáncer de pulmón y el estado general de salud. Aunque la mayoría de los síntomas evaluados con el cuestionario QLQ-C30 mejoraron con el tratamiento de ceritinib, se observó cierto deterioro con el inhibidor de ALK en dos escalas de síntomas digestivos (es decir, diarrea, náuseas y vómitos). Los autores llegaron a la conclusión de que estos resultados sitúan a ceritinib como opción terapéutica preferente en pacientes con CPNM ALK-positivo resistente a crizotinib.

Seguimiento a largo plazo de ASCEND-3: datos destacables

Felip y cols. presentaron el seguimiento a largo plazo del estudio internacional en fase II, de un solo grupo y abierto ASCEND-3, en el que se evaluó ceritinib en 124 pacientes con CPNM metastásico ALK-positivo que no habían recibido

antes inhibidores de ALK [7]. Había pacientes sin quimioterapia previa (aunque solo dos) o tratados con hasta tres líneas de quimioterapia y que habían experimentado progresión durante o después de la última pauta. Se permitió la existencia de metástasis cerebrales asintomáticas o neurológicamente estables en el momento basal. El 40 % de los pacientes tenía lesiones cerebrales en el momento de la incorporación al estudio; se había aplicado radioterapia local en el 53,1 %. El criterio de valoración principal fue la TRO según el investigador.

Después de una mediana de seguimiento de 25,9 meses, permanecían con tratamiento el 48,4 % de los pacientes. Con respecto a la eficacia corporal total, el análisis proporcionó datos sólidos de TRO, del 67,7% según el investigador y del 63,7% según el CIRE (Tabla). Se produjeron disminuciones de la masa tumoral con respecto al momento basal en el 94,7% de los pacientes. Se logró el control de la enfermedad en el 90,3% y el 86,3%, según el investigador y el CIRE, respectivamente. El estudio reveló resultados destacables en la mediana de la SSP (16,6 y 18,4 meses según el investigador y el CIRE, respectivamente) y en la SG: a los 24 meses estaban vivos el 67,5% de los pacientes y todavía no se había alcanzado la mediana de la SG. Ceritinib también mostró actividad en pacientes con metástasis cerebrales. Los pacientes con lesiones en el SNC en el momento basal obtuvieron una TRO corporal total del 57,1% y una mediana de la SSP de 10,8 meses. Se observaron respuestas intracraneales globales en el 61,5%.

Los resultados actualizados comunicados por los pacientes en un seguimiento de hasta 29 ciclos fueron concordantes con los publicados anteriormente. Los pacientes experimentaron mejorías de los síntomas con respecto al momento basal, con una variación media de la puntuación global de la Escala de síntomas en el cáncer de pulmón que osciló entre -3,39 y -14,83. La calidad de vida se mantuvo durante el tratamiento.

Alectinib: actualización de datos fundamentales

Alectinib, un inhibidor oral de ALK muy potente y selectivo, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de los pacientes que progresan durante el tratamiento con crizotinib o no lo toleran. Esta apro-

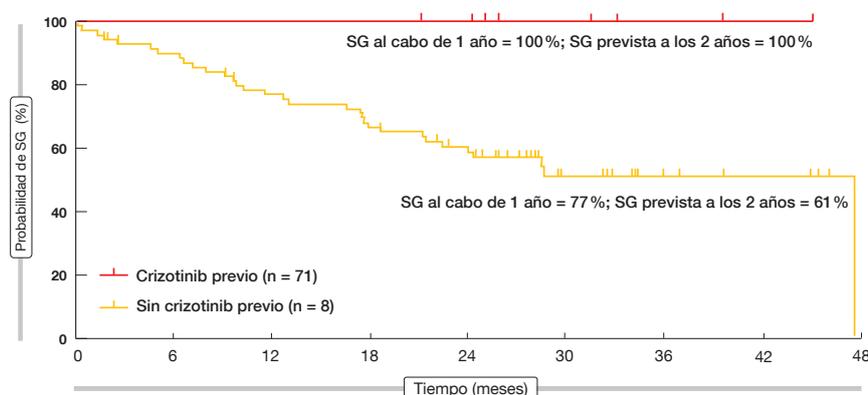


Figura: Supervivencia global lograda con brigatinib (Población por IT)

bación se basa en dos estudios fundamentales en fase II, el ensayo NP28673 internacional y el ensayo NP28761 norteamericano [8–11]. Participaron en estos estudios 225 pacientes con CPNM ALK-positivo localmente avanzado o metastásico y tratados anteriormente, que habían progresado después del tratamiento previo con crizotinib. Todos los pacientes recibieron alectinib 600 mg por vía oral dos veces al día.

El análisis actualizado de la seguridad y la eficacia del estudio NP28673 se presentó en la ESMO 2016 y demostró una gran eficacia y una buena tolerabilidad de alectinib, tanto sistémica como en el SNC [12]. La TRO de los pacientes evaluables respecto a la respuesta fue del 50,8% según el comité de revisión independiente. Los pacientes sin quimioterapia previa experimentaron un efecto beneficioso mayor que los tratados anteriormente con quimioterapia

(TRO, 73,1% y 44,8%, respectivamente). La TCE fue del 78,7(%) en los pacientes con respuesta evaluable. La mediana de la SSP fue de 8,9 meses en la población por intención de tratar y la mediana de la SG, de 26,0 meses. Los pacientes con enfermedad mensurable en el SNC en el momento basal tuvieron una TRO en el SNC del 58,8%.

En un análisis exploratorio se evaluó el tiempo transcurrido hasta la respuesta tanto en NP28673 como en NP28761 [13]. La determinación de la rapidez con que los pacientes obtienen un efecto beneficioso con alectinib se calificó como importante tanto para los pacientes asintomáticos como para los pacientes a punto de presentar síntomas, sobre todo en el SNC. Además, la rapidez de la respuesta es importante para los pacientes con enfermedad activa en el SNC, como un campo con una gran necesidad médica no cubierta. Los

datos demuestran que el tratamiento con alectinib puede lograr una respuesta rápida. La mayoría de los pacientes de todas las poblaciones obtuvo una respuesta RECIST en la primera evaluación (8 semanas en NP28673 y 6 semanas en NP28761). Esto se aplicó también al tiempo hasta la respuesta del SNC en pacientes con enfermedad mensurable o no mensurable en el SNC en el momento basal, con independencia de la radioterapia previa. Se necesitan nuevas investigaciones acerca del beneficio clínico precoz (<6 semanas), a fin de evaluar alectinib como tratamiento inicial de las metástasis del SNC, con la posibilidad de evitar la radioterapia.

Notable actividad antitumoral de brigatinib

En un estudio en curso en fase I/II, de un solo grupo, multicéntrico, de aumento escalonado de la dosis y de ampliación de la dosis se está evaluando brigatinib, un inhibidor de ALK de la siguiente generación en fase de investigación, en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, lo que incluye 79 pacientes con CPNM ALK-positivo. El 90% de ellos habían recibido anteriormente tratamiento con crizotinib.

Datos actualizados sobre la actividad y seguridad de brigatinib en pacientes con CPNM ALK-positivo después de una mediana de tratamiento de 20 meses demuestran que con brigatinib se obtuvieron reducciones del tumor en casi todos los casos [14]. El 33% de 72 pacientes evaluables experimentó una dismi-

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Dearden S et al., Mutation incidence and co-incidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371–2376
- 2 Friboulet L et al., The ALK inhibitor certinib overcomes crizotinib resistance in non-small lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 662–673
- 3 Shaw AT et al., Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Engl J Med* 2014; 370: 1189–1197
- 4 Kim DW et al., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 452–463
- 5 Crinò L et al., Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2866–2873
- 6 Scagliotti G et al., Ceritinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK+ NSCLC

- previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from the confirmatory phase III ASCEND-5 study. ESMO 2016, abstract LBA_42
- 7 Felip E et al., Phase II study of ceritinib in previously treated ALK-naïve patients with ALK+ NSCLC: whole-body efficacy in all patients and in patients with baseline brain metastases. ESMO 2015, abstract 12080
- 8 Ou SH et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661–668
- 9 Barlesi F et al., Updated efficacy and safety results from a global phase 2, open-label, single-arm study (NP28673) of alectinib in crizotinib-refractory ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 2015; 51(Suppl. 3): abstr 3101
- 10 Shaw AT et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 234–242
- 11 Shaw AT et al., *J Thorac Oncol* 2015;

