

WCLC 2020 NEWS

A Special Edition of IASLC Lung Cancer News

#WCLC20

Estudio de cribado del cáncer de pulmón en Asia Oriental tuvo éxito al detectar la enfermedad en estadio temprano

Simposio Presidencial

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

TALENT, un estudio de cribado del cáncer de pulmón realizado en Taiwán al que se sometieron 12 011 personas, detectó la presencia de cáncer de pulmón en el 2,6 % de la población del estudio. Estos resultados, presentados en el Simposio Presidencial, son sorprendentes, no solo por el hecho de superar las tasas de detección de cáncer de pulmón 1,1 % y 0,9 % documentadas en el *National Lung Screening Trial* de los Estados Unidos¹ y en el ensayo *NELSON*², respectivamente, sino por el hecho de que se realizó en personas que nunca han fumado y están en alto riesgo en lugar de fumadores crónicos.

“El cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado es una amenaza que sigue creciendo a nivel mundial. El mecanismo patogénico y el método de cribado pueden ser diferentes” en el caso de personas que no fuman en comparación con aquellos que sí, afirmó el Dr. Pan-Chyr Yang, de la

National Taiwan University College of Medicine, quien presentó los hallazgos del estudio *TALENT* durante el Simposio Presidencial.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en Taiwán, y el 53 % de esas muertes son personas que nunca han fumado. Aunque la cifra de fumadoras sigue siendo bastante baja en Taiwán, y las campañas para dejar de fumar han reducido significativamente las cifras entre los hombres, la incidencia de adenocarcinoma de pulmón sigue aumentando, lo que denota otros factores causantes aparte de fumar.

El Dr. Yang explicó que el cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado, en Asia Oriental, describe una enfermedad distinta. “El perfil genómico, la carcinogénesis y el patrón de progresión son diferentes”



Dr. Pan-Chyr Yang

al compararlos con personas que fuman.

Debido a que el cribado por tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) en fumadores crónicos tuvo éxito en la detección temprana del cáncer de pulmón y la reducción de la mortalidad, el Dr. Yang y sus colegas diseñaron el estudio *TALENT* con el fin de desarrollar una estrategia de cribado con una eficacia similar en personas que nunca han fumado y están en alto riesgo de padecer esta enfermedad.

El estudio estuvo dirigido a personas entre los 55 y los 75 años que tenían una radiografía de tórax negativa y presentaban alguna de las siguientes características de alto riesgo: antecedentes familiares de cáncer de pulmón (que incluía familiares de primer, segundo y tercer grado de consanguinidad);

exposición ambiental al tabaco; antecedentes de enfermedad pulmonar crónica (como tuberculosis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica); cocinar sin ventilación; y un índice de relativo al tiempo que se invierte cocinando de 110 o más (definido como 2/7 por el número de días que se prepara algo frito a la semana por la cantidad de años que lleva cocinando). Personas más jóvenes podían participar en el estudio si tenían antecedentes familiares de cáncer de pulmón.

A nivel particular, el 73,8 % de la población del estudio fueron mujeres, la edad promedio de las personas fue de 61,2 años, y el 50,0 % tenía antecedentes familiares de cáncer de pulmón. Asimismo, el 93,3 % eran personas que nunca habían fumado, mientras que el 6,7 % restante había fumado menos de 10 cajetillas al año y lo había dejado hacía más de 15 años.

Consulte [Estudio de cribado del cáncer de pulmón](#) en la página 3

NOTA



Este ícono indica las sesiones que tuvieron una sección de preguntas y respuestas en tiempo real, lo cual les brindó la oportunidad a los asistentes de formular preguntas acerca de la sesión.

Las secciones de preguntas y respuestas se incluyen en las grabaciones disponibles por encargo en la plataforma virtual. El registro estará disponible hasta el 30 de abril del 2021 en wclc2020.iaslc.org.

Haga clic en estos gráficos que aparecen a lo largo de la publicación para ver videos de opinión de expertos en el campo o defensores de pacientes.



Sotorasib demostró tener una respuesta duradera contra el CPNM con mutaciones *KRAS G12C*

Simposio Presidencial

Redactado por Leah Lawrence

El primer inhibidor que actúa sobre la *KRAS G12C*, sotorasib, demostró respuestas tempranas, profundas y duraderas en el tratamiento de CPNM avanzado con mutaciones *KRAS G12C*, de acuerdo con los resultados del ensayo en fase II *CodeBreak 100*.

“La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) la nombró como una terapia innovadora, y me complace anunciarles que se han enviado los documentos normativos a la FDA y a la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA)” dijo el Dr. Bob T. Li del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, durante su presentación en el Simposio Presidencial. “Actualmente se encuentran realizando el proceso de reclutamiento de la cohorte confirmatoria del ensayo en fase III *CodeBreak 200* que compara al sotorasib con el docetaxel como tratamiento de segunda línea”.

KRAS es el oncogén que muta con mayor frecuencia en cánceres humanos y, a pesar de haber sido descubierto hace 40 años aproximadamente, no hay una terapia

dirigida contra *KRAS* aprobada. *KRAS G12C* es una mutación oncogénica prevalente responsable de cerca del 13 % de los adenocarcinomas de pulmón y se asocia con resultados deficientes en los pacientes, dijo el Dr. Li.

En el ensayo en fase I *CodeBreak 100*, sotorasib demostró un beneficio clínico duradero en una cohorte de 59 pacientes que ya se habían sometido a varios tratamientos contra el CPNM. La respuesta objetiva fue del 32,2 % con una mediana de duración de la respuesta de 10,9 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,3 meses.

El ensayo en fase II incluyó a 126 pacientes con CPNM metastásico o localmente avanzado con mutaciones *KRAS G12C*. Los pacientes se habían sometido a tres terapias estándares o menos; el 81 % de los pacientes incluidos habían visto una progresión de la enfermedad con quimioterapia basada en platino e inhibidores de PD-L1. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global que se evaluó mediante una revisión



Dr. Bob T. Li

central independiente ciega.

Se administró una dosis diaria de 960 mg de sotorasib hasta ver una progresión de la enfermedad.

De los 126 pacientes incluidos, dos no tenían una enfermedad medible con revisión radiológica central al momento basal, así que fueron excluidos de la evaluación de respuesta, dijo el Dr. Li. De los 124 pacientes, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 37,1 %, que incluyó tres pacientes con respuesta completa y 43 con respuesta parcial. La tasa de control de la enfermedad fue del 80,6 %.

Se observó una reducción del tumor (independientemente de su magnitud) en el 81 % de los pacientes. La mediana del porcentaje relativo a la mejor reducción del tumor entre los pacientes que respondieron al tratamiento fue del 60 %. Las respuestas fueron duraderas, afirmó el Dr. Li.

“El 72 % de los pacientes ha tenido una respuesta rápida y temprana, según lo

Consulte [Sotorasib muestra una respuesta temprana](#) en la página 4

Los coordinadores de la WCLC dan su opinión sobre la nueva programación completamente virtual y el año que tenemos por delante

Los coordinadores de la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón (World Conference on Lung Cancer, WCLC) 2020, que se llevó a cabo en Asia, inicialmente habían organizado una programación de carácter presencial que se llevaría a cabo en Singapur. El brote de la COVID-19 obligó a los doctores Yi-Long Wu, Ross Soo y Daniel Tan no solo a reprogramar el evento y realizarlo de forma virtual, sino a reajustar la programación. El Grupo de WCLC News se reunió con los coordinadores para discutir sobre la prestación del servicio de conferencias y voluntariados en medio de una pandemia global.

P. La pandemia global del coronavirus no solo provocó la reprogramación de las conferencias educativas, sino que tocó replantearlas por completo. ¿Cómo fue esa experiencia desde la perspectiva de los coordinadores de la WCLC?

Desde su punto de vista, ¿estos cambios cómo beneficiaron a los asistentes?

R. Dr. Wu: Como coordinadores de la WCLC, mis colegas, los doctores Daniel Tan y Ross Soo, y yo hemos estado planeando esta reunión desde principios del 2018. Trabajamos juntos para elegir un lugar para la reunión y preparar la programación científica preliminar, así como para nominar y contactar a posibles moderadores de los estudios y los ensayos que se iban a presentar. Todo cambió a principios del 2020, pero creíamos que la pandemia pasaría rápidamente, por lo que pospusimos la reunión con miras a mantener el formato presencial que acostumbrábamos. Sin embargo, nuestras esperanzas no se hicieron realidad. Es muy difícil cambiar una conferencia presencial a una reunión completamente virtual. Aplazamos la WCLC 2020 dos veces y, finalmente, decidimos empezar a ofrecer eventos virtuales en agosto del 2020. Fue así como creamos una parte pequeña y selecta de la programación, una especie de conferencia independiente: el Simposio Presidencial Virtual. Esta conferencia fue muy exitosa. Publicamos los resultados de tres ensayos clínicos que eran extremadamente relevantes a nivel científico e incluso cambiaban la praxis. El ensayo *CheckMate 743*, presentado



en esta conferencia, dio como resultado que en octubre la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobara el ensayo sobre la combinación de nivolumab con ipilimumab como tratamiento de primera línea para pacientes con mesotelioma pleural maligno no extirpable.

Existen grandes diferencias entre las reuniones virtuales y presenciales. Debido a que las sesiones y las secciones de preguntas y respuestas en vivo se llevan a cabo en la zona horaria del país anfitrión, es posible que los asistentes de otros países no las vean a la misma hora programada. Simplemente no podíamos “estar” en todas partes al mismo tiempo. Otro desafío asociado con una reunión virtual es que se reduce la interacción de los asistentes, que es tan importante para las reuniones académicas y científicas. Sin embargo, los asistentes pudieron unirse a las sesiones en el espacio virtual con solo hacer clic en un botón y las grabaciones estuvieron disponibles 24 horas después de la presentación original, lo que les permitió a los asistentes ser flexibles y eficientes con su tiempo. Además,

la plataforma virtual contaba con un foro, en el que los asistentes podían charlar, formular preguntas y recibir respuestas en vivo durante las sesiones, y tenían la oportunidad para debatir en Twitter utilizando @IASLC y #wclc2020 para conectarse con los participantes.

Dr. Soo: Al igual que ocurrió con la cancelación o los reajustes de otras actividades debido a la COVID-19 en el 2020, al principio nos sentíamos frustrados e incrédulos al saber que tendríamos que reprogramar y replantear el evento. Sin embargo, este sentimiento no duró mucho, ya que la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) manejó con pericia los cambios logísticos para reducir la programación. Además, la celebración del Simposio Presidencial Virtual a mediados de agosto permitió que se presentaran de manera oportuna estudios innovadores que cambiaron la praxis.

La ventaja de reducir la programación es que se mantiene un enfoque estricto en áreas centrales y temas importantes para los participantes. Asimismo, debido

a las restricciones para viajar, ¡no hay *jet lag*! La plataforma virtual permite un acceso fácil y conveniente a las presentaciones, todo desde la comodidad de su propia computadora portátil o teléfono móvil. No hay problemas para encontrar las salas de las sesiones antes de que se cierren las puertas o incluso para asistir a la sesión el día de su presentación.

Dr. Tan: A decir verdad, la pandemia ha resaltado la importancia de adaptarse a los datos emergentes. Ha sido una prueba para encontrar un punto medio que sea acorde con las circunstancias en diferentes niveles. Comprender claramente la importancia relativa y la meta/el impacto de cada actividad ha sido crucial para cada decisión que tomamos como coordinadores de la reunión y, en general, para las decisiones que toma el equipo directivo de la IASLC. Este enfoque reflexivo ayudará a priorizar e identificar dónde, como voluntarios con agendas apretadas, debemos dirigir nuestros esfuerzos.

P. Al ser los coordinadores de la conferencia, ¿cuáles fueron sus metas para la reunión en términos de destacar áreas de investigación o avances específicos?

R. Dr. Wu: En la última década, las dos áreas de la investigación del CPNM que mostraron avances importantes fueron las terapias dirigidas y la inmunoterapia. La programación de la WCLC 2020 se centró en estos dos temas, en todos los estadios de la enfermedad. La programación contó con una serie de presentaciones de resúmenes, carteles destacados y carteles sobre estos temas, así como varias sesiones educativas relacionadas. Como coordinador de la conferencia les recomiendo que le presten especial atención a la sesión educativa: “Fármacos inmunoconjugados, novedosos agentes terapéuticos y citotóxicos”, que brindó una descripción general de los avances recientes en este campo y el futuro de las terapias contra el CPNM.

Dr. Tan: Queríamos asegurarnos de que los resúmenes fueran relevantes para una audiencia global, pero que también abordaran algunos de los desafíos en Asia con respecto a las disparidades en el acceso a

la atención de salud. Agradezco al cuerpo docente por su participación activa en la reunión, a pesar de no poder estar físicamente en el podio en Singapur.

P. A medida que avanza el 2021, ¿cuáles son sus esperanzas en lo que respecta a la comunidad de oncología torácica?

R. Dr. Wu: Creo que la COVID-19 será parte de nuestro trabajo y nuestras vidas durante el 2021. La comunidad de oncología torácica debe aprender a satisfacer las demandas de este virus de forma flexible y eficiente. Debemos elaborar guías dirigidas a pacientes y médicos sobre las adaptaciones del tratamiento y las posibles consecuencias. Además, debemos aprender a comunicarnos

académica y científicamente entre nosotros para abordar estas nuevas integraciones y alteraciones usando herramientas virtuales.

Dr. Soo: Me gustaría agradecer sinceramente al personal y los contratistas de la IASLC, a todos los moderadores y miembros de los comités, y a los coordinadores por superar los desafíos de un 2020 diferente

y lleno de altibajos, por sus contribuciones a la WCLC 2020 y, finalmente, a todo el cuerpo docente por aceptar la invitación y participar como ponentes. Deseo que todos los miembros de la comunidad de oncología torácica y sus seres queridos puedan regresar a la normalidad (o algo similar). Independientemente del campo del cáncer torácico en el que nos encontremos, el enfoque siempre es mejorar la atención al paciente y estoy seguro de que las expectativas serán mayores el próximo año. Espero ponerme al día y reunirme con mis queridos amigos y colegas para disfrutar de una buena comida y salir a beber en un futuro próximo, pero, mientras tanto, ¡nos vemos en línea!

Dr. Tan: Por favor, cuidense y mantengan una actitud positiva. Cuando finalmente salgamos de la pandemia, me encantaría reunirme con ustedes para abordar el cáncer de pulmón con el mismo sentido de urgencia que lo hicimos con la COVID y sus desafíos relacionados. ■



Dr. Yi-Long Wu



Dr. Ross Soo



Daniel Tan

¡Gracias a los cerca de 7000 miembros y a las casi 6500 personas que se registraron para asistir a la WCLC 2020!

El registro estará abierto hasta finales de abril, en wclc2020.iaslc.org.

Los miembros reciben un descuento al registrarse para asistir a la WCLC, así como otros beneficios. Visite IASLC.org y haga clic en la pestaña Membership (Membresía) para afiliarse o renovar su membresía.

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...

INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LAS DISPARIDADES

El Dr. Brendon Stiles analiza la relación entre el nivel socioeconómico y la cirugía de cáncer de pulmón

Opinión de Dave Mesko, el director general, sobre la IASLC en el 2021

Esta WCLC es un hito para la sociedad. Desde sus inicios en 1978, la WCLC ha pasado de ser una pequeña reunión de 100 profesionales de atención de la salud hasta una conferencia presencial que contó con más de 7000 asistentes multidisciplinarios de todo el mundo en el 2019. Aunque me hubiera gustado verlos a cada uno de ustedes cara a cara, estamos seguros de que el entorno virtual de este año amplió aún más el legado y la relevancia de la reunión en el campo del cáncer de pulmón y la oncología torácica.

Dos semanas después de la WCLC, del 17 al 20 de febrero del 2021, la IASLC organizó la Reunión sobre Terapias Dirigidas de Cáncer de Pulmón (*Targeted Therapies of Lung Cancer*, TTLC) 2021 como un evento virtual mundial. Las presentaciones proporcionaron datos preclínicos y tempranos sobre agentes novedosos y dianas relevantes. Debido a la capacidad limitada en la plataforma de Norteamérica, el 3 y 4 de marzo del 2021 se llevó a cabo una conferencia adicional sobre TTLC para nuestros colegas en Europa y Asia. Todas las sesiones incluyeron una extensa sección de preguntas y respuestas en vivo con ponentes y panelistas de renombre mundial. El registro seguirá disponible 90 días después del evento, al igual que las grabaciones por encargo. Visite <https://ttlc2021.iaslc.org>.

Además de nuestras reuniones de renombre mundial, la IASLC cambió el nombre de

nuestro podcast oficial "Hablemos sobre el cáncer de pulmón", dándoles la bienvenida a los nuevos anfitriones, los doctores Stephen Liu y Narjust Duma. El Dr. Liu es catedrático asociado de medicina, director de oncología torácica y director del programa terapéutico del desarrollo en el *Lombardi Comprehensive Cancer Center* de la *Georgetown University*, en Washington D. C. Es miembro del Comité de Comunicaciones de la IASLC. La Dra. Duma también es miembro del Comité de Comunicaciones y del Grupo Editorial de Noticias sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC; asimismo, es oncóloga médica en la Facultad de Medicina y Salud Pública de la *University of Wisconsin*, en Wisconsin, y es la investigadora principal del *SHAWL*, el estudio más grande en este campo que investiga particularmente la disfunción sexual en mujeres con cáncer de pulmón. Tanto el Dr. Liu como la Dra. Duma se dedican a promover el campo de la oncología torácica a través de debates sinceros y oportunos y colaboraciones en las redes sociales. Puede sintonizarlos el primer y tercer lunes del mes para escucharlos conversar con investigadores invitados, profesionales de atención de la salud, pacientes y defensores de todo el mundo que están marcando la diferencia en el tratamiento de los cánceres torácicos.

De todas las oportunidades que se presentarán en el 2021, me gustaría

recordarles que este será el último año en el que podrán enviar sus casos al Proyecto de Estadificación del Cáncer de Pulmón de la IASLC. Durante las últimas dos décadas, el Proyecto de Estadificación ha generado un flujo constante de recomendaciones basadas en pruebas en lo que respecta al sistema TNM

de estadificación de cánceres torácicos. Considere enviar datos sobre pacientes con cáncer de pulmón, mesotelioma, neoplasias malignas del timo y cánceres de esófago. La fecha límite para enviar los casos es el 31 de diciembre del 2021. Sus aportes ayudarán a cambiar el panorama del tratamiento del cáncer de pulmón en futuros pacientes.

La financiación adecuada de la investigación es clave para impulsar los avances en los tratamientos del cáncer de pulmón. Sus donaciones a la *International Lung Cancer Foundation* se convertirán en valiosas contribuciones investigativas en materia de oncología torácica en el 2021, ya que nos permite financiar los premios *ILCF Fellowship Award* y *Young Investigator Award*. Ahora también puede donar en honor o en memoria de un ser querido cuya vida se vio

afectada por el cáncer de pulmón.

Por último, espero que sigamos trabajando de forma colectiva para vencer los cánceres torácicos en todo el mundo. Su compromiso y apoyo son vitales para nuestra misión. Al renovar su membresía, puede permanecer conectado con la asociación de cáncer de pulmón más grande del mundo y con sus miembros mientras conserva el acceso a muchos de nuestros beneficios para miembros, entre ellos, la suscripción a nuestra publicación principal, la *Journal of Thoracic Oncology*, y descuentos en muchas de nuestras ofertas educativas. Si tiene preguntas sobre su membresía con la IASLC o necesita ayuda para solicitar la membresía o pagar sus cuotas, puede comunicarse con el Equipo de Experiencia para Miembros de la IASLC enviándoles un correo electrónico a membership@iaslc.org. Renueve su membresía hoy. ■



Dave Mesko, director general

Estudio de cribado del cáncer de pulmón

de la página 1

Todas las personas se sometieron a una TCBD seguida del protocolo modificado de los parámetros establecidos por la *American College of Radiology* desde febrero del 2015 a julio del 2019. Los nódulos sólidos o subsólidos de un diámetro superior a 6 mm, o los nódulos en vidrio esmerilado puro de un diámetro superior a 5 mm se consideraron positivos.

De las 12 011 tomografías realizadas, 2094 (17,4 %) se consideraron positivas. Un total de 392 personas (3,3 %) se sometieron a una biopsia o cirugía pulmonar, lo que dio como resultado el diagnóstico de cáncer de pulmón en 311 de ellas (2,6 %). De estas 311 personas, 254 tenían una enfermedad invasiva, lo que provocó una prevalencia del 2,1 % de cáncer de pulmón invasivo en la población general.

Es importante destacar que el 96,5 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón estaban en el estadio 0 o I de la enfermedad, lo cual les dio la oportunidad de someterse a una resección curativa. Asimismo, todos los cánceres de pulmón identificados, salvo uno, fueron adenocarcinomas.

En la búsqueda por determinar qué factores suponían el riesgo más alto de padecer cáncer de pulmón en la población que nunca ha fumado, los antecedentes familiares ocupan el primer puesto de la lista. La prevalencia de cáncer de pulmón fue del 3,2 % en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad en comparación con el 2,0 % en aquellos sin dichos antecedentes; una diferencia

significativa entre los grupos ($P < 0,001$). La misma tendencia surgió en casos de cáncer de pulmón invasivo, con una prevalencia del 2,6 % en personas con antecedentes familiares en comparación con una prevalencia del 1,6 % en aquellos sin dichos antecedentes.

Aunque los antecedentes familiares de cáncer de pulmón estuvieron asociados con una probabilidad más alta de detectar dicho cáncer en las personas evaluadas, no todos los antecedentes familiares son iguales. El nivel de consanguinidad jugó un papel clave. La prevalencia del cáncer de pulmón se redujo en casos donde los miembros de la familia afectados eran más lejanos, como puede verse en las cifras 3,3 %, 1,6 % y 1,7 % entre los familiares de primer, segundo y tercer grado, respectivamente. Además, entre más familiares de primer grado tengan cáncer de pulmón, mayor será la probabilidad de detectar dicho cáncer en las personas evaluadas (Figura).

Aparte de los antecedentes familiares, ninguno de los otros factores de alto riesgo que se utilizaron como criterios de admisión (exposición ambiental al tabaco, antecedentes de una enfermedad pulmonar crónica, cocinar sin ventilación e índice de relativo al tiempo que se invierte cocinando de 110 o más) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de detectar cáncer de pulmón.

