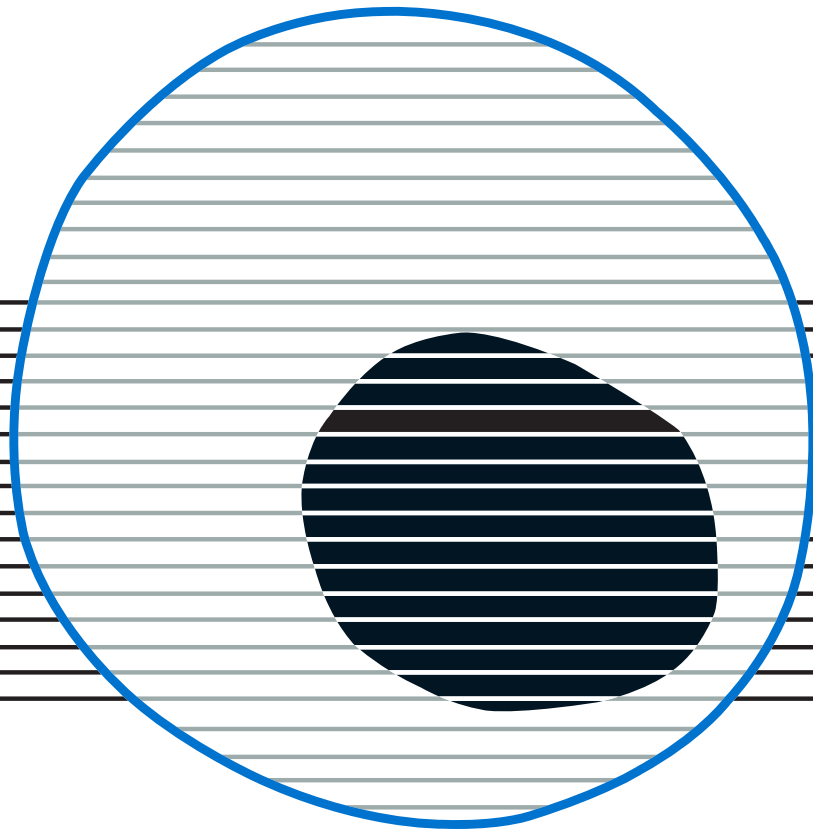


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE PULMÓN (II)

VOL. 37. NÚM. 4, 2023



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2023. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Sumario

Vol. 37

Núm. 4

Carcinoma no microcítico de pulmón irreseccable <i>F. Bosma, E. Puertas, I. Sullivan</i>	165
Tratamiento actual del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR: primera línea y manejo a la progresión <i>S. Santiago Contreras, L. Morales López, R. Claramunt Alonso, J. Lavernia Giner, I. Gil Bazo</i>	169
Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión <i>E. Carcereny, M. Cucurull, P. Guillén</i>	180
Nuevas terapias frente al carcinoma escamoso de pulmón: fármacos, dianas moleculares e inmunoterapia <i>J. Trigo</i>	192
Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo? Perspectivas futuras <i>M. Dómine, I. Martínez Salas, Á. Rodríguez Pérez, J. Rubio Pérez</i>	204

revisiones en

CÁNCER

Summary

Vol. 37

No. 4

Unresectable non-small cell lung carcinoma <i>F. Bosma, E. Puertas, I. Sullivan</i>	165
Current treatment of non-small cells lung cancer with EGFR mutation: first-line and management upon progression <i>S. Santiago Contreras, L. Morales López, R. Claramunt Alonso, J. Lavernia Giner, I. Gil Bazo</i>	169
Therapeutic options for lung cancer with ALK or ROS1 (+) rearrangement. First line and progression management <i>E. Carcereny, M. Cucurull, P. Guillén</i>	180
New treatment options in advanced squamous cell lung cancer: new drugs, molecular targets and immunotherapy <i>J. Trigo</i>	192
Small cell lung cancer. Has anything changed? Future perspectives <i>M. Dómine, I. Martínez Salas, Á. Rodríguez Pérez, J. Rubio Pérez</i>	204

Carcinoma no microcítico de pulmón irreseccable

Freya Bosma¹, Enrique Puertas², Ivana Sullivan^{1,3}

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital QuirónSalud, Barcelona. ³Instituto Oncológico Dr. Rosell, Quirón-Dexeus, Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Cáncer de pulmón de célula no pequeña. Estadio III irreseccable. Quimiorradioterapia. Durvalumab.

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadio III es una enfermedad compleja y heterogénea que requiere un enfoque multidisciplinario estricto a la hora de decidir el mejor abordaje. Alrededor del 30 % de estos casos se presenta como localmente avanzados / irreseccables en los que el tratamiento estándar es la combinación de quimioterapia y radioterapia, seguido de consolidación con durvalumab en aquellos pacientes que no progresen tras el tratamiento, que no presenten una contraindicación para recibir inmunoterapia y con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 %.

Abstract

Keywords:

Non-small cell lung carcinoma. Unresectable stage III. Chemo-radiotherapy. Durvalumab.

Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) is a complex and heterogeneous disease that requires a strict multidisciplinary approach when deciding the best approach. Around 30 % of these cases are locally advanced/ unresectable where the standard treatment is the combination of chemotherapy and radiotherapy, followed by consolidation with durvalumab in those patients who do not progress after treatment, who do not present a contraindication to receiving immunotherapy and in those tumors with PD-L1 expression ≥ 1 %.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bosma F, Puertas E, Sullivan I. Carcinoma no microcítico de pulmón irreseccable. Rev Cáncer 2023;37(4):165-168

DOI: 10.20960/revcancer.00043

Correspondencia:

Ivana Sullivan. Instituto Oncológico Dr. Rosell.
Carrer de Sabino Arana, 5. 08028 Barcelona
e-mail: igsullivan@oncorosell.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadio III es una enfermedad heterogénea y todos estos casos deben evaluarse dentro de un comité multidisciplinar para decidir el tratamiento óptimo de cada paciente (1-3). Aproximadamente el 30 % de estos estadios III serán localmente avanzados e irresecales al diagnóstico. El tratamiento estándar del CPCNP irresecales es la combinación de quimioterapia (QT) y de radioterapia (RT) seguida de durvalumab de consolidación en aquellos casos que reciben el tratamiento concomitante (QT-RTc), que no progresan una vez finalizado este, que no presentan una contraindicación para recibir inmunoterapia y cuyo tumor muestra una expresión de *programmed death-ligand 1* (PD-L1) de al menos el 1 % (4). Pero, obviamente, tanto el volumen tumoral como la extensión ganglionar linfática y la función respiratoria del paciente deben tenerse en cuenta antes de decidir el mejor abordaje (5).

DEFINICIÓN DE IRRESECABILIDAD

En CPCNP la irresecales se define como aquella situación en la que, incluso después de haber realizado un tratamiento de inducción, no es posible llevar a cabo una resección completa (RO) del tumor en función de una serie de criterios clínicos y radiológicos, como la extensión tumoral, la invasión de estructuras adyacentes y el compromiso de los ganglios linfáticos mediastínicos, junto con otros factores que hacen que la resección completa sea inviable. En esta categoría se incluyen los estadios IIIB y IIIC y algunos casos de estadios IIIAN2 (N2 multiestación, enfermedad *bulky*), siempre que se confirme la irresecales por un comité multidisciplinar.

TRATAMIENTO

La adición de quimioterapia concomitante o secuencial a la radioterapia radical ha demostrado aumentar la supervivencia en el CPCNP localmente avanzado (6). Un metaanálisis que incluyó seis ensayos clínicos (1205 pacientes), con un seguimiento medio de 6 años, objetivó un beneficio significativo en supervivencia de la QT-RTc sobre la secuencial (QT-RTs) (HR = 0,84; IC 95 %, 0,74-0,95; $p = 0,004$). Esto se tradujo en un beneficio absoluto de la supervivencia global (SG) del 5,7 % a los 3 años y del 4,5 % a los 5 años, a expensas, sin embargo, de un aumento de la toxicidad. Concretamente, la concomitancia se asoció a un aumento de esofagitis aguda de grado 3-4 del 4 % al 18 %, con un riesgo relativo del 4,9 (IC 95 %, 3,1-7,8; $p < 0,001$) (7). Por lo tanto, la QT-RTc se considera el tratamiento de elección en aquellos pacientes con buena clase funcional.

No obstante, en aquellos pacientes más añosos, con peor clase funcional o con mayores comorbilidades, la QT-RTs (QT de inducción seguida de RT) se considera una opción más razonable, con una tasa menor de efectos secundarios.

Quimioterapia

La elección del régimen quimioterápico ha sido un tema de discusión y dependerá tanto de la elección del especialista como de la tolerabilidad del paciente. Sin embargo, los esquemas más estudiados y ampliamente aceptados hasta la fecha involucran el doblete basado en platino, preferiblemente cisplatino con etopósido (EP), carboplatino con paclitaxel (PC), cisplatino con pemetrexed (PP) (únicamente en CPCNP no escamoso) o cisplatino con vinorelbina (VP) (8).

En un ensayo aleatorio de fase III se asignaron aleatoriamente a 200 pacientes a recibir EP frente a PC concomitante con RT, y aunque no hubo diferencias significativas en la SG entre ambos grupos, se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia en el grupo que había recibido EP (9). Por otro lado, el ensayo de fase III PROCLAIM comparó la combinación de PP con RTc seguida de pemetrexed de consolidación con EP con RTc seguido de una quimioterapia de consolidación diferente a pemetrexed. A pesar de no haber sido diseñado como un estudio de no inferioridad, ante la ausencia de diferencias significativas en términos de SG entre ambos esquemas, el tratamiento con PP se ha adoptado como una opción de tratamiento en aquellos pacientes con CPCNP de histología no escamosa (10).

Una revisión sistemática que incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 2975$), incluyendo los dos mencionados con anterioridad, analizó doce categorías de tratamientos basados en platino en combinación con RT (cisplatino y gemcitabina, GP), cisplatino y vinorelbina (VP), cisplatino y docetaxel (DP), cisplatino y S-1 (SP), cisplatino y uracilo/tegafur (UP), cisplatino y paclitaxel/carboplatino (PC) y cisplatino y pemetrexed/carboplatino con cetuximab (PP-Cet). La comparación directa únicamente fue posible para EP frente a PC. Se observaron diferencias significativas a favor de la combinación con EP tanto en términos de SG (HR = 0,85; IC 95 %, 0,77-0,94) como de supervivencia libre de progresión (SLP) (HR = 0,66; IC 95 %, 0,47-0,92). Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos que corroboren estos hallazgos (11).

Radioterapia

Dosis

Respecto a la dosis de RT, se aconseja una dosis total (DT) de 60-66 Gy a 2 Gy / fracción (fx) y día. No se ha demos-

trado mejoría en supervivencia con la escalada de dosis en múltiples ensayos. El ensayo RTOG 0617, que evaluaba la escalada de dosis en RT para pacientes con CPCNP irreseccable (60 frente a 74 Gy), falló en demostrar mejores resultados en control local y SG (12). Resultados similares se observaron en el ensayo RTOG 1106/ACRIN 9967 (13).

Fraccionamiento

Un metaanálisis analizó más de 2000 pacientes comparando el normofraccionamiento con diferentes esquemas hiperfraccionados (14). Allí se incluía el ensayo clínico de fase III aleatorizado CHARTWEL, en el que se objetivó una tendencia a mejoría en SG (2,5 % de beneficio), sin diferencias significativas en SLP y asociando mayor toxicidad esofágica (15).

Estudios retrospectivos comparando el normofraccionamiento con diferentes esquemas de hipofraccionamiento moderado no observaron diferencias significativas en SG (16,17).

A día de hoy, el normofraccionamiento a 2 Gy/fx al día sigue considerándose el fraccionamiento estándar. Los esquemas hipofraccionados se reservan para pacientes añosos/frágiles y en los casos en los que se evita la concomitancia.

Volúmenes de tratamiento

En 2018 la European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) publicó unas guías para la delimitación de volúmenes de tratamiento en CPCNP (18) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicó unas guías de planificación y de administración para RT pulmonar (19).

Con base en estas guías, se aconseja emplear una tomografía computarizada (TC) de simulación con contraste yodado o tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluordesoxiglucosa/TC (PET/TC FDG) en posición de tratamiento y cuantificar el movimiento respiratorio mediante TC-4D.

Una vez se dispone del TC simulación, y con base en ICRU-83, debe delimitarse un GTVp (tumor macroscópico visible en TC) y un GTVn (adenopatías afectadas). Sobre este volumen se añade un margen isotrópico de 5-8 mm para generar el CTV (*Clinical Target Volume*), que incluirá el tejido con riesgo de enfermedad subclínica, y deberá adaptarse manualmente para excluir barreras anatómicas naturales.

A este volumen CTV se le sumará un margen de 3-5 mm para generar el PTV (*Planning Target Volume*) sobre el que se realiza la prescripción de dosis.

Tratamiento de consolidación

Hasta conocerse los resultados del ensayo clínico PACIFIC, los pacientes que completaban el tratamiento con QT-RT pasaban a controles. PACIFIC fue un ensayo clínico de fase III en el que se asignaron aleatoriamente a 713 pacientes a recibir durvalumab o placebo (hasta 12 meses), independientemente del *status* de PD-L1, tras completar el tratamiento con QT-RTc. Los resultados actualizados a 5 años demostraron un beneficio robusto y consistente en la rama con durvalumab, tanto en términos de SG (42,9 % frente a 33,4 %) como de SLP (33,1 % frente a 19 %). Se objetivaron toxicidades de grado 3-4 en el 30,5 % y en el 26,1 % de pacientes en la rama de durvalumab y de placebo, respectivamente. Este beneficio se observó en todos los subgrupos de PD-L1, si bien en un análisis *post hoc* la SG en el subgrupo con PD-L1 inferior al 1 % no fue estadísticamente significativa (HR = 1,15; IC 95 %, 0,75-1,75). No obstante, mantuvo el beneficio en SLP. Estos resultados deben tomarse con cautela, ya que el análisis se realizó en una pequeña proporción de la población del estudio ($n = 148$) y requiere una evaluación adicional antes de poder obtener conclusiones definitivas (20). Sin embargo, con base en estos análisis, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado durvalumab como tratamiento de consolidación en pacientes con CPCNP con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (21).

A pesar del avance que supuso añadir durvalumab al esquema estándar de QT-RTc, la mayoría de los pacientes acaba progresando durante el tratamiento o una vez lo han finalizado. Es por ello que hay varios estudios en marcha que analizan distintas combinaciones de inmunoterapia con la intención de mejorar la eficacia. Un ejemplo es el estudio de fase II COAST, que evaluó la seguridad y la eficacia de durvalumab combinado con oleclumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD73, y con monalizumab, un anticuerpo anti-NKG2A humanizado. Estas combinaciones mostraron una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 30,0 % y del 35,0 %, respectivamente, el 17 % en la rama de durvalumab en monoterapia. Además, la SLP fue superior con las combinaciones en comparación con la monoterapia, tanto de durvalumab con oleclumab (HR = 0,44; IC 95 %, 0,26-0,75) como de durvalumab con monalizumab (HR = 0,42; IC 95 %, 0,24-0,72). La mediana de SLP no se alcanzó en la rama de durvalumab más oleclumab. Fue de 15,1 meses en la rama de durvalumab más monalizumab y de 6,3 meses en la rama de durvalumab en monoterapia. En definitiva, ambos regímenes aumentaron la TRO y prolongaron la SLP en comparación con durvalumab en monoterapia. El perfil de seguridad fue similar en todos los grupos y consistente con los del ensayo PACIFIC. El estudio COAST es el primer estudio aleatorizado que demuestra que la optimización del tratamiento de consolidación con durvalumab es posible mediante la inmunomodulación adicional a través de la terapia combinada (22).

Actualmente hay varios ensayos clínicos que intentarán dar respuesta a varias preguntas: ¿inmunoterapia tras QT-RT? ¿Inmunoterapia durante un año, 6 meses, hasta progresión? ¿Podemos obviar la QT? ¿Inducción seguida de QT-RT y consolidación posterior?

CONCLUSIONES

1. En el CPCNP irresecable, la QT-RTc es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con buena clase funcional. Puede plantearse la secuencialidad como alternativa razonable en aquellos pacientes más frágiles, añosos o con mayores comorbilidades.
2. Se recomienda el uso de esquemas quimioterápicos basados en platino. La elección definitiva dependerá de las preferencias tanto del especialista como del paciente, así como de las comorbilidades del paciente.
3. Se aconseja realizar la radioterapia con una dosis total de 60-66 Gy a 2 Gy/fx al día. La escalada de dosis no ha demostrado mejoría en supervivencia.
4. Se recomienda el tratamiento de consolidación con durvalumab en pacientes con CPCNP con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ que no presenten una progresión tras finalizar la QT-RTc y sin contraindicación para recibir inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-iv21.
2. Majem M, Hernández J, Hernando F, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2020;22:21-36.
3. Remon J, Soria JC & Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021;32:1637-42.
4. Spigel DR, Fèvre-Finn C, et al. "Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer". *J Clin Oncol* 2022;40:1301-11.
5. Putora PM, Leskow P, McDonald F, et al. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res* 2020;6:00159-02019.
6. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473-83.
7. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
8. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:1356-84.
9. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017;28:777-83.
10. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953-62.
11. Liu T, He Z, Dang J, et al. Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019;14:55.
12. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:706-14.
13. Kong FM, Hu C, Machtay M, et al. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase II trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). *J Clin Oncol* 2021 39(Suppl.15):8548.
14. Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-97.
15. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011;100:76-85.
16. Iocolano M, Wild AT, Hannum M, Zhang Z, et al. Hypofractionated frente a. conventional radiation therapy for stage III non-small cell lung cancer treated without chemotherapy. *Acta Oncol* 2020;59:164-70.
17. Robinson SD, Tahir BA, Absalom KAR, et al. Radical accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): A 5-year retrospective review of two dose fractionation schedules. *Radiother Oncol* 2020;143:37-43.
18. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018;127:1-5.
19. De Ruyscher D, Fèvre-Finn C, Moeller D, et al; Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124:1-10.
20. Spigel DR, Fèvre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:1301-11.
21. AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_1-2020-durvalumab-Imfinzi.pdf?x61259
22. Herbst RS, Majem M, Barlesi F, Carcereny E, et al. COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:3383-93.

Tratamiento actual del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR: primera línea y manejo a la progresión

Sergio Sandiego Contreras¹, Lucía Morales López¹, Reyes Claramunt Alonso², Javier Lavernia Giner¹, Ignacio Gil Bazo¹

¹Servicio de Oncología Médica y ²Laboratorio de Biología Molecular. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). València

Palabras clave:

Cáncer de pulmón.
EGFR. Inhibidor de tirosina-cinasa. Tercera generación. Mecanismos de resistencia. Progresión de enfermedad.

Resumen

En noviembre de 2004, la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico metastásico (CPNMm) con mutación sensibilizante (deleción en el exón 19 o mutación puntual L858R en el exón 21) en el gen que codifica para la proteína de superficie "receptor del factor de crecimiento epidérmico" (*epidermal growth factor receptor, EGFR*) en pacientes que habían progresado a quimioterapia previa (1). Desde dicha aprobación hasta la fecha actual, son múltiples los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) de primera y de segunda generación que han demostrado su superioridad en supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuestas objetivas (TRO) (erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib) frente a la quimioterapia basada en sales de platino en primera línea (2-5) o, más recientemente, en supervivencia global (SG) con inhibidores de tercera generación (osimertinib) (6). Transcurridos entre 9 y 12 meses con inhibidores de primera y de segunda generación o 18-19 meses con los de tercera, las células tumorales desarrollan mecanismos de resistencia que eventualmente provocarán la progresión de la enfermedad. En este artículo revisaremos el estado actual del manejo del cáncer de pulmón no microcítico con mutación sensibilizante de EGFR en primera línea, así como los mecanismos de resistencia a estas terapias y las alternativas a la progresión.

Abstract

In November 2004, the FDA (Food and Drug Administration) approved the use of erlotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (CPNMm) with sensitizing EGFR (epidermal growth factor receptor) mutations (deletion in exon 19 or L858R point mutation in exon 21) in patients who had progressed after prior chemotherapy (1). Since that approval until the present date, multiple first and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have demonstrated their superiority in progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) (erlotinib, gefitinib, afatinib, or dacomitinib) compared to platinum-based chemotherapy in the first-line setting (2-5), or more recently, in overall survival (OS) with third-generation inhibitors (osimertinib) (6). After approximately 9-12 months with first and second-generation inhibitors or 18-19 months with third-generation inhibitors, the tumor cells will develop resistance mechanisms that eventually lead to disease progression. In this article, we will review the current status of the management of EGFR sensitizing mutation-positive non-small cell lung cancer in the first-line setting, as well as the mechanisms of resistance to these therapies and alternatives at the time of disease progression.

Keywords:

Lung cancer.
EGFR. Tyrosine kinase inhibitor. Third generation. Resistance mechanisms. Disease progression.

Conflicto de intereses: Sergio Sandiego Contreras ha recibido honorarios como ponente o por participar en asesorías para Amgen, AstraZeneca, MSD y Sanofi. Javier Lavernia Giner ha recibido honorarios como ponente o por participar en asesorías para BMS, MSD y PharmaMar. Ignacio Gil Bazo ha recibido honorarios como ponente o por participar en asesorías para Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Guardant Health, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi y Takeda.

Sandiego Contreras S, Morales López L, Claramunt Alonso R, Lavernia Giner J, Gil Bazo I. Tratamiento actual del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR: primera línea y manejo a la progresión. Rev Cáncer 2023;37(4):169-179

DOI: 10.20960/revcancer.00034

Correspondencia:

Ignacio Gil Bazo. Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Carrer del Professor Beltrán Bágüena, 8. 46009 València
e-mail: igbazo@fivo.org

INTRODUCCIÓN

En España se diagnostican aproximadamente 31 000 nuevos casos de cáncer de pulmón al año (dos tercios ocurren en hombres y generalmente en estadios avanzados o irreseables) (7). Si tenemos en cuenta la histología, el 80-85 % de los diagnósticos corresponden a carcinomas de pulmón no microcítico (fundamentalmente, adenocarcinomas y carcinomas escamosos). Entre el 10 y el 20 % de esos adenocarcinomas (porcentaje que aumenta en otros entornos, como la población asiática) van a presentar mutaciones en el gen *EGFR*, concretamente en los exones 18 a 21, que codifican para el dominio tirosina-cinasa de la proteína de membrana con el mismo nombre (2). Este tipo de mutaciones aparece con más frecuencia en población femenina, joven y con escasa o nula exposición al tabaco. Tienen, además, una historia natural y un pronóstico diferentes a aquellos carcinomas no microcíticos sin mutaciones en dicho gen.

La mutación de tipo deleción *in frame* en el exón 19 del gen *EGFR* (Del19) o la mutación puntual *L858R* en el exón 21 constituyen aproximadamente el 90 % de estas mutaciones y se consideran de sensibilidad a terapia con inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) de *EGFR*. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de mutaciones en *EGFR* (3-8 %) que tienen lugar en los exones 18 y 20 (G719X en exón 18 o inserciones en el exón 20 son ejemplos de ellas) y que se consideran de resistencia primaria a los inhibidores de tirosina-cinasa empleados hasta la fecha frente a las mutaciones consideradas de sensibilidad (8).

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

ITK-EGFR de primera y de segunda generación

Erlotinib y gefitinib son inhibidores reversibles de tirosina-cinasa de primera generación. Ambos tratamientos han demostrado en múltiples estudios de fase III su superioridad en primera línea frente al doblete con platinos.

En el caso de erlotinib, los estudios OPTIMAL (9) y ENSURE (10) (para población asiática), así como el EURTAC (2) (población caucásica), pusieron de manifiesto la superioridad de los inhibidores frente al tratamiento comparador con doblete de quimioterapia en cuanto a TRO y SLP. En dichos estudios se objetivaron tasas de respuestas del 83 % frente a 36 %, 62,7 % frente a 33,6 % y 73,7 % frente a 30,7 %, respectivamente. En cuanto a SLP, las diferencias fueron de 13,1 frente a 4,6 meses (HR: 0,16; IC 95 %, 0,10-0,26; $p < 0,0001$); 11 frente a 5,5 meses (HR: 0,34;

IC 95 %, 0,22-0,51; $p < 0,0001$) y 9,7 frente a 5,2 meses (HR: 0,37; IC 95 %, 0,25-0,54; $p < 0,0001$), respectivamente. Sin embargo, ninguno de los tres estudios demostró impacto en supervivencia global a favor del erlotinib, probablemente por el gran sobrecruzamiento de los pacientes asignados a quimioterapia que, en su mayoría, recibieron a la progresión a ITK.

Los estudios de fase III que sustentan la eficacia del gefitinib son el IPASS (11), WJTOG3405 (12) y NEJ002 (13). De la misma manera que con erlotinib, los tres trabajos evidenciaron la superioridad de gefitinib en TRO y SLP frente al tratamiento control con quimioterapia. En este caso, las TRO fueron de 71,2 % frente a 47,3 %, 62,1 % frente a 32,2 % y 73,7 % frente a 30,7 %, respectivamente. La SLP demostrada fue de 9,6 frente a 6,3 meses (HR: 0,48, IC 95 %, 0,36-0,64; $p < 0,0001$); 9,2 frente a 6,3 meses (HR: 0,49, IC 95 %, 0,34-0,71; $p < 0,0001$) y 10,8 frente a 5,4 meses (HR: 0,32, IC 95 %, 0,24-0,44; $p < 0,0001$). Las diferencias en SG tampoco fueron estadísticamente significativas.

Para ambos fármacos, el perfil de efectos secundarios fue distinto al normalmente asociado a quimioterapia, predominando la toxicidad cutánea (*rash* cutáneo) y gastrointestinal (diarrea y aumento de transaminasas). En cualquier caso, el porcentaje de toxicidades de grado 3 y 4 fue significativamente inferior con el uso de cualquiera de los dos ITK en comparación con quimioterapia.

Con estos datos, ambos inhibidores pasaron a ser el estándar de tratamiento para CPNMm con mutación activadora de *EGFR* y el uso de quimioterapia con platinos como primera línea reservada para situaciones puntuales en primera línea o para el momento de la progresión a los ITK.

Afatinib y dacomitinib, ambos de segunda generación, son inhibidores irreversibles del dominio tirosina-cinasa de *EGFR*. Si bien es cierto que los dos fueron testados en pacientes pretratados con al menos una línea de ITK y de quimioterapia en los estudios de fase II-III LUX-Lung 1 y de fase III NCIC CTG BR.26, en ninguno de los casos se documentó actividad significativa (14,15).

Afatinib, posteriormente, se evaluó en dos ensayos de fase III frente a quimioterapia: los ensayos LUX-Lung 3 (frente a cisplatino + pemetrexed) y LUX-Lung 6 (frente a cisplatino + gemcitabina) (4,16). De forma similar a los inhibidores de primera generación, en este caso también existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a TRO (56 % frente a 23 % y 66,9 % frente a 23 %, respectivamente), así como en SLP (11,1 frente a 6,9 meses; HR: 0,58; IC 95 %, 0,43-0,78; $p < 0,001$) y SG (11 frente a 5,6 meses; HR: 0,28; IC 95 %, 0,20-0,39; $p < 0,0001$). En el análisis por subgrupos de ambos trabajos, los pacientes con *Del19* de *EGFR* presentaban una mayor supervi-

vencia global respecto a la quimioterapia, aunque para la población total las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Afatinib también se comparó con inhibidores de primera generación (erlotinib y gefitinib) en el ensayo LUX-Lung 7 (17). Este ensayo puso de manifiesto una mejoría en TRO (70 % frente a 56 %), pero no en SLP (11 frente a 10,9 meses; HR: 0,73; IC 95 %, 0,57-0,95; $p = 0,17$) ni en SG (27,9 frente a 24,5 meses; HR: 0,86; IC 95 %, 0,66-1,12; $p = 0,258$).

En lo que a dacomitinib se refiere, el estudio de fase III ARCHER1050 (desarrollado en población asiática exclusivamente) comparó dacomitinib con gefitinib en primera línea. En este caso, el fármaco experimental objetivó una mejor SLP (14,7 frente a 9,3 meses; HR: 0,59; IC 95 %, 0,47-0,74; $p < 0,0001$) y SG (34,1 frente a 27 meses; HR: 0,75; IC 95 %, 0,59-0,95; $p = 0,0155$), sin diferencias en TRO (5), como se muestra en la tabla I.

Con los datos expuestos, afatinib y dacomitinib se postularon como opciones adecuadas para el tratamiento de CPNMm y mutación sensibilizante de *EGFR*.

ITK-EGFR de tercera generación

Se han descrito múltiples mecanismos biológicos de resistencia tras la exposición a ITK-*EGFR*. No obstante, estos mecanismos de resistencia divergen en función del inhibidor utilizado en primera línea o del tiempo de exposición a este (18).