- 10 (Suppl. 2): abstr 1261
- 12 Barlesi F et al., Updated efficacy and safety from the global phase II NP28673 study of alectinib in patients with previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2016, abstract 1263P
- 13 Gandhi L et al., Time to response in patients with ALK+ NSCLC receiving alectinib in the phase II NP28673 and NP28761 studies. ESMO 2016, abstract 1209PD
- 14 Bazhenova LA et al., Brigatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in a phase 1/2 trial. ESMO 2016, abstract 1207PD
- 15 Kim D-W et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: first report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase 2 trial (ALTA). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl); abstr 9007

nución del 100% de las lesiones diana. La TRO confirmada alcanzó el 62% con todas las dosis de brigatinib. El 100% de los pacientes no tratados previamente con crizotinib consiguieron respuestas objetivas confirmadas, incluidas tres remisiones completas. Se logró el control de la enfermedad en el 87%. La mediana de la SSP todavía no se había alcanzado en la población sin tratamiento previo con crizotinib y fue de 12,9 meses en los pacientes tratados anteriormente con crizotinib. En cuanto a la SG, las tasas al

cabo de 1 año fueron del 100% y del 77% en estos dos grupos, respectivamente (**Figura**). Según el análisis de pacientes con metástasis cerebrales (n=50), brigatinib fue muy activo en el SNC. La TRO intracranial fue del 67% en los pacientes con enfermedad basal mensurable. Los acontecimientos adversos más frecuentes surgidos durante el tratamiento consistieron en náuseas, cansancio, diarrea, cefalea y tos.

Los resultados de este estudio en fase I/II respaldan la realización de

nuevas investigaciones con brigatinib en dosis de 90 mg/día y 180 mg/día. ALTA, un ensayo internacional y aleatorizado de evaluación de la dosis, demostró que brigatinib tiene potencial como nueva opción terapéutica en el contexto de resistencia a crizotinib [15]. Se ha iniciado un ensayo aleatorizado en fase III de brigatinib comparado con crizotinib en pacientes con CPNM ALK-positivo no tratados anteriormente con inhibidores de ALK (ALTA-1L; NCT02737501). ■

Tratamiento dirigido al EGFR: en el momento adecuado en el paciente adecuado

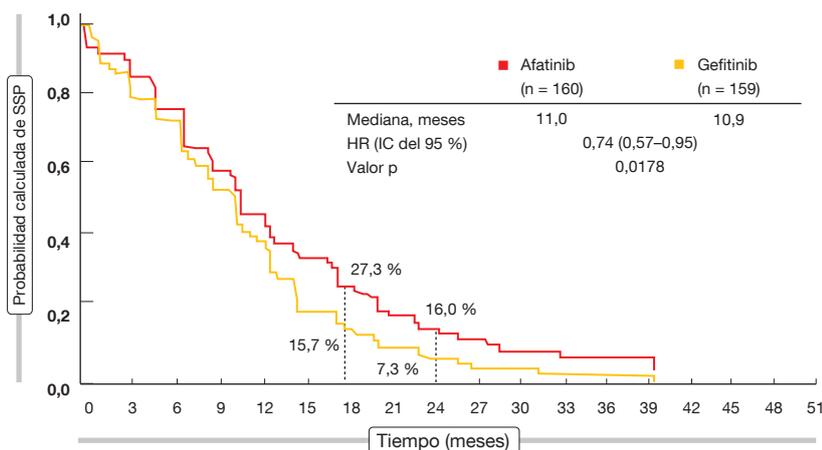


Figura: Supervivencia sin progresión según la revisión independiente de los datos con afatinib comparado con gefitinib en el LUX-Lung 7

Cerca del 11% de los pacientes de raza blanca con CPNM tienen tumores con mutaciones de EGFR [1], que se producen en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen EGFR. Entre las mutaciones habituales se encuentran las deleciones de marco de lectura en el exón 19 y la mutación puntual Leu858Arg en el exón 21 (L858R) [2]. Se sabe que las inserciones en el exón 20 intervienen en la resistencia [3]. Se dispone de pocos datos sobre las otras mutaciones menos frecuentes.

Las mutaciones activadoras de EGFR sensibilizan a los tumores pulmonares a los tratamientos con inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) de EGFR. El bloqueante irreversible de la familia ErbB

denominado afatinib y los ITK reversibles del EGFR gefitinib y erlotinib han sido aprobados como tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM avanzado con mutación EGFR-positiva. El estudio en fase IIB LUX-Lung 7 es el primer ensayo prospectivo, internacional y aleatorizado en el que se comparan dos tratamientos dirigidos al EGFR (afatinib, gefitinib) de forma directa en este contexto. Se aleatorizó a 319 pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IIIB/IV y mutación de EGFR que no habían recibido antes ningún tratamiento por enfermedad avanzada o metastásica para recibir afatinib 40 mg/día o gefitinib 250 mg/día. Según

el análisis principal, cuando se comparó con gefitinib, afatinib mejoró significativamente los criterios de valoración principales de la SSP (hazard ratio [HR], 0,73; $p=0,017$) y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF; HR, 0,73; $p=0,007$) [4]. En correspondencia, la TRO fue significativamente superior en el grupo de afatinib ($p=0,008$).

LUX-Lung 7: Análisis de la SG y otros resultados actualizados

En el Congreso de la ESMO, Paz-Ares y cols. presentaron el análisis principal de la SG en LUX-Lung 7, que mostró una diferencia de 3 meses entre estos dos ITK a favor de afatinib (27,9 frente a 24,5 meses), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (HR, 0,86; $p=0,2580$) [5]. La mayoría de los subgrupos especificados de antemano obtuvieron un efecto beneficioso mayor en la SG con afatinib que con gefitinib. La mediana de la SG con afatinib fue similar en todos los subgrupos de edad. Asimismo, los análisis de la SG según el subtipo de mutación fueron favorables a afatinib tanto en los pacientes con deleción 19 como en los pacientes con mutación L858R, aunque sin alcanzar significación estadística. El 46% del grupo de afatinib y el 56% del grupo de gefitinib recibieron posteriormente ITK de EGFR. En los pacientes tratados con un ITK de EGFR subsiguiente de tercera

generación, la mediana de la SG fue similar con afatinib y gefitinib.

Los resultados actualizados de la SSP y la TRO fueron concordantes con los datos iniciales. Con respecto a gefitinib, afatinib mejoró significativamente la SSP ([11,0 frente a 10,9 meses; HR, 0,74; $p=0,0178$; **Figura**) y la TRO (73 % frente al 56 %; $p=0,002$). A los 24 meses, las tasas de SSP fueron del 16,0 % y del 7,3 %. En los pacientes con la mutación L858R, la TRO fue significativamente favorable a afatinib (69 % frente al 42 %; $p=0,003$), mientras que en los pacientes con delección 19, afatinib tuvo una ventaja numérica en la TRO (75 % frente al 66 %; $p=0,150$). Los AA fueron previsible y tratables, y ambos ITK mostraron tasas igualmente bajas de suspensión del tratamiento. Los datos actualizados de calidad de vida se mantuvieron semejantes entre los grupos. Los investigadores llegaron a la conclusión de que los datos globales, que eran muy positivos en múltiples criterios de valoración clínicamente relevantes, indican que afatinib es una opción terapéutica más eficaz que gefitinib en el contexto de primera línea.

TTF en LUX-Lung 7

Schuler y cols. publicaron los resultados referentes al criterio de valoración co-principal del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF), elegido para reflejar la práctica clínica real y las directrices de tratamiento [6]. El TTF se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el momento de suspensión

del tratamiento por cualquier causa, como progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento y muerte. Los pacientes podían continuar con el tratamiento después de la progresión si el médico lo consideraba beneficioso. El 35 % de los pacientes del grupo de afatinib y el 29,6 % de los del grupo de gefitinib que obtuvieron un efecto clínico beneficioso continuaron el tratamiento con el ITK después de la progresión radiológica, con medianas de 2,7 y 2,0 meses de duración, respectivamente.

En la población global de LUX-Lung 7, afatinib se caracterizó por un TTF superior en comparación con gefitinib (13,7 frente a 11,5 meses; HR, 0,73; $p=0,0073$). Estos efectos beneficiosos en el TTF fueron en general constantes en los subgrupos especificados de antemano (es decir, tipo de mutación EGFR, presencia de metástasis cerebrales, estado funcional basal del ECOG, sexo, edad, origen étnico, antecedentes de tabaquismo). El porcentaje de pacientes sin fracaso del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de afatinib a los 24 meses (25 % frente al 13 %) y a los 30 meses (15 % frente al 5 %).