Con base en los hallazgos del estudio *TALENT*, el Dr. Yang concluyó que "el cribado del cáncer de pulmón por TCBD en personas que nunca han fumado con alto riesgo puede ser viable", aunque se necesitan datos a largo plazo para determinar si el cribado de estas personas reduce la mortalidad por cáncer de pulmón.

Comparación entre TALENT y otros estudios de cribado de cáncer de pulmón por TCBD

| | TALENT | | | NLST ¹ | NELSON ² | UKLS-pilot ³ | I-ELCAP ⁴ |
|----------------------------|--|--------|--------|-------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| | Con AF | Sin AF | TODOS | Grupo de TCBD | Grupo de TCBD | Grupo de TCBD | TODOS |
| Población | Personas que nunca han fumado o que fumaban ⁵ | | | Fumador | Fumador | Fumador ⁶ | Ambos ⁷ |
| Cantidad de pacientes | 6 009 | 6 002 | 12 011 | 26 309 | 7 557 | 1 994 | 31 567 |
| Tasa de TCBD positivas | 17,7 % | 17,1 % | 17,4 % | 27,3 % | 20,8 % ⁸ | 13,3 % | 26,9 % |
| Tasa de detección de CP TO | 3,2 % | 2,0 % | 2,6 % | 1,1 % | 0,9 % | 1,7 % | 1,1 % |
| Sensibilidad | 91,7 % | 92,5 % | 92,0 % | 93,8 % | 94,6 % | 97,6 % | 98,8 % |
| Especificidad | 84,7 % | 84,4 % | 84,6 % | 73,4 % | 98,3 % | 74,6 % | 87,9 % |
| VPP | 16,6 % | 10,8 % | 13,8 % | 3,8 % | 35,7 % | 7,6 % | 9,7 % |
| VPN | 99,7 % | 99,8 % | 99,7 % | 99,9 % | 99,9 % | 99,9 % | 100,0 % |
| Estadio 0 a 1 (%) | 96,4 % | 96,7 % | 96,5 % | 54,8 % | 63,9 % | 66,7 % | 85 % ⁹ |

¹NEJM 2013, ²NEJM 2020, ³Thorax 2016, ⁴NEJM 2006, ⁵6,7 % son personas que fumaban, ⁶99,9 % son fumadores, ⁸82,8 % son fumadores, ⁹por la primera tomografía, ¹⁰Incluidas las tomografías al momento basal y las anuales
Taiwan LDCT Lung Cancer TALENT Study Group, 2020

El Dr. Ugo Pastorino del *Istituto Nazionale Tumori* en Milán, Italia, estuvo de acuerdo en gran parte con esta conclusión. "La moraleja del estudio *TALENT* es que proporciona nuevos datos, bastante originales, sobre el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Por lo tanto, la elegibilidad del cribado del cáncer de pulmón se podría reajustar al contexto de toda Asia, o al menos de Asia Oriental", afirmó.

El Dr. Pastorino añadió que le gustaría ver más investigaciones dedicadas a la comprensión biológica del cáncer de pulmón en no fumadores. En este sentido, mencionó la investigación reciente del Dr. Yang y sus colegas sobre la proteogenómica del cáncer de pulmón en personas que no fuman en Asia Oriental.³

"En este estudio se publicaron procesos mutacionales exógenos y diferentes susceptibilidades genéticas que pueden contribuir a la epidemiología que hemos

observado en las taiwanesas. Especialmente, el perfil mutacional de APOBEC puede ser una de las causas del riesgo familiar observado en la población taiwanesa", comentó. ■

Referencias

- National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(21): 1980-1991.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 503-513.
- Chen YJ, Roumeliotis TI, Chang YH, et al. Proteogenomics of non-smoking lung cancer in East Asia delineates molecular signatures of pathogenesis and progression. *Cell.* 2020; 182(1): 226-244.e17.

Sotorasib muestra una respuesta temprana

de la página 1

observado en la primera TC que se les tomó a las 6 semanas”, añadió.

La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 1,4 meses con una mediana de duración de la respuesta de 10 meses. De acuerdo con los datos obtenidos hasta la fecha de corte, el 43 % de los pacientes que respondieron al tratamiento siguió en este sin progresión.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,8 meses, lo cual es consecuente con los resultados previos obtenidos en la fase I, dijo el Dr. Li.

De acuerdo con el Dr. Li, sotorasib fue bien tolerado, no hubo muertes relacionadas con el tratamiento, y los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3 o 4, la suspensión del tratamiento y la modificación de la dosis tuvieron una incidencia baja.

Por lo general, los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves a moderados; en su mayoría de grado 1 o 2. Hubo un caso de toxicidad grado 4 en un paciente que presentó disnea y neumonía.

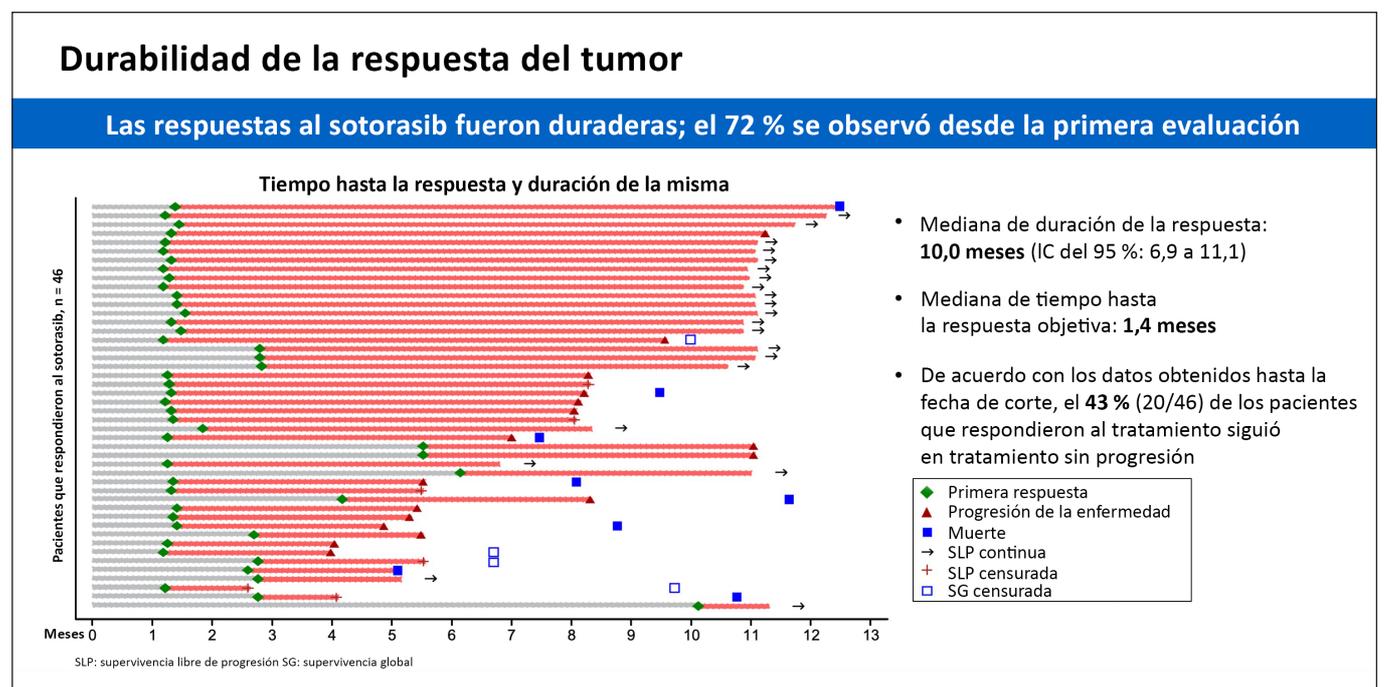
Los eventos adversos relacionados con el tratamiento dieron lugar a la modificación de la dosis en aproximadamente una quinta parte (22,2 %) de los pacientes y a la suspensión del tratamiento en el 7,1 % de los pacientes.

Los investigadores también realizaron análisis exploratorios de biomarcadores usando biopsias del tumor previas al tratamiento. Se observaron respuestas al sotorasib en todos los subgrupos. La tasa de respuesta global en la puntuación de proporción tumoral (*tumor proportion score*, TPS) de PD-L1 inferior al 1 % fue del 48 %; la tasa de respuesta general en la TPS de PD-L1 del 1 % al 49 % fue del 39 %; y la tasa de respuesta general en la TPS superior al 50 % fue del 22 %.

Los investigadores también analizaron los patrones de mutación concomitante asociados con resultados deficientes.

“Observamos respuestas al sotorasib en mutaciones de *STK11*, [así como de] *KEAP1* y tipos de genes que se encontraban en su forma natural”, mencionó el Dr. Li.

También se analizaron otros marcadores como las mutaciones de *TP53* y se observaron



respuestas en los tipos de genes que se encontraban en su forma natural y aquellos que habían mutado.

Abriendo nuevos caminos

Al comentar sobre el estudio, el Dr. Pasi A. Jänne del *Dana Farber Cancer Institute* felicitó a los investigadores y afirmó que finalmente contamos con inhibidores de *KRAS G12C*.

Para poner en perspectiva la importancia de estos hallazgos, el Dr. Jänne señaló que la mitad de los pacientes con mutaciones de *KRAS* tienen mutaciones *KRAS G12C*, y que este subconjunto representa una mayor cantidad de pacientes que aquellos con mutaciones combinadas de *ALK*, *ROS1*, *RET* y de *TRK 1/2/3*.



“Por lo tanto, [la identificación de] terapias para pacientes con mutaciones *KRAS G12C* representa un avance potencial y significativo en pacientes con adenocarcinoma de pulmón”, dijo el Dr. Jänne.

Además de sotorasib, existen otros agentes que atacan la *KRAS G12C* en fase del desarrollo clínico y preclínico, incluido adagrasib. Durante el estudio en fase I/II, adagrasib mostró una tasa de respuesta del 45 % en una población de 51 pacientes, aunque se desconoce la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión.

“La buena noticia es que los inhibidores de *KRAS G12C* son altamente selectivos para *KRAS* mutante y, como tal, los toleran muy bien”, dijo el Dr. Jänne. “Si analizan los ensayos clínicos, la mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento son toxicidades de grado 1 o 2”.

Es importante destacar que, hasta la fecha, los eventos adversos relacionados con el tratamiento que dieron lugar a su suspensión son inferiores al 10 % en todos los ensayos.

“Teniendo en cuenta todo esto, el perfil de toxicidad es similar al de otras terapias dirigidas eficaces”, añadió.

Sin embargo, quedan algunas preguntas sobre estos tratamientos. Primero, ¿por qué la actividad clínica de los inhibidores de *KRAS G12C* no es mayor?

Una de las posibilidades es que la actividad sea menor en pacientes que previamente se han sometido a tratamiento. Otra posibilidad

es que los cánceres con mutación *KRAS G12C* sean genómicamente más heterogéneos.

“Estos cánceres ocurren con más frecuencia en fumadores actuales o exfumadores y es probable que sean genómicamente más complejos que los cánceres con *EGFR* mutante o *ALK* reordenado”, dijo el Dr. Jänne.

También es necesario investigar más para identificar si hay ciertos subconjuntos de pacientes que se benefician de los inhibidores de *KRAS G12C*, agregó el Dr. Jänne.

“El primer indicio de esto surgió de ensayos de adagrasib que indican que aquellos pacientes con mutación concomitante de *STK11* pueden tener una tasa de respuesta más alta”, dijo el Dr. Jänne. “Vemos una tendencia similar en lo que respecta a los datos de sotorasib presentados por el Dr. Li, con una tasa de respuesta del 50 % en esta población”.

Por último, el Dr. Jänne señaló que hay muchos estudios preclínicos y clínicos en curso que investigan varios agentes y combinaciones para atacar la *KRAS G12C*.

“Anhelamos conocer los resultados de estos estudios en pacientes que han visto una progresión de la enfermedad con terapias de agente único o pacientes que no han respondido a dichas terapias”, añadió. ■

El presidente de la IASLC, el Dr. Tetsuya Mitsudomi, analiza los logros, los ajustes y lo que nos depara este año

El Dr. Tetsuya Mitsudomi se unió a la Junta Directiva de la IASLC en el 2011 y se ha desempeñado como presidente de la junta desde el 2019. En el 2013, la IASLC le otorgó al Dr. Mitsudomi el premio *Mary J. Matthews Pathology/Translational Research Award* por su trayectoria en el campo de la patología y la investigación traslacional de neoplasias malignas torácicas. El Dr. Mitsudomi, catedrático del Departamento de Cirugía Torácica de la Facultad de Medicina de la *Kindai University*, en Osaka, Japón, habló sobre cómo era guiar a la sociedad hacia la consecución de logros y la resolución de desafíos tanto diarios como históricos.



P. Al comienzo de su mandato, señaló que deseaba aumentar la transparencia en la toma de decisiones de la IASLC, hacer que el contenido educativo de la IASLC fuera más accesible a pesar de las barreras culturales/ con el idioma, y adoptar un enfoque realmente multidisciplinario. ¿Cómo le ha ido con esas metas hasta ahora?

R. Dr. Mitsudomi: En el 2019, cuando el catedrático Giorgio Scagliotti me entregó esa responsabilidad, fijé las tres metas mencionadas en la pregunta. Poco tiempo después, la COVID-19 se propagó y el



Dr. Tetsuya Mitsudomi

mundo se convirtió en un lugar completamente diferente.

A pesar de los cambios y la incertidumbre que ha provocado la pandemia, siento que hemos avanzado en todos los ámbitos.

Mayor transparencia

El expresidente, el Dr. Giorgio Scagliotti, y el actual director general, Dave Mesko, ya habían hecho esfuerzos por hacer más transparente el proceso de toma de decisiones. Actualmente, tenemos una reunión mensual con el Comité Ejecutivo que incluye al Dr. Scagliotti, quien ahora es el director científico (*Chief*

Scientific Officer, CSO) interino; a la presidenta electa, la Dra. Heather Wakelee; al presidente del Comité de Finanzas, el Dr. Suresh Ramalingam; y a la secretaria de la Junta Directiva, la Dra. Enriqueta Felip; así como al Sr. Mesko y a mí. Toda la Junta se reúne cada tres meses, y yo me reúno por separado con el Sr. Mesko cada dos semanas. Estas interacciones permiten que se tomen muchas decisiones importantes, que luego se les comunican a los miembros de la IASLC a través del Boletín Informativo del presidente o del director general, dependiendo del mes. También hemos desarrollado un procedimiento operativo estándar (POE) para la publicación de artículos que surgen del trabajo o los proyectos de los comités de la IASLC. Seguiremos desarrollando POE en

Consulte [Presidente de la IASLC](#) en la página 5

Presidente de la IASLC

de la página 4

varios procesos para garantizar la coherencia y transparencia en los procedimientos.

Barreras reducidas

El inglés es el idioma estándar en una asociación médica internacional como la nuestra; por lo tanto, los miembros cuya lengua materna no es el inglés, incluyéndome, estaremos en desventaja de muchas maneras. No obstante, la sociedad se esfuerza por cerrar las brechas de aprendizaje en todo el mundo mediante el apoyo activo de programas educativos en varios países en los que no hay muchos miembros de la IASLC. Participé en la Conferencia Latinoamericana sobre el Cáncer de Pulmón (*Latin America Lung Cancer Conference, LALCA*) que se llevó a cabo en México en octubre del 2019, y en la *C.A.I.R.O. Journal Club Conference* respaldada por la IASLC en Egipto en febrero del 2020. Debido a las limitaciones en términos de viajes y eventos presenciales derivados de la COVID-19, la IASLC se ha enfocado en ampliar sus conferencias virtuales para seguir compartiendo importantes avances científicos y educativos relacionados con cánceres torácicos. Además de las reuniones virtuales y seminarios web de la IASLC, otros canales educativos incluyen reuniones o sesiones patrocinadas conjuntamente y el respaldo a reuniones de las sociedades locales en todo el mundo. (*Para obtener una lista de las actividades de la IASLC, visite IASLC.org y haga clic en la pestaña Meetings & Webinars [Reuniones y seminarios web]. Seleccione Virtual Library [Biblioteca Virtual] para acceder a las grabaciones de la LALCA.*)

Debemos darnos cuenta de que existe una disparidad significativa en el mundo en términos de diagnóstico y tratamiento y, por consiguiente, en los resultados del tratamiento del cáncer de pulmón. Para la IASLC es sumamente importante que, como sociedad internacional, podamos reducir estas diferencias tanto como sea posible. Como parte de estos esfuerzos, la cobertura del Simposio Presidencial Virtual de la IASLC, que se realizó virtualmente en agosto del 2020, se tradujo al mandarín y se difundió entre los miembros de la IASLC en China. Además, las grabaciones de las sesiones de la Conferencia Norteamericana sobre Cáncer de Pulmón (*North American Conference on Lung Cancer, NACLC*), organizada virtualmente por la IASLC en octubre del 2020, están disponibles con subtítulos en español. El boletín informativo que se publique después de esta reunión se traducirá a varios idiomas, incluidos español, mandarín y japonés.

Aparte de las traducciones, la Reunión sobre Terapias Dirigidas de Cáncer de Pulmón de la IASLC, que se lleva a cabo anualmente en Santa Mónica, California, EE. UU., en febrero, ha contado con una gran asistencia de miembros que residen en Norteamérica. La conferencia de este año será completamente virtual, lo que facilitará la asistencia de personas de diversas regiones. Para aquellos que no pueden participar en tiempo real debido a la diferencia horaria, planeamos tener resúmenes en vivo separados por temas y campos claves, así como secciones interactivas de preguntas y respuestas para miembros europeos y asiáticos que se realizarán teniendo en cuenta sus respectivas zonas horarias.

Estos esfuerzos demuestran que la Junta es consciente de que hay muchos miembros de

la IASLC que no hablan inglés, y seguiremos esforzándonos por satisfacer las necesidades de los miembros de todo el mundo.

Presencia mejorada en múltiples especialidades

Gran parte del progreso reciente en oncología torácica se ha realizado en el campo de la farmacoterapia, como la terapia molecular dirigida y la inmunoterapia, junto con avances en la comprensión de los mecanismos moleculares del cáncer. Por consiguiente, gran parte de la programación de las conferencias también se enfoca en la farmacoterapia. En el campo de la cirugía, que es mi especialidad, los avances recientes se dirigen principalmente hacia la cirugía mínimamente invasiva; parece difícil realizar una investigación que pueda transformar el cáncer de pulmón incurable en una enfermedad curable. Sin embargo, creo que es importante fomentar la investigación en todas las áreas, no solo en la farmacoterapia. Actualmente, existe un comité de la IASLC dedicado a la radioterapia avanzada, pero no existe un comité investigativo para el campo de la cirugía. Por lo tanto, espero establecer un comité de cirujanos en el tiempo que me queda como presidente de la IASLC, pero esto puede retrasarse un poco debido a la pandemia. Mientras tanto, es alentador que se esté ampliando el enfoque de la farmacoterapia para incluir tratamientos preoperatorios y posoperatorios. Además, la detección de enfermedad residual mínima en el tratamiento quirúrgico utilizando ADN tumoral circulante para monitorear la enfermedad posoperatoria llamó la atención de los asistentes a la reunión Tema Central: Biopsia Líquida en el Campo del Cáncer de Pulmón (disponible en la Biblioteca Virtual). Espero que muchos cirujanos jóvenes sean muy activos en el desarrollo de un nuevo tratamiento perioperatorio del cáncer de pulmón, en colaboración con oncólogos médicos.

P. Usted es el primer presidente de la IASLC que se enfrenta a una pandemia global. ¿Cómo ha reformado la COVID su mandato, sus metas y sus decisiones a nivel social?

R. Dr. Mitsudomi: Después de asumir el cargo de presidente, en septiembre del 2019, tuve mi primera reunión con la Junta Directiva en diciembre, en Denver. En febrero del 2020, asistí a la Reunión sobre Terapias Dirigidas de Cáncer de Pulmón, en California. Sin embargo, justo después de eso, la COVID-19 llegó a todo el mundo y no se ha ido. Los eventos importantes de la IASLC, como la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón, el Congreso Europeo sobre Cáncer de Pulmón, la NACLC y otras reuniones científicas programadas para el 2021, se llevarán a cabo de forma virtual. Esta decisión se tomó después de que el equipo directivo de la IASLC hiciera un análisis detallado del panorama del sector. En retrospectiva, estoy encantado de que pudiéramos tomar esta decisión tan rápido. A fin de demostrar que la IASLC es una organización útil para sus miembros, nos hemos esforzado por incluir múltiples formas de interacción en las conferencias, tanto como sea posible.

P. La transición a conferencias virtuales se ha adoptado en todo el espectro de las sociedades médicas por razones obvias. ¿Qué cree que ha sido lo mejor de este cambio? ¿Qué aspectos se deben mejorar? ¿Echa de menos algún aspecto de las reuniones presenciales?

R. Dr. Mitsudomi: A partir de abril del 2020, todas las reuniones de la IASLC se han realizado de forma virtual y seguirán así hasta finales del 2021. En el segundo semestre del 2021, el personal y el equipo directivo evaluarán las conferencias para ver si es seguro y factible realizar algunos eventos presenciales. Se ha hablado mucho sobre los desafíos del entorno de conferencias completamente virtual, pero también reconozco que trae beneficios. Cuando asistía a conferencias en Europa o Estados Unidos, debía incluir dos días más por temas de desplazamiento, pero esto ya no es necesario en los eventos virtuales. Además, los asistentes de las conferencias ahorrarán bastante en lo que respecta a gastos de viaje y alojamiento, por lo que se puede ampliar la capacidad de participación. La diferencia horaria sigue siendo un problema, especialmente entre la medianoche y las 6:00 a. m., pero es posible trabajar en un horario regular durante el día y participar en la noche sin que deban pedir un permiso en el trabajo. Adicionalmente, los asistentes pueden ver varias conferencias que se presentan simultáneamente utilizando la función de grabaciones por encargo con la que cuentan las conferencias virtuales, las cuales estarán disponibles por un período limitado después de la presentación inicial. Sin embargo, reconozco que hacen falta aspectos del entorno presencial, como debates interactivos que fluyen con naturalidad y simpleza en tiempo real. Asimismo, es casi imposible tener eventos sociales, que también son aspectos importantes de las reuniones científicas. Cuando asistí a la reunión anual de la *Japanese Lung Cancer Society*, que se llevó a cabo entre la segunda y la tercera ola de la COVID-19, me di cuenta de lo importante que era la interacción directa con mis amigos. Muchos de nosotros extrañamos encontrarnos en varios lugares del mundo.