En ese sentido, varios trabajos describen los mecanismos genómicos de resistencia tras la exposición a inhibidores de primera generación. La mutación *T790M* en el exón 20 de *EGFR* es una mutación encontrada con cierta frecuencia en concurrencia con mutaciones de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento dirigido. Además, ha sido el mecanismo de resistencia emergente más frecuente (50-60 % de los pacientes), seguido de mutaciones de *HER2*, ampliaciones de *MET* o cambios histológicos a carcinoma microcítico (CPM) a la progresión a ITK de primera generación (19).

Osimertinib, un ITK irreversible de tercera generación, ha demostrado eficacia en esos pacientes con tumores *EGFR* mutados tratados con inhibidores de primera generación que desarrollan la mutación *T790M* como mecanismo de resistencia a la progresión. El estudio AURA 3, un estudio de fase III que comparó osimertinib frente a quimioterapia basada en platino en pacientes pretratados con un ITK de primera o de segunda generación, puso de manifiesto una TRO del 71 % frente a 31 %, con SLP de 10,1 frente a 4,4 meses, respectivamente (HR: 0,30; IC 95 %, 0,23-0,41; $p < 0,0001$). En este escenario no hubo diferencias en supervivencia global, si bien es cierto que se produjo un sobrecruzamiento efectivo de pacientes al brazo de osimertinib del 73 % en los tratados con quimioterapia (20).

Un dato importante y diferenciador de los ITK *EGFR* más modernos es su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y ejercer un efecto protector o incluso generar una respuesta de las lesiones cerebrales

Tabla I. Tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global según generación de ITK y ensayo de fase III para pacientes con mutación de EGFR (Del19 o Exón 21)

ITK	E.C fase III	Comparador	TRO	SLP (m)	SG (m)
Erlotinib (1.ª generación)	OPTIMAL	Carbo + gem	83 frente a 36 %	13,1 frente a 4,6	22,8 frente a 27,2
	ENSURE	Cis + gem	62,7 frente a 33,6 %	11 frente a 5,5	26,6 frente a 25,5
	EURTAC	Carbo + gem / Txt	73,7 frente a 30,7 %	9,7 frente a 5,2	22,9 frente a 19,6
Gefitinib (1.ª generación)	IPASS	Carbo-Txl	71,2 frente a 47,3 %	9,6 frente a 6,3	21,6 frente a 21,9
	WJTOG3405	Carbo-Txt	62,1 frente a 32,2 %	9,2 frente a 6,3	36 frente a 29
	NEJ002	Carbo-Txl	73,7 frente a 30,7 %	10,8 frente a 5,4	27,7 frente a 26,6
Afatinib (2.ª generación)	LUX-Lung3	Cis-Pemetrexed	56 frente a 23 %	11,1 frente a 6,9	28,2 frente a 28,3
	LUX-Lung6	Cis-Gem	66,9 frente a 23 %	11 frente a 5,6	23,1 frente a 23,5
Dacomitinib (2.ª generación)	Archer1050	Gefitinib	75 frente a 72 %	14,7 frente a 9,3	34,1 frente a 27
Osimertinib (3.ª generación)	FLAURA	Erlo / Gefitinib	80 frente a 76 %	18,9 frente a 10,2	38,6 frente a 31,8

conocidas. Tanto en los estudios de fase II AURA EXTENSION y AURA II como en el estudio de fase III previamente referido se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales con o sin tratamiento previo. En el análisis combinado de los dos estudios de fase II, la TRO fue del 54 % (independientemente de haber recibido o no radioterapia previa) (21). En el estudio de fase III se evidenció una TRO en el sistema nervioso central (SNC) del 70 % con osimertinib frente al 31 % con quimioterapia y una SLP cerebral de 11,7 frente a 5,6 meses (HR: 0,32; IC 95 %, 0,15-0,69; $p = 0,004$), en ambos casos con significación estadística (22).

Dada la eficacia de osimertinib en segunda línea para pacientes con la mutación de resistencia *T790M*, en enero de 2018 se publicaron los datos del estudio de fase III FLAURA. En este caso se incluyeron pacientes con alguna de las dos mutaciones sensibilizantes de *EGFR* comentadas (*Del19* o *L858R* del exón 21) que no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir osimertinib frente a erlotinib o gefitinib, con posibilidad de realizarse un sobrecruzamiento a osimertinib si desarrollaban la mutación de resistencia *T790M*. El estudio muestra diferencias estadísticamente significativas para su objetivo primario (SLP), con una diferencia de 18,9 frente a 10,2 meses (HR: 0,46, IC 95 %, 0,37-0,57; $p < 0,001$); también para SG (38,6 frente a 31,8 meses; HR: 0,799, IC 95 %, 0,641-0,997; $p = 0,0462$), pero no para TRO (80 % frente a 76 %). El porcentaje de efectos adversos G3-4 fue del 34 % para osimertinib frente a un 45 % para ITK de primera generación (6).

En este estudio también se incluyó un 19 % de pacientes con lesiones cerebrales asintomáticas tratadas o no previamente. Si atendemos a la SLP en pacientes con metástasis cerebrales, existieron diferencias significativas, con mediana no alcanzada frente a 13,9 meses (HR: 0,48; IC 95 %, 0,26-0,46; $p = 0,014$); también para TRO, con un 66 % frente a 43 % si tenemos en cuenta pacientes con y sin enfermedad medible (23).

Pacientes con inserción en exón 20 de EGFR

La inserción en el exón 20 de *EGFR* supone, aproximadamente, el 4 % del total de pacientes con CPNMm y mutaciones de *EGFR* (8). Se cataloga, por tanto, como una mutación infrecuente. De forma tradicional, se considera que tiene una escasa o nula respuesta a ITK de primera, de segunda o incluso de tercera generación (con tasas de respuesta que apenas superan el 10 %, respuesta poco duraderas y pobres supervivencias) (24). Se ha considerado, por ello, una mutación que confiere mal pronóstico. En los últimos años, el anticuerpo monoclonal biespecífico amivantamab (anti-*EGFR* y anti-MET) (Fig. 1) ha demostrado actividad para pacientes con inserciones en exón 20 de *EGFR* dentro del estudio CHRYSALIS. Este estudio de fase I incluyó 81 pacientes con la citada mutación y una mediana de 2 tratamientos previos. Como datos de eficacia, se obtuvo una TRO del 40 %, una SLP de 8,3 meses (IC 95 %, 6,5-10,9) y una SG de 22,8 meses (IC 95 %, 14,6 a no alcanzado) (25).

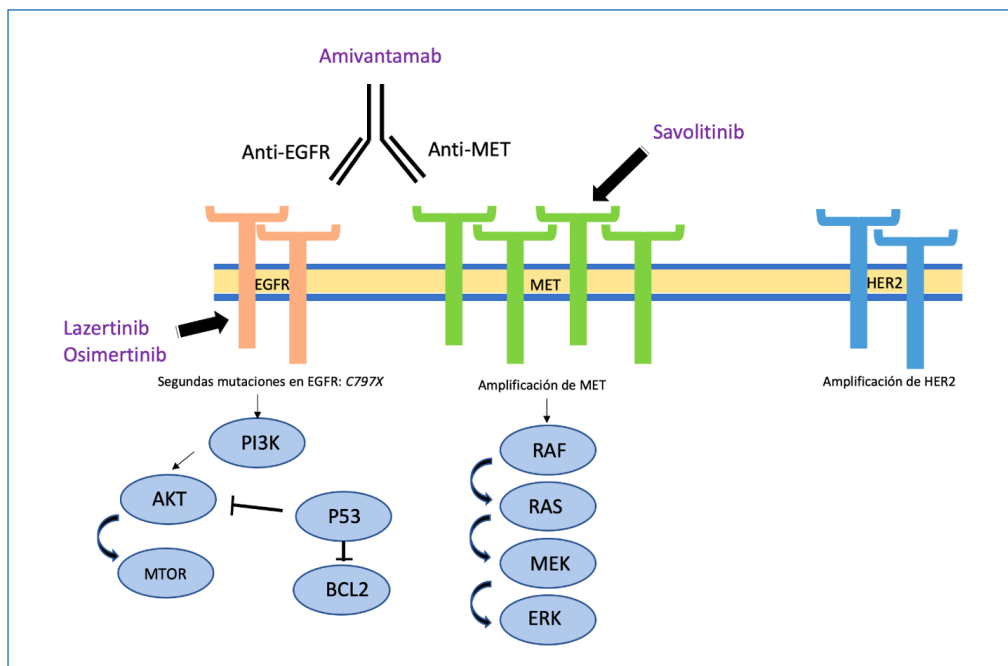


Fig. 1. Alteraciones de resistencia tras progresión a osimertinib y mecanismo de acción de nuevas terapias a la progresión. Anti-EGFR: anticuerpo anti-EGFR; Anti-MET: anticuerpo anti-MET.

Mobocertinib, en cambio, es un ITK selectivo diseñado para pacientes con inserciones en exón 20. En el ensayo de fase I-II se incluyeron 114 pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino. Este estudio demostró una TRO del 28 %, una SLP de 7,3 meses (IC 95 %, 5,5-9,2) y una SG de 24 meses (IC 95 %, 14,6-28,8) (26).

No obstante, son muchas otras las moléculas en estudios que incluyen pacientes con este perfil molecular: furmonertinib, la combinación de amivantamab con lazertinib o pizotitinib son ejemplos de algunas de ellas (24).

MECANISMO DE RESISTENCIA A LA PROGRESIÓN A OSIMERTINIB: BIOPSIA LÍQUIDA Y TISULAR

Los mecanismos de resistencia a los inhibidores de *EGFR* generalmente se categorizan en tres grupos: mecanismos de alteración de genes diana, activación de vías alternativas o transformaciones fenotípicas (27). De la misma manera, puede que sean mecanismos de resistencia primaria, que corresponden a un 5-25 % de los pacientes y suponen un reto para las terapias dirigidas, o de resistencia secundaria, que habitualmente aparecen entre 9-12 meses después del inicio de los ITK y pueden ser *EGFR*-dependientes o independientes (18).

El mecanismo de resistencia más común a los ITK de primera y de segunda generación es la mutación *T790M* en el exón 20 de *EGFR*, presente en un 50-60 % de los tumores resistentes a ITK de primera y de segunda generación (27,28) y sobre la que osimertinib sí puede ser eficaz. En el estudio AURA3, la mutación *T790M* se detectó en aproximadamente el 50 % de los pacientes en tratamiento con inhibidores de primera y de segunda generación que presentaron progresión de enfermedad (20). Esta mutación conlleva un cambio conformacional que afecta a la capacidad de los inhibidores de *EGFR* de unirse a la ATP-cinasa. No es frecuente que se presente como un mecanismo de resistencia primaria (18).

En un estudio retrospectivo de 84 pacientes se llevó a cabo un análisis tanto al inicio como a la progresión de osimertinib, mayoritariamente en tejido, pero también mediante biopsia líquida (29). Basalmente, el 90,5 % de los tumores presentó mutaciones de sensibilidad de *EGFR*, incluyendo la delección del exón 19 (61,6 %), la mutación de *L858R* (34,2 %), la mutación *G719X* (4,1 %) y la mutación *T790M* con otras mutaciones de sensibilidad (4,1 %). A la progresión de osimertinib, el nuevo análisis en biopsia de tejido (87 %) y en biopsia líquida (13 %) mostró la persistencia de mutaciones de sensibilidad de *EGFR* en el 91,3 %

de los casos. Un 60,9 % de casos sufría la pérdida de la mutación *T790M* y, de ellos, el 76,9 % no tenía otras alteraciones añadidas. En 3 pacientes (23 %) se observaron, además, amplificación de *EGFR* y de *AKT1* y mutación de *PDGFR* en uno de ellos, mutación en *CTNNB1* y *BRAF V600E* en el segundo y transformación histológica a carcinoma escamoso junto con mutación en *TP53* en el tercer paciente. Los autores también destacan una clara diferencia en términos de respuesta, en SLP y en SG entre pacientes que pierden la mutación de *T790M* en su tumor y los que no. La pérdida de *T790M* se ha relacionado con menor eficacia durante el tratamiento con osimertinib, si bien en el estudio de Kim HS *et al.* (29) los resultados fueron similares tanto en los pacientes con pérdida de *T790M* como con otros mecanismos de resistencia.

En tanto que los datos retrospectivos previos avalan la biopsia líquida en la detección de la mutación *T790M*, si la biopsia de tejido no es posible (30), actualmente disponemos de datos prospectivos que los confirman. Existen varios estudios (31,32) que evaluaron la eficacia de osimertinib en pacientes con la mutación *T790M* detectada por biopsia líquida como alternativa a la biopsia de tejido para la indicación del tratamiento dirigido. Entre ellos, un estudio de fase II prospectivo incluyó 19 pacientes en los que se detectaron ctADN positivo para la mutación *T790M* para evaluar la eficacia de osimertinib en segunda línea (31). El análisis se realizó por PCR Cobas y PANAMutypor, con una sensibilidad del 56,8 % para la detección de ctADN usando ambos métodos. Los datos en los 15 pacientes evaluables mostraron una TRO del 66,7 % y una SLP media de 8,3 meses (IC 95 %, 7,9-8,7 meses). Otro estudio japonés de fase II prospectivo, con un tamaño muestral de 53 pacientes, seleccionó por biopsia líquida realizada con PCR Cobas y PCR digital. La TRO en estos pacientes fue del 55,1 % y la SLP, de 8,3 meses (IC 95 %, 6,9-12,6 meses) (32). Estas investigaciones muestran la fiabilidad de la biopsia líquida para detectar la mutación *T790M* y seleccionar pacientes que se beneficiarán de la terapia dirigida adecuada evitando la biopsia de tejido, más invasiva, o en la que el tejido tumoral resulta insuficiente.

Más allá de la perspectiva diagnóstica, la detección de *T790M* por biopsia líquida puede tener un papel pronóstico. En otro estudio observacional de siete centros italianos (33) se observó que la negatividad de la biopsia líquida se correlacionaba con el desarrollo de oligoprogresión, mientras que, si el test era positivo para la mutación, se asociaba con un mayor número de metástasis y con mayor predilección por la afectación hepática frente a las metástasis pulmonares. Otro estudio italiano de 38 pacientes (34) recogía los niveles basales y cada 12 semanas de ctADN para análisis de *EGFR* durante el tratamiento con osimertinib. Los resultados en términos de SLP eran mejores para los pacientes con niveles más bajos de mutación *EGFR* detectable en ctADN (17,8 meses frente a 4,3 meses,

$p = 0,022$) que para aquellos con niveles altos y el aclaramiento de los niveles de detección de *T790M* tras 2 meses de tratamiento también se relacionó con mejores resultados. La dinámica de la biopsia líquida para *EGFR* puede ayudarnos a predecir la respuesta a los ITK o valorar la progresión de enfermedad antes que las pruebas de imágenes durante el tratamiento (35), incluso de 2 a 3 meses antes, como se observó en el estudio prospectivo LungBEAM (36). El potencial de la biopsia líquida para el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes es muy consistente.

Como mecanismo de resistencia a los inhibidores de tercera generación, también se ha identificado la mutación *C797S* en *EGFR* (37), en torno a un 20 % de los casos (18). Esta puede aparecer junto con *T790M* y, en función del alelo en el que tenga lugar, puede suponer un beneficio para la combinación de distintas generaciones de ITK o una resistencia a estos (38). Su detección por biopsia líquida también se ha validado, con un gran potencial para la monitorización como mecanismo de resistencia durante el tratamiento con osimertinib (39).

La activación de vías alternativas incluye la amplificación de MET como el mecanismo de resistencia por *bypass* más frecuente, que en la literatura se ha descrito entre el 5 y el 15-20 % de incidencia como mecanismo de resistencia (27,40) y parece ser mutuamente excluyente con la mutación *T790M*. Otras vías de importancia descritas son la amplificación de *HER2*, la activación de *PIK3CA*, la mutación en *BRAF* o la mutación de *AXL*, las fusiones de *FGFR*, entre otras, y en algunos casos, coexisten unas alteraciones con otras (41).

En torno al 5-10 % de los pacientes (en algunos estudios en mayor proporción) presentarán una transformación histológica o fenotípica a cáncer de célula pequeña como mecanismo de resistencia a ITK. Una de las teorías que explican este fenómeno es la preexistencia de cáncer de célula pequeña no detectada en la biopsia inicial. Con osimertinib, la transformación histológica es más frecuente que con otros ITK debido a su mejor acción dirigida. En ello parece tener un rol la pérdida del gen del retinoblastoma, fenómeno común en el cáncer de pulmón microcítico, junto con la alteración de TP53. La transición epitelio-mesénquima también se incluye en este grupo de mecanismos de resistencia a ITK, relacionada con la activación de las vías de *AXL* (18,40).

Tratamiento de la oligoprogresión

En CPNM, la enfermedad oligometastásica y la oligoprogresión se han considerado como subgrupos que pueden tener diferente pronóstico (42) y son situaciones relativamente comunes en este grupo de tumores con alteracio-

nes accionables. No existe, todavía, un consenso definitivo del término *oligoprogresión* en cuanto al número de lesiones o de localizaciones metastásicas que la determinan. Habitualmente, en la mayoría de estudios se utiliza entre tres y cinco lesiones, y no más de seis, como el límite para hablar de enfermedad oligometastásica (29,42).

La incidencia de oligometástasis en cáncer de pulmón se encuentra en el 20-50 % y en pacientes que reciben tratamiento de primera línea con inhibidores de *EGFR* la oligoprogresión se observa en torno al 35-40 % (43). De acuerdo a un estudio retrospectivo de 266 pacientes que recibieron ITK en primera línea (44), 100 de ellos (37,6 %) presentaron oligoprogresión frente a 166 (62,4 %) con progresión sistémica y, en los primeros, la SG era numéricamente superior (43 frente a 38 meses). Aquellos pacientes que al inicio se presentaban como oligometastásicos ($n = 33$) desarrollaban oligoprogresión con mayor frecuencia (72,7 %; TRO 4,370; IC 95 %, 1,881-10,151, $p = 0,01$) y los pacientes con metástasis pulmonares tenían menor predilección por presentar oligoprogresión (TRO 0,567; IC 95 %, 0,330-0,974, $p = 0,04$). También en dicho estudio se observó que el diámetro de la lesión pulmonar primaria puede determinarse como un factor predictor en relación con la progresión local y la oligoprogresión. De igual manera, se ha observado que los pacientes con tumores de mayor tamaño y mutaciones en *EGFR/ALK* (45) tienen más probabilidades de progresar en el primer año después de recibir SBRT.

En el contexto de un paciente con oligoprogresión, las opciones de tratamiento son amplias y dependerán no solo de la imagen radiológica que evalúa la progresión, sino también de los síntomas, de las comorbilidades del paciente, de la rapidez de la progresión o de los tratamientos previamente recibidos, entre otros factores. La decisión deberá tomarse en el comité multidisciplinar cuando sea posible y se individualizará para cada paciente.

Se ha hipotetizado que la radioterapia sobre este tipo de progresión puede subsanar aquellas clonas tumorales resistentes a los ITK (46). Incluso se plantea que el tratamiento local puede cambiar la historia natural, con un efecto sinérgico entre radioterapia e ITK, manteniendo un buen perfil de seguridad si se combinan (28), y son numerosos los estudios que demuestran mejoría de SLP y de SG en el tratamiento de la oligoprogresión con terapia local, incluyendo cirugía, radioterapia o técnicas de ablación e intervencionismo (47). En un estudio (48) de 33 pacientes con cáncer de pulmón positivo para mutación *EGFR* combinaron la radioterapia para control local de la oligoprogresión durante el tratamiento con ITK y los resultados mostraron que la mediana de supervivencia libre de progresión 1 (SLPm1) fue de 11 meses (IC 95 %, 4,4-17,6), la SLPm2 fue de 6,5 meses (IC 95 %, 1,4-11,6) y la mediana de SG

fue de 21,8 meses (IC 95 %, 14,8-28,8). Además, los autores señalan que los pacientes con mutación *EGFR T790M* presentaron una mayor sensibilidad a la radioterapia.

Un estudio retrospectivo de 108 pacientes con cáncer de pulmón (45), con un 17,6 % de pacientes con mutación accionable en *EGFR/ALK*, observó mejores datos en SG y en SLP en aquellos pacientes tratados con SBRT por oligometástasis con 39,3 meses y 7,6 meses, respectivamente, frente a 27,3 y a 4,4 meses de media. Otro estudio con datos de una cohorte suiza (49) estudió el beneficio clínico de un tratamiento ablativo local para prolongar la administración de osimertinib en pacientes con cáncer de pulmón positivo para la mutación *T790M*. Se observó que la duración mediana del tratamiento con osimertinib en pacientes con enfermedad oligoprogresiva fue de 19,6 meses, en comparación con 7 meses en el grupo con progresión sistémica. Con erlotinib también se ha observado beneficio en el tratamiento con radioterapia en la oligoprogresión y mantenimiento del ITK, con datos similares de SLP y SG (6 meses, IC 95 %, 2,5-11,6 meses; 29 meses, IC 95 %, 21,7-36,3 meses, respectivamente) (50).

El estudio SINDAS (51) evaluaba la adición de radioterapia en pacientes oligometastásicos sincrónicos que recibían tratamiento con ITK de primera generación. Su objetivo primario era SLP y los pacientes ($n = 133$) se asignaron aleatoriamente a radioterapia ITK en monoterapia o ITK en combinación con RT. Los resultados favorecían a la combinación, con una SLP de 12,5 meses frente a 20,2 meses ($p < 0,001$) y una SG de 17,4 meses frente a 25,5 meses ($p < 0,01$). Observaron una tasa del 6 % de neumonitis de grado 3-4 en el grupo de la combinación. Finalmente, en este estudio de 131 pacientes en oligoprogresión a primera línea de ITK de primera y segunda generación (52) se evaluó el beneficio en supervivencia de tratar localmente la progresión y mantener el ITK. Establecieron tres grupos, en el que el grupo A (22,9 %) recibía tratamiento local ablativo sobre la oligoprogresión y continuaban tratamiento con ITK; el grupo B (9,9 %) solo recibía tratamiento con ITK y el grupo C (67,2 %) detenía el tratamiento con ITK y se cambiaba a una segunda línea de tratamiento o a cuidados paliativos. Los resultados mostraron mejores datos para los grupos A y B frente al C, en términos de SLP (SLPm1 13,8 meses, 12,3 meses y 8,9 meses respectivamente) y de SG (37,3 meses, 20,1 meses y 15,1 meses, respectivamente).

La radioterapia y otras técnicas ablativas para el control de la oligoprogresión en CPNMm *EGFR* mutado sin duda representa una opción terapéutica que aporta buenos resultados en SLP y SG a nuestros pacientes, con el notable beneficio de extender el uso de la terapia dirigida para retrasar la llegada de tratamientos más tóxicos.

TRATAMIENTO ACTUAL DE SEGUNDA LÍNEA Y FUTURO PRÓXIMO

El tratamiento del paciente a la progresión depende de múltiples factores: desde el tipo de ITK recibido en primera línea o la magnitud de la progresión hasta el estado general del paciente, las comorbilidades o sus preferencias.

Como hemos comentado previamente, en guías clínicas se contempla la oligoprogresión (especialmente en pacientes con alteraciones genómicas tratables) como escenario ideal para recibir un tratamiento local (basado en cirugía o radioterapia) manteniendo la terapia dirigida.

Cuando existe una progresión no abarcable de forma local, el inhibidor que hayamos escogido en primera línea determina la posibilidad de utilizar otro en segunda línea. Entre un 50 y un 60 % de los pacientes que reciben en primera línea un ITK de primera o segunda generación (erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib) desarrollarán la mutación de resistencia *T790M* en el exón 20 de *EGFR* (53). Dicha determinación (que puede obtenerse tanto a nivel tisular como en biopsia líquida o ambas) nos brinda la oportunidad de acceder a osimertinib como inhibidor de segunda línea (20).

En caso de que haya sido osimertinib el inhibidor utilizado en primera línea, el tratamiento de la progresión de enfermedad estándar es el doblete con platino. Sin embargo, conocer el mecanismo molecular de resistencia a osimertinib nos permite valorar la elegibilidad del paciente en ensayos clínicos con otras terapias dirigidas. Como hemos comentado previamente, cada vez es mayor el número de estudios que describen los mecanismos de resistencia a osimertinib en primera línea. Por orden de frecuencia (y sin tener en cuenta que en torno a un 60 % de los casos se desconoce el mecanismo o el tumor sufre cambios histológicos), la amplificación de *MET* es el mecanismo más frecuente, seguido de segundas mutaciones en *EGFR* (*C797S*, *G724S* y *L718Q*) y mutaciones en *PI3KCA*, *KRAS* y *HER2* (19) (Fig. 1).

En este sentido, la mayoría de los ensayos clínicos en desarrollo (principalmente en fases I y II) adaptan el tratamiento a alguno de los mecanismos de resistencia a osimertinib.

El estudio CHRYSALIS-2 es un ensayo de fase I, multicohorte, de lazertinib en monoterapia (ITK de tercera generación), lazertinib con amivantamab o la combinación de ambos con quimioterapia. Se incluyeron pacientes que habían progresado a osimertinib, osimertinib y una línea

de quimioterapia basada en platinos o pacientes con mutaciones infrecuentes de *EGFR*. Hasta la fecha, disponemos de los datos correspondientes a la cohorte A (aquellos que habían recibido osimertinib en primera o segunda línea, así como quimioterapia basada en platinos como última terapia). Destacamos la existencia de una TRO del 36 %, con una tasa de beneficio clínico (TBC) del 58 % (54).

Siguiendo en la línea de los ensayos de fase II, los estudios ORCHARD y SAVANNAH se adaptan, precisamente, a esta situación terapéutica. El primero de los trabajos va dirigido a pacientes con mutación sensibilizante de *EGFR* que han progresado a osimertinib. Dependiendo de cuál sea el mecanismo de resistencia (objetivado por biopsia tisular), el paciente va a recibir una combinación de osimertinib + savolitinib (amplificación de MET), osimertinib + gefitinib (mutación de resistencia en *EGFR C797X*) u osimertinib + necitumumab (amplificación de *EGFR*). En caso de no encontrar un mecanismo de resistencia o que este mecanismo no disponga de opción dirigida, el paciente puede recibir una combinación de quimioterapia e inmunoterapia (carboplatino, durvalumab y pemetrexed) o bien de osimertinib más otro anticuerpo anti-*EGFR* (necitumumab). Actualmente disponemos de datos de eficacia para los pacientes con amplificación de MET que describen una TRO del 41 % con un 30 % de toxicidades \geq G3 (55). El estudio SAVANNAH está enfocado exclusivamente a pacientes con diagnóstico de CPNM y mutación de *EGFR* que hayan progresado a osimertinib y cuyo mecanismo de resistencia sea el desarrollo de amplificación de MET documentada en tejido. De nuevo, estos pacientes mantendrán el tratamiento con osimertinib añadiendo savolitinib como inhibidor de MET. En el estudio se comunica una TRO del 32 % si se tienen en cuenta todos los pacientes, llegando hasta un 49 % si se analizan los datos de los pacientes con alta expresión de *MET* por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La SLP alcanza los 5,3 meses (IC 95 %, 4,2-5,8) y la mediana de duración de la respuesta, los 8,3 meses (IC 95 %, 6,9-9,7) (56). Hay que destacar que actualmente se encuentra bajo desarrollo el estudio de fase III SAFFRON con savolitinib + osimertinib frente a quimioterapia con platinos en pacientes en progresión a osimertinib y con amplificación de MET confirmada. Otro inhibidor de MET, como es el caso de tepotinib, también está siendo estudiado en el ensayo de fase II INSIGHT-2 en combinación con osimertinib para pacientes en progresión a primera línea con osimertinib y con confirmación de amplificación de MET. Algunos de los datos de que disponemos hasta la fecha relacionados con su eficacia son una TRO del 50 % y un 23,9 % de toxicidades \geq G3 (57).

Progresivamente empiezan a sumarse ensayos fase de III para este mismo contexto oncológico. El estudio MARIPOSA-2 es un ensayo de fase III para pacientes en progresión a osimertinib que se asignan aleatoriamente (2:2:1) a recibir la combinación de osimertinib, amivantamab, carboplatino y pemetrexed frente a carboplatino y pemetrexed o bien la combinación de carboplatino, pemetrexed y amivantamab. El objetivo primario de este estudio es la SLP. Sin embargo, a fecha actual, todavía no disponemos de datos de eficacia (58).