Estos resultados son complementarios de los referentes a la SSP y la TRO en LUX Lung 7. Según los autores, la mejora del TTF con afatinib demuestra su tolerabilidad general y la naturaleza tratable de los AA asociados e indica que este fármaco puede aportar efectos beneficiosos clínicos adicionales a los pacientes que continúan con el tratamiento después de la progresión radiológica de la enfermedad.

Estratificación VeriStrat® de los pacientes tratados con afatinib

En el estudio en fase III, internacional y abierto LUX-Lung 8, se comparó afatinib con erlotinib en pacientes con CPNM epidermoide en estadio IIIB/IV que había progresado después de quimioterapia doble con platino como tratamiento de primera línea. En este ensayo, afatinib mejoró significativamente la SG, la SSP y la tasa de control de la enfermedad (TCE) en comparación con erlotinib [7].

Goss y cols. evaluaron el valor predictivo de la prueba de proteína sérica VeriStrat® en LUX-Lung 8, utilizando la SG como variable principal de la eficacia [8]. VeriStrat® se puede utilizar para identificar las respuestas de los pacientes al tumor mediante la medición de varias proteínas reactantes de fase aguda en la sangre. En este análisis se clasifica a los pacientes según un algoritmo diferenciado de clasificación que distingue entre 'bueno' (VS-G) y 'malo' (VS-P). Se analizaron los resultados clínicos con respecto al estado VeriStrat® del paciente en la población global y en los subgrupos predefinidos. Se obtuvieron resultados de 675 muestras de pacientes. De ellos, 412 y 263 entraron en las categorías de VS-G y VS-P, respectivamente.

Se ha demostrado que el análisis VeriStrat® tiene un pronunciado efecto de estratificación independiente en estos pacientes tratados con afatinib. En el grupo de VS-G, en comparación con

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Barlesi F et al., Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426
- 2 Riely GJ et al., Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7232-7241
- 3 Beau-Faller M et al., Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol* 2014; 25(1): 126-131
- 4 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-589
- 5 Paz-Ares L et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC: overall survival data from the phase IIb trial LUX-LUNG 7. *ESMO* 2016, LBA43
- 6 Schuler M et al., Time-to-treatment failure with first-line afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: randomised phase IIb LUX-Lung 7 trial. *ESMO* 2016, abstract 1230P
- 7 Soria JC et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 897-907
- 8 Goss GD et al., Evaluation of VeriStrat®, a serum proteomic test, in the randomised, open-label, phase III LUX-Lung 8 trial of afatinib versus erlotinib for the second-line treatment of advanced squamous cell carcinoma of the lung. *ESMO* 2016, abstract 1238P
- 9 Cappuzzo D et al., Global named patient use programme of afatinib, an oral ErbB family blocker, in heavily pretreated advanced NSCLC patients who progressed following prior therapies, including erlotinib or gefitinib. *ESMO* 2016, abstract 1236P
- 10 Togashi Y et al., Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 399-405
- 11 Schuler M et al., First-Line Afatinib Versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 380-390
- 12 Tamiya A et al., Afatinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in NSCLC patients with EGFR mutations developing leptomeningeal carcinomatosis. *ESMO* 2016, abstract 1241P
- 13 Soria JC et al., Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 990-998
- 14 Soria JC et al., Gefitinib/chemotherapy versus chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on first-line gefitinib (IMPRESS study): final overall survival analysis. *ESMO* 2016, abstract 1201O
- 15 Zhang Y et al., Efficacy of first-generation EGFR-TKIs in patients with NSCLC harbouring EGFR uncommon mutations: a pooled analysis. *ESMO* 2016, abstract 1231P
- 16 Leduc C et al., Clinical and molecular characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring EGFR mutations. *ESMO* 2016, abstract 1202O

TABLA 1

Respuestas tumorales obtenidas con afatinib en pacientes tratados previamente que participaron en un programa internacional de uso compasivo

Población	N (%)
Pacientes con datos disponibles ¹	2.862 (72,2 ²)
Pacientes con evaluación de la respuesta	1.141 (39,9 ³)
- RC	7 (0,6 ⁴)
- RP	260 (22,8 ⁴)
- RM	8 (0,7 ⁴)
- DE	506 (44,4 ⁴)
- PE	360 (31,6 ⁴)
TCE ⁵	773 (67,8 ⁴)

1 Mismo subgrupo que para el TTF; 2 Porcentaje del total de 3966 pacientes; 3 Porcentaje del subgrupo en el que figuraba el TTF; 4 Porcentaje del subgrupo en el que figuraba la evaluación de la respuesta; 5 Pacientes con RP, RC o EE
EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad; RC, respuesta completa; RM, respuesta mixta; RP, respuesta parcial

erlotinib, afatinib produjo mejorías significativas de la SG (11,5 frente a 8,9 meses; HR, 0,79) y SSP (3,3 frente a 2,0 meses; HR, 0,73). En el grupo de VS-P, por otra parte, la SG y la SSP no mostraron diferencias significativas entre estos dos ITK. Los pacientes que recibieron afatinib experimentaron efectos beneficiosos significativos en la SG y la SSP en el grupo de VS-G frente al grupo de VS-P ($p < 0,0001$ para cada uno). El análisis multivariante demostró que VeriStrat® era un factor de predicción independiente de la SG y la SSP en estos pacientes tratados con afatinib, con independencia del estado funcional del ECOG, de la mejor respuesta al tratamiento de primera línea, de la etnia y de la edad. Sin embargo, no hubo una interacción significativa entre la clasificación VeriStrat® y el grupo de tratamiento en lo que respecta a la SG o la SSP.

Datos de la práctica real sobre afatinib en líneas posteriores

El programa de uso compasivo (NPU), que se inició en mayo de 2010, proporciona datos de la vida real sobre el uso de afatinib en la práctica clínica global [9]. Los criterios de elegibilidad eran CPNM avanzado o metastásico, progresión después del efecto clínico beneficioso con erlotinib/gefitinib o presencia de una mutación activadora de EGFR/HER2, agotamiento de todas las demás opciones de tratamiento y falta de elegibilidad para la incorporación activa a ensayos con afatinib.

Hasta enero de 2016 se disponía de datos de 3966 pacientes con CPNM procedentes de 41 países de seis continentes. Los pacientes habían recibido antes numerosos tratamientos. Cerca del 50 % recibió afatinib como tratamiento de cuarta línea o posterior.

La mediana del TTF fue de 4,4 meses en todos los pacientes con datos disponibles. Se obtuvieron datos semejantes sobre el TTF en los pacientes con cualquier mutación de EGFR, mutaciones de EGFR frecuentes o poco frecuentes y mutaciones de HER2. La TRO fue del 23,4 % en todos los pacientes, con una TCE del 67,8 % (Tabla 1). Hay que destacar que los pacientes con cualquier mutación de EGFR y los pacientes con mutaciones de EGFR frecuentes y poco frecuentes mostraron TRO semejantes. Se observaron tasas de respuesta del 19 % y del 35 % en los pacientes con CPNM que albergaban las mutaciones T790M y de inserción en el exón 20, respectivamente. En el programa NPU no se obtuvieron datos nuevos o inesperados sobre la seguridad.

Efectos en pacientes con enfermedad leptomenígea

El sistema nervioso central (SNC) es un foco de recidiva frecuente en los pacientes con CPNM, probablemente por la escasa penetración de los fármacos en el SNC. Se observó que las tasas de concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los ITK de EGFR gefitinib y erlotinib eran bajas [10]. Sin embargo,

el análisis combinado de los pacientes con metástasis cerebrales en los ensayos LUX-Lung 3 y 6 indica que afatinib actúa en el cerebro [11].

Como señalaron Tamiya y cols. en su ensayo multicéntrico y prospectivo en el que participaron 11 pacientes con CPNM EGFR-positivo y carcinomatosis leptomenígea [12], el tratamiento con afatinib en la dosis diaria recomendada de 40 mg tiene una mediana de penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mayor que la publicada anteriormente. Las medianas de las concentraciones en sangre y LCR fueron de 88,2 ng/ml y 1,4 ng/ml, respectivamente, y la mediana de la tasa de penetración en el LCR, del 1,65 %. En conjunto, las medianas de la SSP y SG fueron de 2,0 y 3,8 meses, respectivamente. En particular, los pacientes portadores de mutaciones de EGFR poco frecuentes parecieron obtener un efecto beneficioso con afatinib en lo que respecta a los criterios de valoración clínicos.