P. Con respecto a la WCLC, ¿qué es lo que más lo enorgullece en términos de la “huella” que ha dejado en la reunión?

R. Dr. Mitsudomi: Al igual que muchas conferencias internacionales, esta reunión estará compuesta por contenido educativo y presentaciones científicas sobre los últimos datos y su contexto clínico. Bajo el liderazgo de los coordinadores, los doctores Wu, Soo y Tan, el comité organizador regional, los comités de programación temática y el personal de la IASLC elaboraron una programación excelente que incluirá charlas con invitados especiales y la presentación de resúmenes (enviaron más de 1600). Las presentaciones orales serán pregrabadas en caso de errores técnicos, pero habrá una sección de preguntas y respuestas en vivo al final de determinadas sesiones para mejorar la interactividad tanto como sea posible. El Simposio Presidencial del 29 de enero contará con seis presentaciones destacadas, de las cuales tres están basadas en estudios en fase III. Estos estudios cruzan fronteras geográficas y representan la atención ininterrumpida que le damos al cáncer de pulmón, desde el cribado hasta la recurrencia de la enfermedad. Los temas incluyen un programa de cribado en Taiwán; un estudio adyuvante en fase III de quimioterapia personalizada con atezolizumab neoadyuvante; un estudio en fase II del inhibidor de KRAS G12C, sotorasib; un estudio en fase III de pembrolizumab e ipilimumab para tratar CPNM; y un estudio en fase III de nivolumab para tratar mesotelioma recurrente.

P. De cara al 2021, ¿qué es lo que más le gustaría que sucediera en lo que respecta a los miembros de la IASLC y los pacientes con cáncer de pulmón?

R. Dr. Mitsudomi: Puede que el 2020 haya girado en torno a la COVID, pero fue un año muy productivo en el campo de la investigación del cáncer de pulmón. En el 2020 se hicieron muchos descubrimientos importantes en este campo, entre ellos, la eficacia clínica superior de los nuevos inhibidores de la tirosina quinasa (*tyrosine kinase inhibitors, TKI*) para el tratamiento del CPNM con fusión de *RET* o mutaciones de omisión del exón 14 de *MET*, ipilimumab y nivolumab con o sin quimioterapia para el tratamiento del CPNM, y nivolumab e ipilimumab para tratar mesotelioma pleural maligno. Además, las autoridades sanitarias de varios países aprobaron muchas indicaciones nuevas. También hemos visto informes de nuevas clases de fármacos, como fármacos inmunoconjugados para pacientes con activación de los receptores *HER2* y *HER3*, anticuerpos biespecíficos para aquellos con mutaciones de *EGFR* y *MET* e inhibidores específicos de *KRAS G12C*. También me impresionó la excelente prolongación de la SLE al usar osimertinib como terapia adyuvante en pacientes con CPNM resecaado con mutación de *EGFR*, que fue aprobado recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Este año, también se publicaron en la *New England Journal of Medicine* los resultados del ensayo *NELSON*, un estudio en fase III de cribado por TC en Europa. Me gustaría rendir homenaje a todos aquellos que han hecho contribuciones valiosas para combatir el cáncer de pulmón durante esta época desafiante, y espero ver un 2021 igual de fructífero.

Hay grandes expectativas en lo que respecta a la vacuna contra la COVID-19, pero pasará algún tiempo antes de que la vacuna se use en todo el mundo. Por otro lado, es evidente que el cáncer de pulmón no se detiene, ni siquiera durante una pandemia, por lo que es importante seguir adelante con los ensayos clínicos y la práctica clínica cotidiana. En un futuro cercano, la IASLC encuestará a los miembros para estudiar el efecto de la COVID-19 en los ensayos clínicos con el fin de elaborar planes de mitigación.

Actualmente, hay una reducción en el número de nuevos casos de cáncer de pulmón en todo el mundo debido al cese o aplazamiento de estudios de cribado derivados de la renuencia a visitar hospitales y centros de atención. A futuro, esto puede dar lugar a un aumento en el número de casos de cáncer de pulmón en estadios más avanzados y en la tasa de mortalidad. Creo que esto refuerza la importancia de la misión de la IASLC de promover el cribado a nivel mundial, mejorando así el diagnóstico temprano. ■

Lung Ambition Alliance: juntos somos más fuertes

La IASLC ha creado una alianza con la Coalición Mundial contra el Cáncer de Pulmón (*Global Lung Cancer Coalition, GLCC*), Guardant Health y AstraZeneca para agilizar el ritmo de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón en todo el mundo. Este esfuerzo colaborativo, conocido como *Lung Ambition Alliance (LAA)*, les permite a los científicos, especialistas, defensores y pacientes romper las barreras que limitan el progreso; la meta es que para el 2025 se puedan duplicar las tasas de supervivencia a 5 años en los pacientes con cáncer de pulmón. El grupo identificó conjuntamente tres áreas de enfoque, o pilares investigativos, que nos permitirán fomentar la innovación y el mejoramiento en el campo y, en el fondo, mejorar la vida de los pacientes con cáncer de pulmón de todo el mundo. (Para obtener más información acerca de cómo piensan duplicar la tasa de curación para el año 2025, lea el artículo en la página 7).

- Pilar 1: aumentar las tasas de cribado del cáncer de pulmón y de diagnóstico temprano
- Pilar 2: agilizar los avances en terapias innovadoras
- Pilar 3: mejorar la calidad de la atención para ofrecerles los mejores resultados posibles a los pacientes

Actualmente, la Alianza supervisa varios proyectos científicos innovadores que reúnen a oncólogos, radiólogos, cirujanos, neumólogos, investigadores, pacientes, defensores y compañías farmacéuticas de todo el mundo. Estos proyectos abarcan una amplia variedad de temas, desde actualizar el Sistema TNM de Estadificación actual hasta

La *Lung Ambition Alliance* se complace en darles la bienvenida a los cinco socios nuevos del proyecto:

- Merck
- Bristol Myers Squibb
- Genentech
- Lilly
- Novartis

investigar la respuesta del tumor a las terapias neoadyuvantes que ayudan a promover la innovación y la colaboración en el campo del cáncer de pulmón.

A continuación, encontrará los programas dirigidos por la IASLC en el marco de la Alianza.

Respuesta patológica mayor (MPR)

Antes de que la IASLC y la LAA emprendieran este proyecto sobre respuesta patológica mayor (*major pathologic response, MPR*), no se habían establecido guías para el procesamiento y la evaluación de muestras de cáncer de pulmón resecado, y había una falta de definiciones precisas respecto al grado de respuesta patológica posterior a la terapia neoadyuvante. El primer paso del proyecto sobre MPR de la IASLC fue abordar estas barreras al establecer recomendaciones para el procesamiento y la evaluación patológica de muestras resecadas de cáncer de pulmón después de la terapia neoadyuvante. Estas recomendaciones se publicaron en la *Journal of Thoracic Oncology*. Cada paso del proyecto ayudará a la IASLC y a la Alianza a establecer la respuesta patológica (*pathologic response, PR*),



la MPR y/o la respuesta patológica completa (*complete pathologic response, CPR*) en las muestras de resección quirúrgica después de las terapias neoadyuvantes, como factores pronósticos y marcadores indirectos del beneficio clínico a largo plazo en pacientes con cáncer de pulmón en estadio I a III resecado. La IASLC ha empezado a trabajar en el segundo paso del proyecto sobre MPR, cuyo objetivo es establecer un marco global de reproducibilidad de evaluaciones histológicas de la MPR y CPR por parte de los patólogos en muestras de resección quirúrgica de pacientes con cáncer de pulmón, quienes fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones publicadas de la IASLC (con inhibidores de puntos de control inmunitario como terapia neoadyuvante con y sin quimioterapia).

Early Lung Imaging Confederation (ELIC): una red compartida de recursos sobre imágenes diagnósticas

El cribado eficaz es fundamental para detectar y diagnosticar el cáncer de pulmón en estadios tempranos y, de ese modo, aumentar la supervivencia de los pacientes. La *Early Lung Imaging Confederation (ELIC)* es una alianza internacional en la que colaboran personas naturales e instituciones que comparten la visión de desarrollar una base de datos de imágenes diagnósticas de cáncer de pulmón, que sea accesible a nivel mundial y siga unas pautas de privacidad, así como un entorno de análisis computacional. La meta principal de la ELIC es apoyar el desarrollo de métodos de aprendizaje profundo o metodologías con inteligencia artificial para detectar el cáncer de pulmón en estadios tempranos, así como otras enfermedades, mediante TC torácicas; caracterizar nódulos pulmonares pequeños y estructuras circundantes; y medir la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Actualmente, la IASLC está facilitando la integración de cerca de 600 casos en la base de datos.

Encuesta sobre pruebas moleculares

En enero del 2020, se publicaron los resultados de la encuesta global de la IASLC sobre pruebas moleculares de cáncer de pulmón en la *Journal of Thoracic Oncology*. El propósito de esta encuesta era evaluar la prevalencia y la praxis actuales de las pruebas moleculares, e identificar las barreras o las brechas existentes para vencerlas y, de ese modo, mejorar las pruebas moleculares en todo el mundo. El total de encuestados fue de 2537 personas de 102 países, que incluía a aquellos que realizan la prueba y tratan a los pacientes, aquellos que realizan e interpretan los exámenes, así como aquellos que reciben el tejido para analizarlo. Los resultados reflejan que el conocimiento y la implementación de las pruebas moleculares para el cáncer de pulmón siguen siendo relativamente bajos en todo el mundo. Aunque los resultados varían de una región a otra, las cinco barreras más citadas en todas las regiones fueron los costos, la calidad y los estándares, el acceso, el conocimiento y el tiempo de entrega de los resultados. Los hallazgos de esta encuesta pueden destacar el desarrollo de soluciones que se pueden implementar a nivel general y que se pueden ajustar a regiones específicas.

Consulte [Lung Ambition Alliance](#) en la página 7

Investigadores jóvenes recibieron subsidios para financiar sus estudios sobre la COVID-19 y el cáncer de pulmón

La *Lung Ambition Alliance* otorgó subsidios de investigación a cuatro docentes que están empezando su carrera investigativa.

Se eligieron cuatro investigadores, quienes recibieron subsidios de investigación de la *Lung Ambition Alliance* para financiar estudios sobre la COVID-19 y el cáncer de pulmón. Las investigaciones han demostrado que los pacientes con cáncer de pulmón tienen peores resultados debido a la COVID-19, y el objetivo de estos subsidios es financiar investigaciones innovadoras que aborden a estos pacientes. Básicamente, el propósito es mejorar la calidad de la atención y los resultados en pacientes con cáncer de pulmón contagiados con COVID-19. Estos subsidios de investigación son posibles gracias a la financiación de Eli Lilly, Bristol Myers Squibb y Novartis, y son otorgados por la *International Lung Cancer Foundation*.

Los beneficiados son:

Dr. Mattia Boeri

El Dr. Boeri es un científico sénior en el Laboratorio de Genética Tumoral del Departamento de Oncología Experimental en la *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori* (Milán, Italia). Su proyecto investigativo ganador se enfoca en investigar las posibles correlaciones entre la COVID-19 y el riesgo de padecer cáncer de pulmón, y supervisará la evolución de

la pandemia de la COVID-19 en personas que estén en alto riesgo de presentar cáncer de pulmón.

Dr. Amit Kulkarni

El Dr. Kulkarni es ayudante de cátedra en la Facultad de Hematología, Oncología y Trasplantes de la *University of Minnesota* (Minneapolis, Minnesota, EE. UU.). El objetivo de su proyecto investigativo ganador es utilizar datos granulares depurados cuidadosamente de pacientes con cáncer de pulmón y COVID-19 para analizar la verdadera incidencia de síntomas fuertes de la COVID-19 en dichos pacientes y tratar de identificar factores clínicos, de laboratorio y de tratamientos específicos contra el cáncer de pulmón que puedan estar asociados con los resultados graves e incluso la muerte.

Dr. Jeremias Sulam

El Dr. Sulam es ayudante de cátedra en el Departamento de Ingeniería Biomédica de la *Johns Hopkins University* (Baltimore, Maryland, EE. UU.). El objetivo de su proyecto investigativo ganador es desarrollar nuevos métodos para generar imágenes sintéticas de la COVID-19 usando como punto de referencia las radiografías de cáncer de pulmón y las TC mediante modelos vanguardistas generadores de aprendizaje profundo, y validará qué tan realistas son estas imágenes teniendo en cuenta la opinión

The LungAmbition Alliance

de radiólogos expertos. Si tiene éxito, estos conjuntos de datos sintéticos podrían mitigar algunas de las carencias de las imágenes de la COVID-19 en pacientes con cáncer de pulmón y facilitar la capacitación y la validación controlada de los modelos de aprendizaje profundo en estos casos, además de proporcionar recursos educativos para los radiólogos y otros médicos.

Dr. Jun-chieh Tsay

El Dr. Tsay es ayudante de cátedra en el Departamento de Atención Crítica y Pulmonar en la *New York University* (Nueva York, Nueva York, EE. UU.). Su proyecto investigativo ganador se enfoca en investigar los efectos residuales después de recuperarse de la COVID-19 en el microentorno tumoral de un grupo de personas que recientemente fueron diagnosticadas con cáncer de pulmón. Como parte de este proyecto, el equipo caracterizará el entorno inmune de las vías respiratorias inferiores en pacientes con neumonitis provocada por la inmunoterapia antes de infectarse de COVID-19. ■

Una mayor aceptación del cribado podría ayudar a duplicar la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón para el año 2025

Redactado por Beth Fand Incollingo

Entre el 60 % y el 65 % de los pacientes con cáncer de pulmón reciben el diagnóstico en el estadio III o IV; es decir, un tercio desconoce la enfermedad en un estadio donde la cirugía radical, ya sea con o sin terapia adyuvante, podría ser curativa.

Pero ¿qué pasaría si se revertieran esas cifras? El Dr. Giorgio V. Scagliotti, catedrático de oncología médica en la *Università degli Studi di Torino* y director científico interino de la IASLC, en la última Sesión Plenaria (PL05) de la reunión mencionó que una de las diferentes estrategias que podrían duplicar la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de pulmón para el año 2025 es lograr que el uso de las pruebas de cribado por TCBD sea generalizado, de modo que el diagnóstico temprano sea la norma.

Como expresidente de la IASLC, el Dr. Scagliotti participó en el lanzamiento de la *Lung Ambition Alliance* en el 2017, cuya misión, dijo, incluye no solo duplicar la tasa de supervivencia de la enfermedad a 5 años, es decir un 20 % en los próximos 4 años, sino “evitar, a largo plazo, que el cáncer de pulmón sea una causa de muerte”.

El plan de juego de la organización incluye agilizar la entrega de medicamentos innovadores y estandarizar globalmente la calidad de la atención. El tercer pilar, y el enfoque de la charla del Dr. Scagliotti, implica aumentar el diagnóstico temprano usando el cribado y, a su vez, mejorar la precisión del diagnóstico.

La necesidad de un cribado ampliado

A pesar de los datos aportados en *NELSON*, *NLST* y *MILD* (grandes estudios que demuestran que la TCBD reduce la mortalidad por cáncer de pulmón), “el problema real es la falta de conciencia [y] comprensión del beneficio y la eficacia”, dijo el Dr. Scagliotti. “Los médicos no están muy familiarizados con la guía”, añadió, y solo el 42 % de los médicos encuestados en los centros académicos consideran que la eficacia del cribado es alta o moderada.

El Dr. Scagliotti dio un ejemplo de cómo el cribado puede dar lugar a la identificación más temprana de cánceres de pulmón.

Un hospital normal puede cribar aproximadamente a 2000 personas de alto riesgo al año, lo que da lugar a 30 diagnósticos de cáncer de pulmón. Además, al realizar aproximadamente 10 000 TC por otras razones, es probable que un centro de este tipo encuentre alrededor de 2000 nódulos pulmonares de forma accidental, dijo el Dr. Scagliotti. De estos, alrededor de 150 requerirán un seguimiento adicional, y se espera que entre 40 y 50 den lugar a diagnósticos de cáncer de pulmón.

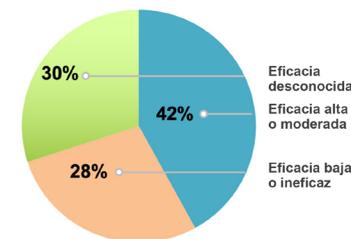


Dr. Giorgio V. Scagliotti

La falta de conciencia y comprensión de los beneficios y la eficacia del cribado del cáncer de pulmón es una de las principales barreras para la aceptación del cribado^{1,2}

- La mayoría de los médicos encuestados en centros académicos (53 %) conocen menos de 3 de los 6 componentes de la guía del cribado por TCBD; el 24,3 % desconoce los componentes de la guía¹
- La mayoría de los proveedores informaron que utilizan radiografías de tórax (21,3 %) en lugar de TCBD (12,3 %)¹
- El conocimiento de los componentes de la guía se asoció significativamente con la orden de TCBD y de radiografía de tórax
- La mayoría de los médicos consideraban que el cribado del cáncer de pulmón no era eficaz o que su eficacia era mínima, o desconocían su eficacia (58 %), mientras que el 42 % consideraban que el cribado era muy eficaz o que su eficacia era moderada¹

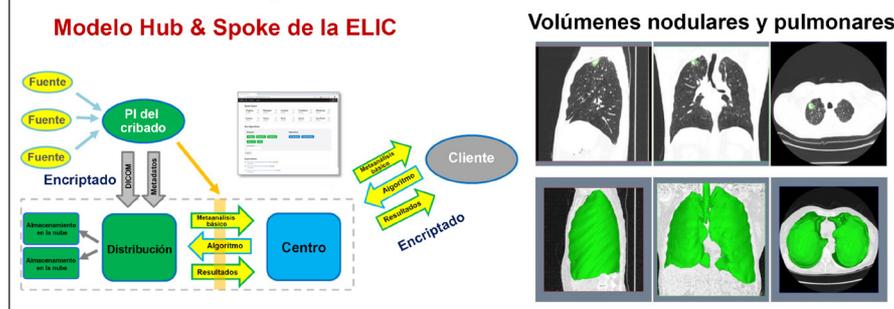
Eficacia percibida del cribado del cáncer de pulmón¹



TCBD: tomografía computarizada de baja dosis
Lewis JA, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(4): 664-670. 2. Eberth JM, et al. *Lung Cancer*. 2014; 85(3): 379-384.

Early Lung Imaging Confederation (ELIC)

Una base de datos de imágenes diagnósticas de cáncer de pulmón y un entorno de análisis computacional diseñados para permitir el estudio de una colección extremadamente grande de imágenes del tórax por TC recopiladas a nivel internacional y con calidad controlada, así como datos biomédicos relacionados.



En total, el 73 % de esos cánceres probablemente estarán en estadio I o II. Sin embargo, de los 250 a 500 casos anuales de cáncer de pulmón que los oncólogos suelen diagnosticar en pacientes que no se sometieron al cribado en un centro de este tipo, solo el 30 % se detectaría en estadios tempranos, afirmó.

Por lo tanto, el Dr. Scagliotti indicó que el establecimiento de programas sólidos de cribado y seguimiento será crucial para lograr que los diagnósticos de cáncer de pulmón se logren en un estadio más temprano.

Creación de algoritmos

Sin embargo, debido a que dos tercios de los nódulos incidentales no representan un peligro para los pacientes, advirtió que “necesitamos trazar una ruta diagnóstica utilizando la información de las historias clínicas de los pacientes y, de esa manera, podremos, según la guía sobre nódulos pulmonares solitarios [del *American College of Chest Physicians*], crear un algoritmo de estratificación de riesgo” que “distinguirá entre nódulos benignos y malignos”.

De hecho, el Dr. Scagliotti mencionó que ese tipo de algoritmo lo está diseñando la *Early Lung Imaging Confederation* de la IASLC, que ha establecido “una base de datos de imágenes diagnósticas y un entorno de análisis computacional diseñados para permitir el estudio de una colección extremadamente grande de imágenes del tórax por TC recopiladas a nivel internacional

y con calidad controlada, así como datos biomédicos relacionados”.

Añadió que se deben resolver desafíos adicionales, entre ellos, crear estrategias para invitar a las personas de alto riesgo y difíciles de contactar a someterse a exámenes de cribado; considerar la rentabilidad basada en estimaciones de riesgo; personalizar los intervalos del cribado; e integrar programas para dejar de fumar en los esfuerzos de cribado.

Una perspectiva esperanzadora

No obstante, el Dr. Scagliotti dijo que hay razones para guardar la esperanza de que la mortalidad por cáncer de pulmón seguirá disminuyendo, como lo ha hecho en los últimos 20 años, debido principalmente a los avances en la medicina dirigida.

Citó un estudio del 2020 que demuestra que la muerte por CPNM en los hombres se redujo 6,3 % entre el 2013 y el 2016, superando la disminución de la incidencia de la enfermedad del 3,1 % en la población entre el 2008 y el 2016. El estudio encontró que los hombres diagnosticados en el 2001 tenían una tasa de supervivencia específica para el cáncer de pulmón a 2 años del 26 %, en comparación con el 35 % en hombres diagnosticados en el 2014.² En el caso de las mujeres, se observaron resultados mejorados similares durante esos años.

El Dr. Scagliotti añadió que otros signos de progreso son que “tenemos datos positivos para estudios de cribado del cáncer de pulmón, una mejor comprensión de la biología del cáncer, [y hemos empezado a] buscar herramientas moleculares para detectar enfermedad residual mínima después de la cirugía o tratamientos de inducción radicales”.

Consulte **Mayor aceptación del cribado** en la página 8

Lung Ambition Alliance

de la página 6

Actualmente, la IASLC está desarrollando iniciativas educativas, cuyo fin es mejorar el conocimiento técnico y el entendimiento de la guía. Asimismo, la guía se está actualizando con prácticas vanguardistas basadas en pruebas. Las iniciativas de la IASLC, como las campañas de concientización y los esfuerzos educativos (métodos multimodales de interacción, reuniones presenciales, contenido interactivo en línea, pódcast, etc.), están promocionando el uso de pruebas moleculares en todos los pacientes con cáncer de pulmón. (Para obtener más información acerca de la encuesta sobre pruebas moleculares, consulte el artículo en la página 9).