Si bien es cierto que la inmunoterapia y la combinación de quimioterapia e inmunoterapia ha cambiado la forma de tratar el cáncer de pulmón no microcítico, su papel no parece estar tan claro en pacientes con algunas alteraciones moleculares como mutaciones en *EGFR* o reordenamientos en *ALK* o *ROS1*. En el ensayo de fase III IMpower150 se asignaron aleatoriamente pacientes con diagnóstico de CPNM no tratados previamente con quimioterapia para recibir atezolizumab, bevacizumab, carboplatino y paclitaxel (ABCP) frente a carboplatino, paclitaxel y bevacizumab (BCP) o atezolizumab con carboplatino y paclitaxel (ACP). En este estudio, se incluyó una pequeña representación de pacientes con mutaciones tumorales en *EGFR*, *KRAS* o reordenamientos en *ALK*. Concretamente, las alteraciones en *EGFR* y *ALK* supusieron aproximadamente un 12 % de los pacientes de cada brazo. Se objetivó una diferencia significativa en SLP a favor del brazo de ABCP (9,7 meses) frente a BCP (6,1 meses) (HR 0,59; IC 95 %, 0,37-0,54) cuando se tenía en cuenta exclusivamente a estos pacientes. Si se tenía en cuenta toda la población, las diferencias seguían siendo significativas tanto en SLP como en SG (59).

Recientemente se han presentado los datos del estudio KEYNOTE-789. Este ensayo de fase III incluyó pacientes con mutación sensibilizante de *EGFR* pretratados con un inhibidor de primera o de segunda generación y que no habían desarrollado la mutación de resistencia *T790M* o bien tras osimertinib como segundo ITK en pacientes que sí habían desarrollado la mutación de resistencia *T790M*. Los pacientes se asignaban aleatoriamente a recibir doblete de platino con pemetrexed frente a dicho doblete más pembrolizumab. El estudio es negativo para sus objetivos primarios: 5,6 frente a 5,5 meses en SLP (HR 0,80; IC 95 %, 0,65-0,97; $p = 0,0122$) y 15,9 frente a 14,7 meses en SG (HR: 0,84; IC 95 %, 0,69-1,02, $p = 0,0362$) (60). Si bien es cierto que, a diferencia de la población de este estudio, actualmente el estándar de primera línea es el osimertinib, el trabajo refuerza la idea de que añadir inmunoterapia a la quimioterapia con platinos no parece ser la opción más adecuada (Fig. 2).

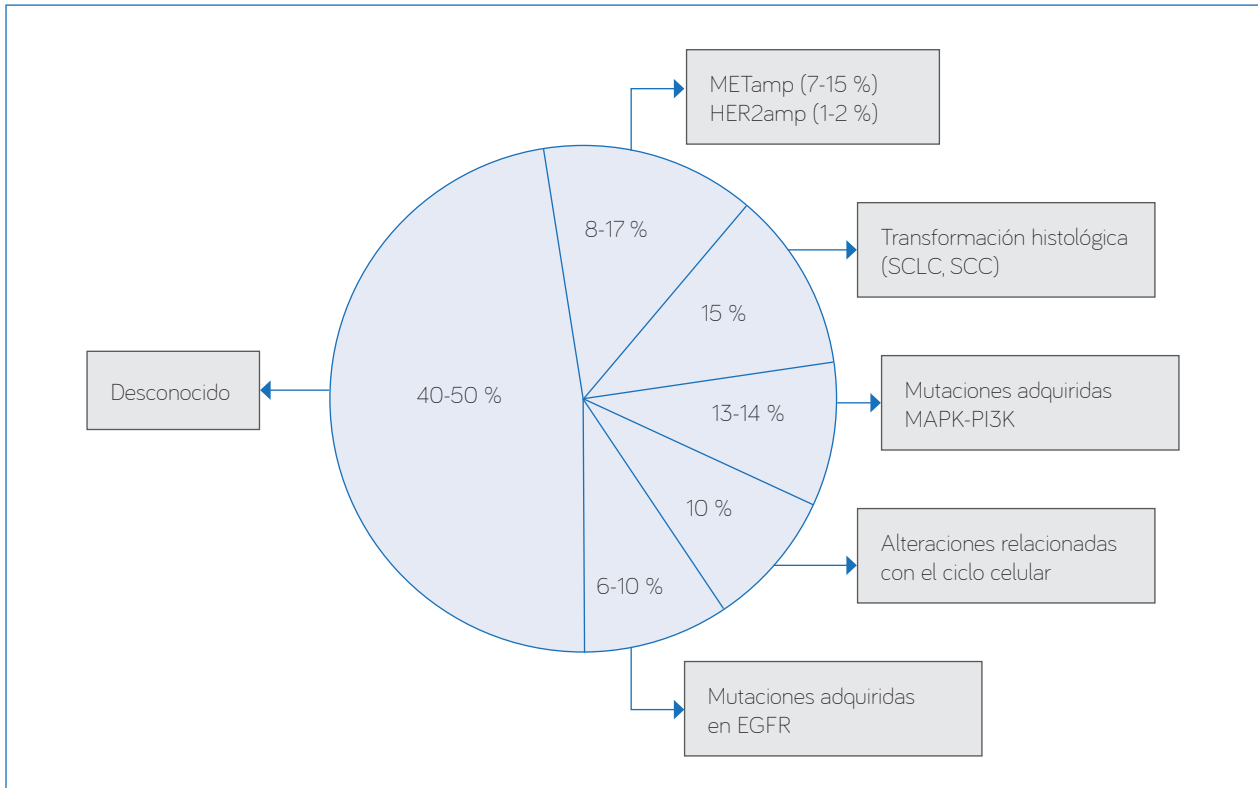


Fig. 2. Mecanismos más frecuentes de resistencia a osimertinib en primera línea. SCLC: small cell lung cancer; SCC: squamous cell carcinoma.

DISCUSIÓN

El estándar de primera línea en pacientes con diagnóstico de CPNM metastásico y mutación de *EGFR* (*Del19* o mutación *L858R* en exón 21) en la actualidad debe ser un ITK. Concretamente, osimertinib es el que proporciona mejores datos en SG y SLP, así como actividad en sistema nervioso central o un efecto protector para la aparición de metástasis en dicha localización. No obstante, pasado un intervalo determinado de tiempo, el tumor acaba desarrollando mecanismos moleculares de resistencia que finalmente desencadenan la progresión de enfermedad. La biopsia tisular o líquida nos ayudará a conocer dicho mecanismo de resistencia y permitirá, en un futuro próximo, el acceso a fármacos dirigidos contra ese mecanismo (como, por ejemplo, anticuerpos biespecíficos contra MET y EGFR) con buenos datos en ensayos en fases más iniciales. Hay que considerar, en el caso de progresiones con bajo volumen de enfermedad y especialmente en pacientes con buena respuesta inicial a la terapia de primera línea, el tratamiento local (cirugía o radioterapia) para poder mantener el tratamiento sistémico. De esta manera, actuaríamos sobre los clones celulares que eventualmente desarrollan resistencia al fármaco mientras el resto de los órganos afectados siguen en respuesta. En cualquier caso,

ante una patología progresivamente tan compleja como es el cáncer de pulmón con mutaciones en *EGFR*, es importante individualizar y exponer cada caso en comités multidisciplinares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shepherd FA, Hirsh V, Smylie M, Findlay B, Santabárbara P. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa050753
2. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
3. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Iso-be H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013;24(1):54-9. DOI: 10.1093/annonc/nds214
4. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34. DOI: 10.1093/annonc/nds214

5. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3
6. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
7. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2023 [citado el 21 de junio de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
8. Hsu WH, Yang JCH, Mok TS, Loong HH. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29:i3-9. DOI: 10.1093/annonc/mdx702
9. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X
10. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;26(9):1883-9. DOI: 10.1093/annonc/mdv270
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699
12. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X
13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530
14. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):528-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70087-6
15. Ellis PM, Liu G, Millward M, Perrone F, Shepherd FA, Sun S, et al. NCIC CTG BR26: A phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial of dacomitinib versus placebo in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who received prior chemotherapy and an EGFR TKI. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.15):8036-8036. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8036
16. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1
17. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017;28(2):270-7. DOI: 10.1093/annonc/mdw611
18. Reita D, Pabst L, Pencreach E, Guérin E, Dano L, Rimelen V, et al. Molecular Mechanism of EGFR-TKI Resistance in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Application to Biological Diagnostic and Monitoring. *Cancers* 2021;13(19):4926. DOI: 10.3390/cancers13194926
19. Lazzari C, Gregorc V, Karachaliou N, Rosell R, Santarpia M. Mechanisms of resistance to osimertinib. *J Thorac Dis* 2020;12(5):2851-8. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.30
20. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol* 2020;31(11):1536-44. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100
21. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Ahn MJ, Bazhenova L, Crinò L, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol* 2018;29(3):687-93. DOI: 10.1093/annonc/mdx820
22. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2018;36(26):2702-9. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9363
23. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(33):3290-7. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3118
24. Hou J, Li H, Ma S, He Z, Yang S, Hao L, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomark Res* 2022;10(1):21. DOI: 10.1186/s40364-022-00372-6
25. Park K, Haura EB, Leigh NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;39(30):3391-402. DOI: 10.1200/JCO.2100662
26. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JCH, Riely GJ, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients with EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(12):e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.20214761
27. Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2018;17(1):38. DOI: 10.1186/s12943-018-0777-1
28. Santarpia M, Altavilla G, Borsellino N, Girlando A, Mancuso G, Pergolizzi S, et al. High-dose Radiotherapy for Oligo-progressive NSCLC Receiving EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Real World Data In Vivo 2020;34(4):2009-14. DOI: 10.21873/invivo.11999
29. Kim HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, Lee Y, Han JY. Dynamics of disease progression during treatment with Osimertinib in patients with EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Med* [citado el 7 de junio de 2023];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.5926>
30. Wei B, Zhao C, Li J, Zhao J, Ren P, Yang K, et al. Combined plasma and tissue genotyping of EGFR T790M benefits NSCLC patients: a real-world clinical example. *Mol Oncol* 2019;13(5):1226-34. DOI: 10.1002/1878-0261.12481
31. Park CK, Cho HJ, Choi YD, Oh IJ, Kim YC. A Phase II Trial of Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with the EGFR T790M Mutation, Detected from Circulating Tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 2. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc* 2019;51(2):777-87. DOI: 10.4143/crt.2018.387
32. Takahama T, Azuma K, Shimokawa M, Takeda M, Ishii H, Kato T, et al. Plasma screening for the T790M mutation of EGFR and phase 2 study of osimertinib efficacy in plasma T790M-positive non-small cell lung cancer. *West Japan Oncology Group 8815L/LPS study*. *Cancer* 2020;126(9):1940-1948. DOI: 10.1002/cncr.32749
33. Maso AD, Lorenzi M, Roca E, Pilotto S, Macerelli M, Polo V, et al. Clinical Features and Progression Pattern of Acquired T790M-positive Compared with T790M-negative EGFR Mutant Non-small-cell Lung Cancer: Catching Tumor and Clinical Heterogeneity Over Time Through Liquid Biopsy. *Clin Lung Cancer* 2020;21(1):1-14.e3. DOI: 10.1016/j.clc.2019.07.009
34. Bordi P, Re MD, Minari R, Rofi E, Buti S, Restante G, et al. From the beginning to resistance: Study of plasma monitoring and resistance mechanisms in a cohort of patients treated with osimertinib for

- advanced T790M-positive NSCLC. *Lung Cancer* 2019;131:78-85. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.017
35. Sakai K, Takahama T, Shimokawa M, Azuma K, Takeda M, Kato T, et al. Predicting osimertinib-treatment outcomes through EGFR mutant-fraction monitoring in the circulating tumor DNA of EGFR T790M-positive patients with non-small cell lung cancer (WJOG8815L). *Mol Oncol* 2021;15(1):126-37. DOI: 10.1002/1878-0261.12841
 36. Garrido P, Paz-Ares L, Majem M, Morán T, Trigo JM, Bosch-Barrera J, et al. LungBEAM: A prospective multicenter study to monitor stage IV NSCLC patients with EGFR mutations using BEAMing technology. *Cancer Med* 2021;10(17):5878-88. DOI: 10.1002/cam4.4135
 37. Osoegawa A, Yamaguchi M, Nakamura T, Morinaga R, Tanaka K, Kashiwabara K, et al. High Incidence of C797S Mutation in Patients With Long Treatment History of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Including Osimertinib. *JTO Clin Res Rep* 2021 [citado el 14 de junio de 2023];2(7). Disponible en: [https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643\(21\)00050-3/fulltext](https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643(21)00050-3/fulltext). DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.10.0191
 38. Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE, Lockerman EL, García AR, Piotrowska Z, et al. The Allelic Context of the C797S Mutation Acquired upon Treatment with Third-Generation EGFR Inhibitors Impacts Sensitivity to Subsequent Treatment Strategies. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):3924-33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560
 39. Ariyasu R, Uchibori K, Sasaki T, Tsukahara M, Kiyotani K, Yoshida R, et al. Monitoring epidermal growth factor receptor C797S mutation in Japanese non-small cell lung cancer patients with serial cell-free DNA evaluation using digital droplet PCR. *Cancer Sci* 2021;112(6):2371-80. DOI: 10.1111/cas.14879
 40. Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):134. DOI: 10.1186/s13045-019-0818-2
 41. Raphael A, Dudnik E, Hershkovitz D, Jain S, Olsen S, Soussan-Gutman L, et al. FGFR Fusions as an Acquired Resistance Mechanism Following Treatment with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR TKIs) and a Suggested Novel Target in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC). *J Clin Med* 2022;11(9):2475. DOI: 10.3390/jcm11092475
 42. Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, Qiu H, Singh DP. Oligoprogression in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis* 2022;14(12):4998-5011. DOI: 10.21037/jtd-22-536
 43. Lim JU. Management of Oligometastasis and Oligoprogression in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive NSCLC in the Era of Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lung Cancer* 2021;22(5):e786-92. DOI: 10.1016/j.clc.2021.03.004
 44. Li X, Yang Z, Zhu X, Zhang C, Chen Y, Wang W, Zhang B, Shen T, et al. Analysis of Progression Patterns and Failure Sites of Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutations Receiving First-line Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lung Cancer* 2020;21(6):534-44. DOI: 10.1016/j.clc.2020.04.004
 45. Merino Lara T, Helou J, Poon I, Sahgal A, Chung HT, Chu W, et al. Multisite stereotactic body radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: Delaying the need to start or change systemic therapy? *Lung Cancer* 2018;124:219-26. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.08.005
 46. Basler L, Kroeze SGC, Guckenberger M. SBRT for oligoprogressive oncogene addicted NSCLC. *Lung Cancer* 2017;106:50-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.007
 47. Jiang T, Chu Q, Wang H, Zhou F, Gao G, Chen X, et al. EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases. *Int J Cancer* 2019;144(10):2605-12. DOI: 10.1002/ijc.31962
 48. Hu C, Wu S, Deng R, Wu Y, Pan Y, Shu L, et al. Radiotherapy with continued EGFR-TKIs for oligoprogressive disease in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: A real-world study. *Cancer Med* 2022;12(1):266-73. DOI: 10.1002/cam4.4894
 49. Schmid S, Klingbiel D, Aeppli S, Britschgi C, Gautschi O, Pless M, et al. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study. *Lung Cancer* 2019;130:149-55. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.02.020
 50. Weiss J, Kavanagh B, Deal A, Villaruz L, Stevenson J, Camidge R, et al. Phase II study of stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with oligoprogression on erlotinib. *Cancer Treat Res Commun* 2019;19:100126. DOI: 10.1016/j.ctarc.2019.10.0126
 51. Wang XS, Bai YF, Verma V, Yu RL, Tian W, Ao R, et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor with or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer* 2023;115(6):742-8. DOI: 10.1093/jnci/djac015
 52. Rossi S, Finocchiaro G, Noia VD, Bonomi M, Cerchiaro E, Rose FD, et al. Survival outcome of tyrosine kinase inhibitors beyond progression in association to radiotherapy in oligoprogressive EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019;15(33):3775-82. DOI: 10.2217/fon-2019-0349
 53. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019;121(9):725-37. DOI: 10.1038/s41416-019-0573-8
 54. Shu CA, Goto K, Ohe Y, Besse B, Lee SH, Wang Y, et al. Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):9006-9006. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006
 55. Yu HA, Ambrose H, Baik C, Cho BC, Cocco E, Goldberg SB, et al. 1239P ORCHARD osimertinib + savolitinib interim analysis: A biomarker-directed phase II platform study in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on first-line (1L) osimertinib. *Ann Oncol* 2021;32:S978-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1844
 56. AstraZeneca. Tagrisso plus savolitinib demonstrated 49 % objective response rate in lung cancer patients with high levels of MET overexpression and/or amplification in SAVANNAH Phase II trial 2022 [citado el 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/tagrisso-plus-savolitinib-demonstrated-49-objective-response-rate-in-lung-cancer-patients-in-savannah-phase-ii-trial.html>
 57. Smit EF, Dooms C, Raskin J, Nadal E, Tho LM, Le X, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance. *Future Oncol Lond Engl* 2022;18(9):1039-54. DOI: 10.2217/fon-2021-1406
 58. Wang J, García Campelo R, Girard N, Leigh N, Reckamp K, Takahashi T, et al. 398TIP MARIPOSA-2: Randomized phase III study of amivantamab + lazertinib + chemotherapy frente a chemotherapy alone in EGFR-mutant NSCLC after osimertinib failure. *Ann Oncol* 2022;33:S1597. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.500
 59. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups with EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* 2022;17(2):309-23. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.09.014
 60. ASCO Daily News. Pembro Plus Chemo Fails to Show Efficacy Benefit in TKI-Resistant, EGFR-Mutated, Metastatic Nonsquamous NSCLC [citado el 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/pembro-plus-chemo-fails-show-efficacy-benefit-tki-resistant-egfr-mutated-metastatic>

Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión

Enric Carcereny, Marc Cucurull, Pau Guillén

Instituto Catalán de Oncología (ICO). Badalona, Barcelona

Resumen

Hace 20 años, el descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica supuso un cambio de paradigma en el abordaje y en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

Las primeras alteraciones que se descubrieron fueron las mutaciones de EGFR. Su descubrimiento y tratamiento específico con inhibidores tirosina-cinasa (ITC) consiguieron cambiar la historia natural del cáncer de pulmón. A esta alteración le siguieron muchas otras alteraciones moleculares, como ALK, ROS1, MET, NTKR, BRAF, HER2, KRAS, etc. En todas ellas, cuando se tratan de manera adecuada con fármacos diana, se reproducen los datos de eficacia en tasa de respuesta, en supervivencia libre de progresión y en calidad de vida, e incluso, en algunos estudios, se demuestra un beneficio en supervivencia global.

En el caso concreto de los carcinomas de pulmón con reordenamiento de ALK o de ROS1, estos datos se han confirmado en varios estudios, que se detallan en esta revisión.

A pesar de todos estos avances, muchos son los retos que quedan en este subgrupo de pacientes, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, tanto de primera línea como a la progresión o el acceso a los fármacos.

Palabras clave:

Reordenamiento de ALK. Reordenamiento de ROS1. Inhibidores de tirosina-cinasa.

Abstract

20 years ago, the discovery of the mechanisms of oncogenic addiction represented a paradigm shift in the approach and treatment of patients with lung cancer.

The first alterations that were discovered were EGFR mutations. Its discovery and specific treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) managed to change the natural history of lung cancer. This alteration was followed by many other molecular alterations such as ALK, ROS1, MET, NTKR, BRAF, HER2, KRAS... All of them, when adequately treated with target drugs, reproduce the efficacy data in response rate, progression-free survival and quality of life, and in some studies a benefit in overall survival is even demonstrated.

In the specific case of lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement, these data have been confirmed in several studies, which are detailed in this review.

Despite all these advances, there are many challenges that remain in this subgroup of patients; both in diagnosis and in treatment, both first line and progression, or access to drugs.

Keywords:

ALK rearrangements. ROS1 rearrangements. Tyrosin kinase inhibitor.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Carcereny E, Cucurull M, Guillén P. Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión. Rev Cáncer 2023;37(4):180-191

DOI: 10.20960/revcancer.00041

Correspondencia:

Enric Carcereny. Instituto Catalán de Oncología (ICO). Carretera de Can Ruti, 21. 08916 Badalona, Barcelona
e-mail: ecarcereny@iconcologia.net

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha supuesto la segunda gran revolución en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón, pero no debemos olvidar que el primer gran cambio vino de la mano del diagnóstico molecular y de la posibilidad de tratar a los pacientes de forma individualizada en función de estos hallazgos moleculares. Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) han supuesto un cambio de paradigma en esta enfermedad. El éxito de los tratamientos frente a tumores con mecanismos de adición oncogénica ha hecho que la búsqueda de nuevas dianas moleculares y de tratamientos dirigidos cada vez más activos se hayan desarrollado exponencialmente.

Las primeras alteraciones moleculares en descubrirse y tratarse de manera específica fueron las mutaciones del gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) (1,2). El éxito de los inhibidores de tirosina-cinasa (ITC) en esta subpoblación de pacientes, como gefitinib (3-5), erlotinib (6,7) y afatinib (8,9), abrieron las puertas para la búsqueda de nuevas alteraciones moleculares en el cáncer de pulmón.

La rápida y eficiente identificación de mecanismos de adición oncogénica en el CPCNP (10) ha revelado que las alteraciones moleculares más frecuentes afectan a los genes *KRAS*, *EGFR* y *ALK*. Pero más allá de estas más frecuentes, existen otras 10 alteraciones genéticas como mínimo, con una prevalencia inferior al 5 % en CPCNP, entre las que se incluyen las que afectan a los genes *ROS1*, *HER2* o *BRAF*, entre otros (11).

En esta revisión nos centraremos en dos de estas alteraciones, relacionadas entre sí, tanto desde el punto de vista de su desarrollo filogenético como desde su tratamiento. Estas son los reordenamientos de ALK y ROS1.

REORDENAMIENTOS DE ALK

El reordenamiento de ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) se describió por primera vez en líneas celulares de linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes (12). Se identificó una proteína de fusión, producto de la translocación cromosómica (2; 5) entre el gen *NPM* (*nucleophosmin*), situado en el cromosoma 5q35, con el gen de una proteína tirosina-cinasa, *ALK*, en el cromosoma 2p23. Esta proteína quimérica NPM-ALK contiene la porción N-terminal del NPM unida al dominio tirosina-cinasa de la proteína ALK.

Se desconoce el papel del receptor ALK en mamíferos en condiciones fisiológicas, aunque se cree que participa en el desarrollo y en la diferenciación del sistema nervioso.

La proteína ALK en el adulto se expresa de manera escasa y restringida al sistema nervioso central (13). Se ha visto que ALK es inactivo en ausencia de unión al ligando, y que su expresión aumenta en la apoptosis, mientras que su activación constitutiva o a través de la unión al ligando lleva a una disminución de la apoptosis (14).

Su activación constitutiva lleva a la transformación oncogénica mediante la fosforilación de los sustratos citoplasmáticos de forma aberrante y la desregulación de las vías de señalización intracelulares.

En 2007 se describió la existencia del reordenamiento de ALK con el gen *EML-4* (*Echinoderm Microtubule associated protein Like-4*, en el CPCNP (15,16). Desde entonces, se han descrito otros genes con los que puede existir translocación con ALK y múltiples variantes de translocación *EML-4/ALK*. El gen de fusión *EML4-ALK* se produce como consecuencia de la inversión del fragmento del brazo corto del cromosoma 2 entre los loci 2p21 y 2p23, donde se encuentran los genes *EML-4* y *ALK*, respectivamente. Se han descrito distintos puntos de rotura en *EML-4*, en los exones 2, 6, 13, 14, 15, 18 y 20 (17). Sin embargo, la rotura en *ALK* se produce siempre en el exón 20 del gen, que contiene el dominio intracitoplasmático completo del receptor. La translocación más frecuente es E13; A20 (33 %), seguida de E6a7b; A20 (29 %) y E20; A20 (9 %) (18) (Fig 1).

Métodos de detección

El desarrollo de tratamientos efectivos frente a los reordenamientos de ALK lleva a la necesidad inmediata de técnicas que permitan su correcta identificación.

El FISH (*Fluorescence In Situ Hybridation*), RT-PCR (*Retrotranscriptasa Polimerasa Chain Reaction*) y la IHC (*inmunohistochemistry*), que se utilizaron hace unos años, se han sustituido en los últimos años por la NGS (*Next Generation Sequencing*) (19,20).

Las guías actuales recomiendan la realización de un test que permita la realización simultánea de aquellas alteraciones que son accionables (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS*, *NTRK*, *MET*, *RET*, *HER2* [*ERBB2*] y *PD-L1*), por lo que las técnicas de diagnóstico gen a gen se han sustituido por aquellas técnicas englobadas dentro del término NGS, que permiten un estudio simultáneo de varios genes, así como una optimización de la muestra patológica. Las técnicas gen a gen se reservan para aquellas situaciones en las que no es posible realizar una técnica de NGS. Habitualmente, por la cantidad de muestra disponible, algo que ocurre con cierta frecuencia en el diagnóstico de los pacientes con CPCNP.

La FISH identifica las alteraciones cromosómicas. Presenta las limitaciones de su complejidad y de no estar dispo-

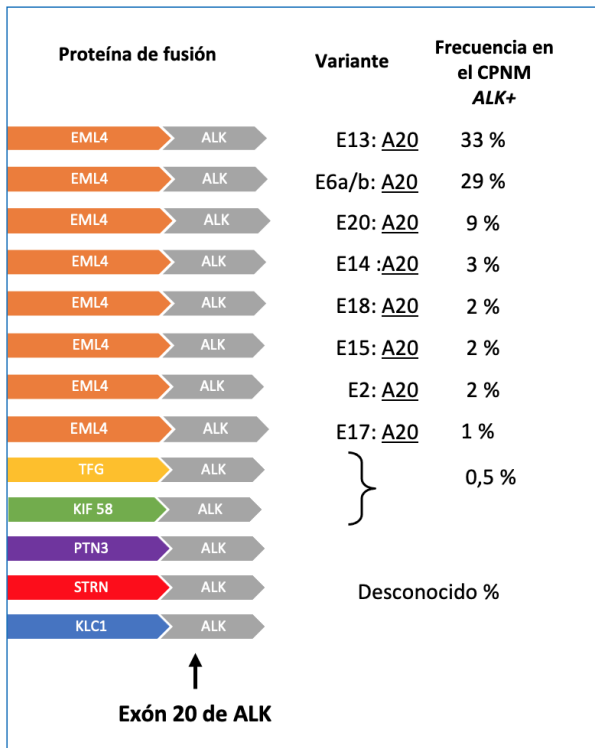


Fig. 1. Variantes comunes de las proteínas de fusión de ALK.

nible en todos los hospitales. Mediante esta técnica puede identificarse cualquier reordenamiento de ALK, conocido o no. Además, permite el uso de muestras de archivo parafrinadas. Esta técnica emplea dos sondas marcadas que se unen a los dos fragmentos opuestos del punto de corte de ALK. En ausencia de translocación, el material genético está cercano. Se considera positivo cuando aparecen señales rojas y verdes separadas por una distancia superior a dos señales o señales rojas solas; en ambos casos, en más de un 15 % de las células. Durante mucho tiempo ha sido el tratamiento de referencia para la determinación de reordenamientos de ALK y ROS1.

La RT-PCR identifica fragmentos de ARN mensajero. La técnica es rápida y sencilla, pero con una tecnología que no está disponible en todos los centros. Permite definir el tipo concreto de reordenamiento que presenta el paciente, pero no la identificación de nuevas alteraciones o aquellas que no hayamos definido previamente.

La IHC reconoce la presencia de la proteína. Sus principales ventajas son que se trata de una técnica disponible en la mayoría de centros y su menor coste; los inconvenientes principales, la expresión débil de la proteína EML4-ALK y que la arquitectura de muestras archivadas puede verse artefactada, lo que afecta al resultado.

La NGS con un panel apropiado de fusiones permite la determinación simultánea de alteraciones o de biomarcas-

dores en un elevado número de genes en una única muestra de tumor. Más allá de problemas en cuanto a la cantidad y a la calidad de la muestra, las mayores barreras para su implementación universal son la falta de equipamientos adecuados, el coste, el retraso en la obtención de resultados y la falta de conocimiento para la interpretación del resultado por parte del paciente o del médico.

Características de los pacientes y de los tumores asociadas al reordenamiento de ALK

Desde su descripción, en CPCNP, han aparecido numerosos estudios y series de casos que exploran la prevalencia de la proteína de fusión de ALK en CPCNP y en otras neoplasias.

La positividad para ALK se ha encontrado hasta en un 11,6 % de los pacientes con CPCNP (21). La prevalencia media en población no seleccionada es de alrededor de un 3 % (22). Es importante resaltar que estos estudios varían tanto en la población seleccionada de pacientes como en la aproximación diagnóstica (RT-PCR, IHC o FISH), lo que explica la gran variabilidad de resultados.

Existe una serie de características histopatológicas que se relacionan con una mayor frecuencia de aparición de reordenamiento de ALK: la histología del adenocarcinoma, ciertos patrones histológicos (variante en células en anillo de sello) y la presencia de TTF1 positivo por IHC. A pesar de ello, también se han descrito casos en histología escamosa.