IMPRESS: el mantenimiento de gefitinib tiene efectos perjudiciales

Después de la progresión durante el tratamiento con ITK del EGFR, se señaló que el mantenimiento de este tratamiento en combinación con quimioterapia doble a base de platino era beneficioso debido a la posible heterogeneidad del tumor en el momento de la resistencia. Esto motivó el diseño del ensayo IMPRESS. IMPRESS fue el primer estudio multinacional y aleatorizado en fase III en el que se investigó la aplicación continua de gefitinib más quimioterapia comparación con la quimioterapia sol en pacientes con CPNM avanzado y mutación de EGFR que habían adquirido resistencia al tratamiento de primera línea con gefitinib después de la respuesta inicial. El análisis principal ya había demostrado la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias en lo que respecta a la SSP, la TRO y la TCE [13].

En concordancia con el análisis preliminar de la SG, los datos finales de la SG demostraron una inferioridad significativa de la combinación de gefitinib [14]. La mediana de la SG fue de 13,4 meses en el grupo de gefitinib y de 19,5 meses en el grupo de control, lo que se tradujo en un aumento del riesgo de mortalidad de casi el 50 % con la adición

de gefitinib (HR, 1,44; $p=0,016$). Además, en todas las categorías de subgrupos el resultado estuvo a favor del tratamiento exclusivo con quimioterapia. Una mayor proporción de los pacientes del grupo de quimioterapia sola recibieron ITK de EGFR después de suspenderla, lo que podría haber contribuido a su supervivencia más prolongada.

Análisis exploratorios de biomarcadores en plasma indicaron que esta disminución de la SG asociada al mantenimiento de gefitinib se debe a un estado T790M-positivo. En el subgrupo con T790M-positivo, la mediana de la SG fue de 10,8 y 14,1 meses con gefitinib y con quimioterapia sola, respectivamente (HR, 1,49). No obstante, los resultados del subgrupo de T790M-negativo no fueron concluyentes. Aquí es preciso ser cautos, porque el estado de T790M según el ADN tumoral circulante no siempre es informativo. Los autores llegaron a la conclusión de que es necesario suspender este tratamiento con ITK de EGFR de primera generación en el momento de la progresión radiológica de la enfermedad debido al riesgo de disminución de la supervivencia observado con la continuación del tratamiento. En los pacientes con estado de T790M positivo se debe valorar el tratamiento con ITK de EGFR de tercera generación.

Actividad de gefitinib y erlotinib en mutaciones poco frecuentes

En un metanálisis se investigó la eficacia de los ITK de EGFR de primera generación gefitinib y erlotinib en pacientes con mutaciones de EGFR poco frecuentes (S768I, L861Q, G719X, R705K y otras) [15]. De los 6404 pacientes de los 13 ensayos incluidos, 466 (7,3%) fueron diagnosticados de mutaciones EGFR poco frecuentes. Estos pacientes habían recibido gefitinib y erlotinib como cualquier línea de tratamiento.

En la síntesis de grupo único, las TRO globales de las mutaciones poco frecuentes y frecuentes fueron del 34% y del 71%, respectivamente. Las comparaciones directas indicaron respuestas significativamente menores en los pacientes con mutaciones poco frecuentes (razón de posibilidades, 0,30). Asimismo demostraron una menor tasa de SSP a los 6 meses (razón de posibilidades, 0,44; $p<0,001$). No obstante, las TRO fueron todavía elevadas, sobre todo en mutaciones complejas, es decir, mutaciones en dos o más lugares mutantes poco frecuentes (64,2%). Los autores afirmaron, por tanto, que los ITK de EGFR de primera generación siguen siendo una opción para el tratamiento de los pacien-

tes con mutaciones poco frecuentes, aunque es necesario meditar la decisión. Las eficacias relativas relacionadas con cada lugar de mutación merecen futuros estudios con muestras de mayor tamaño.

Mutaciones de EGFR: características en una amplia cohorte francesa

Dado que las diferentes propiedades moleculares de los subtipos de mutación de EGFR podrían afectar a las respuestas del EGFR a los ITK y a los resultados de los pacientes, en un estudio complementario observacional del programa nacional francés "Biomarkers France" se evaluaron las características de los tumores de pulmón no microcíticos que portan mutaciones de EGFR basándose en 18.679 análisis que representaban a 17.664 pacientes [16]. Después de excluir el EGFR natural y la mutación T790M, se analizó a 1.837 pacientes con mutaciones de EGFR.

El 52% y el 38% tenían mutaciones en el exón 19 y el exón 21, respectivamente. Se observaron mutaciones en el exón 18 y el exón 20 en el 5% cada una. Dos tercios de los pacientes eran mujeres, y el 85,1% tenía un adenocarcinoma (Tabla 2). El 60% de los pacientes con mutaciones en el exón 19 y en el exón 21 no habían

TABLA 2

Características de los pacientes con mutaciones del EGFR: histología, antecedentes de tabaquismo y tratamiento de primera línea según el subtipo

	Todos los pacientes (n = 1.837)	Exón 18 (n = 102)	Exón 19 (n = 931)	Exón 20 (n = 102)	Exón 21 (n = 702)	p
Histología (n = 1.837)						
Epidermoide	23 (1,3 %)	0	14 (1,5 %)	2 (2,0 %)	7 (1,0 %)	NS
Adenocarcinoma	1.563 (85,1 %)	87 (85,3 %)	791 (85,0 %)	88 (86,3 %)	597 (85,0 %)	
Macroscópico	26 (1,4 %)	3 (2,9 %)	14 (1,5 %)	1 (1,0 %)	8 (1,1 %)	
No especificado	225 (12,2 %)	12 (11,8 %)	112 (12,0 %)	11 (10,8 %)	90 (12,8 %)	
Antecedentes de tabaquismo (n = 1.158)						
Fumadores	142 (12,3 %)	9 (20 %)	68 (11,5 %)	10 (19,2 %)	55 (11,8 %)	0,02
Exfumadores	323 (27,9 %)	19 (42,2 %)	152 (25,6 %)	17 (32,7 %)	135 (28,8 %)	
No fumadores	693 (59,8 %)	17 (37,8 %)	373 (62,9 %)	25 (48,1 %)	278 (59,4 %)	
Tratamiento de primera línea (todos los pacientes, 1.173)						
Adaptado a la mutación	686 (59 %)	20 (43 %)	350 (59 %)	26 (47 %)	290 (61 %)	0,07
ITK de EGFR	530 (45 %)	11 (23 %)	275 (46 %)	8 (15 %)	236 (49 %)	< 0,0001
Quimioterapia	292 (25 %)	16 (34 %)	149 (25 %)	23 (42 %)	104 (22 %)	0,01
Otro	351 (30 %)	20 (43 %)	169 (28 %)	24 (44 %)	138 (29 %)	

fumado nunca, pero estas proporciones fueron menores en las poblaciones con mutaciones no frecuentes. Los pacientes con mutaciones en el exón 19 y el exón 21 tuvieron más probabilidades de recibir tratamiento con ITK de EGFR de primera línea que los otros dos grupos.

Los investigadores llegaron a la conclusión de que es preciso hacer un cribado de las mutaciones de EGFR con independencia del tabaquismo. La precisión de la secuencia específica de la mutación en el momento del diagnóstico es fundamental para la elección del trata-

miento adecuado. En el subgrupo con mutaciones poco frecuentes los resultados difirieron considerablemente: mientras que los pacientes con mutaciones en el exón 18 obtuvieron efectos beneficiosos con los ITK de EGFR como primera línea (mediana de la SSP, 7,8 meses; TCE, 80%), no ocurrió lo mismo en los pacientes cuyos tumores albergaban mutaciones en el exón 20, que fueron equivalentes al tipo natural de EGFR a este respecto (mediana de la SSP, 2,7 meses; TCE, 20%). En cuanto a las mutaciones en el exón 21, la SG y la SSP fueron más prolongadas con

el tratamiento de ITK de EGFR para L858R que para las otras mutaciones.

La SSP y la SG obtenidas mediante el tratamiento con ITK en los pacientes con mutaciones en el exón 19 fueron superiores a las logradas en todas las demás mutaciones, y la mediana de la SG fue significativamente mayor incluso cuando se comparó con la de los pacientes con mutaciones en el exón 21 ($p=0,045$). Los ITK de EGFR deberían formar parte, por tanto, del plan de tratamiento, aunque no necesariamente como estrategia de primera línea. ■

Mutaciones inductoras poco frecuentes: resultados alentadores en pequeñas poblaciones de pacientes

Además de mutaciones de fusión de ALK y mutaciones de EGFR, los estudios de los perfiles genéticos de pacientes con CPNM han identificado otras mutaciones que se podrían utilizar para otros tratamientos dirigidos. Entre ellas, los reordenamientos ROS1 y RET ocurren en el 1% a 2% de los pacientes con CPNM.