Estadificación: mejorar la estadificación del cáncer de pulmón mediante la colaboración internacional

Por más de 20 años, el Proyecto de Estadificación del Cáncer de Pulmón de la IASLC ha ofrecido recomendaciones valiosas para el sistema TNM de estadificación del cáncer de pulmón, las cuales han sido publicadas conjuntamente por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Actualmente, la IASLC está recopilando datos para incluirlos en la novena edición del *Sistema TNM de Estadificación* que, por primera vez, incluirá nuevos datos, como mutaciones genéticas, fusiones, alteraciones en el número de copias y niveles de expresión proteica. La meta de estas características tumorales adicionales es mejorar significativamente la precisión del Sistema de Estadificación, de modo que los regímenes de tratamiento sean más precisos y se aumente la supervivencia de los pacientes. A noviembre del 2020, se ha recopilado la siguiente cantidad de casos provenientes de más de 20 países:

- Cáncer de pulmón: 54 789
- Mesotelioma: 436
- Neoplasias malignas del timo: 7183 ■

La IASLC invita a los miembros y asistentes de la WCLC a que envíen datos que se puedan incluir en la novena edición del Proyecto de Estadificación.

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...



El Dr. Brendon Stiles analiza las posibles implicaciones genéticas en los nódulos en vidrio esmerilado

Cómo reconocer los beneficios del mundo virtual: una conversación con la presidenta electa de la IASLC, la Dra. Heather Wakelee

La Dra. Heather Wakelee es la presidenta electa de la IASLC y asumirá su cargo en la WCLC 2021 en septiembre. Es jefa de la División de Oncología de la *Stanford University* y directora adjunta del *Stanford Cancer Institute*. También es la investigadora principal de numerosos ensayos clínicos y del grupo de ensayos clínicos *ECOG-ACRIN* en Stanford. La Dra. Wakelee habló con el Grupo de *WCLC News* acerca de las crecientes demandas de proveedores de atención de salud e investigadores en el mundo virtual, y el valor de ser parte activa de la IASLC.



P. Con un horario cada vez más apretado en el mundo virtual y menos tiempo libre, ¿qué

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...



El Dr. Martin Edleman explica las disparidades relacionadas con el cáncer de pulmón

impacto ha tenido la transición a lo virtual en sus funciones como líder voluntaria de la IASLC y en sus responsabilidades profesionales y personales?

R. Antes de la pandemia, la mayor parte del trabajo voluntario que se realizaba para las sociedades giraba en torno a las conferencias, en las cuales uno no se tenía que preocupar por la atención al paciente y el trabajo administrativo de la institución a la que uno pertenece. Es perfectamente comprensible que no se pueda estar físicamente en dos lugares a la vez y, por lo tanto, uno se podía concentrar únicamente en las conferencias y el trabajo voluntario durante ese tiempo. Sin embargo, en el nuevo mundo virtual, uno ya no se puede “ausentar” y, por lo tanto, uno trabaja de forma casi simultánea en los preparativos de las conferencias, el tiempo de voluntariado, la atención al paciente y el trabajo administrativo de la institución a la que uno pertenece. Además, al salir de casa uno no se hace cargo de ciertas responsabilidades del hogar, como cuidar a los niños. Cuando todo se hace virtualmente, uno debe hacerse cargo de todo. Debe tratar de descubrir cómo hacer malabares con las responsabilidades de la clínica, ayudarles a los niños con la tarea, asistir a la conferencia, estar en una reunión administrativa y contribuir como voluntario, todo esto simultáneamente.

Sin embargo, podemos seguir involucrando a las personas a mayor escala y a nivel mundial, lo que significa que más personas pueden asistir a más conferencias porque pueden conectarse desde cualquier parte del mundo en tan solo 30 segundos en lugar de

pasar un día viajando. Además, la función “por encargo” es genial porque podemos iniciar sesión y encontrar los aspectos que son relevantes para la práctica cotidiana. A veces puedo asistir a dos conferencias simultáneamente, pero igual es bastante agotador.

Cuando uno elige una carrera académica, debe estar a la vanguardia en temas investigativos y académicos; además, uno tiene la oportunidad de interactuar con otras personas de todo el mundo que comparten la misma pasión y generar un intercambio de conocimientos. Esto es algo muy gratificante: ir a la conferencia y debatir esas preguntas realmente interesantes y las opiniones más recientes. Son las conversaciones casuales al fondo de la sala o en el pasillo las que realmente me hacen llegar a casa con puntos e ideas interesantes. En el mundo virtual todavía tenemos el lado científico, lo cual es genial, pero hemos perdido toda la diversión y la sensación gratificante de las conversaciones que sacan nuestro lado crítico.

Hay pros y contras en este mundo virtual: uno puede desempeñarse de forma más eficaz, pero de una manera que no es sostenible.

Dicho esto, la IASLC está haciendo todo lo posible para informar e involucrar a los asistentes. Teniendo en cuenta las reuniones presenciales del pasado, la IASLC ha trabajado arduamente para garantizar que las expectativas de los asistentes se

cumplan al presentar datos nuevos e interesantes en esta conferencia completamente virtual. Hicimos un esfuerzo conjunto para ofrecer una amplia variedad de perspectivas globales. También vimos cómo se publicó la información debido a la reprogramación de la WCLC 2020 (de agosto del 2020 a enero del 2021); además,

en agosto del 2020, fue emocionante poder presentar una serie de ensayos que cambian la praxis durante el Simposio Presidencial Virtual y, luego en el invierno (enero del 2021), enfocarnos en sesiones educativas multidisciplinarias, así como en los datos más recientes. Asimismo, hay varias formas de interactuar con el cuerpo docente y otros asistentes durante la WCLC, entre ellas, el chat durante las sesiones, las secciones interactivas de preguntas y respuestas en vivo y los stands interactivos en la Salón de Exhibiciones. La IASLC da la bienvenida a los defensores de los pacientes y los invita a que se conecten a través del Salón de Defensa del Paciente; además, el stand de la IASLC brinda información interactiva sobre todas las ofertas de la sociedad. Por supuesto, también se invita a los asistentes a que interactúen en Twitter utilizando @IASLC y #wclc2020 para seguir la conversación. Sé que no podemos reemplazar las conversaciones en los pasillos que todos

Consulte **Beneficios del mundo virtual** en la página 9

Mayor aceptación del cribado
de la página 7

Dijo que con el tiempo una mejor prevención y el uso de la radiómica, biopsias líquidas y otros biomarcadores contribuirán a una mejor supervivencia, al igual que la inteligencia artificial, que está preparada para mejorar la gestión, administración y regulación de los diagnósticos, los agentes terapéuticos y la salud de la población.

“Posiblemente todas estas piezas se unirán para crear lo que los diferentes científicos llaman el ecosistema de la ciencia de datos humanos”, indicó el Dr. Scagliotti. “Claramente tendremos la oportunidad de influir en los resultados del cáncer de pulmón. Podemos eliminar el nihilismo y estigma asociados con el cáncer de pulmón y agilizar significativamente los resultados de esta enfermedad”. ■

Referencias:

1. Lung Ambition Alliance. Sitio web de la IASLC. Consultado el 20 de enero del 2021. Lung Ambition Alliance | IASLC.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *NEJM*. 13 de agosto del 2020; 383: 640-649.

IASLC.org—Cómo hacer que la virtualidad sea más llevadera

El mundo virtual se ha vuelto mucho más universal desde que empezó la pandemia, al punto que las consultas de rutina, los debates entre el personal y los colegas, las grandes conferencias e incluso las actividades sociales se realizan a través de una pantalla. Se han abierto muchas puertas, pero en un esfuerzo por analizar a fondo lo que está detrás de cada una, hemos visto que las agendas se vuelven más apretadas y empezamos a sentir el cansancio.

La IASLC comprende la situación y, en un esfuerzo por ayudar a los miembros a encontrar oportunidades educativas e información de forma más rápida y fácil, la sociedad rediseñó su sitio web este año. El nuevo sitio ofrece acceso rápido a contenido relevante y oportuno que busca responder las preguntas con las que nos topamos a diario en la práctica clínica. Ya sea mediante la revista más reciente, la *Journal of Thoracic Oncology* (JTO) y los *JTO Clinical Research Reports* (JTCRR); los artículos disponibles en la página de inicio; o los filtros de búsqueda mejorados que les permiten a los usuarios buscar eventos por fecha, región e incluso créditos de educación médica continua (*Continuing Medical Education*, CME), IASLC.org les permite a los usuarios personalizar cada visita de formas útiles dependiendo de sus necesidades particulares.

Además de los correos electrónicos diarios con consejos sobre cómo mejorar la experiencia en las reuniones virtuales y adelantos de la programación o la cobertura, la IASLC está consolidando todas las noticias de la reunión una sola área fácil de acceder (<https://www.iaslc.org/WCLC20>). La página WCLC News (Noticias sobre la WCLC) cuenta con entrevistas y cobertura de las presentaciones de cada uno de los días que dura la conferencia virtual. Los comentarios en video o por escrito de expertos en oncología torácica, así como de los defensores de los pacientes, proporcionan opiniones clave sobre la importancia clínica que suponen varios estudios y temas.

Más allá de la WCLC

Para aquellos usuarios que buscan una experiencia más exploratoria que vaya más allá del momento de la reunión, la pestaña Research & Education (Investigación y educación) es una ventana al mundo de los comités y grandes proyectos de la IASLC, como *Lung Ambition Alliance* y el programa de calidad *Quality Oncology Practice Initiative* (QOPI). Cada página del comité presenta información sobre el comité en sí, así como contenido relacionado que los miembros del mismo crean o sobre temas relevantes. La página sobre la COVID proporciona una

visión personal poco común de nuestros miembros durante estas épocas realmente excepcionales con historias de miembros de todo el mundo.

Asimismo, la pestaña Patient Advocacy (Defensa del paciente) presenta información sobre el programa *Supportive Training for Advocates on Research & Science* (STARS), en el que participan tanto médicos como defensores de la investigación en pro del paciente, e información sobre el premio *Cancer Care Team Award*, que brinda oportunidades para reconocer la atención excepcional que los cuidadores les ofrecen a los pacientes. Quizás una de las piezas más singulares de esta sección es Patient Advocate Spotlight (Defensor del paciente destacado), que se centra en las opiniones de un defensor del paciente o un defensor de la investigación en pro del paciente diferente cada trimestre. Conozca más sobre la forma en que la opinión del paciente influye en la investigación y la práctica cotidiana del cáncer de pulmón directamente de los propios sobrevivientes.

Por supuesto, hay mucho más por explorar en IASLC.org en lo que respecta a la *International Lung Cancer Foundation*, la Junta Directiva y las oportunidades de apoyo corporativo. Ya sea que le pueda dedicar 2 minutos o 2 horas, IASLC.org le promete que su visita será gratificante. ■

Beneficios del mundo virtual

de la página 8

extrañamos, pero aún podemos inspirarnos unos a otros participando activamente.

P. ¿Por qué decidió unirse a la IASLC? Y ¿qué fue lo que la hizo querer ser voluntaria líder en la sociedad?

A. Conocí a los doctores David Gandara y Paul Bunn, ambos expresidentes de la IASLC, muy temprano en mi carrera profesional y han sido mentores importantes para mí. Ambos me animaron a unirme a la sociedad hace mucho tiempo. Cuando comencé en el campo de la oncología no había tantos avances interesantes relacionados con el cáncer de pulmón, pero me di cuenta de que me sentía identificada con los investigadores de este cáncer en términos de la pasión por trabajar en un área donde no había mucho que ofrecerles a los pacientes, pero había mucha esperanza puesta en el futuro. Ha sido maravilloso trabajar en este campo y ahora tenemos tantas opciones para los pacientes. Mi interés por la IASLC también se ha reforzado gracias al valor que le doy a los aspectos internacionales de los debates. Personalmente, me ha parecido asombroso darme cuenta de que hay personas en todo el mundo con vidas paralelas a la mía: son médicos dedicados a tratar pacientes con cáncer de pulmón que enfrentan muchos de los desafíos que yo enfrento y comparten el mismo entusiasmo al ser testigos de estos increíbles avances en el campo. Además, para mí ha sido



Cómo convertirse en una participante crítica: aprender a mejorar la equidad e inclusión en el lugar de trabajo

El reciente evento de creación de redes de contactos *Women in Thoracic Oncology* le brindó al público la oportunidad única de hablar abierta y honestamente sobre los desafíos que enfrenta la fuerza laboral, desde microagresiones hasta brechas salariales entre hombres y mujeres. Coordinado por las doctoras Narjust Duma, Clarissa Mathias y Heather Wakelee, el evento incluyó a mujeres de todas las áreas de la oncología torácica y de todos los niveles profesionales. Las tres coordinadoras han marcado el rumbo en las áreas de inclusión y equidad. Como presidenta electa de la IASLC, la Dra. Wakelee será la segunda presidenta en la historia de la sociedad. Asimismo, la Dra. Mathias, miembro de la Junta Directiva de la IASLC, es la segunda presidenta de la *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica*. La Dra. Duma, miembro del Comité de Comunicaciones de la IASLC y del Grupo Editorial de Noticias sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC (*IASLC Lung Cancer News*, ILCN), fue una de las dos autoras de “*Evaluating unconscious bias: Speaker introductions of researchers at an international oncology conference*”, que analizó más de 2500 presentaciones de ponentes archivadas en video de las reuniones anuales de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) del 2017 y 2018 (*J Clin Oncol* 2019; 37(supl. 15):



Dra. Narjust Duma



Dra. Clarissa Mathias



Dra. Heather Wakelee

10503) para demostrar a través de los datos el sesgo inconsciente de los moderadores de las sesiones.

El evento en sí no se grabó, pero el discurso de apertura de la Dra. Julie K. Silver, de la *Harvard Medical School*, está a disposición de todos los inscritos en la plataforma de la WCLC 2020 (haga clic en el cartel junto a la pantalla principal en el Salón de la Programación Científica). La Dra. Silver analiza cuatro estrategias clave para mejorar la diversidad, la equidad y la inclusión, y ofrece análisis detallados de los datos de la fuerza laboral que abarcan los últimos 35 años. La Dra. Silver señala que hay varias especialidades médicas en las que las mujeres representan menos del 1% de los ganadores de premios y de los elegidos para asumir un cargo directivo.

Aunque se suele asumir que una vez que haya suficientes mujeres en una especialidad determinada, se equilibrará

la balanza (especialmente ahora en la época del #MeToo), la Dra. Silver señala que la cantidad no es igual de relevante que las oportunidades que tiene cada una de las mujeres de desempeñar un rol notorio en el campo. En su discurso ofrece consejos para las mujeres en todos los niveles profesionales sobre cómo convertirse en participantes críticas a diario en pro de ellas mismas y de sus colegas. ■

Después de ver el discurso de apertura de la Dra. Silver, escuche el episodio de “Hablemos sobre el cáncer de pulmón” en el que participan las coordinadoras del evento y hablan de sus trayectorias profesionales y sus expectativas con respecto a que los futuros eventos se enfoquen en el papel de las mujeres en la oncología torácica.

enriquecedor conocer los diferentes desafíos relacionados con los sistemas regionales de atención de salud. Desde mi punto de vista, se ha vuelto evidente que los éxitos y desafíos del cáncer de pulmón suponen todo un mundo de posibilidades por explorar.

Adicionalmente, la sociedad es realmente internacional y extremadamente multidisciplinaria. Cuando uno ve un problema y solo lo mira desde una perspectiva, es difícil ver más allá para dar un gran paso. Cuando trabajamos en conjunto con personas

que tienen diferentes perspectivas debido a su formación especializada o su ubicación geográfica, podemos lograr un impacto mucho más grande. La membresía a la IASLC permite aportar a ese impacto. ■

Cómo mejorar las pruebas moleculares de cáncer de pulmón: lo que aprendimos de la encuesta global de la IASLC

Matthew P. Smeltzer, Ph. D; Murry W. Wynes, Ph. D; Becky Bunn, MSc; Heather A. Wakelee, MD; y Chandra P. Belani, MD

En los últimos 10 años se ha visto un aumento drástico en las novedosas opciones terapéuticas para pacientes con cáncer de pulmón, de modo que ahora hay muchos tratamientos que se adaptan a las características tumorales específicas de la enfermedad de cada paciente.^{1,2} La mayoría de estas terapias novedosas son inmunoterapias o agentes dirigidos molecularmente. Identificar la mejor opción terapéutica para cada paciente antes de iniciar el tratamiento es fundamental para lograr los mejores resultados. Cuando

están disponibles, las terapias dirigidas molecularmente brindan los mejores resultados en pacientes con CPNM en estadio avanzado y mutaciones conductoras, pero su uso depende de la identificación oportuna de los factores oncogénicos mediante pruebas de biomarcadores. En un campo que cambia rápidamente con la aprobación frecuente de nuevas terapias y la evolución de los datos, proporcionarle el tratamiento adecuado al paciente correcto en el momento oportuno no es una tarea insignificante.

La guía internacional basada en pruebas del *College of American Pathologists* (CAP), de la IASLC y de la *Association for Molecular Pathology* (AMP) ha recomendado las pruebas de biomarcadores para todos los pacientes con CPNM no escamoso en estadio avanzado

desde el 2013, con una actualización en el 2018.³ Sin embargo, los datos empíricos denotan que no había unanimidad en la implementación de la guía sobre pruebas moleculares. Para comprender mejor el panorama y las barreras relativas a las pruebas moleculares en todo el mundo, la IASLC realizó una encuesta dirigida a proveedores de atención que trabajan con pacientes que tienen cáncer de pulmón.⁴

La encuesta de la IASLC sobre pruebas moleculares de cáncer de pulmón incluyó de 33 a 54 preguntas en tres ejes temáticos, según el rol del proveedor (solicitar las pruebas moleculares, analizar los exámenes, recibir el tejido). La IASLC recibió 2537 respuestas de proveedores de 102 países, de los cuales el 56% era de países en desarrollo (Fig. 1, página 13).

Los resultados de esta encuesta indicaron déficits sustanciales en el conocimiento y el cumplimiento de la guía actual. Muchos de los encuestados (33%) no conocían la versión actualizada de la guía que el CAP, la IASLC y la AMP publicaron en el 2018. Los encuestados estimaron que menos del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón se someten a pruebas moleculares, y muchos de los que sí se someten a estas pruebas solo reciben resultados de marcadores moleculares *EGFR* y *ALK*. Muchos encuestados expresaron su descontento con el estado actual de las pruebas moleculares de cáncer de pulmón en los países donde ejercen su profesión, pero con frecuencia no informaron ninguna política o estrategia para mejorarlas.

Consulte [Encuesta global la IASLC](#) en la página 10

Encuesta global de la IASLC

de la página 9

Las barreras que se identificaron con mayor frecuencia en todas las regiones incluyen los costos, la calidad y los estándares, el acceso, el conocimiento y el tiempo de entrega de los resultados (Fig. 2). El costo fue la barrera más frecuente en todas las regiones, y el responsable de cubrir con los costos varió entre las regiones y dentro de ellas, pero lo más común era que el paciente debía pagar, seguido de entidades gubernamentales, compañías farmacéuticas o seguros médicos privados. La secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*, NGS) es particularmente costosa en muchos países, aunque su utilidad sigue aumentando a medida que se descubren más biomarcadores que se pueden utilizar en terapias dirigidas. Existe una gran oportunidad de reducir la barrera del costo mejorando la comunicación y la comprensión entre pacientes, proveedores y encargados del pago. Las preocupaciones relacionadas con la calidad y los estándares fueron más altas en Asia y Latinoamérica.

Trabajar en todas las disciplinas médicas para desarrollar protocolos de prueba más específicos y procesamientos sistemáticos de muestras podría ayudar a mejorar tanto el tiempo de las pruebas como la optimización del tejido.

Las instituciones pueden tratar de implementar mejoras en el proceso para aumentar el cumplimiento de la guía sobre pruebas moleculares. Los protocolos específicos para iniciar incluyen realizarle una prueba refleja (recomendada por la guía) a todos los pacientes que correspondan, manejar muestras pequeñas de tejido, y realizar pruebas de biopsia líquida de seguimiento en caso de que los resultados de la biopsia de tejido primario no sean concluyentes. Se debe invitar a los patólogos a que sigan la guía actualizada del CAP.^{3,5}

Difusión e implementación de la guía

La encuesta de la IASLC indicó que el conocimiento y la implementación subóptimos de la guía basada en pruebas son barreras para las pruebas moleculares de cáncer de pulmón. Todavía tenemos trabajo por hacer para mejorar la aceptación de la guía en todo el espectro de los proveedores de atención que trabajan con pacientes que tienen cáncer de pulmón. Se debe fomentar la educación continua de los médicos de atención comunitaria, entre ellos, oncólogos, neumólogos, radiólogos intervencionistas y patólogos, de modo que se haga énfasis en un mensaje más positivo sobre mejores resultados en pacientes con cáncer de pulmón que reciben la terapia adecuada. En el 2021, la IASLC planea iniciar un programa educativo dedicado a este tema y una campaña de concientización, incorporando videos cortos de nuestros miembros, y lanzar una campaña en las redes sociales que se centrará en las barreras identificadas en todas las especialidades involucradas en la atención del cáncer de pulmón.