No se ha encontrado relación ni con la etnia ni con el sexo de los pacientes. La edad se relaciona con esta alteración: los pacientes presentan una edad media menor (hasta 14 años menos) que la población general diagnosticada de CPCNP.

Además, su presencia se correlaciona fuertemente con el tabaquismo: es más frecuente en no fumadores o exfumadores (22,23).

Del mismo modo, parece que los reordenamientos de ALK son mutuamente excluyentes con otras alteraciones moleculares, como las mutaciones de EGFR o de KRAS (24).

Tratamiento de los pacientes con reordenamiento de ALK

Los datos clínicos que apoyan el tratamiento dirigido vienen de ensayos clínicos de fase I, fase II y fase III en segunda y primera línea de tratamiento.

Crizotinib (Xalkori™, Pfizer) es un inhibidor oral de molécula pequeña de los receptores tirosina-cinasa ALK, ROS1 y c-MET, entre otros (25). Crizotinib es altamente selectivo

para ALK. Se acopla a la zona de unión del trifosfato de adenosina de la enzima ALK, lo que impide la unión del ATP y la subsiguiente autofosforilación, que es necesaria para la activación de la proteína.

La eficacia y la seguridad de crizotinib se valoró a través de una serie de ensayos clínicos llamados PROFILE. Este fue el primer fármaco dirigido que demostró beneficio en el tratamiento de pacientes con reordenamiento de ALK, aunque su uso actualmente es marginal.

El estudio de fase I PROFILE 1001 (26) se inició en 2006 con un esquema de escalada de dosis en pacientes con tumores sólidos seguido de una preselección de pacientes con CPCNP de estadio IIIB-IV con reordenamiento de ALK para incluir una cohorte enriquecida de estos pacientes a la dosis recomendada para el fase II, de 250 mg dos veces al día. Los objetivos del estudio incluían la tasa de respuestas (TR), la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) a los 6 y a los 12 meses, la seguridad y la tolerancia y el perfil farmacocinético de crizotinib. Entre el 27 de agosto de 2008 y el 1 de junio de 2011, 149 pacientes con ALK reordenado se incluyeron en esta cohorte. 143 eran incluíbles para la valoración de la respuesta. 87 de 143 pacientes (60,8 %; IC 95 %, 52,3-68,9) presentaron una respuesta objetiva. La mediana de tiempo hasta la confirmación de la respuesta fue de 7,9 semanas (IC 95 %, 2,1-39,6) y la mediana de duración de la respuesta fue de 49,1 semanas (IC 95 %, 39,3-75,4). La mediana de SLP fue de 9,7 meses (IC 95 %, 7,7-12,8). Los datos de SG no estaban maduros en el momento de la última publicación relacionada con el estudio, pero se estimó una SG a los 6 y a los 12 meses del 87,9 % (IC 95 %, 81,3-92,3) y del 74,8 % (66,4-81,5), respectivamente. 144 de los 149 pacientes (97 %) presentaron efectos adversos relacionados con el medicamento, mayoritariamente de grado 1 y 2. Los más frecuentes fueron: alteraciones visuales, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos y edema periférico. Los efectos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron: neutropenia, aumento de alanina-aminotransferasa (ALT), hipofosfatemia y linfopenia.

Un estudio de fase II, PROFILE 1005 (27), estudió la eficacia de crizotinib a dosis de 250 mg dos veces al día por vía oral en pacientes con CPCNP de estadio IV con reordenamiento de ALK. Del mismo modo que el resto de estudios con crizotinib, la determinación de ALK se realizó por la técnica de FISH, con sonda *break-apart*. Las características clínicas de los pacientes de este estudio fueron similares a las observadas en el fase I: pacientes más jóvenes que lo habitual en pacientes con CPCNP, con una media de edad de 52 años (rango 24-82), predominantemente no fumadores (67 %) o exfumadores (28 %) e histología de adenocarcinoma (94 %). Más del 88 % de los pacientes habían recibido previamente al menos dos líneas de tratamiento

previas y el 53 % recibieron al menos tres. La TR fue del 59,8 % (IC 95 %, 53,6-65,9), incluyendo 4 respuestas completas. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 6,1 semanas y la mediana de duración de respuesta, de 45,6 semanas (IC 95 %, 35,3, 53,6). La mediana de SLP fue de 8,1 meses (IC 95 %, 6,8-9,7).

Un estudio abierto, multinacional y de fase III (PROFILE 1007) (28), comparó crizotinib frente a la quimioterapia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ALK a la progresión de una primera línea de tratamiento en pacientes. De febrero de 2010 a febrero 2012, se realizó el cribaje de 4967 pacientes para incluir a 347 pacientes, 173 en el brazo de crizotinib (250 mg dos veces al día) y 174 al de quimioterapia, en ciclos de tres semanas de pemetrexed (500 mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²). Se permitía la inclusión de pacientes con una ECOG PS de 0 a 2 y pacientes con metástasis cerebrales. A la progresión en el brazo de quimioterapia se permitía el cruzamiento de los pacientes a crizotinib. El objetivo primario del estudio era la SLP.

La media de la SLP fue de 7,7 meses (IC 95 %, 6,0-8,8) en el brazo de crizotinib comparada con 3 meses (IC 95 %, 2,6-4,3) en el grupo de quimioterapia (HR 0,49; IC 95 %, 0,37-0,64; $p < 0,001$). La tasa de respuestas, verificada por una revisión externa, fue significativamente mayor para el grupo de crizotinib: 65 % (IC 95 %, 58-72) frente al de quimioterapia, 20 % (IC 95 %, 14-26) ($p < 0,001$). El análisis interino para SG no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento. El 64 % de los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron crizotinib a la progresión. Este estudio incluía también análisis de calidad de vida (QLQ-C30 y QLQ-LC13). Estos análisis demostraron una disminución significativamente mayor de los síntomas con respecto a los basales para el grupo de crizotinib en alopecia, tos, disnea, fatiga, dolor torácico y dolor en general ($p < 0,001$) para todas las comparaciones). Además, estos pacientes presentaron un mayor retraso en el empeoramiento de los síntomas. Se objetivó también una mejoría en la calidad de vida global desde la basal para el grupo de pacientes tratados con crizotinib frente a quimioterapia ($p < 0,001$). De manera similar, todas las subcategorías para la calidad de vida favorecieron a este grupo de manera estadísticamente significativa, excepto para la función cognitiva.

Finalmente, en diciembre de 2014 se publicaron los resultados del estudio de fase III en primera línea de tratamiento (PROFILE 1014) (29) de crizotinib (250 mg dos veces al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable) frente a quimioterapia (pemetrexed a dosis de 500 mg/m² más cisplatino de 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 administrado cada 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos) para pacientes con CPCNP y con enfermedad localmente avanzada o metastásica con reordenamiento de ALK con ECOG PS de 0 a 2. Se incluían también

pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas. Entre enero de 2011 y julio de 2013 se incluyeron un total de 343 pacientes, con una aleatorización 1:1. A los pacientes de la rama de quimioterapia que presentaban progresión de enfermedad, confirmada por una revisión radiológica externa, se les permitía el cruzamiento a crizotinib. El objetivo primario del estudio era la SLP y los objetivos secundarios incluían TR, SG, seguridad y calidad de vida. Las características clínicas de los pacientes estaban bien equilibradas en ambas ramas de tratamiento y eran similares a las observadas en estudios previos. La mediana de SLP fue de 10,9 meses (IC 95 %, 8,3-13,9) para los pacientes en la rama de crizotinib, comparada con 7,0 meses (IC 95 %, 6,8-8,2) en los pacientes en la rama de quimioterapia (HR, 0,45; IC 95 %, 0,35-0,60; $p < 0,001$). El tratamiento con crizotinib favorecía a todos los subgrupos analizados. La TR fue significativamente mejor para este brazo de tratamiento: 74 % (IC 95 %, 67-81) frente al 45 % (IC 95 %, 37-53) ($p < 0,001$). La duración media de la respuesta fue de 11,3 meses y de 5,3 meses para crizotinib frente a quimioterapia. No se observaron diferencias en SG entre ambos grupos (HR, 0,82; IC 95 %, 0,54-1,26; $p = 0,36$). El 70 % de los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron crizotinib a la progresión de la enfermedad, por lo que cabe destacar que el 30 % de los pacientes en el brazo de quimioterapia no recibieron nunca crizotinib. En el momento de la publicación del estudio, 74 de 89 pacientes con progresión de enfermedad (83 %) continuaron recibiendo crizotinib más allá de la progresión de enfermedad durante una media de 3 meses (IC 95 %, 0,7-22,6). La calidad de vida se analizó con los test QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D, que objetivaron una mejoría desde la basal en la calidad de vida global en los pacientes en el brazo de crizotinib frente a los de quimioterapia ($p < 0,001$). Además, estos pacientes presentaron una mejoría significativamente mayor desde la basal para los dominios de las funciones físicas, sociales, emocionales y el rol funcional ($p < 0,001$). Hubo una mayor reducción global estadísticamente significativa de los síntomas asociados a la enfermedad, como dolor, disnea e insomnio por el test QLQ-C30 para el brazo de crizotinib frente a quimioterapia y de los síntomas tos, disnea, dolor torácico, dolor en hombro o brazo y dolor en otras localizaciones usando el test QLQ-LC13. Además, presentaron un retraso mayor en el empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón en el brazo de crizotinib.

Se desconoce la función normal de ALK en adultos humanos, pero se sabe que está relacionada con el desarrollo del intestino (30) y del nervio retiniano (31) en *Drosophila*. Por este motivo, las toxicidades más frecuentes de crizotinib son las relacionadas con el tracto digestivo y la visión. Los efectos adversos de los 3 estudios han sido analizados en una comunicación (32). A nivel gastrointestinal los más frecuentes fueron: náuseas (49 %), diarrea (44 %), vómitos (41 %) y estreñimiento (29 %). La incidencia de alteracio-

nes visuales aparece en un 42 % y habitualmente son de escasa duración y sin repercusión. La mayoría de las toxicidades son leves, de grado 1-2. La toxicidad G 3-4 más frecuente relacionada con el fármaco fue la neutropenia (7 %), la elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) (6 %) y aspartato-aminotransferasa (AST) (< 3 %).

A partir de la publicación de estos ensayos de crizotinib frente a quimioterapia, este se volvió el estándar de tratamiento y el fármaco a batir en el tratamiento de primera línea de los pacientes con reordenamiento de ALK.

Ceritinib (Zykadia™, Novartis) es un inhibidor de nueva generación de ALK capaz de inhibir tanto ALK nativo como con mutaciones de resistencia. Se ha visto que tiene una actividad *in vitro* 20 veces superior que crizotinib. No tiene actividad frente a c-MET, pero sí frente a ROS1 y IGF-1R. Un estudio de fase I, NCT 01283516 (33), incluyó pacientes con reordenamiento de ALK. Un total de 130 pacientes se trataron en el fase I, 59 en la parte de escalada de dosis y 71 en la fase de expansión, la mayoría de ellos con CPCNP, 122 de 130 (94 %). El 68 % había recibido en líneas previas crizotinib. La dosis máxima tolerada se estableció en 750 mg al día. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron náuseas (82 %), diarrea (75 %), vómitos (65 %), fatiga (47 %) y aumento de ALT (35 %). Los efectos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron el aumento de ALT (21 %), el aumento de AST (11 %) y la diarrea (7 %), que revirtieron al interrumpir el tratamiento. Se describieron 4 casos de enfermedad pulmonar intersticial, que revirtió al interrumpir el fármaco y con la administración de tratamiento estándar. De los 114 pacientes que recibieron al menos 400 mg de ceritinib, 1 paciente (1 %) tuvo una respuesta completa, 65 pacientes (57 %) respuesta parcial y 25 pacientes (22 %) enfermedad estable. 83 de 122 pacientes (68 %) habían recibido previamente tratamiento con crizotinib. La TR en estos pacientes fue del 56 % (IC 95 %, 45-67). Se incluían pacientes con progresión a nivel SNC no tratadas. Entre los 66 pacientes con CPCNP con respuesta y que fueron tratados al menos con 400 mg de ceritinib, el 64 % (IC 95 %, 50-74) tuvo una duración de respuesta de 8,2 meses (IC 95 %, 6,9-11,4). La mediana de SLP fue de 7,0 meses (IC 95 %, 5,6-9,5) y en el subgrupo de 80 pacientes que habían recibido previamente crizotinib la mediana de SLP fue de 6,9 meses (IC 95 %, 5,3-8,8).

En el estudio ASCEND 5 (34) se comparó ceritinib frente a quimioterapia (docetaxel 75 de mg/m² o pemetrexed de 500 mg/m² cada 21 días) en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ALK que han progresado a quimioterapia basada en platino y crizotinib. 231 pacientes se asignaron aleatoriamente y se demostró la superioridad de ceritinib en SLP, el objetivo principal del estudio (5,4 meses para ceritinib frente a 1,6 meses para quimioterapia: HR 0,49, IC 95 %, 0,36-0,67; $p < 0,0001$).

Finalmente, en el estudio ASCEND 4 (35), se comparó en un estudio de fase III ceritinib frente a quimioterapia con platino pemetrexed en primera línea de tratamiento. Este estudio demostró la superioridad de ceritinib en SLP frente a la quimioterapia (16,6 meses en frente a 8,1, HR 0,55; $p < 0,00001$). Este estudio llevó a la aprobación de ceritinib en primera línea de tratamiento.

La toxicidad principal de grado 3-4 de ceritinib fue el aumento de la ALT (24 [21 %] frente a 2 [2 %] en el grupo de quimioterapia), aumento de la GGT (24 [21 %] frente a 1 [1 %]) y aumento de la AST (16 [14 %] frente a 1 [1 %]).

De hecho, la FDA promovió la realización de un estudio comparativo de dosis de ceritinib (750 mg frente a 450 mg) en el que se vio una eficacia similar y una toxicidad gastrointestinal más favorable con la dosis de 450 mg, lo que llevó finalmente a la aprobación de la dosis de 450 mg (36).

La toxicidad producida por ceritinib siempre la ha restado al fármaco. Su uso está finalmente poco extendido en los pacientes con reordenamiento de ALK.

Alectinib (Alecensa™, Roche), inhibidor de segunda generación, con actividad frente a ALK y RET, escasa frente a ROS1, se ha establecido en el tratamiento de los pacientes con reordenamiento de ALK. En el estudio de fase I/II (37) se incluyeron pacientes con CPCNP avanzado con reordenamiento de ALK, tratado previamente o no con crizotinib. Se permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales.

La dosis máxima tolerada de alectinib fue de 900 mg dos veces al día; la dosis de 600 mg dos veces al día fue la dosis seleccionada para el fase II. Las toxicidades más frecuentes fueron: astenia (30 %), mialgia (17 %) y edema periférico (15 %). La toxicidad de grado 3-4 fue el aumento de GGT (4 %). La TR valorada por el investigador fue del 55 %, con una (2 %) respuesta completa. De los 21 pacientes con metástasis cerebrales, 6 (29 %) tuvieron una respuesta completa (3 no confirmadas), 5 (24 %) respuestas parciales y 5 (24 %) enfermedad estable.

La eficacia de alectinib en pacientes que habían progresado o eran intolerantes a crizotinib se evaluó en dos estudios de fase II NP28673 (38). La mayoría de los pacientes en ambos estudios habían progresado a quimioterapia y crizotinib (80 % NP28673 y 74 % NP28761) y tenían metástasis en el SNC (61 y 60 %, respectivamente).

El primer estudio aleatorizado que demostró la superioridad de alectinib frente a crizotinib fue el estudio J-ALEX, que se llevó a cabo en primera línea de tratamiento en población japonesa (39). Aunque no se demostró un aumento de la SG, dado que la mayoría de pacientes en el brazo de crizotinib (78,8 %) recibieron alectinib a la progresión, sí se objetivó un beneficio superior para crizotinib

en SLP (HR 0,37, IC 95 %: 0,26-0,52; SLP mediana: 34,1 m frente a 10,2 m para crizotinib).

El estudio ALEX (41) confirmó el beneficio de slectinib frente a crizotinib en población mundial, con la principal diferencia de que en este estudio la dosis de alectinib fue de 600 mg dos veces al día, mientras que en el estudio J-ALEX se utilizó una dosis de 300 mg dos veces al día (40). En este estudio se asignaron aleatoriamente 303 pacientes en primera línea a recibir crizotinib o alectinib a dosis de 250 mg dos veces al día y 600 mg dos veces al día, respectivamente. La mediana de SLP favoreció el brazo de tratamiento con alectinib frente a crizotinib (34,8 frente 10,9 m; HR: 0,50; IC 95 %, 0,36-0,70). La TR también fue superior para alectinib: 82,9 % frente a 75,5 % ($p = 0,09$). Además, alectinib demostró un mayor control de la enfermedad a nivel del sistema nervioso central (SNC) en todos los estudios, con un mayor tiempo a la progresión cerebral (HR: 0,16, $p < 0,001$) (41).

Otro estudio de fase III en primera línea confirmó los datos de eficacia vistos en los estudios de registro en población japonesa y caucásica, esta vez en población asiática. El estudio ALESIA (42) asignó aleatoriamente a 187 pacientes a recibir tratamiento con alectinib o crizotinib en primera línea de tratamiento. La SLP no se alcanzó para alectinib frente a 11,1 m para crizotinib (HR: 0,22; IC 95 %, 0,13-0,38; $p < 0,0001$).

Brigatinib (Alunbring™, Takeda) es un ITQ frente a ALK, ROS1, IGR-1R, FLT-3 y EGFR. En modelos preclínicos, este fármaco ha demostrado actividad en resistencia a ITQ de primera y de segunda generación (43).

Se llevó a cabo un estudio de fase II con dos dosis de brigatinib (90 mg/día y 180 mg/día). La dosis de 180 mg/día demostró una eficacia superior en TR, 45 % frente a 54 %, respectivamente, y en TR intracranial, 42 % y 67 %, respectivamente (44).

El estudio ALTA 2 es un estudio de fase II de brigatinib que incluye pacientes que han progresado a alectinib o ceritinib. Los pacientes reciben 180 mg/d después de una primera semana a dosis de 90 mg/d. Se incluyeron 103 pacientes que mostraron una TR del 26,2 % (IC 95 %, 18,0-35,8), una duración media de respuesta de 6,3 m (IC 95 %, 5,6-no alcanzada) y SLP de 3,8 m (IC 95 %, 3,5-5,8). De los 103 pacientes, 86 se habían tratado previamente con alectinib, con TR del 29,1 % (IC 95 %, 19,8-39,9) y una SLP de 3,8 m (IC 95 %, 1,9-5,4) (45).

El estudio de primera línea de brigatinib, el ALTA-1L (46), asignó aleatoriamente a 275 pacientes a recibir brigatinib 180 mg al día (la primera semana, 90 mg/día) o crizotinib 250 mg dos veces al día. Con un seguimiento medio de 40,4 m, la SLP a 3 años fue superior para brigatinib: 43 %

frente a 19 % para crizotinib (mediana de SLP = 24,0 frente a 11,1 m; HR: 0,48; IC 95 %, 0,35-0,66). La SG mediana no se alcanzó en ninguno de los dos brazos (HR = 0,81, IC 95 %, 0,53-1,22). Al igual que ocurre con alectinib, este fármaco produce un mejor control de las metástasis cerebrales que crizotinib. Un análisis *post hoc* sugiere un beneficio en SG en pacientes que tienen metástasis cerebrales de inicio (HR = 0,43, IC 95 %: 0,21-0,89).

Ensartinib (Xcovery™, Betta) es un inhibidor de segunda generación que inhibe ALK, ROS1 y c-MET 10 veces más potente que crizotinib. En un estudio de fase II (47), ensartinib demostró una TR del 52 % y una SLP de 9,6 en pacientes que habían progresado previamente a crizotinib en pacientes con CPCNP de estadio IV con reordenamiento de ALK. El estudio de fase III eXalt3 (48) asignó aleatoriamente a 290 pacientes a recibir ensartinib de 225 mg al día frente a crizotinib de 250 mg cada 12 h en pacientes con reordenamiento de ALK que no habían sido tratados previamente. La SLP para el grupo de ensartinib no se alcanzó, mientras que fue de 12,7 m para el grupo de crizotinib (IC 95 %, 8,9-16,6 m; HR: 0,45; IC 95 %, 0,30-0,66; $p < ,001$). La TR intracraneal fue del 63,6 % (7 de 11) para ensartinib frente a 21,1 % (4 de 19) para crizotinib.

Lorlatinib (Lorviqua™, Pfizer) es un inhibidor de tercera generación frente a ALK, ROS1, TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Se desarrolló específicamente para atravesar la barrera hematoencefálica y superar las resistencias que se generan a los inhibidores de primera y de segunda generación.

En pacientes previamente tratados, con uno o más inhibidores ALK, lorlatinib ha demostrado eficacia, con una TR del 39-47 % y una SLP de 6,9 meses en un estudio de fase II (49). Lorlatinib se ha comparado también en primera línea de tratamiento frente a crizotinib en un estudio de fase III, el estudio CROWN (50). Este estudio incluyó

296 pacientes, que recibían lorlatinib a dosis de 100 mg al día frente a crizotinib de 250 mg cada 12 horas. La SLP, que era el objetivo principal del estudio, no se alcanzó en el grupo de lorlatinib, mientras que fue de 9,3 meses con crizotinib (HR: 0,27, IC 95 %, 0,18-0,39). A los 12 meses, el porcentaje de pacientes libres de progresión fue del 78 % para lorlatinib frente al 39 % para crizotinib. La TR fue del 76 % para lorlatinib frente al 58 % para crizotinib. Es especialmente destacable la actividad de lorlatinib a nivel del SNC. La TR intracraneal fue del 82 % para lorlatinib frente al 23 % para crizotinib, con una SLP intracraneal a los 12 meses del 33,2 % y del 2,8 %, respectivamente.

Los resultados de los estudios de fase III en primera línea de tratamiento están resumidos en la tabla I.

REORDENAMIENTO DE ROS1

Un análisis reciente ha demostrado un aumento significativo de la SG en pacientes con CPCNP con mecanismos de adicción oncogénica cuando se tratan de manera dirigida (51).

Además de las mutaciones de EGFR y el reordenamiento de ALK, existen otras alteraciones moleculares, menos frecuentes, pero con potenciales tratamientos diana, que pueden ser tratadas de manera más eficaz con fármacos dirigidos (52). Entre estas otras alteraciones, cuya frecuencia se sitúa entre el 1 % o menos, pero que puede verse incrementada si seleccionamos por características clínicas y moleculares, destacan los reordenamientos de ROS1, entre otras.

ROS1 (cromosoma 6q22) es un receptor tirosina-cinasa huérfano, de la familia de los receptores de la insulina. Hasta la fecha no se le conocen ligandos y se desconoce

Tabla I. Estudios en primera línea con inhibidores ALK

Fármaco	Estudio	Diseño	Geografía	n	TR (%)	SLP (m)
Crizotinib	PROFILE 1014	Crizotinib frente a quimioterapia	Global	343	74 frente a 45	10,9 frente a 7
Ceritinib	ASCEND 4	Ceritinib frente a quimioterapia	Global	376	72,5 frente a 27,3	16,6 frente a 8,1
Alectinib	ALEX	Alectinib frente a crizotinib	Global	303	82,9 frente a 75,5	34,8 frente a 10,9
	J-ALEX		Japón	207	92 frente a 77	34,1 frente a 10,2
	ALESIA		Asia	187	74 frente a 22	NA frente a 11,1
Brigatinib	ALTA-1	Brigatinib frente a crizotinib	Global	275	74 frente a 62	24 frente a 11
Lorlatinib	CROWN	Lorlatinib frente a crizotinib	Global	296	76 frente a 58	NA frente a 9,1
Ensartinib	eXalt3	Ensartinib frente a crizotinib	Global	290	75 frente a 67	25,8 frente a 12,7

su actividad nativa. En modelos murinos, se ha objetivado que ROS1 se transcribe temporalmente en el epitelio del riñón, pulmón, corazón, intestino y testículo (53), especulando que podría estar relacionado con la transición epitelio mesénquima en estos órganos.

Los reordenamientos de ROS1 se describieron por primera vez en glioblastomas, donde este se fusiona con el gen *FIG* (54). Posteriormente, se describieron en otros tumores, entre ellos en CPCNP, como potenciales mecanismos de adicción oncogénica (55). Se han descrito múltiples genes con los que ROS1 puede unirse, entre los que CD74 es el más frecuentemente implicado. Estas fusiones de ROS1 en los exones 32, 34, 35 o 36 con otros genes (CD74, EZR, SDC4, TPM3, GOPC, ZCCHC8, SCL34A2, CCDC6, MYO5C, GPRC6A, LRIG3, CTNND2, OPRM1 y SRSF6) (56) se caracterizan por la retención del dominio tirosina-cinasa, lo que permite la actividad constitutiva del receptor. Como consecuencia, de esa actividad constitutiva se estimulan una serie de señales intracelulares de crecimiento, proliferación y disminución de la apoptosis, entre las que destacan las vías de SHP1 y SHP2, PI3k/AKT/mTOR, JAK/STAT y MAPK/ERK.

Siguiendo el conocimiento generado con los reordenamientos de ALK, las estrategias para el cribado de los reordenamientos de ROS1 se han basado tradicionalmente en 3 métodos: FISH, IHC y RT-PCR, de tal modo que se ha usado la FISH como test predominante en los estudios iniciales, aunque actualmente se ha desplazado por las técnicas de NGS, que permiten el análisis simultáneo de multitud de alteraciones.

Esta alteración se ha descrito en un 0,7-1,7 % de los pacientes con CPCNP (57,58). Las características clínicas de los pacientes con esta alteración son superponibles a las que observamos en los pacientes ALK. Es más frecuente en histología de adenocarcinoma, en no fumadores o exfumadores ligeros y con una edad media inferior a la que solemos ver en pacientes con CPCNP.

Tratamiento de los pacientes con reordenamiento de ROS1

Crizotinib (Xalkori™, Pfizer). En cuanto al tratamiento, crizotinib ha mostrado eficacia también en esta subpoblación de pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1. Una cohorte expandida del estudio de fase I, PORFILE 1001 con crizotinib, incluyó 50 pacientes con reordenamiento de ROS1 (59). La TR fue del 72 %, incluyendo 3 pacientes con respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 17,6 meses y la SLP, de 19,2 meses. La SG no se alcanzó y el perfil de toxicidad fue similar al observado en los estudios con pacientes con reordenamiento de ALK.

Otro estudio, el EUROS1 (60), con una cohorte retrospectiva de pacientes europeos, ha comunicado el resultado de 31 pacientes ROS1 con CPCNP tratados con crizotinib. La edad media de los pacientes fue de 50,5 años, 64,5 % de ellos mujeres, y el 67,7 % nunca fumadores. La TR fue del 80 % y la tasa de control de enfermedad, del 86,7 %, con una SLP de 9,1 meses.

Otro estudio de fase II y multicéntrico en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1 y tratados con crizotinib, el estudio EUCROSS (61) ha publicado sus datos. La TR fue del 70% (95% CI 51-85%), con una SLP de 20 m (95% CI 8 m-NR).

Otro estudio, el estudio METRO (62), diseñado para ver la actividad y la seguridad de crizotinib en pacientes pretratados con reordenamientos de ROS1 y amplificaciones o mutaciones de MET, nos aporta más datos. En los pacientes con reordenamientos de ROS1 muestra una TR del 65 % (IC 95 %, 44-82 %) y una SLP de 23 m (IC 95 %, 15-30 m), respectivamente.

En 2019 se publicaron los datos del estudio "basket" AcSe (63) para pacientes con alteraciones de ALK, ROS1 y MET tratados con Crizotinib. Se incluyeron 37 pacientes en la cohorte de ROS1. La TR fue del 47,2 %, con una SLP de 5,5 meses (IC 95 %, 4,2-9,1 m) y una SG de 17,2 m (IC 95 %, 6,8-32,8 m). Este último estudio muestra peores resultados que el estudio PROFILE 1001, pero este último tiene una mayor proporción de pacientes politratados y con peor ECOG PS.

Otro estudio de fase II, el estudio OxOnc (64), analizó el papel de crizotinib en pacientes asiáticos con reordenamiento de ROS1. Se incluyeron 127 pacientes que se trataron con crizotinib. Se obtuvo una TR del 71,7 % y una SLP de 15,9 m.

Los estudios con crizotinib en pacientes con reordenamiento de ROS1 se resumen en la tabla II.

No existen estudios prospectivos de crizotinib frente a la quimioterapia, pero sí hay un estudio retrospectivo que compara la eficacia de crizotinib frente a quimioterapia en una cohorte de pacientes ROS1 tratados con quimioterapia con platino/pemetrexed o crizotinib. Se incluyeron un total de 77 pacientes, 30 pacientes en la rama de crizotinib y 47 en la rama de quimioterapia (65). La TR fue superior para crizotinib (86,7 %, IC 95 %: 73,3-96,7) frente a la quimioterapia (44,7%, IC 95 %: 29,8-57,4, $p < ,001$). La SLP, de 18,4 m (IC 95 %: 6,4-30,3) frente a 8,6 m (IC 95 %: 6,9-10,3, $p < ,001$). No hubo diferencias en SG entre ambos grupos.