Actualización de PROFILE 1001

Se sabe que crizotinib no solo va dirigido a ALK, sino también a ROS1, entre otros. Los pacientes con CPNM avanzado ROS1-positivo están siendo tratados con 250 mg dos veces al día en el estudio en fase I abierto PROFILE 1001 en curso. Los datos iniciales confirman que el tratamiento dirigido a ROS1 es una estrategia viable en el CPNM con reordenamiento de ROS1 [1]. En 2016 se aprobó crizotinib para el tratamiento de los pacientes con CPNM metastásico/avanzado ROS1-positivo en los Estados Unidos y en Europa. Shaw y cols. presentaron los resultados actualizados de seguridad y actividad antitumoral de la fase de expansión de PROFILE 1001 [2]. En este análisis se incluyó a 53 pacientes. La población contenía tres pacientes con CPNM ALK-negativo, que de forma retrospectiva se determinó que era ROS1-positivo. El adenocarcinoma era la histología más frecuente del CPNM (96,2%), y la mayoría de los pa-

cientes (75,5%) no tenían antecedentes de tabaquismo.

Según el análisis, el tratamiento con crizotinib obtuvo una TRO clínicamente significativa, del 69,8%. Los pacientes experimentaron respuestas rápidas, con una mediana del tiempo hasta la respuesta de 7,9 semanas, que correspondía a la fecha aproximada de la primera exploración del tumor durante el tratamiento. Las respuestas fueron duraderas y constantes en diversas características demográficas y basales de los pacientes. Casi todos los pacientes experimentaron cierto grado de reducción del tumor durante el estudio (Figura). Crizotinib fue en general bien tolerado, con un perfil de seguridad concordante con el observado en el CPNM ALK-positivo.

CPNM RET-positivo: Datos japoneses sobre vandetanib

Se están realizando ensayos clínicos en Japón y los Estados Unidos de pacientes con mutaciones de fusión RET para evaluar fármacos específicos, como vandetanib, alectinib y cabozantinib.

Vandetanib es un ITK oral del receptor que potencialmente inhibe RET, EGFR y VEGFR. Horiike y cols. llevaron a cabo un ensayo multicéntrico en fase II con vandetanib 300 mg/día en pacientes con CPNM avanzado, no epidermoide, con reordenamiento RET [3]. Los pacientes habían recibido antes al menos una quimioterapia. La TRO según el Comité de revisión radiológica independiente se definió como el criterio de

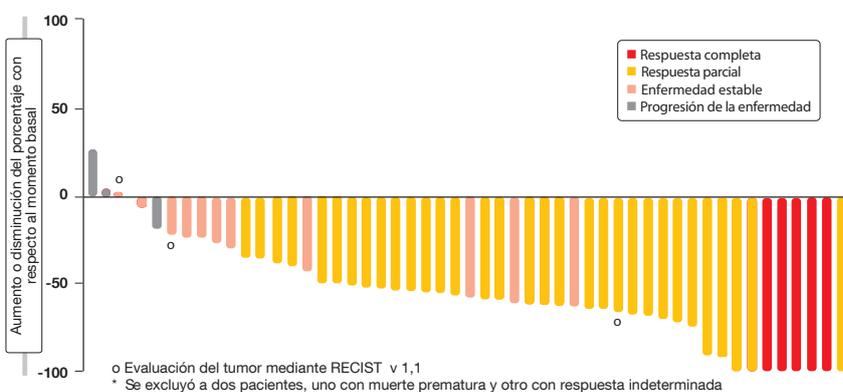


Figura: PROFILE 1001: mejor variación porcentual con respecto al momento basal en el tamaño de las lesiones de referencia obtenida con crizotinib en pacientes con CPNM* y reordenamiento ROS1

TABLA

Criterios de valoración de la eficacia con lenvatinib según el uso previo de tratamientos dirigidos a RET

Tratamiento previo dirigido a RET	n	Resultado [n (%)]		
		Objective response*	Disease control**	Clinical benefit***
Sí	7	1 (14,3)	6 (85,7)	4 (57,1)
No	18	3 (16,7)	13 (72,2)	8 (44,4)

* Respuesta objetiva : todas las respuestas confirmadas
 ** Control de la enfermedad: RC más RP más EE a las \geq 7 semanas
 *** Beneficio clínico RC más RP más EE a las \geq 23 semanas

valoración principal: De 1.536 pacientes sometidos al proceso de selección, 34 (2%) tenían fusión RET. De ellos, 19 pacientes constituyeron la población por IT. En este grupo, la TRO fue del 47% con vandetanib, y se logró el control de la enfermedad en el 90% de los pacientes. Las respuestas se mantuvieron durante 5,6 meses. La mediana de la SSP fue de 4,7 meses, y el 47% de los pacientes estaban vivos al cabo de 1 año.

Según análisis exploratorios de subgrupos, el tipo de fusión RET constituyó una diferencia, ya que los pacientes con CCDC6-RET (n=6) parecieron beneficiarse en mayor medida del tratamiento con vandetanib que los pacientes con KIF5B-RET (n=10) en lo que respecta a la TRO (83% y 20%, respectivamente), la mediana de la SSP (8,3 y 2,9 meses) y la SG al cabo de 1 año (67% y 42%). El perfil de seguridad se correspondió con la experiencia previa con vandetanib. Los principales AA fueron la hipertensión arterial, la diarrea y la erupción acneiforme.

Los autores llegaron a la conclusión de que vandetanib tiene actividad antitumoral clínica en pacientes con CPNM avanzado y reordenamiento RET, aunque ahora se requieren amplios programas de detección sistemática. Uno de estos programas

es un proyecto nacional de cribado genómico denominado LC-SCRUM-Japan. Este programa se inició en Japón en conjunción con este estudio e implica la identificación de los reordenamientos RET utilizando RT-PCR múltiple y un análisis de FISH con sondas de separación. Hasta agosto de 2016 estaban participando más de 200 centros y 14 empresas farmacéuticas en el LC-SCRUM-Japan.

Lenvatinib en tumores RET-positivos

El inhibidor oral de multikinetas lenvatinib va dirigido a VEGFR, FGFR y PDGFR, así como a los protooncogenes RET y KIT. En 2015 se aprobó lenvatinib para el tratamiento del cáncer tiroideo diferenciado resistente al yodo radiactivo. Dado que la cinasa RET es un objetivo de lenvatinib, este parecería ser una opción terapéutica para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón RET-positivo.

De hecho, un estudio preliminar de la eficacia en fase II, abierto e internacional, presentado en el Congreso de la ESMO demostró una prometedora actividad clínica de lenvatinib 24 mg/día en 25 pacientes con CPNM RET-positivo [4]. Los pacientes habían recibido ante-

riormente un máximo de tres tratamientos sistémicos; se procedió a incluir caso por caso a los pacientes con más de tres tratamientos. La TRO se definió como el criterio de valoración principal y se observó en el 16%; todas las respuestas fueron respuestas parciales confirmadas. Se logró el control de la enfermedad (RC más RP más EE a las \geq 7 semanas) en el 76% y un efecto clínico beneficioso (RC más RP más EE a las \geq 23 semanas) en el 48%. El tumor se redujo en la mayoría de los pacientes. Es importante señalar que los pacientes mostraron similares TRO, tasas de control de la enfermedad y tasas de beneficio clínico con independencia de que hubieran recibido antes tratamiento dirigido al RET con cabozantinib o vandetanib (Tabla). La mediana de la SSP fue de 7,3 meses.

En la mayoría de los pacientes, los efectos tóxicos de lenvatinib se pudieron tratar modificando las dosis. Los AA más frecuentes fueron hipertensión arterial, náuseas, disminución del apetito, diarrea, proteinuria y vómitos. Estos datos respaldan la realización de nuevos estudios con lenvatinib en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón RET-positivo. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Shaw AT et al., Crizotinib in ROS1-arranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963-1971
- 2 Shaw AT et al., Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001. ESMO 2016, abstract 1206PD
- 3 Horiike A et al., Phase 2 study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2016, abstract 1203PD
- 4 Velcheti V et al., Phase 2 study of lenvatinib in patients with RET fusion-positive adenocarcinoma of the lung. ESMO 2016, abstract 1204PD

Entrevista: Anders Mellemegaard, MD, PhD, Profesor Titular de Clínica, Departamento de Oncología, Hospital Universitario Herley, Copenhague, Dinamarca

„La actuación sobre la angiogénesis puede prolongar la vida“**¿Hasta qué punto es importante la antiangiogénesis en el concepto de tratamiento del cáncer de pulmón?**

La angiogénesis es un inductor muy importante de la progresión en el cáncer. Algunos cánceres tienen una particular dependencia del desarrollo de nueva

vascularización para crecer y metastatizar. La actuación sobre la vascularización es, por tanto, muy útil.