Los grupos de defensa de los pacientes desempeñan un papel fundamental en la concientización sobre las pruebas de biomarcadores, como lo demuestra un reciente esfuerzo colaborativo para estandarizar la terminología, que ha sido ampliamente respaldado.⁶ Esperamos que los esfuerzos educativos (tales como seminarios web,

Fig. 1. Países de los participantes de la encuesta de la IASLC sobre pruebas moleculares de cáncer de pulmón.⁴

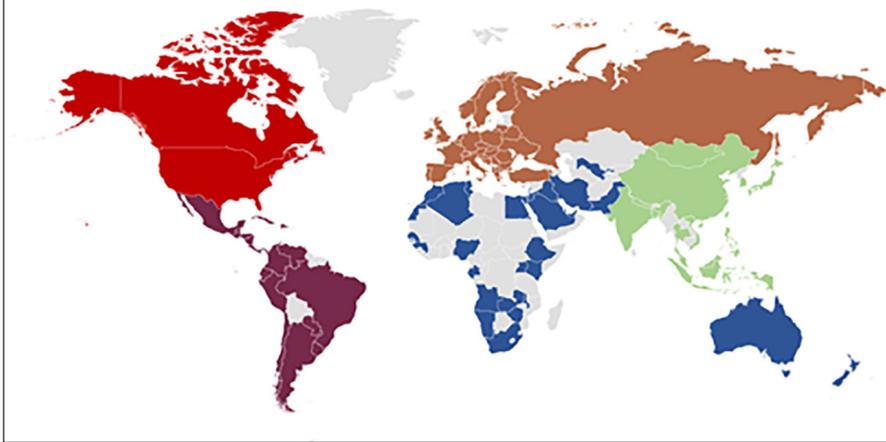
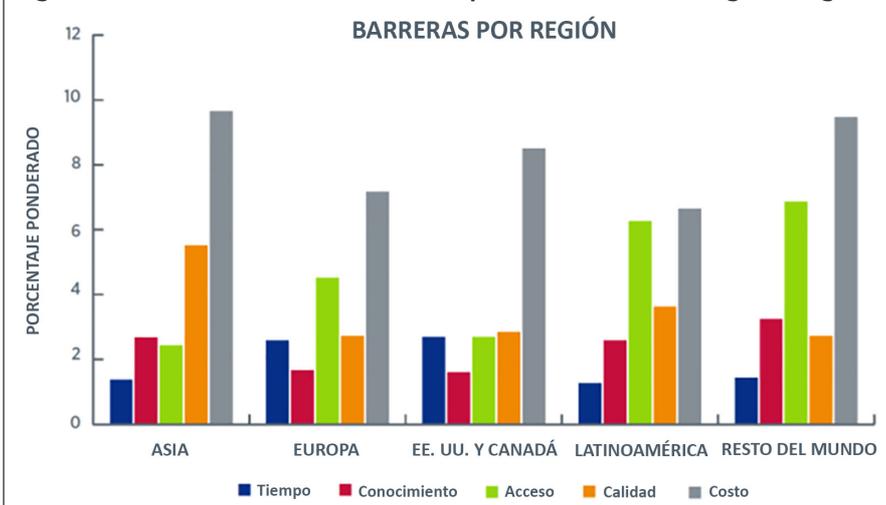


Fig. 2. Las barreras más frecuentes de las pruebas moleculares según la región.⁴



pódcast, publicaciones en redes sociales, envío masivo de anuncios por correo electrónico, boletines informativos y sesiones en todas las reuniones nacionales e internacionales sobre todos los aspectos de las pruebas de biomarcadores) ayuden a derribar las barreras que actualmente limitan las pruebas.

Dianas recomendadas para la NGS

Aunque el estándar en muchos entornos ha sido realizar pruebas secuenciales e individuales de biomarcadores, una metodología más amplia en términos de NGS se está volviendo más rentable. La cantidad de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento sigue aumentando rápidamente, con tres nuevos fármacos dirigidos y dos aprobaciones ampliadas para agentes dirigidos de parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en el 2020. En los Estados Unidos, las terapias dirigidas aprobadas por la FDA ahora están disponibles para *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600E*, *NTRK*, *MET* y *RET*, lo que hace que la guía del 2018 sea obsoleta.¹ A finales del 2020, los resultados del ensayo *ADAURA* dieron lugar a la primera aprobación de la FDA de una terapia dirigida (osimertinib) en pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano.⁷ Por lo tanto, existe la necesidad de crear recomendaciones estandarizadas para pruebas moleculares que se puedan adaptar rápidamente, dados los cambios dinámicos y rápidos que estamos evidenciando. Como mínimo, la guía ahora debería recomendar la prueba de todos los marcadores para los que existen fármacos aprobados por la FDA. Una metodología más flexible podría incluir una guía general sobre la prueba que señale una lista actualizada periódicamente de las dianas que se recomienda incluir en

los paneles de NGS, con recomendaciones principales para las dianas aprobadas por la FDA y recomendaciones secundarias para las dianas con agentes en desarrollo. Estas pueden variar regionalmente dependiendo de la disponibilidad de los agentes en las diferentes partes del mundo, pero el conocimiento de las dianas moleculares en un tumor dado puede ser valioso para los pacientes, incluso si los agentes dirigidos aún no están disponibles. Además, la medicina de precisión tiene un futuro prometedor, ya que las tecnologías avanzadas que utilizan herramientas de inteligencia artificial, como la del estudio pulmonar *TRACKing Cancer Evolution through therapy Rx* (TRACERx), demostrarán ser un complemento de la NGS.⁸

Las intervenciones deben ser ampliamente aplicables a las prácticas oncológicas en todo el mundo. Los avances en las opciones terapéuticas basadas en pruebas de biomarcadores generan una gran esperanza en el campo del cáncer de pulmón; debemos trabajar juntos para garantizar que todos los pacientes tengan la oportunidad de beneficiarse de una atención vanguardista.

Acerca de los autores: el Dr. Smeltzer es catedrático asociado en la División de Epidemiología, Bioestadística y Salud Ambiental de la Facultad de Salud Pública de la University of Memphis, y también es miembro del Comité de Comunicaciones de la IASLC. El Dr. Wynes es asesor sénior de Asuntos Científicos de la International Association for the Study of Lung Cancer. La Sra. Bunn es asesora sénior de Asuntos Científicos de la International Association for the Study of Lung Cancer. La Dra. Wakelee es la presidenta electa de la IASLC, catedrática de medicina, jefa de la

División de Oncología Médica de la Facultad de Medicina de la Stanford University y directora adjunta del Stanford Cancer Institute. El Dr. Belani es catedrático en la División de Hematología y Oncología del Departamento de Medicina del Penn State Cancer Institute, y en el Departamento de Medicina del Penn State College of Medicine y es exdirector científico de la IASLC.

Referencias:

- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 41-50.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2027-2039.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(3): 323-358.
- Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer. *J Thor Oncol*. 2020; 15(9): 1434-1448.
- Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies. College of American Pathologists. 12 de mayo del 2020. Consultado el 19 de agosto del 2020. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/upcoming-cap-guidelines/collection-and-handling-of-thoracic-specimens>
- A white paper on the need for consistent terms for testing in precision medicine. Julio del 2020. Consultado el 25 de agosto del 2020. <https://www.commoncancertestingterms.org/files/Consistent-Testing-Terminology-Whitepaper-070720.pdf>
- Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenzov Y, Herbst RS; investigadores del ensayo *ADAURA*. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 29 de octubre del 2020; 383(18): 1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Publicación electrónica, 19 de septiembre del 2020. PMID: 32955177.
- Jamal-Hanjani M, Hackshaw A, Ngai Y, et al. Tracking genomic cancer evolution for precision medicine: the lung TRACERx study. *PLOS Biology*. 2014; 12(7): e1001906.



Mire a los expertos de la IASLC hablar de...



La Dra. Narjust Duma analiza las correlaciones de la edad en la menarquía y la menopausia y su relación con el cáncer de pulmón

El método de tratamiento genético personalizado no mejoró la supervivencia en casos de CPNM en estadio II a III

Simposio Presidencial

Redactado por Leah Lawrence

La evaluación de la expresión de ARNm de los genes seleccionados para personalizar la quimioterapia adyuvante no mejoró las tasas de supervivencia en pacientes con CPNM en estadio II a III resecado, de acuerdo con los resultados del estudio *ITACA* presentados durante el Simposio Presidencial.

“A pesar de sus modestos avances en la tasa de supervivencia, la quimioterapia basada en cisplatino se considera el estándar de atención en casos de cáncer de pulmón no microcítico en estadio temprano completamente resecado”, dijo la Dra. Silvia Novello del Departamento de Oncología de la *Università degli Studi di Torino*, en Italia. “Todavía necesitamos identificar a los pacientes que se beneficiarán de este método”.

El estudio en fase III reclutó 773 pacientes con CPNM en estadio II a III completamente resecado provenientes de 31 centros de Italia, Alemania y Polonia. Los pacientes se sometieron a un análisis genómico poco después de la cirugía, y se asignaron aleatoriamente al grupo de quimioterapia basada en doblete de platino (opción establecida por el investigador) o al grupo de quimioterapia (definida por marcadores moleculares).

En el grupo de tratamiento personalizado, los tumores con altos niveles de proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1 (*Excision Repair Cross Complementation 1*, ERCC1) y altos niveles de enzima timidilato sintasa (TS) se trataron con paclitaxel como agente único (T1: 148 pacientes); los tumores con altos niveles de ERCC1 y bajos niveles de TS se trataron con pemetrexed como agente único (T2: 43 pacientes); los tumores con niveles bajos de ERCC1 y niveles altos de TS se trataron con cisplatino y gemcitabina (T3: 101 pacientes); y los tumores con niveles bajos en ERCC1 y TS se trataron con cisplatino y pemetrexed (T4: 92 pacientes). El valor de corte de la ERCC1 fue de 1,42 índice sin unidades y de 0,50 índice sin unidades para TS.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia global (SG), y los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia libre de recurrencia y la toxicidad. Para el análisis final, se clasificaron todos los grupos de control y todos los grupos de tratamiento personalizado. Los pacientes y las características de la enfermedad eran equilibradas en los dos grupos. El adenocarcinoma fue la histología que más se presentó. En ambos grupos, la cantidad promedio de ciclos de tratamiento fue cuatro.

“La personalización de la quimioterapia adyuvante basada en la expresión de ARNm relativa a la ERCC1 y la TS en el tejido tumoral primario no mejoró significativamente la supervivencia global ni la supervivencia libre de recurrencia”, dijo la Dra. Novello.



Dra. Silvia Novello

Con una mediana de seguimiento de 28,2 meses, no se observó una diferencia significativa en la SG entre los grupos de tratamiento personalizado y los grupos de control (cociente de riesgo [hazard ratio, HR] = 0,76; IC del 95 %: 0,55 a 1,04). La mediana de SG fue de 96,4 meses (grupo de tratamiento personalizado), y de 83,5 meses (grupo de control).

“No se detectó heterogeneidad entre los diferentes perfiles genómicos”, afirmó la Dra. Novello.

Sin embargo, mencionó que no se observó una tendencia estadísticamente significativa en la SG que favoreciera al grupo de tratamiento personalizado.

“Al realizar el análisis final, el estudio tuvo un poder estadístico insuficiente”, dijo la Dra. Novello. “Solo se obtuvo el 46 % de los eventos esperados. Si se hubiese mantenido la estimación puntual

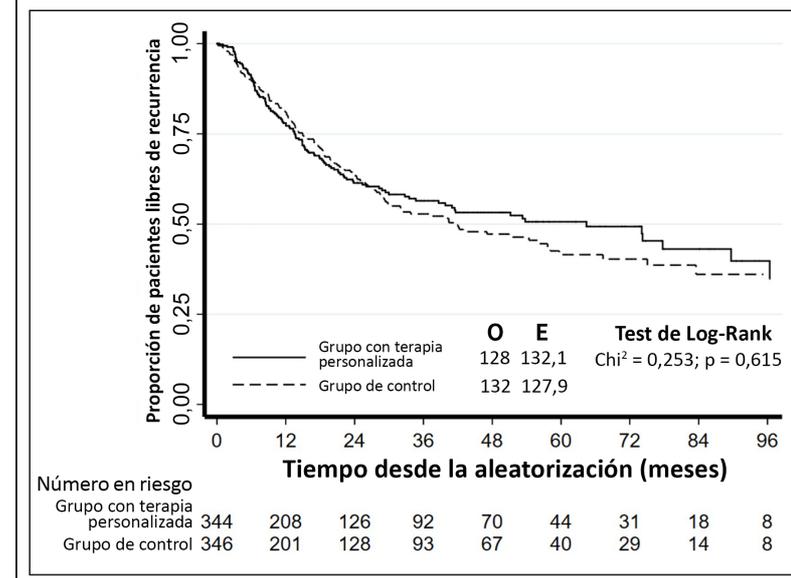
obtenida y hubiesen ocurrido los 336 eventos [esperados], el intervalo de confianza para el cociente de riesgo hubiese sido de 0,61 a 0,94 y, por lo tanto, hubiese sido significativo”.

Los resultados fueron similares en lo que respecta a la tasa de supervivencia libre de recurrencia (Figura). Con una mediana de seguimiento de 28,2 meses, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento personalizado y el grupo de control (HR = 0,94; IC del 95 %: 0,74 a 1,20). La mediana de supervivencia libre de recurrencia fue de 64,4 meses (grupo de tratamiento personalizado), y de 41,5 meses (grupo de control).

Los resultados de los análisis de los subgrupos en lo que respecta a la SG y la supervivencia libre de recurrencia indicaron resultados congruentes con el análisis principal.

Se observó una disminución de la toxicidad que favoreció al grupo de tratamiento

Supervivencia libre de recurrencia, población ITT



● Mediana de seguimiento de 28,2 meses (IQR: 9,9 a 55,8 meses)

● N.º de eventos: 260 (38 % de la población ITT)

● HR (IC del 95 %): 0,94 (0,74 a 1,20)

● Mediana de SLR, grupo de terapia personalizada: 64,4 (34,7 a 96,4)

● Mediana de SLR, grupo de control: 41,5 (29,2 a 58,1)



personalizado, principalmente en lo que respecta a la toxicidad hematológica, mencionó la Dra. Novello. Esta mejora no afectó la actividad. La razón de probabilidades de al menos una toxicidad de grado 3-4 fue de 0,57 (IC del 95 %: 0,42 a 0,78; p < 0,001).

“Se necesitarán técnicas de diagnóstico más integrales y de alto rendimiento para personalizar la quimioterapia adyuvante, con o sin inmunoterapia”, dijo la Dra. Novello.

Una mirada más profunda a la ERCC1

El Dr. Shinichi Toyooka del Departamento de Cirugía General Torácica, Mamaria y Endocrinológica de la *Okayama University*, en Japón, fue el comentarista invitado para el ensayo *ITACA*.

“El propósito de este estudio fue demostrar la utilidad de la quimioterapia adyuvante con base molecular en pacientes con CPNM en estadio II a III resecado”, dijo el Dr. Toyooka.

En el 2006, se publicó el primer informe que demuestra que el marcador molecular ERCC1 puede ser útil para determinar el régimen de la quimioterapia adyuvante en casos de CPNM avanzado. Se demostró que los pacientes con tumores ERCC1 negativos se beneficiaron de la quimioterapia adyuvante, mientras que aquellos con tumores ERCC1 positivos no.

Además, se sabe que la expresión de TS está inversamente asociada con la respuesta al pemetrexed, añadió el Dr. Toyooka.

Por consiguiente, en este estudio, no se usó cisplatino en el grupo con niveles altos de ERCC1 y se usó pemetrexed en pacientes con expresión baja de TS. Afirmó que desafortunadamente, al comparar el tratamiento personalizado con el grupo de control, el criterio de valoración principal, la SG, no mejoró significativamente.

El Dr. Toyooka habló acerca de un informe sobre la confiabilidad del marcador molecular ERCC1 en la estratificación del tratamiento con cisplatino. Mencionó que la ERCC1 tiene cuatro isoformas, y solo la ERCC1-202 es una isoforma funcional que puede reparar

aductos de platino-ADN. No ha sido posible desarrollar cebadores específicos de ERCC1-202 para longitudes cortas de ARN derivados de muestras fijadas con formalina y embebidas en parafina, añadió.

“En otras palabras, existe la posibilidad de que la ERCC1 funcional no se detecte con precisión en este tipo de entorno”, dijo el Dr. Toyooka.

Sin embargo, la Dra. Novello señaló que la asignación de tratamiento para cada grupo se basó en los resultados de la expresión de ARNm relativa a la ERCC1 y la TS, mas no en la expresión inmunohistoquímica. Los cebadores utilizados para el estudio detectan la secuenciación completa del gen ERCC1, pero no fueron diseñados para detectar una isoforma específica.

El Dr. Toyooka también señaló que la razón de probabilidades de al menos una toxicidad de grado 3-4 fue significativamente menor en el grupo de tratamiento personalizado en comparación con el grupo de control.

“Personalizar la quimioterapia adyuvante basada en la expresión de ARNm relativa a la ERCC1 y la TS no demostró una supervivencia global favorable ni significativa en el presente estudio”, concluyó el Dr. Toyooka. “La quimioterapia adyuvante con agente único, basada en la selección del perfil molecular, puede ser útil para reducir los eventos adversos”.

En el futuro, el uso de marcadores moleculares confiables para seleccionar agentes y pacientes es clave para mejorar los resultados clínicos de la terapia adyuvante después de la cirugía radical. ■

Los hallazgos del LCMC3 indican que el atezolizumab neoadyuvante es seguro y eficaz en casos de CPNM extirpable en estadio IB a IIIB

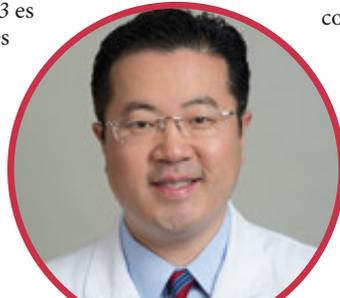
Simposio Presidencial

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

Los resultados principales del ensayo clínico en fase II del *Lung Cancer Mutation Consortium*, (LCMC)3, indican que el atezolizumab neoadyuvante puede ser una opción de tratamiento útil en pacientes seleccionados con CPNM extirpable en estadio IB a IIIB (PS01.05). No solo el 21 % de los pacientes que carecen de aberraciones genéticas *EGFR* o *ALK* alcanzaron una respuesta patológica mayor (MPR) al momento de la resección, cumpliendo de ese modo el criterio de valoración principal del estudio, sino que el 7 % logró una respuesta patológica completa (CPR). Asimismo, se observó una reducción del estadio después de usar atezolizumab neoadyuvante en el 43 % de los 155 pacientes evaluables, pero hubo un aumento del estadio en el 19 %.

“Después de usar atezolizumab neoadyuvante, la resección se realizó de manera segura con una morbilidad y mortalidad perioperatorias bajas poco después de completar la terapia neoadyuvante, con poca frecuencia fuera de la ventana de protocolo y con tasas altas de resección completa”, añadió el Dr. Jay M. Lee, jefe de la División de Cirugía Torácica en el *Ronald Reagan UCLA Medical Center* en Los Ángeles, quien presentó los hallazgos del análisis principal del LCMC3 durante el Simposio Presidencial.

Otros ensayos neoadyuvantes en casos de CPNM han evaluado los inhibidores de puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*, ICI) antes de la cirugía, pero por lo general se han realizado estudios mucho más pequeños, ya sea monoterapia con ICI o una combinación con quimioterapia basada en platino. El LCMC3 es único en el sentido de que es el ensayo más grande de tratamiento con agente único que utiliza ICI en el entorno neoadyuvante, estableciendo así un punto de referencia para comparar los resultados de otros ensayos sobre monoterapia con ICI o una combinación de ICI con quimioterapia en fases preoperatorias.

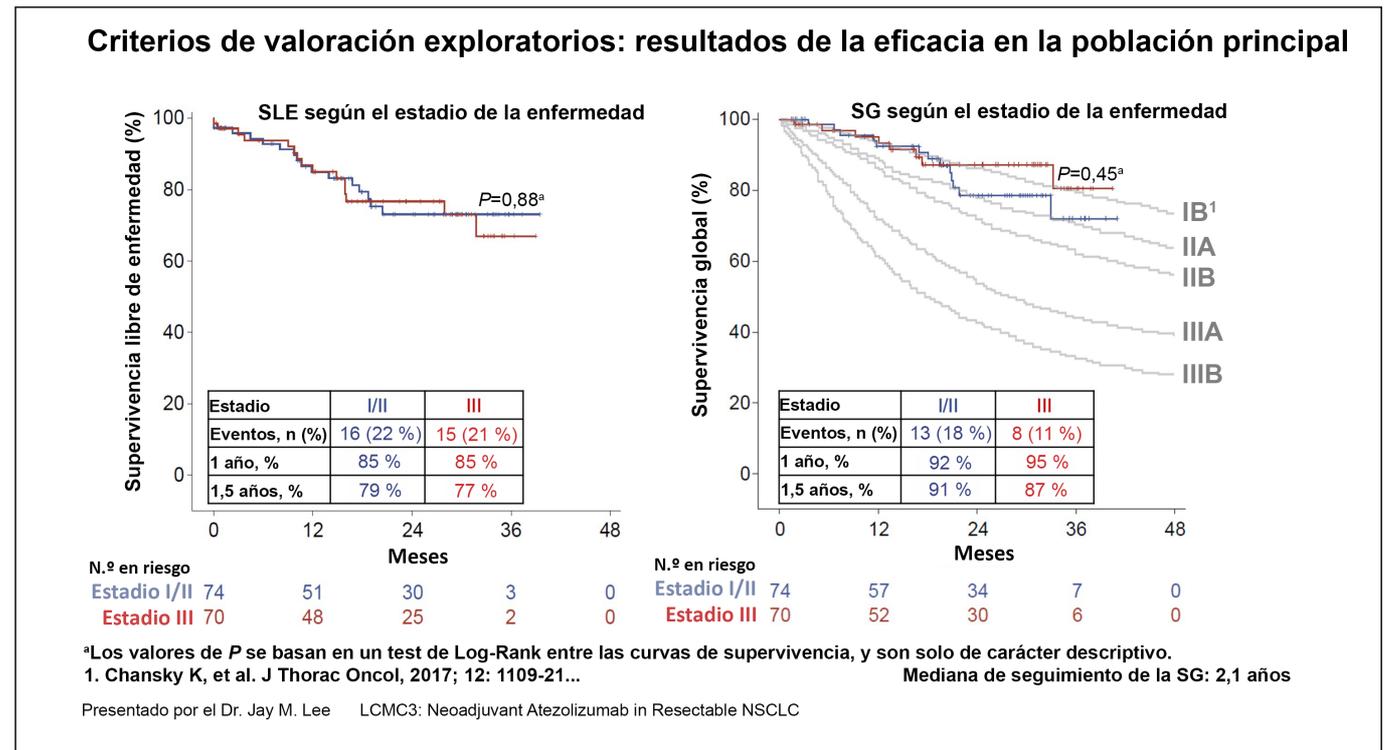


Dr. Jay M. Lee

Información detallada del estudio

El diseño del LCMC3 es un ensayo con un solo grupo sin enmascaramiento (NCT02927301). Participaron un total de 181 pacientes con CPNM extirpable en estadio IB a IIIA (no definido) y en estadio IIIB (definido); todos recibieron 1200 mg de atezolizumab neoadyuvante durante dos ciclos cada 3 semanas (es decir, los días 1 y 22); luego, se sometieron a la resección programada 8 a 28 días después de la terapia con ICI (días 30 al 50). El Dr. Lee enfatizó que la ventana de protocolo de 20 días más temprana y estricta para la resección en el LCMC3 difiere enormemente de los ensayos históricos de quimioterapia neoadyuvante, que suelen tener una ventana de protocolo más tardía y amplia para la cirugía, por lo que los pacientes generalmente se someten a la resección de 21 hasta 56 días después de terminar la quimioterapia preoperatoria.