Ceritinib (Zykadia™, Novartis). Un estudio de fase II coreano (66) demostró datos similares con ceritinib que los vistos con crizotinib en pacientes con reordenamiento de ROS1. La TR fue del 67 %, la SLP de 19,3 m y la SG de 24 m.

Tabla II. Actividad de crizotinib en pacientes con reordenamiento de ROS1

Estudio	Fase	Geografía	n	TR (%)	SLP (m)	SG (m / %)
PROFILE 1001	I	Global	53	72	19,3	51,4 / 79 %
EUROS	<i>Pooled</i>	Europa	32	80	9,1	NR / 44 %
AcSé	Basket	Francia	37	54	5,5	17,2 / NR
OxOnc	II	Asia	37	72	15,9	32,5 / 83,1%
EUCROSS	II	España/ Alemania	34	73	20	NR / 83%
METRO	II	Italia	26	62	17,2	NR

Entrectinib (Rozlytrek™, ROCHE) es un inhibidor frente a ALK, ROS 1 y NTKR. En un análisis integrado de los estudios de fase I y de fase II (67), en el que se incluyeron 53 pacientes ROS1 (32 % sin tratamiento previo y 38 % con metástasis en el SNC), se demostró una TR del 77 % y una SLP de 19 m, hasta llegar a 26,3 m en pacientes sin metástasis cerebrales. Entrectinib en el estudio basket de fase II (STARTRK-2) (68) incluyó un total de 161 pacientes con reordenamiento de ROS1. Se observó una TR del 67,1 % (IC 95 %, 59,3-4,3), una SLP media de 15,7 meses (IC 95 %, 11,0-21,1) y una SG a 1 año del 81 % (IC 95, 74-87). En función de estos resultados, tanto la FDA como la EMA han aprobado el uso de este fármaco en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1.

Lorlatinib (Lorviqua™, Pfizer) ha demostrado actividad, no solo en pacientes ALK, sino también en pacientes con reordenamiento de ROS1. Ya en el estudio de fase I, en el que se trataron 54 pacientes con reordenamiento de ALK y ROS1 con lorlatinib, se vio una TR del 50 % (IC 95 %, 21-79) en los 12 pacientes con reordenamiento de ROS1 (69). En el análisis integrado del estudio de fase I y II (70), se analizaron los 69 pacientes con reordenamiento de ROS1, el 30 % de los cuales no habían sido tratados previamente con ITQ; el 40 %, tratados con crizotinib previamente y el 12 %, otros ITQ. La TR fue del 62 % (IC 95 %, 38-82) para los pacientes que no habían recibido ITQ previo y del 35 % (IC 95%, 21-52) para los pacientes que habían recibido previamente ITQ. La eficacia de lorlatinib en pacientes con reordenamiento de ROS1 parece limitada cuando se trata pacientes con la mutación de resistencia G12032R. De los 6 pacientes incluidos en el análisis integrado del fase I-II, no se objetivó ninguna respuesta (71).

Existen otros inhibidores en desarrollo en pacientes con reordenamiento de ROS1, como reprotectinib o talectrectinib en desarrollo, que, pendiente de resultados definitivos, se espera que tengan un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con reordenamiento de ROS1.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Como ocurre con la mayoría de terapias dirigidas, los mecanismos de resistencia que aparecen pueden dividirse en dependientes o independientes de la diana.

En los pacientes con reordenamiento de ALK (Fig. 2), el mecanismo de resistencia que aparece con una mayor frecuencia dependiente de diana es la aparición de mutaciones que confieren resistencia. El tipo de mutación que aparece dependerá del inhibidor de ALK que se haya usado anteriormente. La frecuencia también es variable en función del fármaco recibido con anterioridad: 30 % si han sido tratados con crizotinib, 50 % si hemos empleado inhibidores de segunda generación y hasta el 70 % en pacientes tratados con lorlatinib. Las mutaciones de resistencia que encontramos son: L1196M, G1269A/S, C1156Y/T, G1202R, I1171T/N/S, S1206C/Y, E1210K, L1152P/R, F1174C/L/V, V1180L, I1151T y G1128A. Lorlatinib es especialmente eficaz frente a la mutación de resistencia G1202R, que es la que aparece con mayor frecuencia en pacientes tratados con inhibidores de segunda generación, entre el 21 y el 43 % de los pacientes. Después del tratamiento con lorlatinib o secuencial, aparecen con mayor frecuencia mutaciones complejas que confieren mayor dificultad al tratamiento en esta situación (72).

Los mecanismos independientes de la diana aparecen en hasta el 55 % de los pacientes a la progresión de los inhibidores de ALK; estos son más frecuentes en los pacientes tratados con inhibidores de primera generación. Estos mecanismos incluyen la activación de la vía de EGFR, la amplificación de c-KIT, la amplificación de c-MET y la aparición de la mutación BRAF V600E. Además, también se ha descrito la transformación a una histología distinta a la originaria, como la transformación a carcinoma de células pequeñas o a histología escamosa. Finalmente, también se ha descrito como mecanismo de resistencia la transformación epitelio mesénquima. Este mecanismo consiste en la adquisición por parte del tumor de características mesenquimales

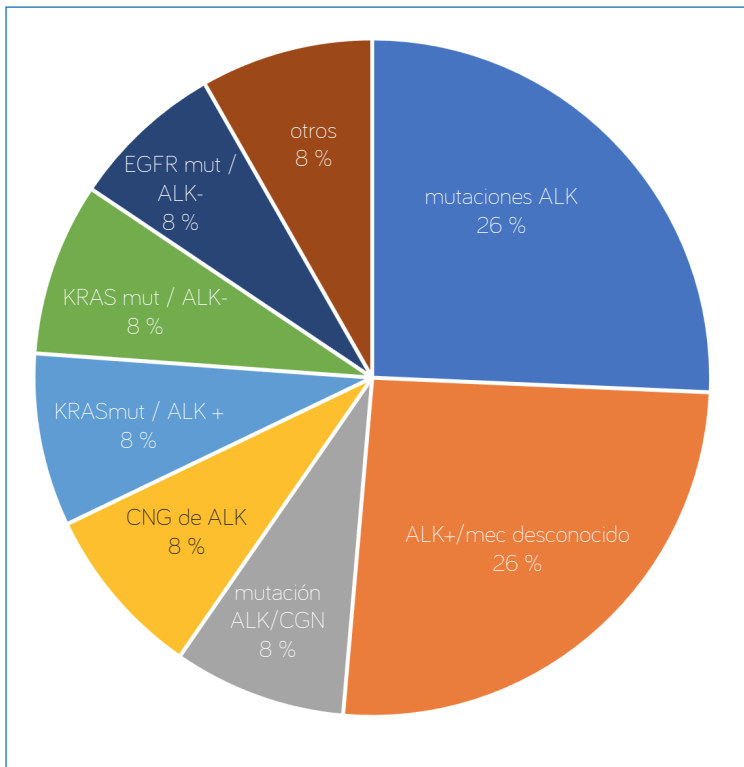


Fig. 2. Mecanismos de resistencia en pacientes con reordenamientos de ALK.

y pérdida de características epiteliales, que le hacen resistente al tratamiento con inhibidores de ALK, como es la expresión de E-caderina. Se han descrito cuatro mecanismos asociados a este mecanismo: a través de proteoglicanos, la señalización a través de HIF-1 o FoxO e interacciones con receptores de matriz extracelular (73).

Los pacientes con reordenamiento de ROS1 también desarrollan resistencia a los tratamientos, y al igual que los pacientes ALK, estos pueden ser dependientes o independientes de la diana. Entre los dependientes de la diana, destacan las mutaciones en el bolsillo de unión del ATP, que llevan a un cambio en su conformación, y por lo tanto, a una resistencia al tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes EGFR, en los que la mutación T790M aparece en más del 50 % de los pacientes tratados con inhibidores de primera o de segunda generación, en los pacientes con reordenamiento de ROS 1 no existe una mutación tan predominante. La incidencia de estas mutaciones secundarias se ha analizado en una cohorte de 17 pacientes tratados con crizotinib. El 53 % desarrolló mutaciones secundarias como mecanismo de resistencia: 41 %, G2032R; 6 %, D2033N, y 6 %, S1986F. Los mecanismos independientes de resistencia de la diana también se han descrito en pacientes con reordenamientos de ROS1 tratados de manera específica. Se han descrito, entre otros, la activación de la vía de EGFR, mutaciones en la vía de c-Kit o la activación de la vía de RAS (73).

CONCLUSIONES

El avance más importante en el tratamiento del cáncer de pulmón ha venido del descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica. Más allá de las mutaciones de EGFR, existen otras alteraciones moleculares, como los reordenamientos de ALK y ROS1, que, si somos capaces de detectarlas y de tratarlas de manera adecuada, modificamos la historia natural de la enfermedad.

En pacientes con reordenamientos de ALK, crizotinib ha demostrado ser superior a la quimioterapia, en eficacia y en calidad de vida, en estas poblaciones de pacientes. Pero este se ha visto recientemente superado por los inhibidores de segunda o tercera, que han demostrado ser superiores en TR, SLP y control intracraneal a crizotinib.

En los pacientes con reordenamiento de ROS1, crizotinib es el fármaco que presenta una mayor evidencia de tratamiento, aunque no hay estudios comparativos frente a quimioterapia o con otros inhibidores.

A pesar de ello, los pacientes acaban desarrollando resistencias, por lo que un abordaje individualizado, añadiendo tratamiento local y continuando la inhibición o añadiendo nuevos fármacos en desarrollo, mejora la supervivencia de estos pacientes.

Muchas preguntas quedan por responder. Está en nuestra mano encontrar las respuestas que permitan dar una mejor supervivencia y calidad de vida a nuestros pacientes con cáncer de pulmón que presenten estas alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22.
- Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: A clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2010;2(5):146-58.
- Rothschild S. Targeted therapies in non-small cell lung cancer-beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)* 2015;7(2):930-49.
- Bullrich F, Morris SW, Hummel M, et al. Nucleophosmin (NPM) gene rearrangements in Ki-1-positive lymphomas. *Cancer Res* 1994;54(11):2873-7.
- Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, et al. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J* 2009;420(3):345-61.
- Allouche M. ALK is a novel dependence receptor: Potential implications in development and cancer. *Cell Cycle* 2007;6(13):1533-8.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
- Ouyang T, Bai RY, Bassermann F, et al. Identification and characterization of a nuclear interacting partner of anaplastic lymphoma kinase (NIPA). *J Biol Chem* 2003;278:30028-36.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008;14:6618-24.
- Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphomakinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:1467-77.
- Villaruz LC, Socinski MA, Weiss J. Guidance for clinicians and patients with non-small cell lung cancer in the time of precision medicine. *Front Oncol* 2023;13:1124167.
- Wang R, Pan Y, Li C, et al. The use of quantitative real-time reverse transcriptase PCR for 5' and 3' portions of ALK transcripts to detect ALK rearrangements in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2012;18:4725-32.
- Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010;9:188.
- Koh Y, Kim DW, Kim TM, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):905-12.
- Rodrig SJ, Mino-Kenudson M, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216-23.
- Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115(8):1723-33.
- Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6(12 Pt 1):3314-22.
- Camidge R, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011-9.
- Kim D-W, Ahn M-J, Shi, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl.):Abstr.7533.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
- Loren CE, Englund C, Grabbe C, et al. A crucial role for the anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase in gut development in *Drosophila melanogaster*. *EMBO Rep* 2003; 4(8):781-6.
- Bazigou E, Apitz H, Johansson J, et al. Anterograde Jelly belly and Alk receptor tyrosine kinase signaling mediates retinal axon targeting in *Drosophila*. *Cell* 2007;128(5):961-75.
- Blackhall F, Shaw A, Jänne P, et al. Crizotinib safety profile in elderly and non-elderly patients with advanced ALK+ non-small cell lung cancer. Poster presented at: the European Cancer Congress; Amsterdam, September 27, 2013.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-97.
- Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):874-86.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29.
- Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-67.
- Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): Results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28.
- Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study.

- J Clin Oncol. 2016;34(7):661-8.] y NP28761 [35. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(2):234-42.
39. Hotta K, Hida T, Nokihara H, et al T. Final overall survival analysis from the phase III J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive Japanese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* 2022;7(4):100527.
 40. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
 41. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018;29(11):2214-22.
 42. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):437-46.
 43. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5527-38.
 44. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients with Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-8.
 45. Ou SI, Nishio M, Ahn MJ, et al. Efficacy of Brigatinib in Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC Who Progressed on Alectinib or Ceritinib: ALK in Lung Cancer Trial of brigatinib-2 (ALTA-2). *J Thorac Oncol* 2022;17(12):1404-14.
 46. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16(12):2091-108.
 47. Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):45-53.
 48. Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25.
 49. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654-67.
 50. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29.
 51. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
 52. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-104.
 53. Matsushima H, Wang LH, Shibuya M. Human cros-1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptor like molecule. *Mol Cell Biol* 1986;6:3000-4.
 54. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(24):9270-4.
 55. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190-203.
 56. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18(3):378-81.
 57. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
 58. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-9.
 59. Shaw AT, Ou S, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
 60. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-9.
 61. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients with Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1266-76.
 62. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (MET-ROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin. Cancer Res* 2019;25:7312-9.
 63. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1985-91.
 64. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1405-11.
 65. Shen L, Qiang T, Li Z, et al. First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *Cancer Med* 2020;9(10):3310-8.
 66. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-8.
 67. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):261-70.
 68. Dziadziuszko R, Krebs MG, de Braud, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:1253-63.
 69. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1590-9.
 70. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1691-701.
 71. Peters S, Shaw AT, Besse B, et al. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;144:10-9.
 72. Pan Y, Deng C, Qiu Z, et al. The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2021;11:713530.
 73. McCoach CE, Le AT, Gowan K, et al. Resistance mechanisms to targeted therapies in ROS1(1) and ALK(1) non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(14):3334-47.

New treatment options in advanced squamous cell lung cancer: new drugs, molecular targets and immunotherapy

José Trigo

Department of Medical Oncology, HC Marbella International Hospital, Marbella, Málaga

Abstract

The past few years have witnessed a rapid shift in the treatments for patients with squamous cell lung cancers (SQ-NSCLC) after the U.S. Food and Drug Administration and the European Medical Agency approval of a number of immune checkpoint inhibitors as second-line therapies for patients with NSCLC. These series of approvals marked the first substantial improvement in overall survival for patients with SQ-NSCLC in over a decade. Further gains have been made more recently with the incorporation of immune checkpoint inhibition in the first-line setting, either as monotherapy or in combination with chemotherapy. These advances have, however, exposed existing deficiencies in the management of this disease. Despite a deeper understanding of the genomic alterations that characterize SQ-NSCLC and years of trial work targeting these alterations, personalized therapies remain out of hand. Also, epigenetic therapies to modulate the expression of lineage-dependent survival pathways and undruggable oncogenes are under investigation. Another important therapeutic approach is to exploit metabolic vulnerabilities unique to SQ-NSCLC. Future studies will continue to focus on identifying targeted approaches to expand the treatment options for our patients.

Keywords:

Squamous cell lung cancer. Drugs. Molecular targets. Immunotherapy.

Resumen

Los últimos años han sido testigos de un rápido cambio en los tratamientos para pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas (SQ-NSCLC) después de que la FDA y la EMA aprobaran una serie de inhibidores de puntos de control inmunológico como terapias de segunda línea para pacientes con NSCLC. Esta serie de aprobaciones marcó la primera mejora sustancial en la supervivencia general de los pacientes con SQ-NSCLC en más de una década. Más recientemente se han logrado más avances con la incorporación de la inhibición de los puntos de control inmunológico en el ámbito de la primera línea, ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia. Sin embargo, estos avances han dejado al descubierto las deficiencias existentes en el tratamiento de esta enfermedad escamosa. A pesar de una comprensión más profunda de las alteraciones genómicas que caracterizan al SQ-NSCLC y de años de ensayos dirigidos a estas alteraciones, las terapias personalizadas siguen estando fuera de control. Además, se están investigando terapias epigenéticas para modular la expresión de vías de supervivencia tumoral y oncogenes con nuevos tratamientos farmacológicos. Otro enfoque terapéutico importante está enfocándose en las vulnerabilidades metabólicas exclusivas del SQ-NSCLC. Los estudios futuros seguirán centrándose en identificar enfoques específicos para ampliar las opciones de tratamiento para nuestros pacientes.

Palabras clave:

Carcinoma escamoso de pulmón. Fármacos. Dianas moleculares. Inmunoterapia.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Trigo J. New treatment options in advanced squamous cell lung cancer: new drugs, molecular targets and immunotherapy. Rev Cáncer 2023;37(4):192-203

DOI: 10.20960/revcancer.00052

Correspondence:

José Trigo. Department of Medical Oncology, HC Marbella International Hospital, Ventura del Mar, 11. 29660 Marbella, Málaga
e-mail: jmanueltrigo@hcmarbella.com

INTRODUCTION

Squamous cell lung cancers (SQ-NSCLC) account for 20 %-30 % of all cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) diagnosed in the United States (1). Although treatment options for patients with this disease have been historically similar to those for patients with lung adenocarcinomas, the era of personalized medicine, which formally began with the identification of drug-sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in 2004, ushered in a widening divide in the management of these two diseases. The steady identification of actionable oncogenic alterations, almost exclusively limited to lung adenocarcinomas, has cemented the routine use of genomic profiling in that disease. The increasing number of targeted therapies matched to these alterations and their impact on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) reinforce the power of genotype-directed therapy. However, most substantial impact on the treatment of patients with SQ-NSCLC has come from the histology-agnostic approach of immune checkpoint inhibition.

As we show in this review, immune checkpoint inhibition has opened the door to new treatment options for patients with SQ-NSCLC, but it has also exposed our relatively poor understanding of the biology of this disease. Our incomplete knowledge of SQ-NSCLC continues to limit what providers can offer patients who have this disease. Drug development in SQ-NSCLC has been challenging due to complex tumor genomics, a limited mechanistic understanding of the interplay of oncogenic pathways, and a lack

of representative mouse models. With such high mortality, the development of therapies specific to SQ-NSCLC is urgently needed. In this perspective, we discuss some of the key mechanisms involved in the tumorigenesis of SQ-NSCLC, lessons learned from past attempts at targeted drug development, and emerging therapeutics for advanced metastatic SQ-NSCLC.

ADVANCES IN FRONTLINE THERAPY

The treatment landscape for advanced SQ-NSCLC has changed substantially in the past few years and has witnessed a reshuffling of secondary therapies to the upfront setting. Pembrolizumab, initially approved as a second-line therapy after treatment with platinum doublet chemotherapy, has moved to the first-line setting as a monotherapy option and in combination with platinum doublet chemotherapy. Chemotherapy remains a mainstay for patients with contraindications to immunotherapy (Fig. 1).

Pembrolizumab monotherapy for high PD-L1 expression

KEYNOTE-024 established the use of pembrolizumab monotherapy as the standard of care for patients with 50 % or greater tumoral PD-L1 expression (2). This trial randomly assigned patients with newly diagnosed stage IV NSCLC with high tumoral PD-L1 expression (tumor proportion

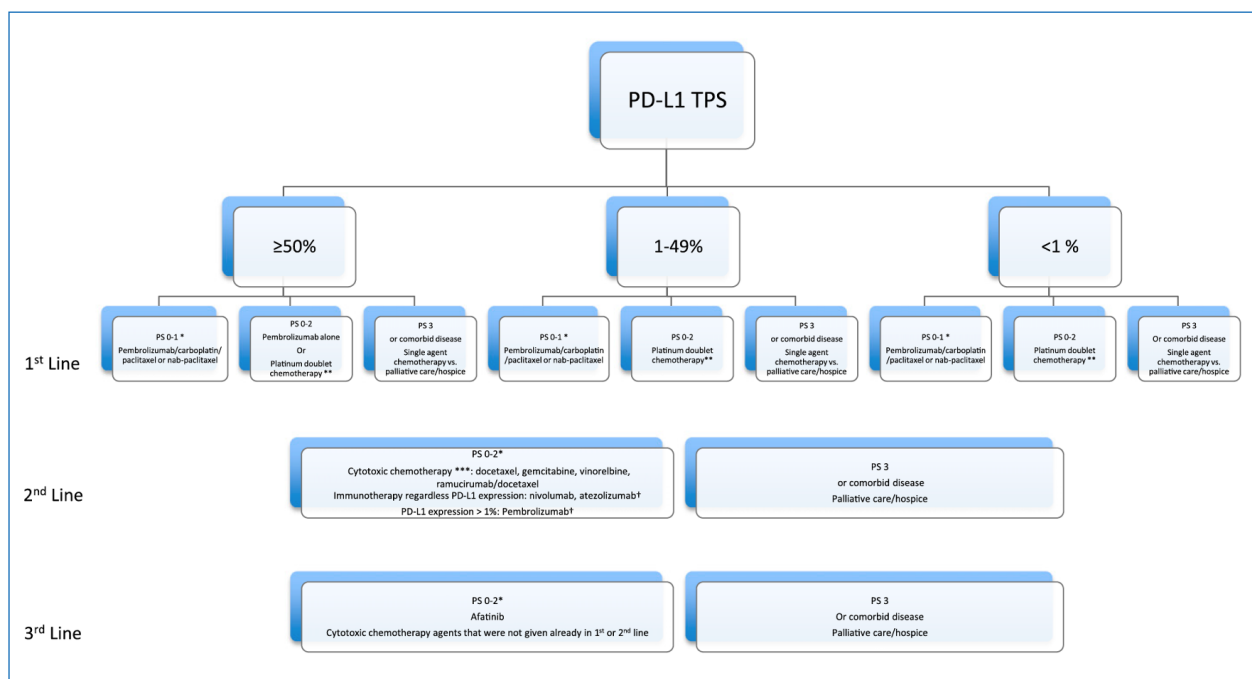


Fig. 1. Treatment algorithm for patients with advanced squamous cell lung cancers.

score, 50 % or greater) to 200 mg of pembrolizumab every 3 weeks for 35 cycles or investigator's choice of platinum doublet chemotherapy. Thirty percent of the 1,653 patient samples tested in the study had 50 % or greater tumoral PD-L1 expression. Eighteen percent of patients enrolled had squamous cell histology. The study met its primary endpoint of improvement in PFS. The median PFS for pembrolizumab was 10.3 months versus 6.0 months for chemotherapy (hazard ratio [HR], 0.50; 95 % CI, 0.37-0.68; $p < 0.001$). The objective response rate (ORR) for patients treated with pembrolizumab was 44.8 % compared with 27.8 % for patients treated with chemotherapy. As of 2017, the median OS for patients treated with pembrolizumab was 30.0 months compared with 14.2 months for patients treated with chemotherapy (HR 0.63; 95 % CI, 0.47-0.86; $p = 0.002$) (3). All patient subgroups, including those with squamous cell histology, derived a survival benefit with pembrolizumab. The improved efficacy came with fewer toxicities overall: 73.4 % of patients in the pembrolizumab group had treatment-related adverse events compared with 90.0 % in the chemotherapy group; the incidence of high-grade treatment-related adverse events was almost halved with immunotherapy (26.6 % vs. 53.3 %). The incidence of grade 3-4 immune-related adverse events was 9.7 % with pembrolizumab and 0.7 % with chemotherapy. These results support the use of pembrolizumab as the new standard of first-line therapy for patients with metastatic SQCLC whose tumors bear 50 % or greater PD-L1 expression.

For patients whose PD-L1 expression is less than 50 %, data from the KEYNOTE-042 study suggest that there is no increased benefit to using pembrolizumab over platinum doublet chemotherapy (4). Although OS was higher in the pembrolizumab arm compared with the chemotherapy arm (median OS, 16.7 months vs. 12.1 months; HR 0.81; 95 % CI, 0.71-0.93; $p = 0.0018$), patients with high tumoral PD-L1 expression primarily drove this result. OS was not significantly different in patients with 1 %-9 % tumoral PD-L1 expression (HR 0.92; 95 % CI, 0.77-1.11).

In contrast to pembrolizumab, first-line nivolumab failed to improve PFS or OS compared with platinum doublet chemotherapy in the CheckMate 026 study (5). This trial used a cutoff for tumoral PD-L1 expression of 5 % or greater. In subgroup analysis, patients with squamous histology who received nivolumab had a higher PFS, but this was not statistically significant (5.1 vs. 4.6 months; HR 0.83; 95 % CI, 0.54-1.26); moreover, OS was identical in both treatment arms. Nivolumab is, as a result, not approved for the treatment of naive metastatic or recurrent NSCLC.

Chemo-immunotherapy combinations

As with lung adenocarcinoma, platinum doublet chemotherapy plus immunotherapy has recently been approved

by the U.S. Food and Drug Administration for use as first-line therapy in patients with metastatic SQ-NSCLC. The approval was based on KEYNOTE-407, which randomly assigned 559 patients to four cycles of carboplatin with nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel weekly or paclitaxel every 3 weeks plus pembrolizumab or placebo followed by pembrolizumab maintenance or placebo alone for up to 35 cycles (6). Patients were stratified by PD-L1 expression level, taxane choice, and geographic region. The majority of patients were PD-L1 positive (63.1 %) and received paclitaxel (60.1 %). There was an effective crossover rate of 31.7 % in the 281-patient intention-to-treat population. Patients treated with chemotherapy plus pembrolizumab achieved a median OS of 15.9 months versus 11.3 months with chemotherapy alone (HR 0.64; 95 % CI, 0.49-0.85; $p < 0.001$). There was also an improvement in PFS favoring chemotherapy plus pembrolizumab (6.4 months vs. 4.8 months; HR 0.56; 95 % CI, 0.45-0.70; $p < 0.001$). The OS and PFS benefit were present at all levels of PD-L1 expression, with improved survival benefit at higher levels of PD-L1 expression. Neither PFS nor OS was affected by taxane selection. The ORR was also significantly higher with chemotherapy plus pembrolizumab (57.9 % vs. 38.4 %; $p = 0.0008$). The addition of pembrolizumab to platinum doublet therapy did not result in a higher incidence of adverse events. Immune-related adverse events, including infusion reactions, occurred in 28.8 % patients treated with pembrolizumab compared with 8.6 % patients given placebo.

For reasons that remain unclear, the combinatorial benefit seen with pembrolizumab was not reproduced in a similarly structured trial that used atezolizumab as the immune checkpoint inhibitor. IMpower 131 randomly assigned patients with advanced SQ-NSCLC to atezolizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel for four cycles, followed by maintenance atezolizumab or placebo (7). Although the addition of atezolizumab to chemotherapy resulted in an improvement in PFS compared with chemotherapy (6.5 vs. 5.6 months; HR 0.74; 95 % CI, 0.62-0.87), there was no OS benefit (median OS, 14.6 months for atezolizumab plus chemotherapy vs. 14.3 months for chemotherapy alone; HR 0.92; 95 % CI, 0.76-1.12; $p = 0.41$).

In the CheckMate 9LA study explored first-line nivolumab plus ipilimumab combined with a limited course (two cycles) of chemotherapy to this combination (8). Patients were randomly assigned (1:1) to nivolumab (360 mg intravenously every 3 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg intravenously every 6 weeks) combined with histology-based, platinum doublet chemotherapy (intravenously every 3 weeks for two cycles; experimental group), or chemotherapy alone (every 3 weeks for four cycles; control group). Seven hundred and nineteen patients were randomly assigned to nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy ($n = 361$ [50 %]) or four cycles

of chemotherapy alone ($n = 358$ [50 %]). (median 14.1 months [95 % CI 13.2-16.2] vs 10.7 months [9.5-12.4]; hazard ratio [HR] 0.69 [96.71 % CI 0.55-0.87]; $p = 0.00065$). With 3.5 months longer median follow-up (median 13.2 months [IQR 6.4-17.0]), median overall survival was 15.6 months (95 % CI 13.9-20.0) in the experimental group versus 10.9 months (9.5-12.6) in the control group (HR 0.66 [95 % CI 0.55-0.80]). The most common grade 3-4 treatment-related adverse events were neutropenia (in 24 [7 %] patients in the experimental group vs 32 [9 %] in the control group), anemia (21 [6 %] vs 50 [14 %]), diarrhea (14 [4 %] vs two [1 %]), increased lipase (22 [6 %] vs three [1 %]), and febrile neutropenia (14 [4 %] vs ten [3 %]). In the subgroup's analysis, the OS was more pronounced in patients with squamous histology vs non-squamous histology [HR 0.64 (0.48-0.84) vs 0.80 (0.66-0.97), respectively (9)]. This OS benefit seen in patients with SQ-NSCLC was more prominent in patients with PD-L1 < 1 % [median OS 15.3 vs 8.0 months, HR (95 % CI) 0.50 (0.30-0.83)]. These data further support the use of NIVO + IPI + chemo as an efficacious first-line treatment option for patients with metastatic NSCLC, particularly for those with tumor PD-L1 < 1 % or SQ histology, which are populations with high unmet needs.