Hay fármacos antiangiogénicos, como bevacizumab, que se utiliza principalmente en el tratamiento de primera línea, pero ahora disponemos también

de medicamentos de segunda línea que se aplican junto con la quimioterapia, lo que aumenta su eficacia. Cuando se añaden el anticuerpo anti-VEGFR-2 ramucirumab y el triple inhibidor de la angiocinasa nintedanib a un quimioterápico habitual como docetaxel, pueden

mejorar realmente la SG. Hay diferencias en los perfiles de administración y de toxicidad de estos dos fármacos, pero ambos constituyen también una demostración conceptual de que la actuación sobre la angiogénesis es importante y puede prolongar la vida de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico.

¿Donde sitúa usted los fármacos antiangiogénicos en el futuro, teniendo en cuenta la cantidad de nuevos tratamientos, como las inmunoterapias?

Esa es una buena pregunta porque, cuando alguien pensaba en ello hace dos años, no creo que nadie previera que hoy todos estaríamos hablando tanto de inmunoterapias. Sin embargo, creo que debemos darnos cuenta de que cualquier cáncer, y esto vale también para el cáncer de pulmón, tiene numerosos subgrupos que difieren biológicamente. Algunos de ellos responden bien a la inmunoterapia, mientras que en otros son más adecuados otros tipos de tratamiento. Parece que, en caso de progresión rápida después del tratamiento de primera línea, las inmunoterapias no actúan demasiado bien. En el ensayo CheckMate 057 [1], nivolumab mostró su máxima eficacia en los pacientes con un mayor intervalo desde su último tratamiento previo. Por otra parte, un análisis del estudio LUME-Lung 1 demostró



Anders Mellemegaard, MD, PhD
Profesor Titular Clínico, Departamento de Oncología, Hospital Universitario Herley, Copenhague, Dinamarca

watch video

que el efecto en la SG de nintedanib más docetaxel era mayor en los pacientes que habían experimentado un intervalo sin enfermedad más corto después del tratamiento de primera línea (Tabla) [2]. Hubo un efecto beneficioso pronunciado en la SG en el grupo que solo mostró progresión de la enfermedad como mejor respuesta o que eran quimiorresistentes en el contexto de primera línea. En mi opinión, el intervalo desde el tratamiento de primera línea hasta el de segunda línea es bastante importante para la elección del tratamiento. Es preciso tener esto en cuenta al comentar los

siguientes ciclos de acción con el paciente. La inmunoterapia podría ser la mejor opción si el intervalo es largo y los antiangiogénicos son preferibles si el intervalo es corto.

¿Existen ya algunos biomarcadores para los fármacos antiangiogénicos en el sentido molecular?

Todavía se sigue investigando para identificar biomarcadores, pero hasta la fecha no se han descubierto marcadores clásicos en el sentido de parámetros que se puedan analizar en el laboratorio. El problema es que la angiogénesis es una función normal del organismo y simplemente está regulada al alza en los cánceres. No podemos buscar biomarcadores en la propia célula cancerosa porque no está implicada en el mecanismo de acción de estas sustancias, sino más bien el microambiente tumoral. Lo que tenemos es un marcador clínico, que es el intervalo desde el tratamiento de primera línea hasta el de segunda línea. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Borghaei H et al.**, Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639
- 2 Heigener D et al.**, Efficacy and safety of nintedanib/docetaxel in patients with lung adenocarcinoma: further analyses from the LUME-Lung 1 study. ESMO 2016, abstract 1276P

TABLA

Supervivencia global en la población con adenocarcinoma con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel según el tiempo transcurrido desde el tratamiento de primera línea

	SG con nintedanib más docetaxel (meses)	SG con placebo más docetaxel (meses)	Diferencia en la SG (meses)	HR	Valor P
Todos los pacientes	12,6	10,3	2,3	0,83	0,0359
Tiempo desde el comienzo del tratamiento de primera línea*					
< 9 meses	10,9	7,9	3,0	0,75	0,0073
< 6 meses	9,5	7,5	2,0	0,73	0,0327
Pacientes con progresión precoz					
Pacientes quimiorresistentes**	9,1	6,9	2,2	0,72	0,0456
PE-TPL	9,8	6,3	3,5	0,62	0,0246
Tiempo desde el término del tratamiento de primera línea*					
< 3 meses	11,0	8,0	3,0	0,74	0,0120
3-6 meses	12,0	10,6	1,4	0,84	0,3768
> 6 meses	18,2	15,8	2,4	0,94	0,7321
≤ 6 meses	11,3	8,2	3,1	0,75	0,0047

* Faltaba la información sobre el tiempo transcurrido desde el tratamiento de primera línea en 7 pacientes con adenocarcinoma (4 en el grupo de nintedanib y 3 en el grupo de placebo).

** Definidos como pacientes con adenocarcinoma que fueron aleatorizados en los 5 meses siguientes al comienzo del tratamiento de primera línea; esta fecha de corte se basó en la mediana aproximada de la SSP y de los IC del 95 % de la quimioterapia de primera línea de los estudios publicados. PE-TPL, Progresión de la enfermedad como mejor respuesta al tratamiento de primera línea

CPM: las alteraciones genómicas preparan el terreno para las estrategias dirigidas

El crecimiento rápido y la aparición precoz de enfermedad metastásica son características del cáncer de pulmón microcítico (CPM), que constituye aproximadamente el 15% de todos los casos de cáncer de pulmón [1]. En la enfermedad en un estadio limitado es posible la curación mediante quimiorradioterapia. Sin embargo, el 68% de los pacientes se presentan con CPM en estadio extenso (EE-CPM). Aunque se observan grandes respuestas iniciales a la quimioterapia a base de platino y a la radioterapia, la norma es la recidiva de enfermedad quimiorresistente.

En el momento actual, la falta de tratamientos eficaces para el CPM es una de las mayores necesidades no cubiertas en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón. Casi todos los casos de CPM son atribuibles al tabaquismo, lo que tiene implicaciones para el panorama de mutaciones en estos casos y, por tanto, para el posible uso de ciertos tratamientos.

Perfil genómico de los pacientes con CPM

Ali y cols. revisaron a 883 pacientes con CPM utilizando un método integral de perfiles genómicos [2]. Es importante señalar que se identificaron todos los tipos de alteraciones genómicas (es decir, sustituciones de pares de bases, inserciones/deleciones, alteraciones del número de copias, reordenamientos). Este estudio es el más extenso hasta la fecha que describe los perfiles genómicos de los pacientes con CPM durante su asistencia clínica.

Estos resultados demuestran que en el CPM hay frecuentes alteraciones genómicas. Las alteraciones genómicas, que incluían fusiones MYCL1, fueron concordantes con las de la literatura médica publicada. Los genes alterados con más frecuencia fueron TP53 (90%), RB1 (69%), MLL2 (12,0%), LRP1B (10,9%), PTEN (8,5%), MYCL1 (8,0%), RICTOR (6,5%) y MYC (6,1%). Fueron frecuentes las amplificaciones focales, que incluían RICTOR/FGF10 en el cro-

mosoma 8 y MYCL1 en el cromosoma 1. La amplificación MYCL1 se detectó en 68 (7,8%) de los pacientes. Siete pacientes albergaban fusiones MYCL1, y cinco de ellos también tenían amplificación MYCL1.

Entre estos pacientes se encontraba el único caso de referencia de una persona que no había fumado nunca y cuyo tumor albergaba JAZF1-MYCL1 sin amplificación de MYCL1. Este paciente experimentó una remisión completa duradera durante 18 meses cuando recibió tratamiento con alisertib, un inhibidor experimental de la aurora A cinasa (MLN8237), y una respuesta parcial duradera a nivolumab. La implicación biológica de ello es que JAZF1-MYCL1 podría estabilizar ectópicamente la expresión funcional de MYCL1, con lo que aumentaría la aurora cinasa diana anterógrada e inhibiría con intensidad el PD-L1 diana anterógrada. Las amplificaciones MYCL1 representarían una elevación menos llamativa de la actividad anterógrada, aunque todavía conferirían sensibilidad a los inhibidores de la aurora cinasa y PD-L1. Por tanto, algunos pacientes, y en particular los portadores de amplificaciones MYCL1, se beneficiarían de la combinación de un inhibidor de la aurora cinasa y un inmunoterápico.