De los 181 pacientes incluidos en el ensayo, 159 (88 %) se sometieron a la cirugía y lo hicieron en una mediana de 22 días (rango:



11 a 74 días) contados a partir del último ciclo de atezolizumab. A nivel particular, de los 159 pacientes (88 %) que se sometieron a la resección, 140 lo hicieron dentro de la ventana de protocolo de los días 30 al 50. Los motivos por los cuales 19 pacientes no se sometieron a la resección quirúrgica dentro de la ventana de 20 días fueron, en gran parte, logísticos (n = 9) o médicos (n = 6), mas no se debió a factores relacionados con el tratamiento (n = 4).

En cuanto al procedimiento quirúrgico en sí, se realizó una cirugía mínimamente invasiva en 101 pacientes, y solo 15 personas (15 %) requirieron toracotomía. Esto arrojó una tasa de cirugía mínimamente invasiva del 54 % mediante cirugía robótica o cirugía toracoscópica asistida por video, y una tasa de toracotomía del 46 %. La resección R0 se logró en el 92 % de las personas, lo que es superior o comparable con los ensayos históricos de quimioterapia neoadyuvante.

“A nivel general, la viabilidad es aceptable, incluido el cociente de compleción de la cirugía mínimamente invasiva programada. Este hecho denota la posibilidad de que la terapia neoadyuvante con ICI no tenga un impacto en la complejidad de la cirugía”, resaltó Shinichi Toyooka, director del Departamento de Cirugía Torácica General del *Okayama University Hospital* en Japón, quien analizó los hallazgos del LCMC3.

En general, la morbilidad y la mortalidad perioperatorias con atezolizumab fueron favorables. Sorprendentemente, solo el 3 % de los pacientes experimentaron complicaciones bronquiales o vasculares intraoperatorias, que se abordaron con éxito durante la misma operación. Los pacientes duraron hospitalizados una mediana de 7,5 días (rango: 2 a 68 días) después de la cirugía, lo cual es compatible con los datos históricos. Un paciente falleció repentinamente 2 semanas después de la cirugía, pero la causa no se atribuye a la terapia investigativa, lo que

arrojó una tasa de mortalidad posoperatoria a los 30 días del 0,6 %. Otra persona falleció por neumonitis 2,5 meses después de la cirugía, a este suceso se le atribuyó una relación con el atezolizumab, lo que hizo que la tasa de mortalidad posoperatoria a los 90 días fuera del 1,3 %, aunque sigue siendo más baja que la tasa histórica de mortalidad posoperatoria del 2,2 %.

Los pacientes toleraron bastante bien el atezolizumab neoadyuvante. Antes de la cirugía, el 6 % de los pacientes presentó eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 , y el 2 % presentó eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario de grado ≥ 3 , todos con una gravedad grado 3. Después de la cirugía, las tasas de eventos adversos relacionados con el tratamiento y eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario de grado ≥ 3 aumentaron al 13 % y al 8 %, respectivamente.

Según la mediana de seguimiento de 2,1 años, los resultados clínicos para la población del LCMC3 son prometedores. Por ejemplo, el 79 % de los pacientes con enfermedad en estadio I/II y el 77 % con enfermedad en estadio III tienen un período libre de enfermedad de 1,5 años. Del mismo modo, el 91 % y el 87 %, respectivamente, tienen una tasa de supervivencia de 1,5 años.

“Los datos indican que el atezolizumab neoadyuvante tiene una ventaja en lo que respecta a la supervivencia si se compara con la información histórica”, señaló el Dr. Lee.

Considerando todos los datos emergentes relativos a la monoterapia con ICI y las combinaciones de ICI con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, queda por determinar cuál es el mejor método que se debe utilizar en pacientes con CPNM extirpable.

El Dr. Toyooka señaló que, aunque los resultados del LCMC3 muestran tasas de supervivencia casi equivalentes en los pacientes con enfermedad en estadio I/II y en aquellos con enfermedad en estadio III, también enfatizó que la madurez de los datos todavía es insuficiente. “Por lo tanto, creo que se puede recurrir a la terapia neoadyuvante con ICI como agente único cuando la enfermedad está en un estadio temprano

y los pacientes tienen un estado funcional deficiente. Por otro lado, una combinación de ICI con quimioterapia es adecuada en casos avanzados pero extirpables”, por ejemplo, según los datos de respaldo del ensayo clínico *NADIM* en el que se analizó el uso de nivolumab neoadyuvante más quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM extirpable en estadio IIIA.¹

En el LCMC3 se recolectaron muestras biológicas, que incluyen tejido tumoral, tejido pulmonar normal, ganglios linfáticos y sangre, para respaldar los estudios traslacionales. El análisis de estas muestras puede facilitar la identificación de biomarcadores predictivos que ayuden a determinar si la monoterapia con ICI o la terapia combinada pueden ser más apropiadas en el entorno neoadyuvante para cada paciente con CPNM. ■

Referencia

1. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(11): 1413-1422.

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...

El Dr. José Corona Cruz analiza el atezolizumab neoadyuvante y su impacto en los resultados quirúrgicos

KEYNOTE-598: el bloqueo dual de puntos de control PD-1 y CTLA-4 no brinda ningún beneficio terapéutico más allá del bloqueo de PD-1 en pacientes con expresión alta de PD-L1 y CPNM

Simposio Presidencial

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

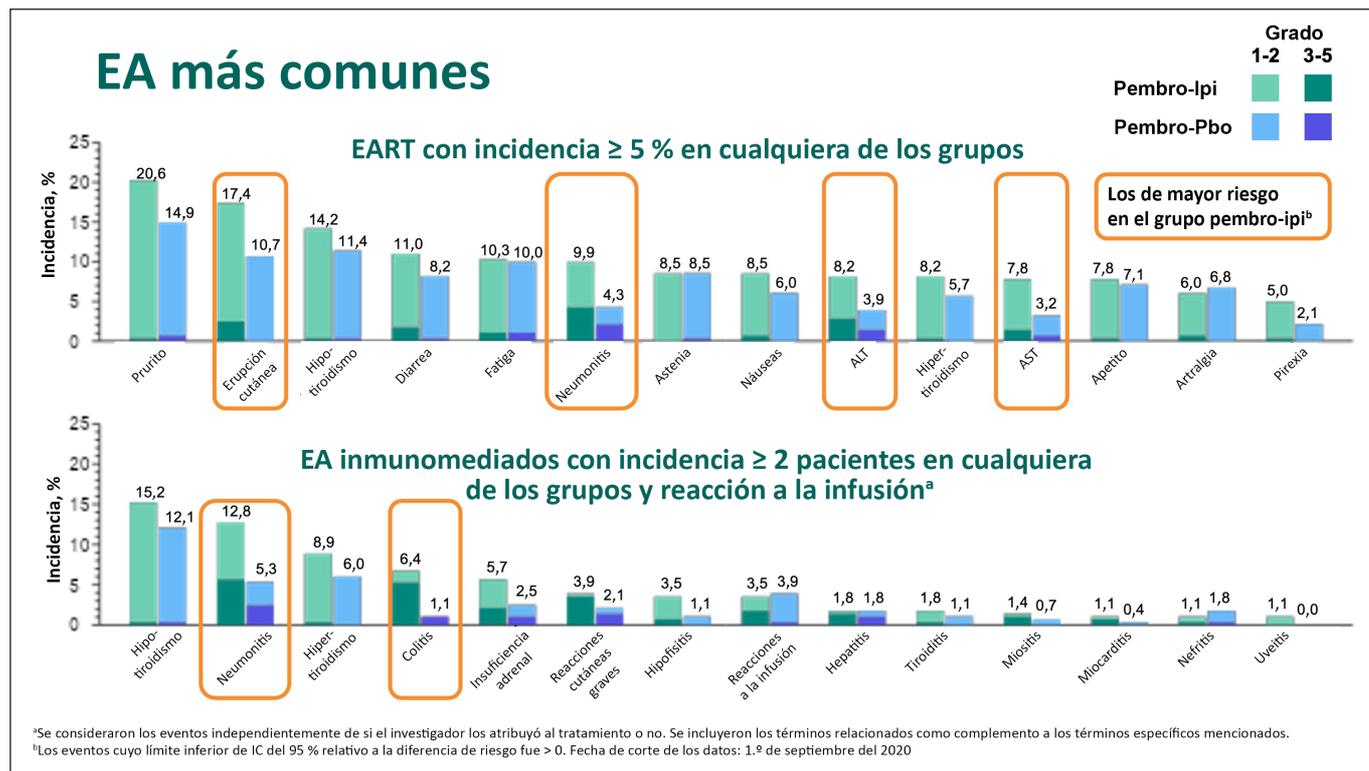
Los pacientes con CPNM metastásico y cuyos tumores expresan una puntuación de proporción tumoral (*tumor proportion score*, TPS) de PD-L1 $\geq 50\%$ enfrentan una mayor toxicidad y no se beneficiaron de una mayor eficacia al combinar ipilimumab con pembrolizumab como tratamiento de primera línea, según los hallazgos del ensayo en fase III KEYNOTE-598. De hecho, los resultados del primer análisis intermedio relacionado con la inmunoterapia combinada fueron tan decepcionantes que el comité de seguimiento de datos externos recomendó suspender la administración de ipilimumab y placebo debido a su futilidad.

“Como resultado, la monoterapia con pembrolizumab sigue siendo un tratamiento estándar de primera línea en casos de CPNM con TPS de al menos el 50% y sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK susceptibles de responder al tratamiento. Los resultados de este estudio se publicarán simultáneamente en la *Journal of Clinical Oncology*”, afirmó el Dr. Michael Boyer, catedrático clínico de medicina en *Chris O'Brien Lifecare* y la *Central Clinical School* de la *University of Sydney*, quien presentó los hallazgos del KEYNOTE-598 durante el Simposio Presidencial.

Previamente, el KEYNOTE-024 había establecido la monoterapia con pembrolizumab como un nuevo estándar de atención para pacientes con CPNM metastásico con TPS de PD-L1 $\geq 50\%$ y sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK susceptibles de responder al tratamiento, basándose en una ventaja significativa en términos de supervivencia global (SG) en comparación con la quimioterapia con doblete de platino.¹ Aunque la mediana de SG pasó de 13,4 meses con quimioterapia a 26,3 meses con pembrolizumab, el hecho de que el 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab hubieran fallecido después de 6 meses de tratamiento todavía dejaba un margen de mejora notable.^{1,2}

El Dr. Boyer explicó que, aunque los agentes que atacan la PD-1 y CTLA-4 se consideran inhibidores de puntos de control inmunitario, estos agentes provocan diferentes efectos inmunitarios en función de sus distintas dianas. Por esta razón, se ha intentado combinar estos fármacos para aprovechar sus diferentes mecanismos de acción, que posiblemente son sinérgicos, para mejorar los resultados de los pacientes; lo cual ha sido un éxito. La inmunoterapia dual con nivolumab e ipilimumab se considera un estándar de atención en otras neoplasias malignas avanzadas, como el melanoma y el carcinoma de células renales, y los resultados de *CheckMate 227* mostraron recientemente que el tratamiento de primera línea con nivolumab más ipilimumab prolonga significativamente la SG en comparación con la quimioterapia en pacientes con CPNM cuyos tumores expresan $\geq 1\%$ de PD-L1.³

A pesar de estos resultados, “hasta la fecha, no existen comparaciones controladas ni con el poder estadístico apropiado relacionadas con la monoterapia anti-PD-1 frente a la terapia dual anti-PD-1 y anti-CTLA-4 como



tratamiento de primera línea en casos de CPNM”, afirmó el Dr. Boyer.

El KEYNOTE-598 fue diseñado para abordar esta carencia de datos en casos de CPNM en estadio IV, específicamente aquellos con una TPS de PD-L1 $\geq 50\%$. El ensayo global incluyó a 568 pacientes que no tenían mutaciones sensibilizantes de EGFR ni alteraciones conocidas de ALK y previamente no habían recibido terapia sistémica.

Después de la estratificación por estado funcional del *European Cooperative Oncology Group* (0 frente a 1), región (Asia Oriental frente a otras regiones) e histología (escamosa frente a no escamosa), los pacientes se asignaron de forma aleatoria y doble ciego al grupo de pembrolizumab más ipilimumab o al grupo de pembrolizumab más placebo. Se les administró 200 mg de pembrolizumab a los pacientes

de ambos grupos cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos y, a su vez, se les administró 1 mg/kg de ipilimumab o de placebo de solución salina cada 6 semanas durante un máximo de 18 ciclos.

En el primer análisis intermedio, se examinó la SG, uno de los criterios de valoración principales, junto con la supervivencia libre de progresión (SLP) para determinar su futilidad.

Sobre la base de una mediana de seguimiento de 20,6 meses, la mediana de SG alcanzó los 21,4 meses en los pacientes tratados con pembrolizumab/ipilimumab en comparación con 21,9 meses en los pacientes tratados con pembrolizumab/placebo (HR: 1,08; IC del 95%: 0,85 a 1,37; $P = 0,74$). La diferencia entre los grupos en lo que respecta al tiempo de supervivencia medio restringido fue de -0,56 en el tiempo máximo de observación y de -0,52 a los 24 meses, de modo que ambos cumplieron los criterios de futilidad (es decir, $\leq 0,2$ en el tiempo máximo de observación y $\leq 0,1$ a los 24 meses). No se observaron beneficios en la tasa de supervivencia en ninguno de los subgrupos evaluados derivados del uso de pembrolizumab/ipilimumab en comparación con el uso de pembrolizumab/placebo.

Otros resultados de eficacia no mostraron casi ninguna diferencia entre los grupos. Según la revisión central independiente ciega, la mediana de SLP alcanzó los 8,2 meses en el grupo de ipilimumab/pembrolizumab en comparación con 8,4 meses en el grupo de placebo/pembrolizumab (HR: 1,06; IC del 95%: 0,86 a 1,30; $P = 0,72$). La tasa de respuesta objetiva fue del 45,4% en ambos grupos. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de duración de la respuesta fue de 16,1 meses en el grupo de ipilimumab/pembrolizumab en comparación con 17,3 meses en el grupo de placebo/pembrolizumab.

Consecuentemente, los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes al usar ipilimumab/pembrolizumab al compararlo con el uso de pembrolizumab solo, ya sean EA de todos los grados (76,2% frente a 68,3%), EA de grado 3 a 5 (35,1% frente a 19,6%), EA letales (2,5% frente a 0%), o los que obligan a suspender cualquier tratamiento (25,2% frente a 10,7%). Lo mismo sucedió con los EA inmunomediados y las reacciones a la infusión, ya sean EA de todos los grados (44,7% frente a 32,4%), EA de grado 3 a 5 (20,2% frente a 7,8%), los letales (2,1% frente a 0%) y los que obligan a suspender cualquier tratamiento (14,9% frente a 5,3%).

Debate

La comentarista, la Dra. Fan Yun, directora de oncología torácica en el *Cancerológico de la University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital)*, mencionó que los resultados de la SG y la SLP derivados del uso de ipilimumab con pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE-598 fueron muy similares a los que se reportaron con el uso de ipilimumab con nivolumab en el *CheckMate 227* en pacientes cuyos tumores expresaban $\geq 50\%$ de PD-L1.² Asimismo, la eficacia de la monoterapia con pembrolizumab fue similar en los ensayos KEYNOTE-598 y KEYNOTE-024.¹

“Todos los datos sobre la eficacia presentados en el estudio KEYNOTE-598 son consecuentes con resultados relevantes de otros estudios”, enfatizó la Dra. Yun.

En lo que respecta a los hallazgos negativos del KEYNOTE-598, la Dra. Yun planteó la posibilidad de que la inmunoterapia dual no

funcione en pacientes cuyos tumores expresan $\geq 50\%$ de PD-L1 porque las condiciones para el bloqueo de puntos de control inmunitario ya se han optimizado.

“Como sabemos, el bloqueo de CTLA-4 permite la activación y proliferación clonal de células T adicionales. Sin embargo, en el microentorno inmunitario, se observa un nivel alto de células T CD8+ preactivadas en la población cuyos tumores representan $\geq 50\%$ de PD-L1. Por consiguiente, puede que el bloqueo adicional de CTLA-4 no aporte los beneficios clínicos esperados”, explicó la Dra. Yun.

Sin embargo, parece que lo anterior no es válido en otros pacientes. La Dra. Yun señaló otros datos que indican que el bloqueo dual de puntos de control inmunitario beneficia a pacientes cuyos tumores expresan una TPS de PD-L1 $< 1\%$, y en aquellos con una carga mutacional tumoral alta.

De acuerdo con la Dra. Yun, aunque la combinación de ipilimumab con pembrolizumab no generó los resultados esperados en pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores expresaban una TPS de PD-L1 $\geq 50\%$, es posible que otras inmunoterapias combinadas sean prometedoras para esta población. Estos métodos de combinación incluyen el uso de atezolizumab con tiragolumab, M7824 (una inmunoterapia de proteínas de fusión bifuncional), y el uso de pembrolizumab con lenvatinib; métodos que actualmente se están evaluando en ensayos clínicos en fase II y III. ■

Referencias

- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.; investigadores del ensayo KEYNOTE-024. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823-1833.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. 2020; 31(supl. 4): S1142-S1215.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 2020-2031.

El nivolumab aumentó la supervivencia en casos de mesotelioma recidivante

Redactado por Leah Lawrence

El nivolumab mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global reportadas por el investigador en comparación con tratamientos de placebo en pacientes con mesotelioma maligno recidivante, de acuerdo con los resultados preliminares del ensayo en fase III *CONFIRM*, presentados en el Simposio Presidencial.

“El nivolumab es un tratamiento seguro y eficaz, y se debe considerar como una nueva opción de tratamiento para pacientes con mesotelioma recidivante”, afirmó Dean Fennell, FRCP, Ph. D., de la *University of Leicester*, en Reino Unido, quien fue el encargado de presentar los resultados.

En el 2021, la terapia eficaz para tratar mesoteliomas recidivantes sigue siendo una necesidad insatisfecha, ya que no hay ensayos en fase III aleatorizados que demuestren mejoras en la supervivencia global en casos recidivantes, añadió el Dr. Fennell.

El ensayo *CONFIRM* se trató de un estudio promovido por investigadores y respaldado por *Cancer Research UK* y Unidos Contra el Cáncer, cuyo objetivo es evaluar la eficacia del nivolumab. Según el Dr. Fennell, fue el primer ensayo en fase III controlado con placebo de un inhibidor de puntos de control inmunitario anti-PD-1 en mesoteliomas recidivantes.

En el estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente 2:1 al grupo de 240 mg de nivolumab durante un ciclo de 14 días (221 pacientes) o al grupo de placebo (111 pacientes). Los resultados principales fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión reportada por el investigador. El estudio incluyó pacientes con mesotelioma que previamente se habían sometido como mínimo a una terapia.

Cuando ya se habían asignado aleatoriamente a los 332 pacientes, el estudio se detuvo debido a la COVID-19, mencionó el Dr. Fennell. Sin embargo, se determinó que ya se contaba con los datos suficientes para poder detener el estudio.

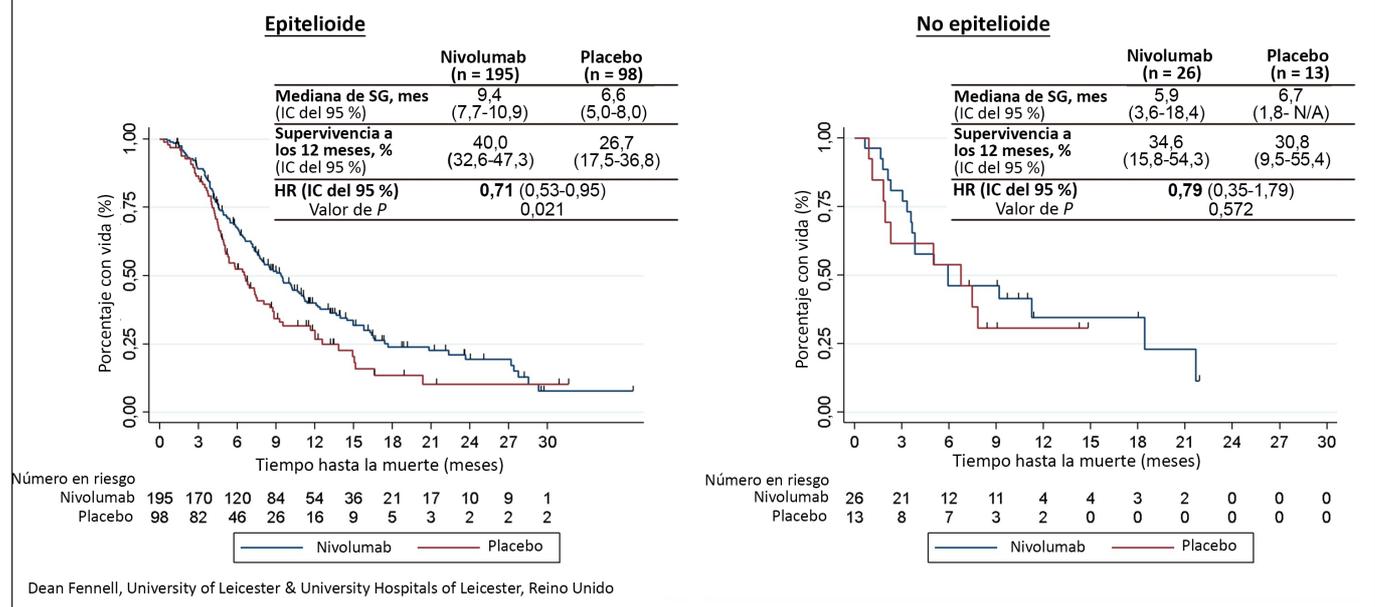


Las características de referencia estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento, con una cantidad ligeramente más grande de pacientes cuyos tumores representaban una puntuación de proporción tumoral (TPS) de PD-L1 igual o mayor al 1 % en el grupo de nivolumab (37 % frente a 29 %). En ambos grupos, gran parte de los casos (95 %) fueron de origen pleural.

Se observó un beneficio en la supervivencia global que favorecía el uso de nivolumab (HR: 0,72; IC del 95 %: 0,55 a 0,94). La supervivencia global a los 12 meses fue del 39,5 % en el grupo de nivolumab en comparación con el 26,9 % en el grupo de placebo.