OPTIONS BEYOND FRONTLINE THERAPY

The treatment landscape beyond frontline therapy witnessed a remarkable shift in 2018 after the approval of the KEYNOTE 407 regimen. The de facto standard second-line therapies since 2015, which encompassed a series of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, have been supplanted by chemotherapy, because most patients will transition to second-line therapy in an immunotherapy refractory state. Nevertheless, given their importance in the management of SQ-NSCLC, data leading to the second-line approval of immunotherapy drugs are reviewed below, as are the modest advances seen with angiogenesis inhibition and EGFR-directed approaches. Current second-line and beyond options are summarized in figure 1.

Immunotherapy approaches

Nivolumab (a PD-1 inhibitor) was the first immune checkpoint inhibitor to be approved in the second-line setting for the treatment of SQ-NSCLC. CheckMate 017, a phase III trial, randomly assigned 272 patients previously treated for advanced SQCLC with platinum therapy to nivolumab or docetaxel (10). Median OS was superior in the nivolumab cohort. The median OS was 9.2 months (95 % CI, 7.3-13.3) with nivolumab versus 6.0 months (95 % CI, 5.1-7.3) with docetaxel. Furthermore, the results of this trial were independent of PD-L1 expression, leading, at least for a time, to

optional PD-L1 immunohistochemistry testing after the approval of nivolumab for the treatment of NSCLC in 2015. Similar survival advantages were seen in KEYNOTE 010, which randomly assigned patients whose tumors were PD-L1 positive to pembrolizumab or docetaxel (median OS, 10.4 months vs. 8.5 months) (11). An advantage was seen in all histologic subtypes, including SQCLC, although the results are scaled in magnitude with higher degrees of PD-L1 expression. Atezolizumab, an anti-PD-L1 antibody, was similarly approved on the basis of an OS benefit over docetaxel for metastatic NSCLC in patients who have experienced progression on initial therapy (12). Although nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab are theoretical options in the second-line setting and beyond, their use is expected to decrease because most patients receive treatment with pembrolizumab in the frontline setting, either as monotherapy or in combination with platinum plus taxane chemotherapy.

Chemotherapy and targeted therapy options

Chemotherapy has, as a result, become the second-line option for most patients with advanced SQ-NSCLC, centering on docetaxel as a backbone therapy. This is due, in part, to results from the REVEL trial, which randomly assigned patients with NSCLC following progression on platinum doublet therapy to docetaxel with or without ramucirumab, a monoclonal VEGF receptor 2 antibody (13). All response metrics were superior in the ramucirumab-treated arm. The ORR was 23 % versus 14 % ($p < 0.0001$), median PFS was 4.5 months versus 3.0 months (HR 0.76; $p < 0.0001$), and median OS was 10.5 months versus 9.1 months (HR 0.88; 95 % CI, 0.75-0.98). The regimen was approved by the FDA in 2014 and the EMA in 2019. Offsetting the modest improvement in OS with the addition of ramucirumab to docetaxel are increased costs and some degree of increased toxicity. Exceptions to this algorithm are patients with SQCLC whose tumors bear high PD-L1 expression and who received treatment with pembrolizumab monotherapy. For these patients, platinum doublet chemotherapy remains the standard second-line therapy, followed in the third-line setting and beyond with the other agents discussed in this section.

For the purposes of context related to the use of EGFR inhibitors in this disease, docetaxel was previously shown to be superior to erlotinib for patients who have EGFR wild-type tumors (14), including patients with SQ-NSCLC (median OS, 8.2 months vs. 5.4 months; HR 0.73; 95 % CI, 0.53-1.00; $p = 0.05$). It is against these data that afatinib, an irreversible ErbB receptor family kinase inhibitor, was explored as a second-line therapy in the LUX-LUNG 8 trial, which randomly assigned patients after platinum doublet therapy to afatinib versus erlotinib (15). Median PFS (2.4 months vs. 1.9 months; HR 0.82; $p = 0.043$) and me-

dian OS (7.9 months vs. 6.8 months; HR 0.81; $p = 0.008$) were modestly longer with afatinib, although the ORR was low and not significantly different between the two arms (6 % vs. 3 %; $p = 0.055$). An exploratory analysis was conducted, suggesting that alterations in HER2 family members might predict improved outcomes in patients treated with afatinib (16).

On the basis of the aggregate data, afatinib remains an option in the treatment of patients with advanced SQ-NSCLC as a third-line and beyond treatment option. Other chemotherapy drugs have been explored and remain options as well, including gemcitabine, vinorelbine, and mitomycin, although the clinical benefit of these agents in the third-line setting and beyond remains largely unknown (17-19).

THERAPEUTIC TARGETS IN SQ-NSCLC: THE PAST, PRESENT, AND FUTURE

It was because of this paucity of treatment options that a great deal of optimism surrounded the publication of The Cancer Genome Atlas' results on the comprehensive molecular profiling of a series of 178 resected early stage SQ-NSCLC tumors in 2012 (20). These data, coupled with work from other groups (21,22), identified relatively high-frequency recurrent somatic alterations that encompassed a number of biologic pathways. Genes that exhibited significant amplification or deletion events included SOX2, FGFR1, or WHSC1L1; PGFRA or KIT; and CCND1, CDKN2A, NFE2L2, MYC, CDK6, and PTEN (Fig. 2).

Learning from the past

Following the successes of targeted therapies in lung adenocarcinoma, receptor tyrosine kinases (RTKs) have been heavily investigated in SQ-NSCLC. Unfortunately, the quest to identify a targetable mutation in SQ-NSCLC has been unsuccessful, with many high-profile failures of targeted drugs in late-phase clinical trials. In the biomarker driven phase II LUNG-MAP S1400 study of previously treated SQ-NSCLC patients, the overall response rates to targeted therapies were only 7 % (23). Figure 3 illustrates the number of approved targeted therapies in lung adenocarcinoma compared with SQ-NSCLC.

EGFR and the ERBB family receptors

Among the first to be tested are targeted therapies against the ERBB family receptors, particularly EGFR. Unlike the never smokers in lung adenocarcinoma, sensitizing mutations are rarely identified in SQ-NSCLC, with a reported incidence of only 0 %-5 % (20). Even when an activating mutation is present, the response rates are low (20 %-30 %) with a shorter progression-free survival compared with their lung adenocarcinoma counterparts.

In the absence of activating mutations, EGFR TKIs have nevertheless been tested in SQ-NSCLC. When given to previously treated patients who were unselected for EGFR status, erlotinib demonstrated responses in both squamous and non-squamous lung cancers (24). Responses were enriched among those with EGFR protein expression. Subsequently, afatinib, a second-generation TKI with activi-

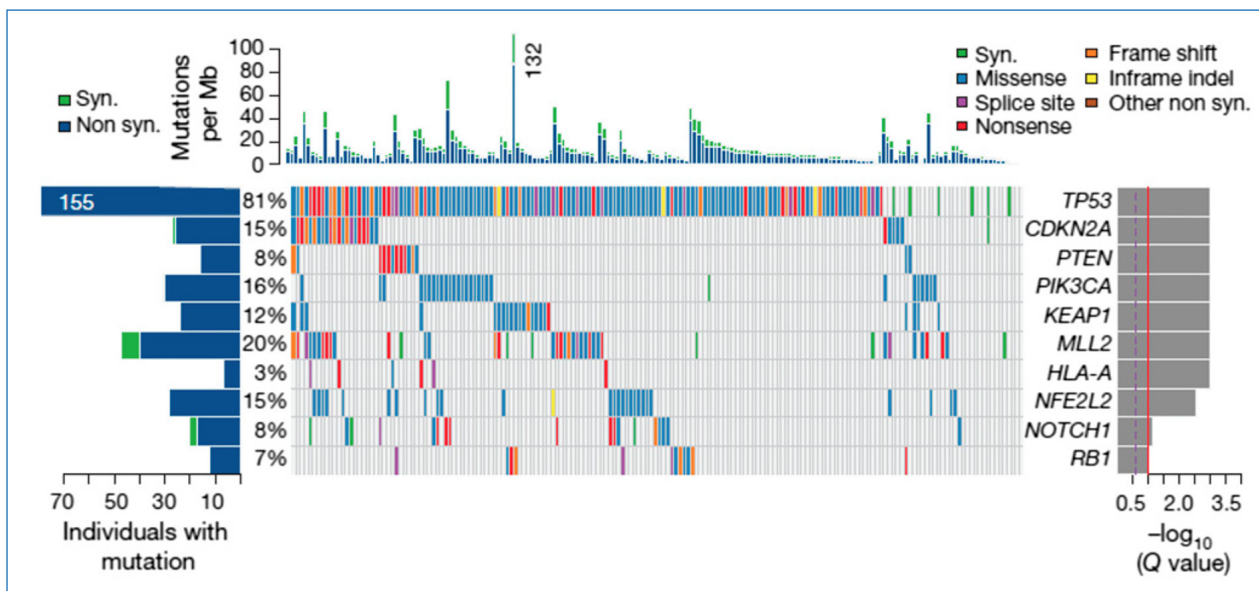


Fig. 2. Significantly mutated genes in squamous cell lung cancers (figure reproduced from Cancer Genome Atlas Research Network) (20).

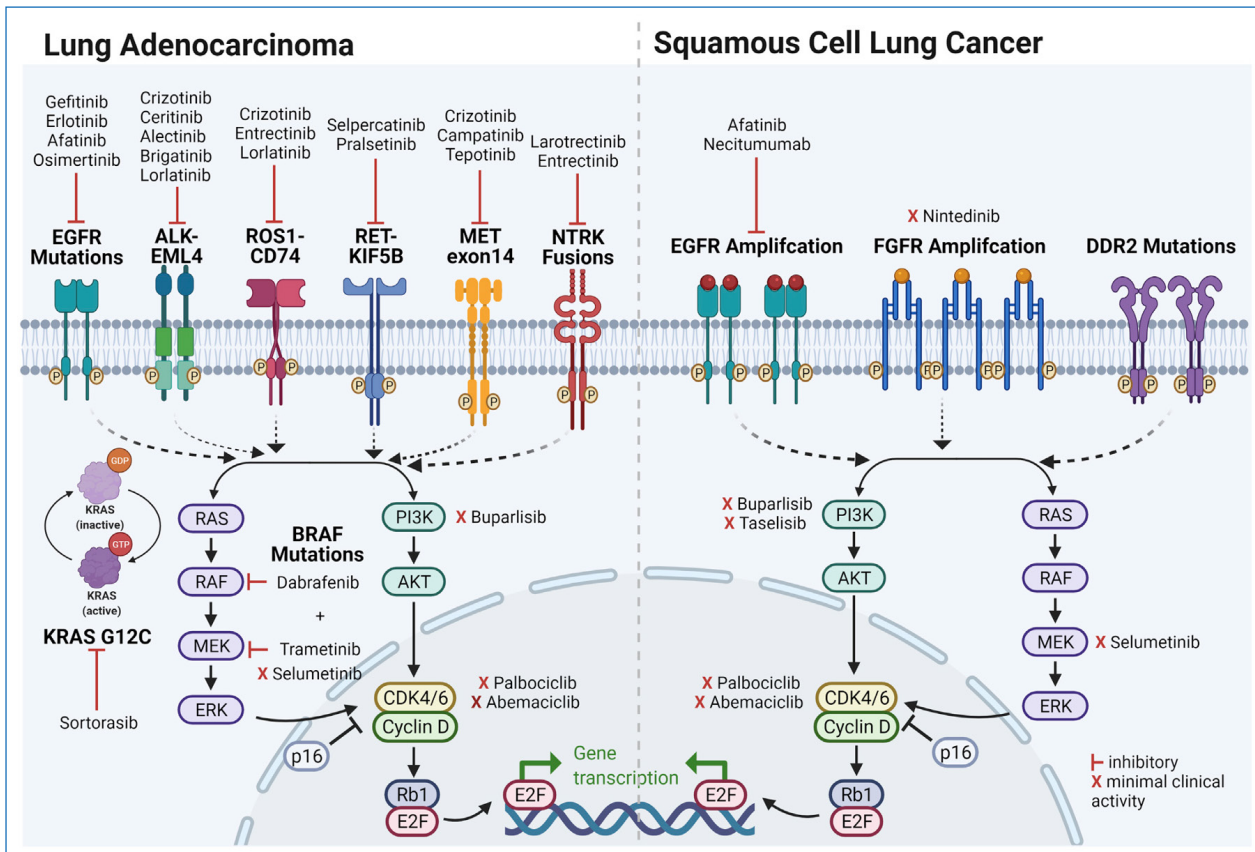


Fig. 3. A multitude of targeted therapies are available for squamous cell lung cancers compared with lung adenocarcinoma.

ty against the entire ERBB family receptors, showed improved survival over erlotinib in the LUX-Lung 8 study, which was specific to SQ-NSCLC (15). In post hoc analyses, there were no associations with EGFR protein expression or copy number. However, the presence of ERBB2 mutations, which were not necessarily located to hotspots, was associated with improved outcome to afatinib compared with erlotinib (16). Afatinib is currently the only EGFR TKI approved for EGFR TKIs as a single agent.

Rather than classical activating mutations, EGFR gene amplification and elevated protein expression are more common in EGFR TKIs (25,26). Consequently, two EGFR monoclonal antibodies, cetuximab and necitumumab, have been investigated for their clinical utility. The addition of cetuximab to chemotherapy was investigated in the phase III FLEX study among SQ-NSCLC patients with EGFR expression and demonstrated a small benefit in OS compared with chemotherapy alone. However, cetuximab had not been adopted into clinical practice due to toxicity (27). Necitumumab, another EGFR monoclonal antibody, showed a similar modest improvement in survival, but was better tolerated with no detriment to quality of life (28). Necitumumab, in combination with chemotherapy, is one of the few targeted therapies that is currently approved (by the FDA only) for SQ-NSCLC.

These data found contextualization in the existing efforts that had been made at characterizing the drugability of some of these pathways and targets. A synthesis of these approaches winnowed the list of potential targets to a handful for initial clinical testing in biomarker-led trials, including FGFR1 amplification, discoidin domain receptors (DDR), upstream phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) alterations, RAS and CDKN2A/RB1 aberrations.

FGFR

Another RTK that is commonly altered in SQ-NSCLC is the FGFR and its downstream FGF signaling pathway (29,30). Amplifications in FGFR1 are enriched in SQ-NSCLC compared with lung adenocarcinoma and are associated with a worse prognosis (31,32). Altered in about 20 % of SQ-NSCLC, significant efforts have been made to block FGFR signaling. However, nintedanib, an FGFR1 TKI, in combination with chemotherapy, failed to demonstrate any benefit over chemotherapy alone in the phase III LUME-Lung-1 trial (33). This study was again performed in an unselected patient population. Interestingly, subgroup analyses showed that clinical benefit, if any, was seen

among lung adenocarcinoma and not SQ-NSCLC patients (34). Even in a subsequent trial where patients were selected based on a high FGFR copy number > 5, dovitinib, a pan-FGFR inhibitor, still showed minimal benefit (35).

FGFR fusions, which result in constitutive signaling, are less common and are reported in 0.2 % of SQ-NSCLC (36). There are reports of response to erdafitinib, a pan-FGFR inhibitor, in the setting of an FGFR fusion (36). Given the low prevalence and limited data, whether FGFR fusion is a true driver in SQ-NSCLC remains undetermined.

DDR2

Discoidin domain receptors (DDRs) are a family of RTKs with two subtypes that bind collagen and promote cell proliferation and survival (37,38). Altered patterns of DDR protein expression have been described across tumor subtypes (37). The incidence of activating mutations in DDR2 is controversial, and these occur in 0 %-4.4 % in SQ-NSCLC (20). In a subset of tumors with activating DDR2 mutations, Hammerman et al. demonstrated preclinical evidence of DDR2 oncogene addiction and that depletion of DDR2 with RNA interference inhibited tumor growth (37). There were also clinical case reports of patients with DDR2 mutations responding to dasatinib, a multikinase TKI that blocks DDR2 (37). However, many mutations in DDR2 have been identified that are not localized to hotspots (39). DDR2 mutations are also not mutually exclusive with other candidate drivers. These data suggest that, while dysregulation of the DDR pathway is common, the degree of oncogenic addiction to DDR2 is likely low. Currently, there are no DDR2-targeted agents approved or in a clinical trial for SQ-NSCLC.

RAS

KRAS is the most commonly mutated oncogene in lung adenocarcinomas, but the incidence of KRAS mutations among SQ-NSCLC is controversial (40). Reported across studies at rates of 1 %-6 %, some question whether this represents the true incidence of KRAS mutations in pure SQ-NSCLC as opposed to missed adenosquamous carcinomas on small biopsies. The European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape project analyzed 888 patients with resected squamous lung cancers, which makes a missed adenosquamous diagnosis much less likely, and identified KRAS mutations in 6 % of cases (41). Nevertheless, it is not known whether KRAS mutations contribute to SQ-NSCLC growth. With the recent approval of sotorasib for KRAS G12C mutations, more data will become available on whether RAS directed therapies have any benefit in SQ-NSCLC.

PIK3CA

Aberrations of the PI3K-AKT pathway are common across SCC subtypes (40). Several alterations that lead to increased PI3K signaling have been observed in SQ-NSCLC: (1) amplification of PIK3CA (20 %); (2) activating PIK3CA mutations (5 %-16 %); and (3) loss of PTEN, a negative regulator of the PI3K pathway (15 %) (42,43). Unfortunately, clinical trials for inhibitors against PI3K isoforms have been largely negative and were challenged with difficult-to-manage toxicities due to cross-reactivity with wild-type PI3K.

Targeting the cell cycle: CDKN2A/RB1

Loss of cell cycle control can occur with inactivation of CDKN2A and or loss of RB1. Inactivating mutations in CDKN2A are present in up to 72 % of all SQ-NSCLC (Cancer Genome Atlas Research, 2012) (20). CDKN2A encodes the P16 protein, which inhibits CDK4/6 to block phosphorylation of RB1, thereby halting the progression of the cell cycle from G1 to S phase (44). Loss of P16 is heavily involved in the tumorigenesis of squamous carcinomas. The CDK4/6 inhibitors induce cell cycle arrest by blocking phosphorylation of RB1. In cases where the loss of cell cycle control is due to RB1 loss, CDK4/6 inhibitors will have no effect. In a pan-cancer analysis, inactivating CDKN2A mutations and loss of RB1 were mutually exclusive, underscoring the significance of these two genes in cell cycle regulation (44).

CDK4/6 inhibitors have minimal efficacy in SQ-NSCLC, even in selected patients. Two prospective studies investigated palbociclib or abemaciclib in patients with inactivating CDKN2A mutations and had low response rates, albeit in heavily pre-treated patients (45,46). The SWOG1400C LUNG-MAP biomarker-directed study enrolled SQ-NSCLC patients with CDK4, CCND1, CCND2, and CCND3 amplifications, all of which were associated with cell cycle dysregulation. However, the overall response rate to palbociclib was only 6 % (47).

EPIGENETIC THERAPY IN SQ-NSCLC

Epigenetic aberrations, which are found in approximately half of all human cancers and are thought to be clonal, have a profound role in malignancies (48). DNA methylation and chromatin remodeling have a wide control of gene expression, allowing access of transcriptional factors to activate genes while sequestering inactive loci in inaccessible structures. Recurrent mutations in chromatin protein, such as the Switch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF) chromatin remodeling complex, disrupt homeostasis and contribute to tumorigenesis in SQ-NSCLC, both global and locus-specific aberrations in epigenetic regulators have been identified. Global DNA hypomethylation was

seen in SQ-NSCLC, allowing for transcription and activation of oncogenes and contributing to a high mutational burden (49). On the other hand, locus-specific hypermethylation was found to silence tumor suppressor genes, which was associated with a high expression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) in smokers. In addition to tumorigenesis, epigenetic aberrations contribute to tumor heterogeneity and lineage plasticity.

Epigenetic therapy had disappointing results in solid tumors in the past. First-generation epigenetic drugs typically inhibit DNMT or histone deacetylase (HDAC) and are troubled by high toxicity and minimal efficacy (50). The DNMT1 inhibitor decitabine failed as monotherapy in clinical trials of lung cancer. However, next-generation epigenetic therapies are more specific with trials designed for a biomarker-selected population. In addition, epigenetic therapies have synergistic properties with other treatments and potentially restore sensitivity in cases of acquired resistance. Figure 4 provides a mechanistic overview of the epigenetic drug targets relevant to SQ-NSCLC.

SOX2 and its epigenetic regulators

SOX2 is a lineage-defining transcription factor and one of the most commonly amplified genes in SQ-NSCLC,

reported in up to 60 %-80 % of all tumors (51). Along the development of the invasive carcinoma sequence, SOX2 drives squamous differentiation markers. In human SQ-NSCLC, amplification of SOX2 was found to be an early clonal event, occurring before genome duplication, which suggested involvement in tumor initiation. However, SOX2 is not considered a driver oncogene in the traditional sense since SOX2 alone cannot induce malignant transformation. The generation of SQ-NSCLC in mouse models required SOX2 overexpression in combination with PTEN, CKDN2A/2B, or loss of LKB1. Nevertheless, SQ-NSCLC cell lines show high dependency on SOX2, and in vitro experiments using RNA interference of SOX2 demonstrated impaired tumor growth. Although SOX2 is considered undruggable, its chromatin regulators LSD1 and EZH2 are potential therapeutic opportunities.

LSD1

LSD1 is a histone lysine demethylase (KDM) that frequently participates in cross-epigenetic regulation. Overexpression of KDM is associated with cancer proliferation and invasion (52). In human SQ-NSCLC cell

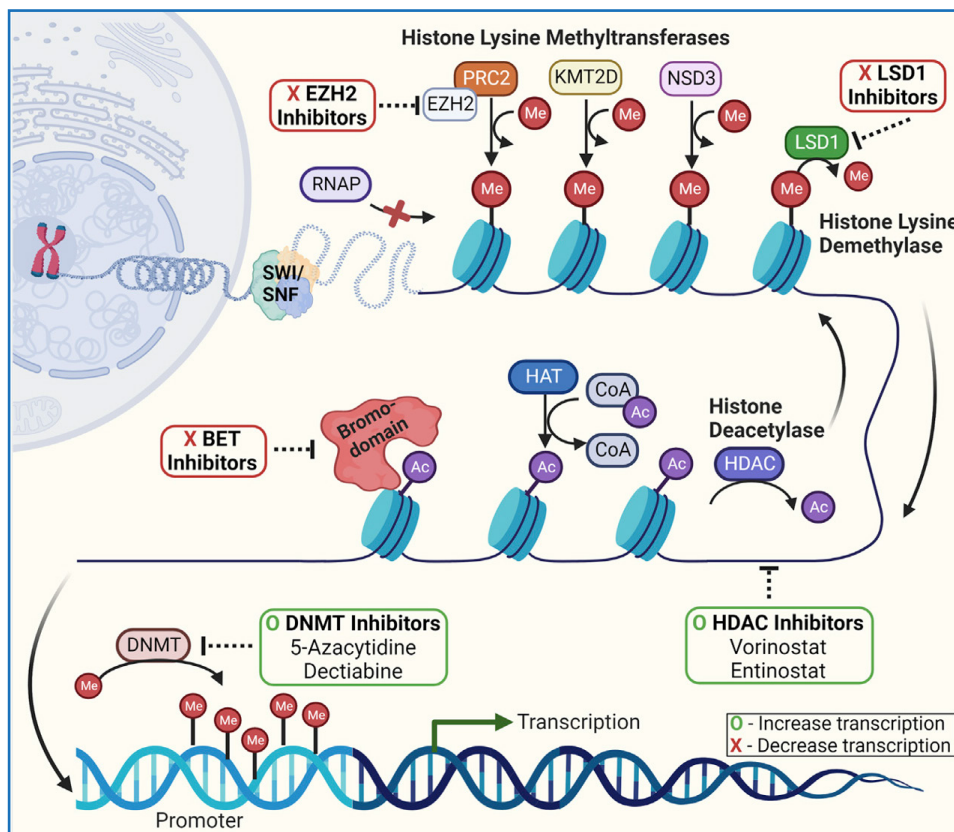


Fig. 4. Epigenetic therapy influences gene expression by allowing or repressing transcription.

lines, SOX2 expression was correlated with increased expression of LSD1 and sensitivity to LSD1 inhibition. A correlation was not seen between sensitivity to LSD1 inhibition and expression of other pluripotent stem cell proteins. Inhibiting LSD1 in SOX2-expressing cells reduces lineage-specific oncogenic potential and promotes cellular differentiation. LSD1 inhibitors, alone or in combination with other epigenetic modifiers, are currently being investigated in clinical trials (NCT05268666).

EZH2

Histone lysine methyltransferases (KMTs) are a class of chromatin regulators with key roles in regulating gene expression related to DNA replication, DNA damage response, and cell cycle progression (52). One of the most well-studied KMTs is EZH2, an enzymatic component of PRC2. Overexpression of EZH2 is common in human NSCLC and associated with squamous histology. EZH2 was also observed to be expressed in human pre-malignant lung lesions with squamous differentiation, with increasing levels from low- to high-grade dysplasia, suggesting a role in SQ-NSCLC tumorigenesis. EZH2 dependency was shown in SOX2-amplified SQ-NSCLC cell lines and was associated with decreased transcription of tumor suppressor genes such as *TGFBR2*. In mouse models, EZH2 elevation was also identified as an epigenetic mechanism for squamous transformation in a *KRAS*-LKB1 mutant lung tumors in mouse model. In triple-negative breast cancer mouse models, inhibition of EZH2 reduced the expression of SOX2. A promising target for SQ-NSCLC, EZH2 inhibitors are being actively investigated across solid tumors (NCT04390737, NCT04104776, NCT04407741).

THE FUTURE

Predictive biomarkers

Robust predictive biomarkers are necessary for developing effective therapies in SQ-NSCLC. Heterogeneity is inherent to SQ-NSCLC due to their complex genomic landscape. Sub-classifications of SQ-NSCLC will improve therapeutic success. At present, next-generation sequencing (NGS) is recommended for never to light smokers with SQ-NSCLC. We would, however, advocate for comprehensive NGS on all patients. While a single targetable oncogene is unlikely to be identified by NGS, mutations such in *KMT2D*, *PIK3CA*, or *NFE2L2* can provide insight into tumor behavior and response to therapy,

and identify potential clinical trials. In the future, the evaluation of multiple genes that can be combined into a predictive score will be useful to guide therapy.

Current predictive biomarkers for immunotherapy are inadequate. PD-L1 expression appeared less predictive of response in SQ-NSCLC compared with lung adenocarcinoma (53,54). Tumor mutational burden (TMB) is only loosely correlated with outcome in SQ-NSCLC. Biomarkers that allow a more comprehensive assessment of the tumor immune microenvironment (TIME), such as gene expression profiling, are necessary. A T effector gene signature, which encompasses mRNA expression of PD-L1, CXCL9, and IFN γ , was associated with improved OS in the IMpower 150 study (55). But the three-gene T effector signature was not clearly better than PD-L1 expression as the biomarker. In contrast, Wiesweg et al. utilized machine learning to generate a seven-gene score that could predict response to PD-(L)1 inhibitors independent of PD-L1 expression (56). Gene expression profiling on other immune cells, particularly immunosuppressive populations, in the TIME is also important. In renal cell carcinomas, a myeloid signature was uniquely predictive of benefit from the combination treatment with PD-L1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. Furthermore, biomarkers evaluating the neoantigen presentation machinery are necessary as inactivating mutations in HLA have been reported in SQ-NSCLC.

Subtyping of SQ-NSCLC into broad categories is also helpful. Wilkerson et al. identified four major clusters of SQ-NSCLC using mRNA expression profiling (57). Each cluster had distinct biological processes: (1) primitive, enriched for RB1 loss; (2) classical, enriched for SOX1-TP63 amplification and KEAP1- NFE2L2 alterations; (3) secretory, with a predominant inflammatory response; and (4) basaloid, enriched for alterations in cell adhesion. In the past, sub-classification efforts have not been widely adopted because they do not correlate with treatment outcomes, which, ironically, are non-selective. As we develop new therapies targeted at specific pathways, efforts in sub-classifying SQ-NSCLC will be immensely helpful in guiding treatment approaches and clinical trial selection.

The molecular complexity of SQ-NSCLC suggests that rational combination therapy based on tumor biology is necessary for effective treatment. At present, many clinical trials in SQ-NSCLC explore combinations with currently available therapies (Table I). Most involve combinations with immune checkpoint inhibitors, which now form the cornerstone of treatment for SQ-NSCLC. To capitalize on the initial successes of immunotherapy, a mechanistic understanding of how the TIME in SQ-NSCLC is shaped by its molecular landscape is needed.