Se determinó que la carga mutacional tumoral (CMT) en el CPM era de 9,9 mutaciones/megabase. En comparación, la CMT en el melanoma es de 12,6 mutaciones/megabase, mientras que es

menor en otros tumores. Si se supone que la CMT guarda relación con la eficacia de los inhibidores de PD-1/PD-L1, la distribución de la CMT en el CPM indica una respuesta similar a la inmunoterapia como se ve en el CPNM.

Inhibición de la aurora A cinasa más paclitaxel

La aurora A cinasa (AAK) es un regulador fundamental de la mitosis. Se puede sobreexpresar o amplificar en una serie de tumores sólidos y neoplasias hematológicas malignas. La inhibición de AAK provoca la interrupción de la mitosis y la muerte celular, lo que la convierte en un posible objetivo de los tratamientos antineoplásicos. Los inhibidores de AAK parecen ser eficaces en estirpes celulares de CPM, sobre todo en aquellas con amplificación o gran expresión de Myc [3,4], que es un importante oncogén inductor en muchos cánceres. Se produce amplificación de la sobreexpresión de Myc en el 18% al 31% de los CPM, que es más frecuente en la enfermedad quimiorresistente [3].

Alisertib, un inhibidor de AAK en fase de investigación, disponible por vía oral, selectivo y de molécula pequeña, se estudió en combinación con paclitaxel en un estudio aleatorizado en fase II [5]. Participaron pacientes con CPM que habían sido tratados anteriormente con un pauta de quimioterapia a base de platino y que habían experimentado recidivas antes de 180 días desde su

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D, Treatment for small cell lung cancer, where are we now? -a review. *Trans Lung Cancer Res* 2016; 5: 26-38
- 2 Ali S et al., Small cell lung carcinoma harbors gene fusions including MYCL1 fusions which can respond to aurora kinase inhibitors. *ESMO* 2016, abstract 14240
- 3 Sos ML et al., A framework for identification of actionable cancer genome dependencies in small cell lung cancer. *PNAS* 2012; 109: 17034-17039
- 4 Hook et al., AACR 2010, abstract 2615
- 5 Owonikoko TK et al., Randomized phase 2 study of the investigational aurora A kinase (AAK) inhibitor alisertib (MLN8237) + paclitaxel versus placebo + paclitaxel as second-line therapy for small cell lung cancer (SCLC). *ESMO* 2016, abstract 14230
- 6 Sequist LV et al., Clinical activity, safety and predictive biomarker results from a phase Ia atezolizumab trial in ES-SCLC. *ESMO* 2016, abstract 1425PD
- 7 Chu Q et al., A phase 1/2 trial of a monoclonal antibody targeting fucosyl-GM1 in relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC): safety and preliminary efficacy. *ESMO* 2016, abstract 1427PD
- 8 Reck M et al., Phase II study of roniciclib in combination with cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide as first-line therapy in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *ESMO* 2016, abstract 1426PD

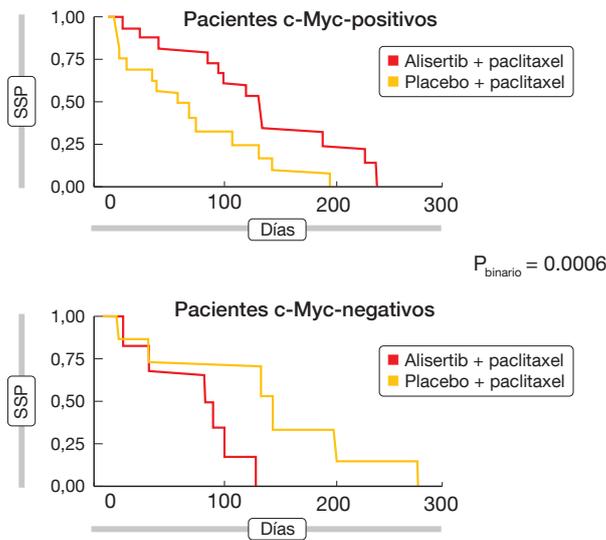


Figura 1: Effect on PFS of addition of alisertib to paclitaxel, according to c-Myc protein expression

conclusión. Los pacientes del grupo de control recibieron placebo más paclitaxel. En cada grupo del estudio se incluyó a 88 pacientes.

Actividad en tumores que expresan c-Myc

En lo que respecta a la SSP en la población por IT, definida como el criterio de valoración principal, el análisis reveló una ventaja significativa de la combinación de alisertib (3,32 frente a 2,17 meses; HR, 0,71; p=0,038). Los pacientes con recidivas resistentes también experimentaron un efecto beneficioso significativo en la SSP (2,86 frente a 1,64 meses; HR, 0,659; p=0,037]. En cuanto a la SG, TCE y TRO, los resultados indicaron resultados favorables con la combinación de alisertib, pero las diferencias no alcanzaron significación.

Alisertib y paclitaxel tienen efectos tóxicos superpuestos. Los AA de grado ≥ 3 fueron más frecuentes con alisertib más paclitaxel (76% frente al 51%), al igual que los AA graves relacionados con la medicación (32% frente al 7%). Los AA más frecuentes con la combinación de alisertib consistieron en diarrea, cansancio, neutropenia, anemia y estomatitis. La neutropenia fue dominante entre los AA de grado ≥ 3 (38% frente al 6%). Todos los AA de grado ≥ 3 fueron al menos dos veces más frecuentes en el grupo experimental que en el grupo de control. La suspensión del fármaco por AA fue más frecuente en el grupo expe-

rimental (15% frente al 6%), al igual que las reducciones de dosis debidas a AA (38% frente al 10%).

Con la expresión de la proteína c-Myc considerada como biomarcador, un análisis exploratorio especificado de antemano reveló una estrecha asociación con la SSP. La adición de alisertib tuvo un notable efecto beneficioso clínico en la SSP en comparación con paclitaxel solo en pacientes c-Myc-positivos (RRI, 0,29), mientras que en el subgrupo c-Myc-negativo se observó el patrón opuesto (HR, 11,8; Figura 1). Es necesario un estudio prospectivo para validar mejor el valor de predicción de c-Myc.

Resultados preliminares con atezolizumab

Atezolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-L1, ha mostrado una actividad clínica prometedora y un perfil de seguridad tolerable en una serie de ensayos clínicos sobre el CPNM. Dado que el CPM se caracteriza por una gran frecuencia de mutaciones somáticas, estos tumores deberían responder al tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1. Sequist y cols. presentaron los resultados obtenidos en una cohorte de EE-CPM que formaba parte de una fase la más extensa de un ensayo clínico en el que se investigó atezolizumab en tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos [6]. Los cinco primeros pacientes fueron seleccionados por el PD-L1; después, la incorporación continuó con independencia del estado de expresión de PD-L1. En los análisis de la seguridad y la eficacia se evaluó a 17 pacientes.

El tratamiento con atezolizumab fue en general bien tolerado, y la mayoría de los AA fueron de grado 1 o 2. Atezolizumab tuvo una actividad prometedora en monoterapia. El gráfico de araña representado en la Figura 2 muestra las respuestas obtenidas según los criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (CRri). Se obtuvieron respuestas objetivas según los CRri en el 17,6% de los pacientes. Se logró el control de la enfermedad en el 41,2%. La mediana de la SSP fue de 2,9 meses según los CRri en todos los pacientes y la mediana de la

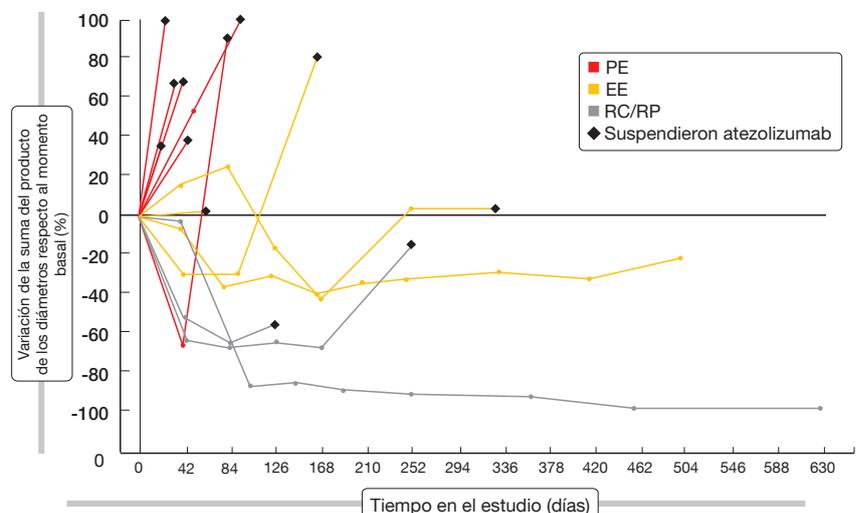


Figura 2: Confirmed responses to atezolizumab in patients with ES-SCLC (according to irRC)

SG, de 5,9 meses. En los tumores con expresión de PD-L1, la mayor expresión del distintivo génico efector del ARNm de PD-L1 y T se correspondió con una tendencia a la mejoría de la SSP (según los CRri) y de la SG. El efecto beneficioso de atezolizumab se mantuvo después de la progresión radiológica clásica. En la actualidad está en fase de incorporación de pacientes un estudio aleatorizado en fase III de atezolizumab o placebo más carboplatino/etopósido en pacientes con EE-CPM (NCT02763579).