La supervivencia libre de progresión también favoreció el uso de nivolumab (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,48 a 0,77; $p < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,0 meses en comparación con 1,8 meses en el grupo de placebo. La supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 14,5 % en

Supervivencia global según la histología



el grupo de nivolumab en comparación con el 4,9 % en el grupo de placebo. El Dr. Fennell mencionó que la madurez de los datos relativos a los resultados de la supervivencia todavía es insuficiente, puesto que solo se cuenta con el 80 % de los eventos requeridos.

“No hay pruebas que respalden que la TPS de PD-L1 es un factor pronóstico”, afirmó el Dr. Fennell.

Sin embargo, se observó un beneficio clínico significativo en un subtipo (Figura). Los pacientes con una enfermedad epitelioide se beneficiaron del tratamiento con nivolumab, con un HR relativo a la supervivencia global de 0,71 (IC del 95 %: 0,53 a 0,95; $p = 0,021$). Sin embargo, este no fue el caso de las enfermedades no epitelioides (HR: 0,79; IC del 95 %: 0,35 a 1,79; $p = 0,572$).

El rango intercuartílico de la duración del tratamiento fue de 84 días en el grupo de nivolumab en comparación con 43 días en el grupo de placebo. El número de participantes que recibieron inmunoterapia adicional fue del 1,4 % en el grupo de nivolumab en comparación con el 12,6 % en el grupo de placebo.

La proporción de pacientes con toxicidad superior al grado 3 fue del 45 % en el grupo de nivolumab en comparación con el 42 % en el grupo de placebo; en lo que respecta a los eventos adversos serios, las tasas fueron del 36 % y del 39 %, respectivamente. La proporción de muertes debido a eventos adversos serios fue del 3,6 % en el grupo de nivolumab y del 5,3 % en el grupo de placebo.

Los tan esperados avances

Al comentar sobre el estudio, Rina Hui, MBBS, Ph. D., del *Crown Princess Mary Cancer Center, Westmead Hospital, University of Sydney*, en Australia, calificó el estudio en fase III positivo de un inhibidor de puntos de control en casos de mesoteliomas recidivantes como “un avance que se había hecho esperar”.

El estudio en fase III *CONFIRM* es un estudio positivo que cumplió con ambos criterios de valoración de supervivencia con una mejora del 12,6 % en la supervivencia a los 12 meses, añadió. Sin embargo, no hubo biomarcadores predictivos claros para la selección de pacientes.

Antes de este estudio, se contaba con datos limitados sobre el tratamiento de rescate para mesoteliomas recidivantes, afirmó la Dra. Hui.

Aparte de *CONFIRM*, el único ensayo en fase III de inmunoterapia en casos de mesoteliomas recidivantes,

*PROMISE*¹, no mostró que la inhibición de los puntos de control con pembrolizumab tuviese beneficio alguno en términos de supervivencia global o libre de progresión al compararla con la quimioterapia de agente único en tratamientos de segunda línea, mencionó la Dra. Hui.

También señaló las fortalezas de *CONFIRM* en el reclutamiento de 332 pacientes, de los cuales gran parte ya se habían sometido a varios tratamientos. Aunque *CONFIRM* no determinó si el PD-L1 puede ser un factor pronóstico de los beneficios, la Dra. Hui no se sorprendió porque el PD-L1 ha sido controvertido como biomarcador predictivo en casos de mesotelioma.

“Algunos estudios en fase II mostraron mejores resultados en pacientes con tumores PD-L1 positivos, mientras que otros no”, dijo la Dra. Hui, y señaló que la proporción de pacientes con tumores PD-L1 positivos en el estudio *CONFIRM* fue mucho menor que en estudios anteriores, y que solo el 70 % de los tumores eran evaluables para determinar el estado de PD-L1.

Al abordar los resultados histológicos, la Dra. Hui dijo que se sabe que el subtipo no epitelioide es el más agresivo y quimiorresistente, como lo indica la fuerte disminución en la curva de supervivencia en el grupo de quimioterapia del estudio *CheckMate 743*² de primera línea que comparó el tratamiento con nivolumab más ipilimumab con la quimioterapia.

“Muchos pacientes no habrían llegado a un ensayo clínico de línea posterior después de la quimioterapia, lo que explica por qué este subtipo equivalía únicamente al 12 %

del estudio *CONFIRM*”, dijo la Dra. Hui. “El ensayo de primera línea mostró que el uso de nivolumab con ipilimumab supone un mayor beneficio en el subtipo no epitelioide, lo cual posiblemente se deba a la asociación PD-L1 de

alto nivel. Es posible que el tamaño de la muestra del subgrupo no epitelioide en el estudio *CONFIRM* haya sido demasiado pequeño para detectar una diferencia en los resultados”.

A pesar de esto, la Dra. Hui dijo que “no impediría la posibilidad de usar nivolumab en terapias de rescate para pacientes con histología no epitelioide”. Aún queda mucho por aprender, añadió la Dra. Hui.

Debido a que este estudio fue controlado con placebo, quedan dudas sobre si el nivolumab proporciona mejores resultados que la quimioterapia de segunda línea o la gemcitabina de segunda línea más ramucirumab, el inhibidor de VEGF. También hay preguntas sobre qué terapia de rescate implementar si se usa nivolumab más ipilimumab como tratamiento de primera línea.

“Necesitamos identificar biomarcadores predictivos y esperamos con ansias los resultados de otros estudios de inmunoterapia combinada de primera línea”, concluyó la Dra. Hui. ■

Referencias:

- Popat S, Curcioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) *PROMISE-meso* trial. *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1734-1745.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2636-2644.



Dr. Dean Fennell

WCLC 2020 NEWS

WCLC 2020 News es el periódico oficial de la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC 2020, elaborado por el Grupo de Noticias sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC.

EDITOR DEL ILCN
Corey J. Langer, MD, FACP

EDITORES ASOCIADOS DEL ILCN
Fabrice Barlesi, MD, Ph. D
Caicun Zhou, MD, Ph. D

COMITÉ DE PLANEACIÓN DE WCLC NEWS

Ann-Marie Baird, Ph. D
Ross Camidge, MD, Ph. D
Edgardo S. Santos Castellero, MD, FACP
Yong Soo Choi, MD
Linda Coate, MD
José Francisco Corona Cruz, MD
Anne-Marie C. Dingemans, MD, Ph. D
Narjust Duma, MD
Martin Edelman, MD
Ivy Elkins
Mary Jo Fidler, MD
Shirish Gadgeel, MD
Roy Herbst, MD, Ph. D
Mary Hesdorffer, NP
Kristin Higgins, MD
Deepali Jain, MD
Bonnie Labdi
Ticiania Leal, MD
Stephen Liu, MD
Silvia Novello, MD, Ph. D
Sandip Patel, MD
Sanjay Popat, MD
Robert Ramirez, MD
Karen Reckamp, MD, MS
Noemi Reguart, MD, Ph. D
Christian Rolfo, MD, Ph. D, MBA
Witold K. Rzyman, MD
Beth Sandy, MSN, CRNP
Ricardo Sales dos Santos, MD, Ph. D
Joan Schiller, MD
Suresh Senan, MD
Matthew Smeltzer, Ph. D
Ross Soo, MD
Brendon Stiles, MD
Aaron Tan, MD
Ricardo Terra, MD, Ph. D, MPH
Juergen Wolf, MD

GERENTE EDITORIAL Y CASA EDITORIAL

Joy Curzio, Curzio Communications

REVISORAS DE TEXTOS

Alana Williams y Elaine Michl

DISEÑADORA GRÁFICA

Kelli Schmidt, KSchmidt Designs LLC

WCLC 2020 News es una publicación de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). La sede principal de la IASLC está ubicada en 999 17th Street, Suite 200, Denver, CO, 80202, US.

Descargo de responsabilidad: las ideas y opiniones expresadas en WCLC 2020 News no necesariamente reflejan el punto de vista de la *International Association for the Study of Lung Cancer*. La mención de cualquier producto, servicio o terapia en esta publicación no se debe interpretar como una promoción del mismo; además, la IASLC tampoco asume ninguna responsabilidad por daños o perjuicios a una persona o grupo de personas que surja de, o se relacione con el uso del material incluido en esta publicación, sus errores u omisiones.

El Dr. Giorgio Scagliotti, director científico interino, aporta su vasto conocimiento de la IASLC a su cargo

Gracias a su larga trayectoria en cargos directivos en la IASLC, el Dr. Scagliotti está completamente preparado para ayudar a guiar los proyectos científicos de la sociedad durante este período de transición. El Dr. Scagliotti es catedrático de oncología médica en la Facultad de Medicina de la *Università degli Studi di Torino*, en Italia, donde también es miembro del consejo administrativo. También es jefe de oncología médica en la División de Oncología Torácica del hospital universitario *San Luigi Gonzaga* de Turín. El Dr. Scagliotti habló sobre sus metas como director científico (CSO) y expresó sus opiniones sobre los éxitos de la sociedad durante una época extremadamente desafiante.

P. Usted es el expresidente de la IASLC y recientemente aceptó el cargo de CSO interino. Cuéntenos sobre la forma en que el primer cargo lo ha preparado para asumir el segundo.

R. Para mí, la IASLC representa el hogar científico de cada uno de nosotros, quienes tratamos, científica y clínicamente, las neoplasias malignas torácicas. En el 2016, otro expresidente de la IASLC, el Dr. David Carbone y yo regresamos a la Junta Directiva de la IASLC para ayudar a diseñar un nuevo plan estratégico. La implementación de ese plan comenzó a finales del 2017, y el proceso de transformación dio como resultado la contratación de Dave Mesko, MBA, como director general de la IASLC. El Sr. Mesko es una persona talentosa y orientada hacia el mundo de los negocios, lo que es un buen complemento para el conocimiento científico que alberga la Junta. El director científico es un cargo reciente que se implementó en el 2019, y que previamente ocupaba el Dr. Chandra Belani. Después de que el Dr. Belani dejara la IASLC, me ofrecí a ocupar el puesto en calidad de interino debido a mi familiaridad con la organización. Mi deber es escuchar la opinión de la Junta y de los comités con respecto a las prioridades científicas para el desarrollo de nuevos programas y recursos, así como la mejora de las ofertas existentes, y usar esas opiniones para informar mejor las prioridades y los esfuerzos del personal.

La pandemia de la COVID-19 ha cambiado por completo las formas en que nos esforzamos por lograr la misión de la IASLC. Durante mi tiempo como CSO interino, haré todo lo que esté a mi alcance para implementar de múltiples maneras aspectos innovadores, mientras sigo ofreciendo las ofertas educativas que nuestros miembros valoran año tras año. En el transcurso del 2021, se implementarán nuevas iniciativas basadas en las necesidades emergentes.

P. La transición a la educación virtual se ha adoptado en todo el espectro de las sociedades médicas por razones obvias. ¿Qué cree que ha sido lo mejor de este cambio? ¿Qué aspectos se deben mejorar?

R. Antes de la COVID-19, había una gran cantidad de viajes regionales e internacionales, y el ámbito virtual se limitaba a actividades educativas, como seminarios web y pódcast. La pandemia nos obligó a realizar cambios radicales, por ejemplo, tener reuniones completamente virtuales e ingeniar formas nuevas y creativas de presentar el contenido científico; ideas que no vislumbrábamos meses atrás. Aunque extrañamos las interacciones humanas asociadas con las reuniones presenciales, hemos aprendido que podemos ser más eficientes con nuestro tiempo si seguimos enfocados en lograr nuestras metas.

A pesar de todos los obstáculos que enfrentamos en el 2020, la IASLC pudo ofrecer varias reuniones y recursos educativos, nuevos y mejorados. Por ejemplo, la reunión Tema Central: Biopsia Líquida y la Conferencia Norteamericana sobre Cáncer de Pulmón ofrecieron

información valiosa relacionada con la atención clínica diaria; además, el sitio web rediseñado, IASLC.org, ofrece información mucho más oportuna y relevante que los propios expertos y científicos redactan. Estos esfuerzos fueron posibles gracias a la reacción rápida y eficiente de los empleados de la IASLC en Denver, EE. UU. A pesar de todas las limitaciones impuestas por el trabajo remoto obligatorio, el personal pudo mantener el sentido de unidad y generó ideas innovadoras y receptivas.

P. De cara al 2021, ¿qué es lo que más le gustaría que sucediera en lo que respecta a los miembros de la IASLC y los pacientes con cáncer de pulmón?

R. En épocas críticas debemos tomar decisiones con rapidez. La IASLC ha decidido que todas las reuniones del 2021 se llevarán a cabo de forma virtual, incluida la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón 2021, que se realizará en Denver, EE. UU. Fue una decisión difícil, pero queremos asegurarnos de tener un plan bien establecido para nuestros miembros. Estamos casi listos para adoptar un nuevo sistema de gestión del aprendizaje que permitirá una mayor interacción con nuestros miembros. No sabemos cuándo estará disponible la vacuna



Dr. Giorgio Scagliotti

contra la COVID-19 para todo el mundo, y ninguno de nosotros puede predecir la evolución de la pandemia actual. Dicho esto, la IASLC está lanzando una nueva iniciativa que busca analizar el efecto que ha tenido la pandemia de la COVID-19 en los ensayos clínicos sobre el cáncer. Es importante

comprender el impacto de la pandemia en los estudios específicos sobre el cáncer de pulmón e identificar las medidas para mitigar esos impactos a fin de seguir generando avances científicos en el tratamiento del cáncer de pulmón y mejorar los resultados de los pacientes. Además, hay varias iniciativas relacionadas con la vacuna contra la COVID-19 en proceso. Comprender cómo estas iniciativas relacionadas con la vacuna pueden llegar a afectar los ensayos clínicos sobre el cáncer de pulmón será importante para que los investigadores puedan hacer los ajustes necesarios en su trabajo en curso y, de ese modo, complementen los esfuerzos relacionados con las vacunas.

A pesar de todos los obstáculos que enfrentamos en el 2020, la IASLC pudo ofrecer varias reuniones y recursos educativos, nuevos y mejorados.

P. En los últimos años, usted le ha dedicado mucho tiempo a la IASLC, lo que demuestra una creencia muy fuerte

en lo que la organización le ofrece al campo del cáncer de pulmón. ¿Por qué ha sido tan importante para usted formar parte de la sociedad y participar en ella?

R. No hay duda de que la IASLC es la sociedad más destacada en el campo de la oncología torácica, la única sociedad verdaderamente global que tiene como objetivo reforzar la base de conocimientos de cada miembro a través de ofertas educativas personalizadas. La IASLC está promoviendo la excelencia investigativa, tanto a nivel individual como grupal, a través de varios tipos de subvenciones, incluidas algunas dedicadas a la COVID-19. Además, la IASLC tiene como objetivo fomentar la integración de grupos de defensa regionales e internacionales con la comunidad científica del cáncer de pulmón para darle visibilidad a las preocupaciones y opiniones de los pacientes en el ciclo investigativo. La IASLC cree que la diversidad de géneros, razas y etnias, junto con diversas habilidades, perspectivas y experiencias, contribuye a que exista una organización equilibrada y eficaz que, desde mi punto de vista, es un componente de vital importancia en una organización mundial impulsada por sus propios miembros. ■

Varios estudios evalúan las consecuencias de la pandemia de la COVID-19 en pacientes con cáncer de pulmón

La COVID y el cáncer de pulmón

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

Si en lugar a duda la pandemia de la COVID-19 ha alterado la atención al paciente, ya que los países han tenido que imponer medidas de confinamiento para evitar la propagación del virus y han destinado sus recursos al control de la creciente cantidad de casos. También ha tenido un costo emocional considerable en las personas vulnerables, en especial en los pacientes con cáncer, dados los temores de contraer el virus y las preocupaciones que supone interrumpir el tratamiento.

En la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón 2020, varios investigadores presentaron datos esclarecedores que documentan las tendencias relacionadas con la forma en que la pandemia ha influido en la prestación de atención de salud a pacientes con cáncer de pulmón durante el último año y las consecuencias en su salud física y emocional.

Influencia de la COVID en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón

La Dra. Roxana Reyes, del Hospital Clínic de Barcelona, presentó los hallazgos de un estudio descriptivo en España que indica que la pandemia de la COVID-19 ha dado lugar a una reducción de los casos diagnosticados de cáncer de pulmón, pero se observó un aumento de la enfermedad sintomática entre los diagnosticados, lo que a su vez ha llevado a que los pacientes tengan unos resultados más deficientes (MA03.08).

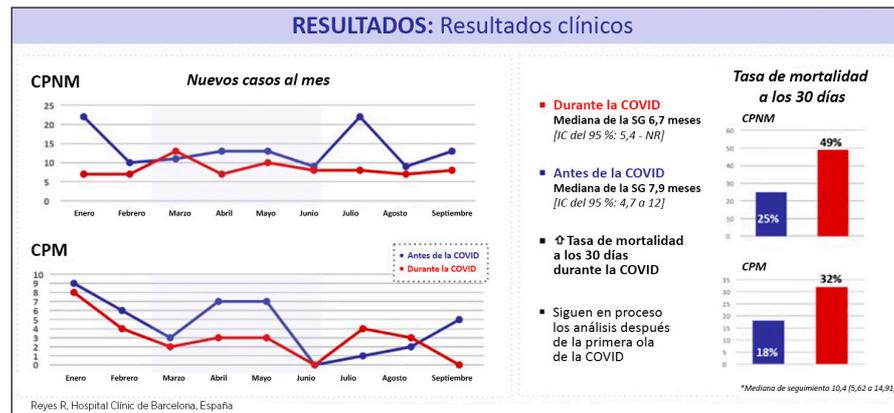
Según explicó, la primera ola de infección por COVID-19 en España fue particularmente devastadora, y duró de marzo a junio del 2020. A medida que la cantidad de contagios y muertes se disparaba en ese período, se produjeron cambios drásticos en la atención de salud.

“El estado de emergencia obligó a priorizar los servicios de salud, lo que podía retrasar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer”, afirmó la Dra. Reyes.

A fin de comprender cómo estos cambios influyeron en el diagnóstico, la gravedad y los resultados clínicos del cáncer de pulmón, la Dra. Reyes y sus colegas compararon datos retrospectivos de dos hospitales terciarios en España durante el mismo período de enero a junio del 2019 (antes de la COVID) y del 2020 (durante la COVID).

De las 162 personas que habían sido diagnosticadas recientemente con cáncer de pulmón y se habían incluido en el estudio, la tasa de diagnóstico se redujo en un 38 % durante el período de la COVID en relación con el período anterior a la COVID. La disminución de los nuevos diagnósticos fue bastante compatible en los dos subtipos histológicos principales. Los diagnósticos de CPNM pasaron de 67 casos (durante el período anterior a la COVID) a 43 casos (durante el período de la COVID); lo que equivale a una disminución del 36 %. Los diagnósticos de CPM pasaron de 33 casos (durante el período anterior a la COVID) a 19 casos (durante el período de la COVID); lo que equivale a una disminución del 42 %.

A nivel particular, los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón



durante el período de la COVID tenían más probabilidades de ser sintomáticos que sus contrapartes durante el período anterior a la COVID.

Los síntomas respiratorios fueron más comunes en el momento del diagnóstico entre los pacientes con CPNM durante el período de la COVID que en el período anterior a la COVID (30 % frente a 23 %). De acuerdo con esta observación, la enfermedad avanzada o localmente avanzada también fue más común entre los pacientes diagnosticados durante el período de la COVID en comparación con el período anterior a la COVID (81 % frente a 69 %). Aunque se observaron similitudes en la cantidad de casos recientemente diagnosticados que requirieron hospitalización durante el período de la COVID en comparación con el período anterior a la COVID (21 % frente a 18 %), la mortalidad hospitalaria fue notablemente más alta en el caso de pacientes diagnosticados durante el período de la COVID que antes de la COVID (44 % frente a 17 %).

Estos resultados no fueron tan extremos en los pacientes con CPM. Aunque los síntomas respiratorios fueron más comunes entre los pacientes diagnosticados con CPM durante el período de la COVID que antes de la COVID (32 % frente a 24 %), los resultados no fueron peores para la cohorte del período de la COVID en lo que respecta al estadio de la enfermedad, las hospitalizaciones o los casos de muerte durante la hospitalización.

Algunos de los datos más interesantes que presentó la Dra. Reyes se referían a la supervivencia de los pacientes. En el grupo general de pacientes con cáncer de pulmón, la mediana de supervivencia global alcanzó los 7,9 meses en la cohorte del período anterior a la COVID en comparación con 6,7 meses en la cohorte del período de la COVID (Figura). De acuerdo con estos hallazgos, las tasas de mortalidad a los 30 días para los grupos del período anterior a la COVID y del período de la COVID fueron del 25 % y 49 %, respectivamente (en pacientes con CPNM), y del 18 % y 32 %, respectivamente (en pacientes con CPM).

“En ambas histologías, la tasa de mortalidad prácticamente se duplicó durante la COVID en comparación con el 2019”, afirmó la Dra. Reyes.

“Algunas de las limitaciones de este estudio incluyen un tamaño de muestra pequeño, la naturaleza retrospectiva del estudio y la ausencia de estadísticas o valores de P”, señaló Jay M. Lee, del *Ronald Reagan UCLA Medical Center* en Los Ángeles, al revisar estos datos.

A fin de proporcionar un mejor contexto

para los hallazgos del estudio español, el Dr. Lee mostró datos recientemente publicados de un estudio retrospectivo similar, pero más grande, realizado en Corea que evalúa los efectos de la COVID-19.¹ En este análisis, la cantidad de diagnósticos de cáncer de pulmón se mantuvo acorde en todos los períodos (antes de la COVID y durante la COVID), a diferencia de los datos presentados por la Dra. Reyes. Sin embargo, se observó una similitud con los hallazgos presentados por la Dra. Reyes; el estudio de Corea documentó un aumento significativo en el diagnóstico de la enfermedad en estadio avanzado junto con una disminución de la enfermedad en estadio temprano, lo que denota un diagnóstico tardío.

“Es probable que la pandemia de la COVID-19 sea prolongada, y tenemos que hacer un esfuerzo significativo para garantizar el diagnóstico de cáncer y la atención clínica de nuestros pacientes”, enfatizó la Dra. Reyes.

Esta sesión tuvo una sección de preguntas y respuestas en tiempo real, que les brindó la oportunidad a los asistentes de formular preguntas acerca de la misma. Las secciones de preguntas y respuestas se incluyen en las grabaciones disponibles por encargo en la plataforma virtual. El registro seguirá disponible durante los próximos 90 días, en wclc2020.iaslc.org.