Table I. Current active clinical trials investigating novel combinatory approaches in squamous cell carcinoma of the lung

Target	Drug	Phase	Study population
Targeting DNA repair and immune checkpoints			
PARP and PD-1 inhibitors	Olaparib, pembrolizumab, chemotherapy (NCT03976362)	III	Squamous lung cancer
ATR and PD-1 inhibitors	Berzosertib, pembrolizumab, chemotherapy (NCT04216316)	I/II	Squamous lung cancer
Targeting signal transduction and immune checkpoints			
PIK3CA and PD-1 inhibitors	Copanlisib, nivolumab (NCT03735628)	I/II	NSCLC and advanced solid tumors
SHP2 and PD-1 inhibitors	JAB-3068 (NCT04721223)	I/II	NSCLC and advanced solid tumors
SHP2, CDK4/6 and PD-1 inhibitors	TNO155, partalizumab, ribociclib (NCT04000529)	I	NSCLC and advanced solid tumors
Drugs targetin the epigenome			
DNMT and PD-1 inhibitors	Tetrahydrouridine-decitabine, nivolumab (NCT02664181)	II	NSCLC
DNMT, HDAC, and PD-1 inhibitors	Azacytidine, entinostat, nivolumab (NCT01928576)	II	NSCLC
	Guadecitabine, mocetinostat, pembrolizumab (NCT03220477)	I	NSCLC
EZH2 inhibitors	HH2853 (NCT04390737)	I	Advanced solid tumors
EZH2 and PD-1 inhibitors	SHR2554 + SHR1701 (NCT04407741)	I	Advanced solid tumors
LSD1 and HDAC inhibitor	JB1-802 (NCT05268666)	I	Advanced solid tumors
BET and HDAC inhibitors	ZEN-3694, entinostat (NCT05053971)	I	Advanced solid tumors
BET and PD-1 inhibitors	ZEN-3694, ipilimumab, nivolumab (NCT04840589)	I	Advanced solid tumors
Drugs targeting metabolic abnormalities			
Glutaminase and PD-1 inhibitors	DRP104 (sirpiglenastat), atezolizumab (NCT04471415)	I	NSCLC x with <i>KEAP1</i> , <i>NFE2L2</i> or <i>STK11</i> mutations
	IACS-6274, pembrolizumab (NCT05039801)	I	NSCLC and advanced solid tumors
IDO and PD-1 inhibitors	IO102-IO103, pembrolizumab (NCT05077709)	II	NSCLC, HNSCC, urothelial cancers

CONCLUSIONS

SQ-NSCLC share many commonalities with SCCs arising from other anatomic sites, and drug discovery in SQ-NSCLC will have far-reaching implications in managing other squamous cancers. Although the search for targeted therapies in SQ-NSCLC has been disappointing thus far, novel

approaches to drug discovery by incorporating epigenetics and exploiting metabolic vulnerabilities are promising. In addition, the genomic complexity of SQ-NSCLC may be advantageous for immunotherapies, particularly when combined with biomarker-directed targeted treatments.

REFERENCES

- Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011;32:669-92. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.08.005
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
- Reck M, Rodríguez-Aberu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab Versus platinum-based chemotherapy for advanced Non-small cell lung cancer With PD-L1 tumor proportion score of 50 % or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-46. DOI: 10.1200/JCO.1800149
- Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl; abstr LBA4). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al.; CheckMate 026 Investigators. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al.; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865
- Socinski MA, Koynov KD, Berard H, et al. IMpower131: progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) analysis of a randomised phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel in 1L advanced squamous NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8). DOI: 10.1093/annonc/mdy424.077
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211. Erratum in: *Lancet Oncol* 2021;22(3):e92. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0
- Cobo M, Carbone DP, Ciuleanu TE, et al. First-line nivolumab + ipilimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer from CheckMate 9LA: 4-year clinical update including subgroup analyses by tumor histology and PD-L1 level. Presented at the Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) 15th Congress on Lung Cancer; November 23-24, 2023; Madrid, Spain.
- Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017;35:3924-33. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3062
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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;387:1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al.; POPLAR Study Group. 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;387:1837-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
- Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al; TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3
- Soria JC, Felip E, Cobo M, et al.; LUX-Lung 8 Investigators. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6
- Goss GD, Felip E, Cobo M, et al. Association of ERBB mutations with clinical outcomes of afatinib- or erlotinib-treated patients with lung squamous cell carcinoma: secondary analysis of the LUX-Lung 8 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:1189-97. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6
- Leong SS, Chee KT, Wan TL, et al. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. *J Thorac Oncol* 2007;2:230-6. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318031d06f
- Sandler Alan, Ettinger David. Gemcitabine: single-agent and combination therapy in non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 1999;4:241-51. DOI: 10.1634/theoncologist.4.3.241
- Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1602-13. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11602
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [published correction appears in *Nature* 2012;491:288]. *Nature* 2012;489:519-25. DOI: 10.1038/nature11404
- Kim Y, Hammerman PS, Kim J, et al. Integrative and comparative genomic analysis of lung squamous cell carcinomas in East Asian patients. *J Clin Oncol* 2014;32:121-8. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.8556
- Paik PK, Shen R, Won H, et al. Next-generation sequencing of stage IV squamous cell lung cancers reveals an association of PI3K aberrations and evidence of clonal heterogeneity in patients with brain metastases. *Cancer Discov* 2015;5:610-21. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1129
- Redman MW, Papadimitrakopoulou VA, Minichiello K, et al. Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer (Lung-MAP SWOG S1400): a biomarker-driven master protocol. *Lancet Oncol* 2020;21:1589-601. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30475-7
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa050753
- Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2012;7:924-33. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824cc334
- Socinski MA, Obasaju C, Gandara et al. Current and emergent therapy options for advanced squamous cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:165-83. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.111
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60569-9
- Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as firstline therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:763-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00021-2
- Desai A, Adjei AA. FGFR signaling as a target for lung cancer therapy. *J Thorac Oncol* 2016;11:9-20. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.08.003
- Hashemi-Sadraei N, Hanna N. Targeting FGFR in squamous cell carcinoma of the lung. *Target Oncol* 2017;12:741-55. DOI: 10.1007/s11523-017-0513-6
- Tsironis G, Ziogas DC, Kyriazoglou, et al. Breakthroughs in the treatment of advanced squamous-cell NSCLC: not the neglected sibling anymore? *Ann Transl Med* 2018;6:143. DOI: 10.21037/atm.2018.02.18
- Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* 2010;2:62ra93. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001451
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind,

- randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2
34. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double blind, phase III trial. *Lung Cancer* 2016;102:65-73. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.10.011
 35. Lim SH, Sun JM, Choi YL, et al. Efficacy and safety of dovitinib in pretreated patients with advanced squamous non-small cell lung cancer with FGFR1 amplification: a single-arm, phase 2 study. *Cancer* 2016;122:3024-31. DOI: 10.1002/cncr.30135
 36. Qin A, Johnson A, Ross, et al. Detection of known and novel FGFR fusions in non-small cell lung cancer by comprehensive genomic profiling. *J Thorac Oncol* 2019;14:54-62. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.014
 37. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov* 2011;1:78-89. DOI: 10.1158/2159-8274.CD-11-0005
 38. Payne LS, Huang PH. Discoidin domain receptor 2 signaling networks and therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:900-4. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000164
 39. Ricordel C, Lespagnol A, Llamas-Gutierrez F, et al. Mutational landscape of DDR2 gene in lung squamous cell carcinoma using next-generation sequencing. *Clin Lung Cancer* 2018;19:163-169.e4. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.006
 40. Dotto GP, Rustgi AK. Squamous cell cancers: a unified perspective on biology and genetics. *Cancer Cell* 2016;29:622-37. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.004
 41. Kerr KM, Dafni U, Schulze K, et al. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Ann Oncol* 2018;29:200-8. DOI: 10.1093/annonc/mdx629
 42. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2012;7:924-33. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824cc334
 43. Weeden CE, Chen Y, Ma SB, et al. Lung basal stem cells rapidly repair DNA damage using the error-prone nonhomologous end-joining pathway. *PLoS Biol* 2017;15:e2000731. DOI: 10.1371/journal.pbio.2000731
 44. Satpathy S, Krug K, Jean Beltran PM, et al. A proteogenomic portrait of lung squamous cell carcinoma. *Cell* 2021;184:4348-4371.e40. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.016
 45. Ahn ER, Mangat PK, Garrett-Mayer E, et al. Palbociclib in patients with non-small-cell lung cancer with CDKN2A alterations: results from the targeted agent and profiling utilization registry study. *JCO Precis Oncol* 2020;4:757-66. DOI: 10.1200/PO.2000037
 46. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov* 2016;6:740-53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095
 47. Edelman MJ, Redman MW, Albain KS, et al. SWOG S1400C (NCT02154490)-A phase II study of palbociclib for previously treated cell cycle gene alteration-positive patients with stage IV squamous cell lung cancer (Lung-MAP substudy). *J Thorac Oncol* 2019;14:1853-1859. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.06.027
 48. Flavahan WA, Gaskell E, Bernstein BE. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science* 2017;357:eaal2380. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.06.027
 49. Pfeifer GP, Rauch TA. DNA methylation patterns in lung carcinomas. *Semin Cancer Biol* 2009;19:181-7. DNA methylation patterns in lung carcinomas
 50. Morel D, Jeffery D, Aspeslagh S, et al. Combining epigenetic drugs with other therapies for solid tumours-past lessons and future promise. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:91-107. DOI: 10.1038/s41571-019-0267-4
 51. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, et al. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol* 2012;13:e418-e426. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70291-7
 52. Chao YL, Pecot CV. Targeting epigenetics in lung cancer. *Cold Spring Harb. Perspect Med* 2021;11:a038000. DOI: 10.1101/cshperspect.a038000
 53. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
 54. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
 55. Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, et al. Current and emergent therapy options for advanced squamous cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:165-83. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.111
 56. Wiesweg M, Mairinger F, Reis H, et al. Machine learning reveals a PD-L1-independent prediction of response to immunotherapy of non-small cell lung cancer by gene expression context. *Eur J Cancer* 2020;140:76-85. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.015
 57. Wilkerson MD, Yin X, Hoadley KA, et al. Lung squamous cell carcinoma mRNA expression subtypes are reproducible, clinically important, and correspond to normal cell types. *Clin Cancer Res* 2010;16:4864-75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0199

Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo?

Perspectivas futuras

Manuel Dómine, Imanol Martínez Salas, Ángel Rodríguez Pérez, Jaime Rubio Pérez

Departamento de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD). Oncohealth Institute. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Resumen

El cáncer de pulmón microcítico (CPM) es el cáncer de pulmón más agresivo. Constituye aproximadamente el 15 % de los cánceres de pulmón. La mayoría de los casos se presenta como enfermedad metastásica y su pronóstico continúa siendo pobre. El tratamiento tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la enfermedad extendida (EE) no ha cambiado en décadas. Recientemente, en los últimos cinco años, la introducción de la inmunoterapia con inhibidores de PD-L1/PD1 combinados con quimioterapia ha mejorado la supervivencia mediana en aproximadamente tres meses, con lo que se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea en la enfermedad extendida. Sin embargo, en la enfermedad limitada la inmunoterapia todavía no se ha incorporado al tratamiento. Muy recientemente se han obtenido resultados muy prometedores en ensayos de fase I-II con anticuerpos biespecíficos (BIPE) y anticuerpos conjugados (ADC). El conocimiento de la biología molecular con la subclasificación por subtipos transcripcionales, junto al uso de estos nuevos fármacos, nos ayudarán a mejorar la supervivencia de los pacientes con CPM.

Palabras clave:

CPM. Inmunoterapia.
BIPE. ADC.
Biomarcadores.

Abstract

The small-cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive type, constituting approximately 15 % of lung cancers. The majority of cases present as metastatic disease, and the prognosis remains poor. Treatment for both limited and extensive disease has not changed for decades. In the last five years, the introduction of immunotherapy with PD-L1/PD1 inhibitors combined with chemotherapy has improved median survival by approximately 3 months, becoming the standard first-line treatment for extensive disease. However, immunotherapy has not yet been incorporated into the treatment for limited disease. Very recently, promising results have been obtained in phase I-II trials with bispecific antibodies (BIPE) and antibody-drug conjugates (ADC). The understanding of molecular biology, with the subtyping based on transcriptional subtypes, along with the use of these new drugs, will help improve the survival of patients with SCLC.

Keywords:

SCLC.
Immunotherapy.
BIPE. ADC.
Biomarkers.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Dómine M, Martínez Salas I, Rodríguez Pérez Á, Rubio Pérez J. Cáncer de pulmón microcítico. ¿Ha cambiado algo? Perspectivas futuras. Rev Cáncer 2023;37(4):204-214

DOI: 10.20960/revcancer.00044

Correspondencia:

Manuel Dómine. Departamento de Oncología.
Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Avda. De los Reyes Católicos, 2. 28040
Madrid
e-mail: manuldordine@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El CPM ha sido designado por la Agencia Europea del Medicamento como una enfermedad huérfana. Es responsable de 40 000 muertes al año en Europa y 3500 en España. Se caracteriza por una rápida metastización, con un 10-20 % de metástasis cerebrales en el diagnóstico inicial. Aproximadamente el 70 % de los casos debuta como enfermedad extendida (EE), según la clasificación de la Veteran Administration Lung Study Group (VALSG). El tratamiento estándar del CPM no ha cambiado en las dos últimas décadas (1).

Actualmente no disponemos de terapias dirigidas y el mayor avance en el tratamiento en las últimas tres décadas ha sido la incorporación de la inmunoterapia (IO) combinada con quimioterapia cis-platino o carboplatino-etopósido (PE) en la EE.

Los datos históricos antes de la incorporación de la inmunoterapia (IO) mostraban unos resultados pobres para la EE, con una supervivencia mediana de 6-10 meses y una supervivencia a 5 años < 2 %. En la enfermedad limitada (EL), la supervivencia mediana era de 25-30 meses y la supervivencia a 5 años, del 20 % (2).

ENFERMEDAD LIMITADA

En la EL no ha habido cambios significativos en los últimos años debido a que todavía no se ha incorporado la IO al tratamiento estándar.

El objetivo del tratamiento es la curación. El tratamiento estándar continúa siendo la quimiorradioterapia concurrente precoz. La irradiación profiláctica craneal está recomendada en pacientes que responden a la quimioterapia.

Inmunoterapia combinada con quimiorradioterapia

En el momento actual están realizándose nuevas estrategias para incorporar la inmunoterapia al tratamiento estándar.

La primera estrategia desarrollada es el uso de la IO de consolidación tras concluir el tratamiento concurrente con quimiorradioterapia en pacientes que no habían progresado. Disponemos de los resultados publicados del estudio aleatorizado ETOP-STIMULI (3) en el que se comparaba nivolumab (1 mg/kg) + ipilimumab (3 mg/kg) cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de nivolumab de mantenimiento (240 mg cada 2 semanas) hasta un máximo de 12 meses. Este tratamiento se comparaba con observación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal del estudio, que era la supervivencia libre de progresión (SLP); tampoco se encontraron diferencias significativas en supervivencia global (SG). Se observó una toxicidad inmunorrelacionada severa secundaria al uso de nivolumab-ipilimumab que mostraba neumonitis, diarrea y astenia grado 3 en el 9 % de los pacientes, una interrupción del tratamiento en el 49 % de los pacientes y un 4 % de muertes tóxicas. El tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue tan solo de 1,7 meses. Esta toxicidad tan severa podría haber influido en que no se encontraran diferencias significativas en SLP y SG. Otros estudios de fase II aleatorizados están explorando también esta estrategia de IO de consolidación. El único estudio de fase III es el estudio ADRIATIC, que compara durvalumab frente a

Tabla I. Ensayos aleatorizados de quimiorradioterapia concurrente seguida de inmunoterapia de consolidación

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes <i>n</i>	Objetivos
STIMULI	Nivolumab-ipilimumab Observación	II	222	Primario: SLP Secundarios: SG y EA Estudio negativo
ACHILLES	Atezolizumab Observación	II	212	Primario: SG a 2 años Secundarios: SG, RG, EA e IR Reclutando
ADRIATIC	Durvalumab Durvalumab + tremelimumab Placebo	III	728	Primario: SLP y SG Secundarios: RG y EA Reclutamiento completado
ML41257	Atezolizumab + tiragolumab hasta 17 ciclos Atezolizumab + placebo hasta 17 ciclos	II	150	Primario: SLP Secundarios: SG, RG, DoR y EA Reclutando
NCT04418648	Toripalimab (anti-PD-1) hasta 6 meses Observación	II	170	Primario: SLP Secundarios: SG, RG, DoR y EA Reclutando

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RG: respuestas globales; DoR: duración de las respuestas; EA: efectos adversos; EA IR: efectos adversos inmunorrelacionados.

durvalumab + tremelimumab frente a placebo. Este ensayo ha terminado el reclutamiento, pero en el momento actual no disponemos de los resultados. Estos estudios se describen en la tabla I.

La segunda estrategia es el uso de quimiorradioterapia + IO concurrente seguido de consolidación con IO. Estos estudios se muestran en la tabla II. Con esta estrategia disponemos de resultados muy iniciales. En un estudio de fase I (CLOVER) (4) que utiliza durvalumab + quimiorradioterapia concurrente, los resultados comunicados en ESMO 2020 mostraron una toxicidad 3-4 del 14,3 %, con una tasa de interrupción del tratamiento del 16,7 %. Otro estudio de fase II utilizando durvalumab + platino-etopósido y radioterapia concurrente iniciada en el tercer ciclo seguido de durvalumab durante 2 años ha mostrado toxicidad hematológica severa y unos resultados en términos de SLP y de SG que no mejoran los resultados históricos de la quimiorradioterapia concurrente (5). Varios estudios aleatorizados están reclutando pacientes, como el fase II (DOLPHIN), que compara durvalumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de durvalumab hasta progre-

sión frente a quimiorradioterapia seguido de observación. Otro estudio es el fase II/III aleatorizado (LU005), que compara atezolizumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de atezolizumab hasta progresión frente a quimiorradioterapia seguido de observación. Con pembrolizumab tenemos el estudio de fase III (KEYLINK 013), que compara pembrolizumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de pembrolizumab frente a pembrolizumab + quimiorradioterapia concurrente seguido de pembrolizumab + olaparib frente a quimiorradioterapia seguido de placebo.

Otros estudios de fase II aleatorizados en marcha son el Advan-TIG 204, que compara iciperlimab (anti-TIGIT) + tislelizumab (anti-PD1) + quimiorradioterapia concurrente seguido de iciperlimab + tislelizumab frente a quimiorradioterapia concurrente seguido de placebo y el estudio NCT04189094, que compara sintilimab (antiPD1) + quimiorradioterapia frente a quimiorradioterapia.

Otras modalidades que estudian la integración de la inmunoterapia en la enfermedad limitada se describen en tabla III.

Tabla II. Ensayos de inmunoterapia concurrente con quimiorradioterapia seguida de inmunoterapia de consolidación

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes n	Objetivos	Observaciones	
CLOVER NCT03509012 Bauman JE ESMO 20	Durvalumab + PE + RT concurrente T (CCRT) Durvalumab + PE + RT concurrente hiperfraccionada	I	76	Primario: seguridad Secundarios: RG, SLP y SG	EA Interrupción 100 % 16,7 % 100 % 0	EA G3/4 14,3 % 14,3 %
NCT03585998 Park S. Eur J Canc 22	Durvalumab + CCRT (cisplatino-etoposido, RT iniciada en ciclo 3 seguida de durvalumab hasta 2 años)	II	51	Primarios: SLP Secundarios: OS y AE	MSLP 14,4 m, SLPc a 2 años: 42 % mSG: NA, SG a 2 años: 678 % Np 3-4: 90 % Np febril 18 % 4 pacientes interrumpieron el tratamiento por EA IR	
DOLPHIN (NCT04602533)	Durvalumab 1500 mg cada 3 semanas, 4-6 ciclos con CCRT, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable CCRT 4 ciclos, seguido de observación	IIr	105	Primario: SLP a 18 m Secundarios: SLP, SG, RG, DoR OS y EA	Reclutando	
LU005 (NCT03811002)	Atezolizumab + CCRT seguido de atezolizumab 1 año CCRT seguido de observación	II/IIIr	506	Primario: SG Secundarios: SLP, EA, RG, bTMB y tTMB	Reclutando	

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Ensayos de inmunoterapia concurrente con quimiorradioterapia seguida de inmunoterapia de consolidación

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes <i>n</i>	Objetivos	Observaciones
NCI-2015-00598	Pembrolizumab + CE o PE cada 3 semanas durante 4 ciclos + radioterapia concurrente hiperfraccionada, seguido de pembrolizumab por 16 ciclos	I	80	Primario: seguridad Secundarios: SLP; RG y SG	Reclutando
KEYLYNK-013 (NCT04624204)	Pembrolizumab 200 mg + CCRT, seguido de 9 ciclos de pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas + placebo (PO) BID hasta 1 año Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas + CCRT, seguido de 9 ciclos de pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas + olaparib (PO) 300 mg BID hasta 1 año CCRT + placebo, seguido de placebo IV cada 6 semanas) + placebo (PO) BID hasta 1 año	III	672	Primarios: SLP y SG Secundarios: EA, RG y DoR	Reclutando
AdvanTIG-204 (NCT04952597)	Ociperlimab + tislelizumab con CCRT durante 4 ciclos, seguido de ociperlimab + tislelizumab Tislelizumab con CCRT X 4 ciclos, seguido por tislelizumab CCRT durante 4 ciclos, seguido por observación	IIr	120	Primario: SLP Secundarios: RG, DoR, SG y seguridad	Reclutando
NCT04189094	Sintilimab + cis o carboplatino + etopósido cada 3 semanas durante 2 ciclos seguidos de CCRT durante 2 ciclos. Después, PCI (25 Gy en 10 fracciones), sintilimab cada 3 semanas hasta un total de 13 ciclos Cis o carboplatino + etopósido (IV) cada 3 semanas durante 2 ciclos seguido de CCRT durante 2 ciclos. Después, PCI (25 Gy en 10 fracciones) y observación	IIr	140	Primario: PFS Secundarios: OS y ORR	Reclutando

PE: platino-etopósido; CE: carboplatino-etopósido; CCRT: quimiorradioterapia concurrente; SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales; DoR: duración de respuestas; EA: efectos adversos; EA IR: efectos adversos inmunorrelacionados; bTMB: TMB en biopsia líquida; tTMB: TMB en biopsia tumoral.

Tabla III. Otras modalidades de uso de inmunoterapia en enfermedad limitada

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes <i>n</i>	Objetivos/ Reclutamiento	IO Administración
NCT05034133	Durvalumab + PE durante 6 ciclos seguido de RT	II	20	Primario: SLP Secundarios: SG y EA	Inducción
NCT04647357	SHR-1316 (IV) Q3W	II	60	Primario: SLP Todavía no reclutando	Mantenimiento
NCT04691063	SHR-1316 (IV) con CCRT Placebo con CCRT	III	486	Primario: SG Reclutando	Concurrente

SHR-1316 (adebreliumab): anti-PD-L1; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RG: respuestas globales; DoR: duración de respuestas; EA: efectos adversos; CCRT: quimiorradioterapia concurrente.

ENFERMEDAD EXTENDIDA

Tratamiento de primera línea

El tratamiento de primera línea en la EE durante décadas y hasta la introducción de la inmunoterapia consistía en el uso de 4-6 ciclos de la combinación de PE. Los resultados obtenidos con PE mostraban una mediana de SLP (mSLP) de aproximadamente 7 meses y una mediana de supervivencia (mSG) de 9,5 meses con una SG a 5 años < 2 % (6).

La combinación de quimioterapia + IO mejoró de manera significativa la SG de estos pacientes.

El primer estudio que observó un aumento significativo en SG en la EE en décadas fue el estudio IMpower 133 (7), un estudio aleatorizado que comparó la combinación de 4 ciclos de carboplatino-etopósido con atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1) o placebo seguido de tratamiento de mantenimiento con atezolizumab o placebo hasta la progresión. La combinación de quimioterapia y atezolizumab mostró una disminución en el riesgo de muerte del 30 % y una mSG de 12,3 frente a 10,3 meses (HR: 0,70; IC 95 %, 0,54-0,91, $p = 0,007$). La mSLP fue de 5,2 frente a 4,3 meses (HR: 0,77; IC 95 %, 0,62-0,96, $p = 0,02$). La SG a 2 años fue del 22 % para atezolizumab comparado con el 16 % para placebo. Recientemente se han presentado los resultados de supervivencia a cinco años del estudio IMpower 133 y del estudio de continuación IMbrella A, en el que se recogían los datos de los pacientes que continuaban con atezolizumab. Se ha observado una SG a 5 años del 12 %. Por tanto, es el primer estudio que muestra largos supervivientes a 5 años, muy superior a los datos históricos de la quimioterapia con PE, que eran < 2 % (8). El estudio de fase IIIB Imfirst (9) de un solo brazo realizado en España en condiciones de vida real con carboplatino-etopósido-atezolizumab en primera línea en pacientes con CPM-EE mostró resultados similares al IMpower133, con una mSLP de 6,3 y una mSG de 10 meses. En este estudio se observó que la SG a 2 años era del 17,7 %. Se analizaron las características de los pacientes con supervivencia > 2 años, que fueron los que presentaron efectos inmunorrelacionados, bajo ratio neutrófilos/linfocitos (NLR), nivel bajo de neutrófilos y leucocitos antes del inicio del tratamiento, alta carga tumoral basal, radioterapia previa basal y que recibieron radioterapia de consolidación y los pacientes que alcanzaron una RG.

El estudio CASPIAN fue un estudio de fase III de tres ramas que comparaba PE + durvalumab (anti-PD-L1) ± tremelimumab (anti-CTLA 4) con PE hasta un máximo de 6 ciclos. Los objetivos principales del estudio fueron la SG de PE-durvalumab frente a PE y PE-durvalumab-tremelimumab frente a PE. La combinación de PE-durvalumab mejoró de manera significativa la SG comparada con PE: 12,9 frente a 10,5 meses (HR: 0,71; IC 95 %, 0,60-0,86;

$p = 0,0003$) (10). La supervivencia a 3 años fue del 17,6 % para la rama de durvalumab frente al 5,8 % para placebo. Sin embargo, la combinación PE-durvalumab-tremelimumab obtuvo una mSG de 10,4 frente a 10,5; HR: 0,80; IC 95 %, 0,67-0,97). La SG a 3 años para durvalumab-tremelimumab fue de 15,3 frente a 5,8 % (11).

El estudio Keynote-604 (12) comparaba PE + pembrolizumab seguido de pembrolizumab de mantenimiento con PE + placebo. El objetivo principal fue la SLP. Se observó una mejoría significativa en mSLP: 4,8 frente a 4,3 meses (HR: 0,75; IC 95 %, 0,61-0,91); sin embargo, aunque hubo un incremento en mSG (10,8 frente a 9,7 meses), no se alcanzó la significancia estadística especificada previamente (HR: 0,80; IC 95 %, 0,64-0,98; $p = 0,0164$). La SG a 3 años fue del 15,5 % frente al 5,9 %. Este régimen no se ha aprobado para su uso.

Los resultados de estos tres primeros estudios fase III son consistentes y muestran un beneficio de la supervivencia a largo plazo. Otras estrategias en primera línea utilizando inmunoterapia han sido negativas, como el estudio CA184-156 (13), que añadía ipilimumab a PE o el uso de tratamiento de mantenimiento con nivolumab o nivolumab-ipilimumab (estudio Checkmate 451) (14) tras el tratamiento de inducción.

En un metaanálisis realizado sobre estos estudios de fase III de inmunoterapia + quimioterapia en primera línea se mostró un beneficio significativo del uso de inmunoterapia en primera línea en SG (HR 0,85; IC 95 %, 0,79-0,96) y en SLP (HR 0,78; IC 95 %, 0,72-0,83) (15).

Posteriormente se han realizado más estudios fase III asiáticos que han confirmado el beneficio del uso de anti-PD1/PD-L1. Así, el estudio ASTRUM 005, que comparaba serplulimab (anti-PD1) + PE frente a PE: mSG 15,4 frente a 10,9 meses (HR 0,63; IC 95 %, 0,49-0,82, $p < 0,001$) (16), el estudio CAPSTONE- 1: adebrilimab (anti-PD-L1) + PE frente a PE: mSG 15,3 frente a 12,8 meses (HR 0,72; IC 95 %, 0,58-0,90, $p = 0,0017$) (17), el estudio RATIONALE 312 (18): tislelizumab (anti-PD1) + PE frente a PE: mSG 15,5 frente a 13,5 meses (HR 0,75; IC 95 %, 0,61-0,92, $p = 0,0035$) y el estudio EXTENTORCH (19): toripalimab (anti-PD-1) + PE frente a PE: mSG 14,6 frente a 13,3 meses (HR 0,798; IC 95 %, 0,648-0,982, $p = 0,0327$).