Otros nuevos medicamentos

Chu y cols. presentaron datos prometedores sobre el anticuerpo monoclonal BMS-986012, dirigido a fucosil-GM1, que es un monosialogangliósido químicamente definido que muestra una expresión limitada en los tejidos normales, pero muy alta en la superficie de las células tumorales del CPM [7]. BMS-986012 se desarrolló como un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina

G1 totalmente humano, el primero de su clase. La actividad antitumoral de este fármaco se basa en su citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, su citotoxicidad dependiente del complemento y su fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

El estudio en fase I/II de aumento escalonado de la dosis y de ampliación de la dosis CA001-030 se inició en pacientes con CPM recidivante y resistente. Según los datos preliminares de la parte de monoterapia en fase I de este ensayo, BMS-986012 fue bien tolerado y los pacientes respondieron al tratamiento. No obstante, debido al pequeño número de pacientes en esta parte del estudio y a su heterogeneidad, todavía no se pueden extraer conclusiones firmes relativas a la eficacia de BMS-986012. La farmacocinética de BMS-986012 fue concordante con la que se podría esperar de un anticuerpo monoclonal, y no se detectaron anticuerpos antifármaco en los pacientes tratados. Está en curso la incorporación de pacientes a la parte de

monoterapia en fase II de este ensayo. En otros estudios se está investigando actualmente BMS-986012 como parte de pautas combinadas con nivolumab y quimioterapia.

Por el contrario, se obtuvieron resultados negativos con roniciclib, un inhibidor oral muy potente, de pequeña molécula, de las cinasas dependientes de ciclina [8]. En un ensayo en fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado con pacientes con EE-CPM, se comparó cisplatino/etopósido con carboplatino/etopósido como tratamiento de primera línea en combinación con roniciclib o placebo. No se observaron mejorías con la adición de roniciclib en la SSP, la SG, la TRO y el tiempo hasta la progresión. Además, la combinación no fue bien tolerada, ya que los pacientes que recibieron roniciclib mostraron una mayor incidencia de AA clínicamente importantes y de AA mortales que los del grupo de control. El estudio se suspendió después del final de la primera parte. ■

Ausencia de efecto beneficioso en fase III con selumetinib en CPNM con mutación KRAS

Las mutaciones oncogénicas de KRAS definen el más amplio subgrupo genómico del CPNM (**Figura**). Este grupo de pacientes parece obtener menos efecto clínico beneficioso de la quimioterapia que la población global con CPNM. En la actualidad no se dispone tratamientos dirigidos específicos para los pacientes con tumores KRAS mutantes de pulmón. Sin embargo, las mutaciones de KRAS se acompañan de activación de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, que converge en MEK1/2, convirtiendo a la mutación KRAS del CPNM en un posible objetivo del inhibidor oral de MEK1/2 selumetinib. De hecho, en un ensayo en fase II, selumetinib ha mostrado una actividad prometedora en combinación con docetaxel, con mejoría significativa de la SSP y la TRO en comparación con placebo más docetaxel [1].

Por tanto, en el estudio en fase III SELECT-1 se estudió selumetinib 75 mg dos veces al día más docetaxel en com-

paración con placebo más docetaxel en pacientes con CPNM avanzado con mutación KRAS (estadio IIIB-IV) después del fracaso del tratamiento de primera

línea [2]. La SSP según la valoración del investigador se definió como el criterio de valoración principal. En total, se aleatorizó a 510 pacientes. El SELECT-1

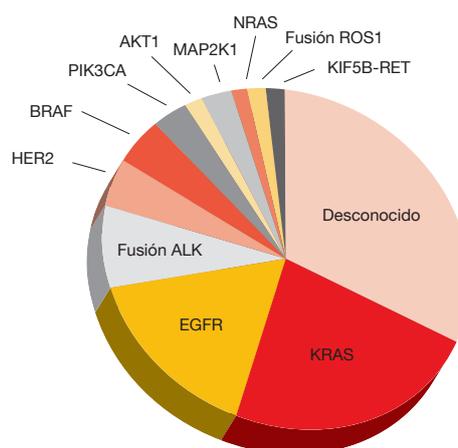


Figura: Molecular subsets of adenocarcinoma of the lung

fue el primero y el más amplio ensayo en fase III, prospectivo, aleatorizado y doble ciego sobre el tratamiento de segunda línea para pacientes con CPNM y mutación KRAS.

Sin embargo, la SSP no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (3,9 frente a 2,8 meses con selumetinib más docetaxel y con docetaxel solo, respectivamente; HR, 0,93). Lo mismo ocurrió con la SG (8,7 y 7,9 meses, respectivamente; HR, 1,05). No hubo indicios de una interacción estadísticamente significativa del tratamiento según el subgrupo en lo que respecta a la SSP y la SG. La TRO mejoró numéricamente en

el grupo experimental (respuestas confirmadas, 13% frente al 9%); sin embargo, las respuestas solo se mantuvieron durante 2,9 meses (frente a 4,5 meses en el grupo de control). El perfil de seguridad de selumetinib más docetaxel fue concordante con los datos históricos de docetaxel y los nuevos datos de selumetinib.

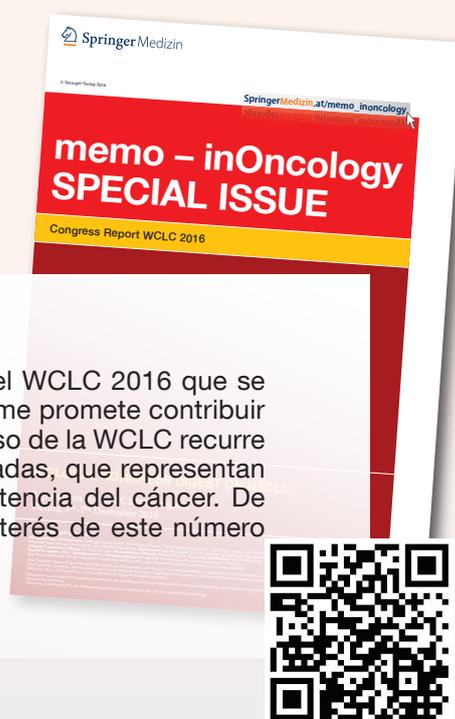
En la actualidad no hay un motivo claro por el que los resultados en fase II no se traduzcan en un estudio positivo en fase III. Se están realizando o están previstos análisis exploratorios con diferentes mutaciones del codón KRAS, así como del estado de PD-L1, LKB1 y TP53. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jänne PA et al., Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 38-47
- 2 Jänne PA et al., Selumetinib in combination with docetaxel as second-line treatment for patients with KRAS-mutant advanced NSCLC: results from the phase III SELECT-1 trial. ESMO 2016, abstract LBA47_PR

Próximo número especial

En este número especial se ofrecerá una sinopsis del WCLC 2016 que se celebrará en Viena en diciembre de este año. El informe promete contribuir con ponencias estimulantes, ya que el propio Congreso de la WCLC recurre a las aportaciones de diversas organizaciones asociadas, que representan un enfoque multidisciplinar del tratamiento y la asistencia del cáncer. De nuevo, el cáncer de pulmón ocupará el centro de interés de este número especial.



WCLC 2016

Reunión anual

VIENA, 4 – 7 DE DICIEMBRE DE 2016