Durante muchos años se ha estudiado el papel de los antiangiogénicos en el tratamiento del CPM sin que se hayan obtenido resultados consistentes. Un estudio de fase III muy reciente realizado en China ha estudiado añadir un inhibidor oral de VEGFR, como el anlotinib, al tratamiento con quimioinmunoterapia. El estudio ETER701 (20) asignaba aleatoriamente a recibir benmettobart (anti-PD-1) + anlotinib (12 mg, días 1-14) + carboplatino-etopósido seguido de mantenimiento con benmettobart + anlotinib frente

a anlotinib-carboplatino-etopósido seguido de mantenimiento con anlotinib frente a la rama estándar placebo + placebo + carboplatino-etopósido seguido de mantenimiento con placebo + placebo. El estudio fue positivo en sus objetivos primarios. Se observó un aumento significativo en la SLP cuando se comparaba la rama de anti-PD1 + anlotinib + quimioterapia frente a quimioterapia + placebo en mSLP: 6,9 frente a 4,2 (HR = 0,32; IC 95 %, 0,26-0,41, $p = 0,0001$) y en mSG: 19 frente a 11,89 meses (HR = 0,61; IC 95 %, 0,46-0,79, $p = 0,0002$). Este estudio es el primero en primera línea que muestra una mSG muy alta, de 19 meses. Tendremos que esperar a un mayor seguimiento, ya que los datos de SG son inmaduros.

En la tabla IV se muestran todos los estudios de fase III realizados en primera línea con inhibidores anti-PD1/PD-L1.

Otras estrategias para intentar mejorar los resultados han sido el uso de atezolizumab + tiragolumab (anti-TIGIT), como el estudio SKYSCRAPER-O2 (21), que comparaba carboplatino-etopósido-atezolizumab-tiragolumab frente a carboplatino-etopósido-atezolizumab. El estudio fue negativo en sus dos objetivos primarios: SG y SLP.

Tratamiento de segunda línea y sucesivas

El tratamiento de segunda línea se basa en el intervalo libre de platino. Se considera una enfermedad resistente la que progresa en los tres primeros meses de la última dosis de platino y sensible la que progresa después de los tres meses.

En nuestro medio el topotecán es el tratamiento estándar en ambas situaciones (22). En la enfermedad sensible la recomendación es usar reinducción con platino-etopósido (23).

Otra opción eficaz y muy utilizada es la combinación vincristina-adriamicina-ciclofosfamida (VAC). Otro fármaco eficaz en este contexto es la amrubicina, que está aprobada en Japón (24).

Los resultados de la inmunoterapia han mostrado resultados peores a las expectativas que se esperaban, con unas RG de 10-15 % en estudios de fase I-II en ensayos de monoterapia (25-28). El único estudio de fase III (CheckMate 331) (29) en segunda línea que comparaba nivolumab frente a topotecán o amrubicina ha mostrado resultados negativos. No se han encontrado diferencias significativas en SG, SLP ni en RG. Los datos de los ensayos realizados con inmunoterapia en monoterapia se muestran en tabla V. Asimismo, los estudios realizados con doble inmunoterapia, como nivolumab-ipilimumab (30) o durvalumab-tremelimumab (31), no han mostrado resultados mejores y sí más toxicidad inmunorrelacionada. Los estudios de doble inmunoterapia se muestran en tabla VI.

Tabla IV. Ensayos fase III de anti-PD-L1/PD1 + platino-etopósido en primera línea de enfermedad extendida

	Impower 133 Atezolizumab (PD-L1)	CASPIAN Durvalumab (PD-L1)	Capstone-1 Adebrelimab (PD-L1)	KN604 Pembrolizumab (PD-1)	ASTRUM-005 Serpilimumab (PD-1)	RATIONALE -312 Tislelizumab (PD-1)	EXTENTORCH Toripalimab (PD-1)	ETER 701 Benmelstobart (PD-L1) + Anlotinib
n	403	805	462	453	585	457	442	738
mSG	12,3 / 10,3 meses	12,9 / 10,5 meses	15,3 / 12,8 meses	10,8 / 9,7 meses	15,4 / 10,9 meses	15,5 / 13,5 m	14,6 / 13,3 meses	19,32 / 11,89 meses
HR (IC 95 %)	0,76 (0,60-0,95)	0,71 (0,60-0,86)	0,72 (0,58-0,90)	0,76 (0,63-0,93)	0,63 (0,49-0,82)	0,75 (0,61-0,92)	0,798 (0,648-0,982)	0,61 (0,46-0,79)
36 meses	16 % / NE	176 % / 58 %	NE	155 % / 59 %	NE	NE	NE	NE
60 meses	12 % / NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
mSLP	5,2 / 4,3 meses	5,1 / 5,4 meses	5,8 / 5,6 meses	4,5 / 4,3 meses	5,7 / 4,3 meses	4,8 / 4,3 meses	5,9 / 5,6 meses	6,9 / 4,2 meses
HR (IC 95 %)	0,77 (0,62-0,93)	0,80 (0,66-0,96)	0,67 (0,54-0,83)	0,75 (0,61-0,91)	0,48 (0,38-0,59)	0,63 (0,51-0,78)	0,667 (0,539-0,824)	0,32 (0,26-0,42)
RG	60,2 / 64,4 %	68 / 58 %	70,4 / 65,9 %	70,6 % / 61,8 %	80,2 % / 70,4 %	68,3 % / 61,7 %	NR	81,3 / 66,8 %
mDR	4,2 / 3,9 m	5,1 / 5,1 m	5,6 / 4,6 m	4,2 / 3,7 m	5,6 / 3,2 m	4,3 / 4,7 m	NR	5,8 / 3,1 m

SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: Supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales; NE: no evaluado; NR: no reportado.

Tabla V. Inmunoterapia en monoterapia en pacientes pretratados

Ensayo Autor	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes n	RG %	MSLP / SLP 1 año	MSG / SG 1 año
CheckMate 331 Spigel Ann Oncol 2021	Nivolumab Topotecán o amrubicina	III	284 285	14 16	1,4 meses / 11 % 1,8 meses / 10 %	7,5 meses / 37 % 8,4 meses / 34 %
Keynote 028 Ott PA, et al. J Clin Oncol 2017	Pembrolizumab	Ib	24	33,3	1,9 meses	9,7 meses / 37,7 %
Keynote 158 Chung HC, et al. J Clin Oncol 2018	Pembrolizumab	II	107	18,75 PD-L1+: 36 PD-L1: 6 %	2 meses / 16,8 % 2,1 meses / 28,5 % 2,9 meses / 8,2 %	14,9 meses / 53,1 % 5,9 meses / 30,7 %
Keynote 028/158 Chung HC, et al. J Thorac Oncol 2020	Pembrolizumab	Pooled analysis	83	19,3	2 meses	7,7 meses
IFCT-1603 Pujol JL, et al. J Thor Oncol 2019	Atezolizumab Topotecán o carboplatino-etopósido	II	43	2,3 10	1,4 meses 4,3 meses	9,5 meses 8,7
CheckMate 331 Spigel DR, et al. Ann Oncol 2021	Nivolumab Topotecán o amrubicina	III	284 285	14 16	1,4 meses / 11 % 1,8 meses / 10 %	7,5 meses / 37 % 8,4 meses / 34 %

SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales.

Tabla VI. Ensayos con doble inmunoterapia en pacientes pretratados

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes n	RG (%)	mSLP (meses)	mSG (meses) / SG 1 año
CheckMate 032 Antonia SJ, et al. Lancet Oncol 2016	Nivolumab Nivolumab + ipilimumab	I/II	98	11 % 22 %	1,4 2,76	4,4 / 27 % 7,7 / 40 %
BALTIC Bodarenko I, et al. ESMO 2018, Ann Oncol 2018	Durvalumab + tremelimumab	I/II	21	9,5	1,9	6 / NE

SLP: supervivencia libre de progresión; mSLP: mediana de SLP; SG: supervivencia global; mSG: mediana de SG; RG: respuestas globales; NE: no evaluado.

Estos estudios iniciales hicieron que la FDA concediera una aprobación acelerada de nivolumab en agosto de 2018 y de pembrolizumab en junio de 2019 en pacientes con progresión a quimioterapia basada en platino y al menos otra línea de tratamiento; es decir, en tercera línea y sucesivas. Posteriormente dichas aprobaciones se retiraron.

LURBINECTEDINA

Uno de los fármacos más estudiado en los últimos años es la lurbinectedina, un fármaco que actúa como un inhibidor selectivo de la transcripción oncogénica y como mo-

dulador del microambiente tumoral. El fármaco en monoterapia a dosis de 3,2 mg/m² cada 3 semanas ha mostrado unas RG de 35,2 % (45 % en sensibles y 22,2 % en resistentes), con una mSLP de 3,5 meses y una mSG de 9,3 meses en un estudio de fase II (32). La combinación lurbinectedina + doxorubicina en un estudio de fase I (33) mostró unas RG de 36 % (50 % en sensibles y 10 % en resistentes). En el estudio de fase III ATLANTIS (34), que comparó lurbinectedina + doxorubicina frente a topotecán, no se observaron diferencias significativas en SG (mSG: 7,6 frente a 6,6 meses), SLP (mSLP 4 frente a 4 meses) ni RG (32 % frente a 29 %). Sí se mostró una menor toxicidad hematológica en la rama de lurbinectedina-doxorubicina.

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio de fase I-II LUPER (35) con la combinación lurbinectedina + pembrolizumab en segunda línea en pacientes que no habían recibido previamente inmunoterapia. Las RG fueron del 46,4 % (53,9 % en sensibles y 35,7 % resistentes, con una mSLP de 5,3 meses (10 en sensibles, 3 meses en resistentes). Por tanto, la lurbinectedina es una buena opción de tratamiento en segunda línea, particularmente en pacientes sensibles: es mejor tolerado que otras opciones y muestra menos toxicidad hematológica, con un ahorro de costes, ya que se necesitan menos fármacos para reducir la mielotoxicidad producida por la quimioterapia, como G-CSF o trilaciclib (36). En pacientes que no hayan recibido inmunoterapia previamente en primera línea la combinación lurbinectedina + pembrolizumab puede ser una opción potencial por su alta eficacia. Desde el punto de vista regulatorio, la lurbinectedina está aprobada por la FDA, tiene concedida la designación de medicamento huérfano por la EMA, pero no está autorizada en España.

ANTICUERPOS ANTI-DLL3-CD3

Otra estrategia utilizada en pacientes pretratados ha sido el uso de anticuerpos biespecíficos (BIPE) dirigidos contra el receptor DLL3, presente en aproximadamente el 80 % de las células de CPM, y el receptor de CD3, presente en los linfocitos T, de tal manera que el receptor se une a las células del CPM y dirige a los linfocitos T a las células tumorales, destruyéndolas. El BIPE más estudiado es el tarlatamab, que en un primer estudio de fase I (37) mostró unas RG del 23 %, con una mSLP de 3,7 meses y una excelente mSG, de 13,2 meses. El estudio de fase II (38) acaba de publicarse. Ha obtenido unas RG del 40 %, con una mSLP de 4,9 meses y una excelente mSG, de 14,3 meses, usando la dosis de 10 mg de tarlatamab. El síndrome de secreción de citoquinas fue el efecto adverso más frecuente y apareció mayoritariamente en los ciclos 1 y 2 y mayoritariamente de grado 1-2. Otro BIPE contra DLL3-CD3 es el BI-764532, que en el estudio de fase I (39) mostró unas RG del 26 %. HPN328 (40) es un anticuerpo que se une a DLL3, CD3 y albúmina, aumentando su vida media. Los resultados del estudio de fase I han mostrado unas RG del 40 %.

ANTICUERPOS CONJUGADOS (ADC)

Los anticuerpos conjugados (anticuerpo unido por un enlazador a un quimioterápico) son anticuerpos que se dirigen contra un receptor tumoral y eliminan la quimioterapia en el interior de la célula tumoral.

En el CPM disponemos de los resultados de dos ADC. El ifinatamab deruxtecán (I-DXd; DS-7300) es un ADC an-

ti-B7-H3, un anticuerpo unido con un inhibidor de la topoisomerasa I, como el deruxtecán. En el estudio de fase I/II (41) se obtuvieron unas RG del 52,4 %, una mSLP de 5,9 meses y una mSG de 12 meses. Otro ADC es sacizutumab-govitecán, un ADC anti-TROP2. Los resultados del estudio de fase II han mostrado unas RG del 37 % y una duración de respuestas de 6,3 meses (42). Ambos fármacos han mostrado un perfil de toxicidad tolerable.

Biomarcadores y otras estrategias terapéuticas

Hasta el momento actual en CPM no se ha encontrado ningún biomarcador que pueda predecir claramente la respuesta al tratamiento y en el momento actual no disponemos de una terapia dirigida contra una diana molecular que modifique el curso de la enfermedad como existe en el carcinoma no microcítico de pulmón.

Con respecto a la inmunoterapia, los biomarcadores clásicos como PD-L1 y TMB no han mostrado ser predictivos de RG, SLP, ni OS.

Se ha realizado una clasificación basada en subtipos de CPM definidos por un regulador transcripcional dominante como ASCL1, NeuroD1, YAP1, POU2F3 (43). Se han definido 4 subgrupos: SCL-A, que correspondería al CMP clásico, que correspondería al 73 % de los casos dominado por ASCL1 y que sería más susceptible de beneficiarse de terapias anti DLL3, BCL2, LSD1 y MYC. El subgrupo SCLC-N, dominado por neuroD1, que correspondería al CMP variante podría beneficiarse de tratamientos dirigidos contra MYC. El subgrupo SCLC-P, dominado por POU2F3 podría beneficiarse de inhibidores de CDK4/CDK6 y de IGF1R, y el subtipo SCLC-Y, dominado por YAP1, que podría beneficiarse más de inhibidores CDK4/6 e inmunoterapia. Posteriormente se definió el subgrupo SCLC-I (inflamado) (44), caracterizado por alta expresión de genes HLA y genes de respuestas a interferón con baja expresión de ASCL1, NeuroD1 y POU2F3. Este subgrupo sería el que más se beneficiaría del tratamiento con inmunoterapia. En dos estudios retrospectivos de los estudios Impower-133 (45) y CASPIAN (46) se ha observado que el subtipo SCLC-I presentaba una supervivencia mayor que el resto de los subtipos. La clasificación por subtipos moleculares actualmente no se aplica para diseñar el tratamiento de los pacientes con CMP, pero es un importante avance para poder diseñar en el futuro ensayos clínicos prospectivos.

Se ha explorado una gran cantidad de nuevas estrategias para el tratamiento del CPM, como los inhibidores de ciclinas CD4/CD6, como trilaciclib combinado con platino-etopósido, y se ha observado un pequeño beneficio en SLP, pero sin impacto en SG (47). Sí se observó una disminución significativa de la mielosupresión de toda la serie he-

matológica (48). Este fármaco está autorizado por la FDA como fármaco mieloprotector en pacientes con enfermedad extendida que reciben quimioterapia.

Muchas otras estrategias, como el uso de inhibidores de PARP, CHECK-1, WEE-1, NOCT, inhibidores de la aurora-

quinasa y *hedgehog*, así como los modificadores epigenéticos (EZH2), no han mostrado beneficios significativos ni en primera ni en líneas sucesivas. Existe mucha investigación con estos y otros fármacos prometedores, como los inhibidores de la galectina-1 (49), pero estamos pendientes de los resultados de los estudios aleatorizados (Tabla VII).

Tabla VII. Ensayos en pacientes pretratados que no usan inmunoterapia

Fármaco Autor	Fase	Línea	n	RG %	DoR meses	mSLP meses	mSG meses
Lurbinectedina Trigo J, <i>et al.</i> Lancet Oncol 2020	II	2. ^a	105	35,2 S 45 R 22,2	5,3 6,5 4,7	3,5 S 4,6 R 2,6	9,3 11,9 5
Lurbinectedina doxorubicina Olmedo ME, <i>et al.</i> Invest New Drugs 2021	I	2. ^a	28	36 S 50 R 10	5,2 S 5,5 R 1,8	3,3 5,5 1,8	7,9 S 11,5 R 4,6
ATLANTIS Lurbinectedina-doxorubicina Topotecán o VAC Ponce Aix, <i>et al.</i> Lancet Resp Med 2023	III	2. ^a	307 306	32 29	5,7 3,8	4 4	8,6 7,6
LUPER Lurbinectedina-pembroluzimab Calles, <i>et al.</i> ESMO 2023	II	2. ^a	28	46,4 S 56,4 R 35,7	2,99	5,3 S 10 R 3	NR
Dellphi- 300 Tarlataamab Paz Ares L, <i>et al.</i> J Clin Oncol 2023	I	30 % ≥ 3. ^a	107	23	12,3	3,7	13,2
Dellphi- 301 Tarlataamab 10 mg 100 mg Paz Ares L, <i>et al.</i> N Eng J Med 2023	II	33 % ≥ 3. ^a 43 % ≥ 3. ^a	100 88	40 32	NA 58 ≥ 6 m 61 ≥ 6 m	4,9 3,9	14,3 NA (12,4-NA)
BI764532 Wermke M, <i>et al.</i> WCLC23	I	31 % ≥ 3. ^a	39	26	NR	NR	NR
HPN 328 Johnson M. ASCO 2022	I/IIA	Mediana 3. ^a	10	40	NR	NR	NR
I - Dxd DS7300 Ífinatamab-deruxtecán Johnson M, WCLC 23	I/II	Mediana 2. ^a	22	52,4	5,9	5,6	12,2
TROPIC Sacizutumab-govitecán Dowlati A, <i>et al.</i> ESMO 2022	II	2. ^a	30	37	6,3	NR	NR
Topotecán VAC Von Pawell J, <i>et al.</i> J Clin Oncol 1999	III	2. ^a	211 107 104	24,3 18,3	4,8 3,82	3,32 3,07	6,25 6,17
Amrubicina Topotecán Von Pawell J, <i>et al.</i> J Clin Oncol 2014	III	2. ^a	637 424 213	31,1 S 40,9 R 20,1 16,9 S 23,1 R 9,4		4,1 S 5,5 R 2,8 3,5 S 4,3 R 2,6	7,51 S 9,2 R 6,2 7,8 S 9,9 RN 5,7
Carboplatino-etopósido Topotecán Baize N, <i>et al.</i>	III	2. ^a / Sensibles	162 81 81	S 39 S 19	5,4 4,1	4,7 2,7	NR

CONCLUSIONES

En la enfermedad limitada el tratamiento estándar continúa siendo la combinación de platino-etopósido + radioterapia torácica concurrente y precoz seguido de irradiación profiláctica craneal en pacientes respondedores. Estamos pendientes de los resultados de los ensayos con inmunoterapia para conocer la mejor estrategia para integrarla con la quimioterapia y la radioterapia torácica con la menor toxicidad posible.

En la enfermedad extendida el tratamiento concurrente de la combinación de platino-etopósido + inmunoterapia seguido de mantenimiento con inmunoterapia constituyen el tratamiento estándar y el mayor avance en décadas (7 estudios de fase III lo demuestran) y los resultados son consistentes. A pesar de estos avances, los resultados son pobres y por eso se necesitan nuevas estrategias, como el estudio en el que se añade un inhibidor de la angiogénesis (anlotinib) al tratamiento con platino-etopósido + anti-PD1/PD-L1, en el que por primera vez se ha obtenido una mSG superior a 19 meses.

El tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia tras quimioterapia de inducción ha mostrado resultados negativos, así como los estudios de inmunoterapia en pacientes pretratados. En estos últimos, el tratamiento estándar sigue siendo el topotecán, pero han surgido nuevos fármacos, como la lurbinectedina, los anticuerpos biespecíficos contra DLL3 y CD3 y los anticuerpos conjugados anti-TROP2 y anti-B7-H3, que muestran resultados muy prometedores con un perfil de toxicidad tolerable.

El CPM es una enfermedad muy heterogénea y, por tanto, son necesarios biomarcadores que nos ayuden a seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

- Dómine Gómez M, Morán Bueno T, Artal Cortés A, Remon Masip J, Lianes Barragán P. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15:985-90. DOI: 10.1007/s12094-013-1086-1
- García Campelo R, Sullivan I, Arriola E, Insa A, Juan O, La Cruz P, et al. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). *Clin Trans Oncol* 2023;25:2679-91. DOI: 10.1007/s12094-023-03216-3
- Peters S, Pujol JL, Dafni U, Dómine M, Popat S, Reck M, et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol* 2022; 33:67-79. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.011
- Bauman JE, Karam SD, Nishio M, Ahn M, Kim D, Kim S, et al. Durvalumab (D) in combination with chemoradiotherapy (CRT) in solid tumours: Phase I CLOVER study. *ESMO* 2020. Abstract: 1056P. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1176
- Park S, Noh JM, Choi YL, Chi SA, Kim K, Jung HA, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2022;169:42-53. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.034
- De Castro Carpeño J, Cobo Dols M, Dómine Gómez M, Ruiz Gracia P, Crama L, Pérez Parente D, et al. Survival outcomes in stage IV small-cell lung cancer (IV-SCLV). Analysis from SEER data base. *ESMO IO* 2019. Abstract: 84P. DOI: 10.1093/annonc/mdz449.038
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064
- Liu SV, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five year survival in patients with ES-SCLC patients treated with atezolizumab in IM-Power 133: Imbrella A extension study results. *J Thor Oncol* 2023;18:S44-5. WCLC 2023. Abstract OA0104. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.025
- García Campelo R, Dómine Gómez M, de Castro J, Moreno Vega, Ponce Aix S, Arriola E, et al. Long-Term Benefit of atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC): exploratory analysis from the IMfirst study. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1062-79. *ESMO* 2023. Abstract 1985P. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1226
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* 2022;7:100408. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100408
- Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csöszsi T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:2369-79. DOI: 10.1200/JCO.2020.0793
- Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3740-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6601
- Owonikoko TK, Park K, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol* 2021;39:1349-59. DOI: 10.1200/JCO.2020.2212
- Arriola E, González-Cao M, Domine M, de Castro J, Cobo M, Bernabé R, et al. Addition of Immune Checkpoint Inhibitors to Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Extensive-Stage Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Ther* 2022;10:167-84. DOI: 10.1007/s40487-021-00182-0
- Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328:1223-32. DOI: 10.1001/jama.2022.16464
- Wang J, Zhou C, Yao W, Wang Q, Min X, Chen G, et al; CAPSTONE-1 Study Group. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:739-47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00224-8
- Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, Huang D, Li X, Zhang P, et al. OA01.06 First-Line Chemotherapy With or Without Tislelizumab for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: RATIONALE-312 Phase 3 Study. *J Thor Oncol* 2023;18:11(Suppl.S46). DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.027
- Cheng Y, Liu Y, Zhang W, Wu L, Zhou C, Wang D, et al. EXTENTORCH: A randomized, phase III trial of toripalimab versus placebo, in combination with chemotherapy as a first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1254-S335. *ESMO* 2023. Abstract LBA 93. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.096

20. Cheng Y, Yang R, Chen J, Zhang, Xie C, Hu Q, N, et al. Benmerstolbat (PD- L1 inhibitor) with anlotinib (VEGFR TKI) + chemo as 1st line for ES -SCLC. WCLC 2023. Abstract: OA0103.
21. Rudin CM, Liu SV, Lu S, Soo RA, Hong ME, Lee JS, et al. SKYSCRAPER-02: Primary results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CE) with or without tiragolumab (tira) in patients (pts) with untreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *J Clin Oncol* 2022;40(17):LBA8507. ASCO2022. Abstract LBA8507. DOI: 10.1200/JCO2022.40.17_suppl.LBA8507
22. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysos NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67. DOI: 10.1200/JCO1999.17.2.658
23. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1224-33. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30461-7
24. Von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien ME, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 2014;32:4012-9. DOI: 10.1200/JCO2013.54.5392
25. Ott PA, Elez E, Hired S, Kim DW, Morosky A, Saraf S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-9. DOI: 10.1200/JCO2017.72.5069
26. Chung HC, López-Martín JA, Kao SCH, Miller WH, Ros W, Gao B, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol* 2018;36:8506. ASCO 2018. Abstract: 8506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8506
27. Chung HC, Piha-Paul SA, López-Martín J, Schellens JH, Kao S, Miller WH, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol* 2020;15:618-27. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.109
28. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Uwer L, Hureauux J, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients with Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:903-13. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.01.008
29. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, Gettinger S, Peters S, Horn L, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol* 2021;32:631-41. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.071
30. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5
31. Bondarenko I, Juan-Vidal O, Pajkos G, Kryzhanivska A, Székely ZP, Vicente DA, et al. Preliminary efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/resistant ED-SCLC from arm A of the phase II BALTIC study. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii596-viii602. DOI: 10.1093/annonc/mdy298
32. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, P et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:645-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1
33. Olmedo ME, Forster M, Moreno V, López-Criado MP, Braña I, Flynn M, et al. Efficacy and safety of lurbinectedin and doxorubicin in relapsed small cell lung cancer. Results from an expansion cohort of a phase I study. *Invest New Drugs* 2021;39:1275-83. DOI: 10.1007/s10637-020-01025-x
34. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, Cousin S, Bonanno L, Smit EF, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2023;11:74-86. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00309-5
35. Calles Blanco A, Navarro Mendivil A, Doger de Spéville B, Álvarez Colomé E, de Miguel Luken MJ, Álvarez RM, et al. Lurbinectedin in combination with pembrolizumab in relapsed SCLC. The phase I/II LUPER Study. *ESMO 2023 Abstract* 1989MO. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1062-79. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1220
36. Dómine M, Gómez J, Iglesias J, Citoler B, Prades M, García B. Supportive treatments to control myelosuppression and related costs with lurbinectedin, CAV and iv topotecan with or without trilaciclib in relapsed SCLC: a review on the basis of clinical trials. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1062-79. *ESMO 2023. Abstract: P 6328*. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1254
37. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WW, Izumi H, Govindan R, Boyer M, et al. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *J Clin Oncol* 2023;41:2893-903. DOI: 10.1200/JCO22.02823
38. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2307980
39. Wemke M, Kuboki Y, Felip E, Alese OB, Morgensztern D, Sayehli C, et al. Phase I Dose escalation trial of the DLL3/CD3 IgG-like T cell engager BI 764532 in patients with DLL3+ tumors: Focus on SCLC & LCNEC. *J Thor Oncol* 2023;18:S 45-6. WCLC 2023. Abstract: OA105. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.026
40. Johnson M, Dy GC, Mamdani H, Dowlati A, Schoenfeld AJ, Pacheco JM, et al. Interim results of an ongoing phase 1/2a study of HPN328, a tri-specific, half-life extended, DLL3-targeting, T-cell engager, in patients with small cell lung cancer and other neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2022 40.16(Suppl.8566). ASCO 2022. Abstract 8566. DOI: 10.1200/JCO2022.40.16_suppl.8566
41. Johnson M, Awad M, Koyama T, Gutiérrez M, Falchhook GS, Piha-Paul SA, et al. Ifinatamab- deruxtecan (I-DXd; DS-7300): B7-H3-directed ADC, in patients with refractory SCLC: A subgroup analysis of a phase 1/2 study. *J Thor Oncol* 2023;18:S 54-45. WCLC 2023. Abstract OA505. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.042
42. Dowlati A, Cervantes A, Babu S, et al. Sacituzumab govitecan as second-line treatment for extensive stage small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1061-S1062.
43. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019;19:289-97. DOI: 10.1038/s41568-019-0133-9
44. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell* 2021;39:346-60. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.014
45. Liu SV, Mok TSK, Nabat BY, Mansfield AS, de Boer R, Losonczy G, et al. Clinical and molecular characterization of long-term survivors with extensive-stage small cell lung cancer treated with first-line atezolizumab plus carboplatin and Lung Cancer 2023;186:107418. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107418
46. Xie M, Chugh P, Broadhurst H, Lai Z, Whitston D, Paz-Ares L, et al. Durvalumab (D) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): Exploratory analysis of SCLC molecular subtypes in CASPIAN. *Cancer Res* 2022;82(Suppl.12):AACR 2022. Abstract: CT024. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-CT024
47. Weiss JM, Csoszi T, Maglakelidze M, Hoyer RJ, Beck JT, Dómine Gómez M, et al. Myelopreservation with the CDK4/6 inhibitor trilaciclib in patients with small-cell lung cancer receiving first-line chemotherapy: a phase Ib/randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2019;30:1613-21. DOI: 10.1093/annonc/mdz278
48. Dómine Gómez M, Csósi T, Jaal J, Kudaba I, Nikolov K, Radosavljevic D, et al. Exploratory composite endpoint demonstrates benefit of trilaciclib across multiple clinically meaningful components of myeloprotection in patients with small cell lung cancer. *Clinical Trial Int J Cancer* 2021;149:1463-72. DOI: 10.1002/ijc.33705
49. Corral JM, Puerto-Nevado LD, Cedeño M, Río-Vilariño A, Mahillo-Fernández I, Galeano C, et al. Galectin-1, a novel promising target for outcome prediction and treatment in SCLC. *Biomed Pharmacother* 2022;156:113987. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113987