Otras investigaciones sobre la COVID-19: desde el diagnóstico hasta la defensa del paciente

Uso de la TC de simulación para radioterapia en la detección de la COVID-19

Dada la rapidez con la que se produjo la pandemia de la COVID-19, los proveedores de atención de salud a veces idearon soluciones creativas para controlar el virus. Con este fin, los investigadores del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* en Nueva York, un epicentro de la pandemia al comienzo del brote, trataron de determinar si las imágenes de TC asociadas a la radioterapia podrían usarse para detectar personas asintomáticas con COVID-19 (P02.14).

Desafortunadamente, su idea no tuvo éxito. De 400 pacientes que se sometieron a la TC de simulación de los pulmones antes de la radioterapia, el 17 % tuvo hallazgos sospechosos de COVID-19 cuando los oncólogos radioterápicos los revisaron de acuerdo con los criterios de consenso. Sin embargo, pocas personas (3 de 23 con resultados de la prueba de COVID disponibles) estaban realmente infectadas con COVID-19

según las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Dada la falta de correlación entre las TC de simulación que se veían sospechosas por la radiografía y los casos positivos de COVID-19, así como el desacuerdo entre los oncólogos radioterápicos y los radiólogos de diagnóstico para clasificar las tomografías como sospechosas, los investigadores concluyeron que “estos resultados denotan que la revisión de rutina de las TC de simulación para radioterapia es de valor limitado para identificar casos asintomáticos de COVID-19”.

Análisis de resultados en pacientes con neoplasias malignas torácicas e infección por COVID-19 según la etnia y el género

La pandemia de la COVID-19 ha sacado a la luz las disparidades en la atención de salud entre varias poblaciones. Los datos emergentes de *TERAVOLT*, un estudio observacional internacional multicéntrico diseñado para rastrear los resultados en pacientes con cáncer torácico y diagnóstico confirmado de COVID-19, ayudan a documentar algunas de estas desigualdades (P09.18).

En agosto del 2020, se habían incluido en el registro de *TERAVOLT* 1053 pacientes de 19 países, de los cuales el 84 % eran de raza blanca, el 9,3 % de raza negra y el 25 % hispanos. Un análisis de los resultados clínicos por etnias mostró que, aunque la cifra de hospitalizados por COVID-19 fue similar en la población de raza blanca, raza negra e hispana, las tasas de mortalidad fueron más altas en la población hispana (36 %) y la población de raza blanca (34 %) en comparación con la población de raza negra (26 %).

El análisis de los resultados por género mostró que, a pesar de las puntuaciones similares en el estado funcional entre hombres y mujeres, los hombres tenían más probabilidades que las mujeres de ser hospitalizados (77 % frente a 66 %) y más probabilidades de morir en el hospital (37 % frente a 28 %).

Prehabilitación virtual para pacientes programados para cirugía de cáncer de pulmón

Los pacientes programados para una cirugía de cáncer de pulmón que reciben prehabilitación demuestran disminuciones en las complicaciones posoperatorias, la morbilidad y la duración de la estancia hospitalaria después de la operación. Desafortunadamente, la pandemia de la COVID-19 ha obstaculizado la capacidad de los pacientes para participar en programas presenciales de ejercicios de prehabilitación debido a la necesidad de mantener el distanciamiento físico.

Los proveedores de *National Health Service Trust* en Londres desarrollaron un servicio de prehabilitación virtual para pacientes que se iban a someter a cirugía de pulmón. Los resultados muestran que el programa virtual es factible y eficaz para mejorar los niveles de actividad física prequirúrgica y la capacidad de ejercicio de los pacientes (OA08.04).

Consulte [Consecuencias de la pandemia de la COVID-19](#) en la página 17

Angustiados debido a la pandemia, los pacientes con cáncer de pulmón buscan recursos educativos

La COVID y el cáncer de pulmón

Redactado por Beth Fand Incollingo

Una encuesta canadiense realizada repetidamente durante la pandemia de la COVID-19 refleja un aumento en los sentimientos de aislamiento y vulnerabilidad entre los pacientes con cáncer de pulmón.

Los resultados de la encuesta indican que los pacientes quieren recursos educativos que alivien su ansiedad y mejoren su bienestar, y los investigadores que la realizaron creen que el hallazgo debería guiar las políticas y la atención durante el brote.

El estudio se lanzó debido a indicadores empíricos de ansiedad entre estos pacientes ante las restricciones y medidas de confinamiento en Canadá, cuyo objetivo era frenar la propagación de la COVID-19, junto con la importancia de la salud mental en la atención del cáncer, escribió el equipo en un cartel (P39.08). Sus hallazgos, que consisten estrictamente en estadísticas descriptivas, fueron presentados por la autora principal Christina Sit, de *Lung Cancer Canada*, en Toronto.

Diseño y hallazgos del estudio

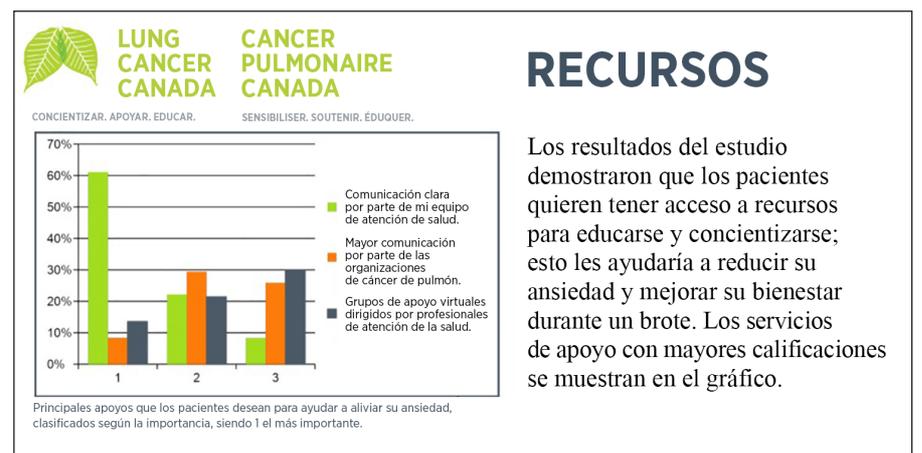
Los investigadores comenzaron invitando a pacientes con cáncer de pulmón a participar en una mesa redonda sobre el tema de la ansiedad relacionada con la pandemia. Luego, convirtieron los temas que surgieron

en una encuesta cuantitativa y la realizaron por Facebook, Twitter e Instagram en inglés y francés. Finalmente, reunieron un grupo focal para analizar y debatir los resultados.

En total, 260 pacientes (80 % mujeres) respondieron a la encuesta, realizada en marzo, abril, mayo, junio y octubre del 2020. Se les pidió a los encuestados que describieran su ansiedad en relación con los niveles prepandémicos en una escala del 1 al 10, donde 1 indica ausencia de ansiedad y 10 indica ansiedad extrema. Los investigadores también formularon preguntas sobre las preocupaciones asociadas que podrían surgir durante la pandemia y afectar la salud mental de los pacientes.

Aunque los niveles promedio de ansiedad mostraron pocos cambios entre marzo y octubre del 2020, los investigadores detectaron tendencias hacia una mayor sensación de aislamiento y vulnerabilidad durante ese período. Además, los investigadores resaltaron que los pacientes informaron un aumento de la ansiedad relativa a su capacidad disfrutar de acontecimientos significativos de la vida con sus seres queridos.

Los pacientes dijeron que su angustia se aliviaría más si hubiese una comunicación clara con sus equipos de atención de salud y una mayor comunicación por parte de las organizaciones de cáncer de pulmón. También



RECURSOS

Los resultados del estudio demostraron que los pacientes quieren tener acceso a recursos para educarse y concientizarse; esto les ayudaría a reducir su ansiedad y mejorar su bienestar durante un brote. Los servicios de apoyo con mayores calificaciones se muestran en el gráfico.

pidieron grupos de apoyo virtuales dirigidos por profesionales de atención de la salud.

Los investigadores señalaron que, si bien “estos resultados informados por los pacientes difieren de las escalas validadas”, son significativos porque utilizan “las propias palabras de los pacientes para evaluar sus pensamientos y sentimientos”, lo que indica que “reflejan con mayor precisión las necesidades y preocupaciones de los pacientes”.

El equipo concluyó que “la atención de la salud mental es un aspecto importante de la atención del cáncer de pulmón y de la salud

general de los pacientes y puede influir en los resultados”.

“A medida que aumenta la supervivencia al cáncer de pulmón, y como lo ha demostrado la pandemia, esta es un área que no se puede descuidar”, argumentaron los investigadores. “A medida que los modelos de atención futuros se reevalúen basándose en los aprendizajes de la pandemia, la atención de salud mental se debe incluir en el tratamiento de estos pacientes. Existe la necesidad de desarrollar estrategias y políticas de atención de salud a largo plazo para abordar las necesidades de los pacientes”.

Consecuencias de la pandemia de la COVID-19

de la página 16

Apoyo al paciente: cómo comprender las necesidades y estar a la altura del desafío

En junio del 2020, la Fundación LUNGeVity realizó una encuesta a pacientes estadounidenses con cáncer de pulmón y a sus cuidadores para identificar las necesidades de los pacientes en medio de la pandemia de la COVID-19 (MA07.08). Los 302 encuestados, de los cuales un tercio vivían en focos de contagio de COVID-19, indicaron lo siguiente:

- El 46 % informó interrupciones en la atención del cáncer de pulmón, un problema que fue resaltado principalmente por los pacientes más jóvenes en comparación con los pacientes mayores (≤ 65 frente a > 65 años; 53 % frente a 34 %).
- Al 96 % le preocupaba que la pandemia

podría afectar la atención de su cáncer, especialmente en el caso de pacientes que viven en focos de contagio de COVID-19 (el 99 % de estas personas informaron esto como una preocupación).

- Al 45 % le preocupaba el acceso a la atención incluso después de que se levantaran las restricciones de confinamiento.

Solo la mitad de los encuestados, aproximadamente, había hablado con sus médicos sobre estas preocupaciones.

En consonancia con estos hallazgos, tres estudios de todo el mundo documentaron un aumento de los niveles de angustia psicológica asociada con la pandemia de la COVID-19 en pacientes con cáncer de pulmón.

Un estudio en Italia que se realizó en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón, linfoma o cáncer de mama encontró que el 54 % de las personas tenían niveles de ansiedad y depresión por encima de lo normal, y el 23 %

cumplía con los criterios de niveles elevados de trastorno por estrés posttraumático (FP06.04). Es importante destacar que los pacientes con cáncer de pulmón informaron niveles de estrés y ansiedad significativamente más altos en comparación con los pacientes con linfoma o cáncer de mama.

En una encuesta realizada en Japón, aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón que recibieron tratamiento se sintieron ansiosos por estar expuestos al virus (MA07.09). A nivel particular, estas tasas fueron incluso más altas en pacientes que no estaban en tratamiento.

Los pacientes con cáncer de pulmón en Canadá informaron un aumento de los niveles de ansiedad, especialmente en lo que respecta a la capacidad de pasar tiempo con sus seres queridos y disfrutar de acontecimientos significativos de la vida (P38.08). Para aliviar su ansiedad, deseaban que sus equipos de atención de salud tuvieran una comunicación clara con ellos, y mayor comunicación por parte de las organizaciones de cáncer de pulmón.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de brindarles apoyo psicosocial a los pacientes con cáncer de pulmón durante estas épocas difíciles. Si bien las organizaciones de cáncer de pulmón están tratando de estar a la altura del desafío y mantener a flote el bienestar mental de los pacientes, también se han visto afectadas negativamente por la pandemia de la COVID-19.

La Coalición Mundial contra el Cáncer de Pulmón, una asociación de 40 organizaciones de pacientes en 29 países, realizó una encuesta a sus miembros entre abril y mayo del 2020 para evaluar los efectos que tiene la COVID-19

en la capacidad de las organizaciones de apoyar a los pacientes (MA07.07). De las 22 organizaciones encuestadas, el 64 % informó haber recibido más solicitudes de pacientes desde el inicio de la pandemia a través de una variedad de canales, entre ellos, llamadas a líneas telefónicas de ayuda, solicitudes por correo electrónico y solicitudes a través de Facebook y sus sitios web. Mientras que el 67 % de las organizaciones encuestadas tuvieron que cancelar algunos de los servicios que les prestaban a sus pacientes (principalmente actividades presenciales), el 86 % lanzó nuevos servicios digitales o sin contacto para ayudar a abordar las necesidades de los pacientes (por ejemplo, consultas en línea, extensión del horario de las líneas de ayuda, mayor contenido en sus sitios web y podcasts). Sin embargo, a pesar de brindar más apoyo a los pacientes durante la pandemia, el 67 % de las organizaciones encuestadas informaron una disminución de las fuentes de financiación, al 45 % le preocupaba su capacidad de seguir empleando personal, al 35 % le preocupaba su capacidad de brindar el mismo nivel de servicios a los pacientes, y al 25 % le preocupaba su capacidad de seguir en pie.

“Las organizaciones de pacientes necesitan apoyo urgente para seguir satisfaciendo las crecientes necesidades de los pacientes y, en algunos casos, para seguir en pie”, concluyó el equipo de investigación de la Coalición Mundial contra el Cáncer de Pulmón.

Referencia:

1. Park JY, Lee YJ, Kim T, et al. Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 1040.

Haga clic en el ícono y mire a la defensora de los pacientes Ivy Elkins hablar de...



-  El impacto de la COVID-19 en la mortalidad de cáncer de pulmón
-  Atención general y miedo debido a la COVID-19
-  Apoyo al paciente durante la pandemia de la COVID
-  Angustia psicológica en los pacientes durante la pandemia de la COVID

Se necesitan más opciones después de la quimioinmunoterapia de primera línea en casos de cáncer de pulmón

Redactado por Leah Lawrence

A medida que un número creciente de tratamientos de inmunoterapia se concibe como tratamiento de primera línea en casos de tumores sólidos, entre ellos el cáncer de pulmón, los médicos a menudo se enfrentan a una falta de opciones al elegir terapias sistémicas después de la quimioinmunoterapia.

Durante la sesión educativa: “Cómo elegir terapias sistémicas después de la quimioinmunoterapia en casos de CPNM”, tres ponentes presentaron actualizaciones sobre las opciones actuales de tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer no escamoso, escamoso y CPM.

No escamoso

El Dr. Virote Sriuranpong, de la *Chulalongkorn University* y *The King Chulalongkorn Memorial Hospital*, en Tailandia, abrió la sesión con un debate sobre las opciones de terapia sistémica después de la quimioinmunoterapia en casos de CPNM no escamoso.

Actualmente, los pacientes con cáncer no escamoso tienen varias opciones de tratamiento de primera línea que incluyen monoterapia anti-PD-1/PD-L1, combinación de anti-PD-1/L1 con anti-CTLA4, quimioterapia con anti-PD-1/L1, o la combinación de quimioterapia con anti-PD-1/PD-L1 e inhibidores de la angiogénesis.

“Esto complica las cosas, especialmente cuando se considera el mecanismo de resistencia”, dijo el Dr. Sriuranpong. “Uno tiene que preguntarse si el paciente es resistente al inhibidor de puntos de control inmunitario, a la quimioterapia, al fármaco antiangiogénico o a todos ellos”.

Las directrices de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* muestran que cuando la terapia sistémica de primera línea no genera los resultados esperados, los pacientes tienen cuatro opciones de tratamiento independientemente de la exposición previa a la inmunoterapia: docetaxel, pemetrexed, gemcitabina o ramucirumab más docetaxel.

“Estas son opciones limitadas que se ponen a disposición cuando el paciente presenta resistencia a la quimioinmunoterapia”, mencionó el Dr. Sriuranpong.

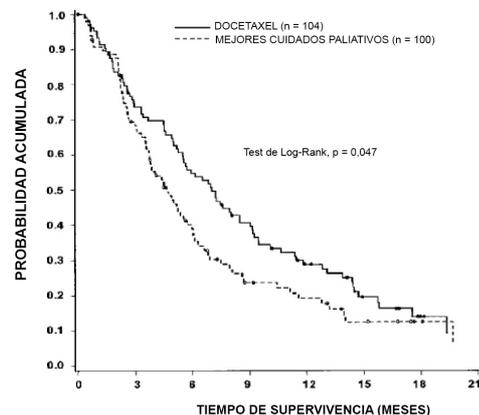
Sin embargo, hay algunos informes de pacientes con CPNM avanzado que responden al tratamiento de quimioterapia después de la inmunoterapia, dijo el Dr. Sriuranpong. Por ejemplo, un estudio de Corea mostró que cuando la quimioterapia se usó como terapia de rescate después de la inmunoterapia, las tasas de respuesta parecían ser mejores en comparación con las de la última quimioterapia administrada antes de la inmunoterapia.¹ Sin embargo, la supervivencia libre de progresión (SLP) después de ambos tratamientos pareció ser similar.

Se ha identificado una variedad de mecanismos de resistencia a los inhibidores de puntos de control inmunitario, que incluye la presencia y el reconocimiento de antígenos insuficientes, la activación deficiente de

Fig. 1.

Comparación de la actividad del agente único con el placebo

DOCETAXEL FRENTE A LOS MEJORES CUIDADOS PALIATIVOS

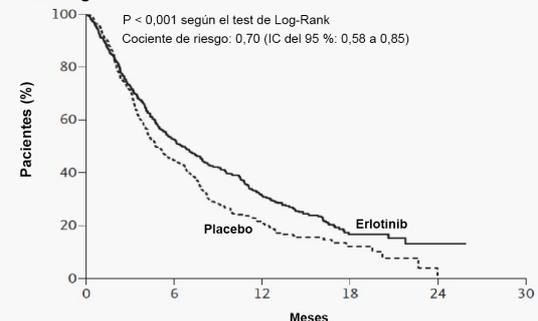


Mediana de SG 7,7 meses frente a 4,6

Fármacos inmunoconjugados, novedosos agentes terapéuticos y citotóxicos

SE OBSERVÓ QUE ERLOTINIB EN PACIENTES NO SELECCIONADOS ES SUPERIOR A LOS MEJORES CUIDADOS PALIATIVOS

Supervivencia global



Mediana de SG 6,4 meses frente a 4,2 meses

Shepherd F JCO 2000
Shepherd F NEJM 2005

las células T, la ausencia de células T en el microentorno tumoral, la regulación al alza de los marcadores inmunosupresores, la disminución de la sensibilidad a la señalización de IFN- γ , y marcadores de puntos de control inmunitario.

Cuando los investigadores intentan combinar fármacos de inmunoterapia como inhibidores anti-CTLA4 y anti-PD-1, deben pensar tanto en la seguridad como en la toxicidad.

“Sabemos que la toxicidad es más alta al agregar anti-CTLA4, pero también puede mejorar la eficacia”, dijo el Dr. Sriuranpong. “Sin embargo, otros agentes parecen ser un poco más seguros y dan lugar a que se pueda agregar LAG-3, TIM-3 o TIGIT”.

Un ejemplo de que más no siempre significa mejores resultados es el estudio *KEYNOTE-598* de CPNM en estadio IV sin tratamiento previo, que asignó aleatoriamente a los pacientes a los grupos de pembrolizumab con o sin ipilimumab.² Dicho estudio no cumplió con su criterio de valoración principal.

Otro estudio de primera línea que analiza tratamientos combinados es el ensayo *CITYSCAPE*, en el que se asignó a los pacientes aleatoriamente a los grupos de tiragolumab más atezolizumab o atezolizumab solo.³ En este caso, los pacientes debían tener una puntuación de proporción tumoral (TPS) de PD-L1 superior al 1 %. El tratamiento combinado provocó una respuesta mejorada y una SLP más prolongada.

En casos recidivantes, otro estudio analizó el uso de vibostolimab anti-TIGIT en combinación con pembrolizumab.⁴ La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento previo con nivolumab o pembrolizumab. La combinación fue más activa en comparación con la monoterapia con vibostolimab. Sin embargo, el Dr. Sriuranpong dijo que no estaba a un nivel en el que se pudiese considerar alentador.

La vía de VEGF es otra vía que puede ser útil en casos recidivantes. El estudio *VARGADO* analizó la seguridad y eficacia del uso de nintedanib y docetaxel en pacientes con adenocarcinoma de pulmón después del tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario.⁵ Los resultados alentadores mostraron una tasa de respuesta parcial del 58 % con una tasa de control de la enfermedad del 83 %.

“Los datos disponibles acerca de la terapia de segunda línea después de la resistencia a los inhibidores de puntos de control inmunitario en casos de CPNM no escamoso siguen siendo limitados”, dijo el Dr. Sriuranpong. “A decir verdad, es una necesidad insatisfecha”.

Células escamosas

El segundo ponente, Claudio Martin, del Instituto Alexander Fleming y del Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, en Buenos Aires, Argentina, presentó una actualización sobre las terapias sistémicas disponibles cuando la quimioinmunoterapia no genera los resultados esperados en casos de carcinoma de células escamosas (CCE).

Hoy en día, el tratamiento estándar para el CCE incluye quimioterapia seguida de inmunoterapia; inmunoterapia sola en casos de expresión alta de PD-L1 seguida de quimioterapia; o quimioinmunoterapia.

“Aparte de eso, no hay ensayos aleatorizados en estos escenarios”, dijo el Dr. Martin. “¿Qué hacemos ahora? Desafortunadamente, tenemos que recurrir a las viejas técnicas”.

Al analizar las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology, ESMO*) o de la NCCN, además de los fármacos de inmunoterapia aprobados para uso en pacientes recidivantes con CPNM escamoso, encontramos otras opciones “anticuadas”, como docetaxel, gemcitabina, o ramucirumab más docetaxel, afirmó.

En algunos casos, es posible que los pacientes ni siquiera reciban tratamiento. Los datos del estudio *KEYNOTE-407* que comparan la quimioterapia más pembrolizumab como tratamiento de primera línea en casos de CCE, y los del estudio *IMPower 131* que comparan la quimioterapia más nab-paclitaxel con o sin atezolizumab mostraron que solo cerca del 30 % de los pacientes recibieron terapia después de la recidiva y la mayoría recibió quimioterapia.^{6,7}

Los ensayos más antiguos comparan el docetaxel con los cuidados paliativos y muestran un beneficio estadísticamente significativo con una mediana de supervivencia global (SG) de 7,7 meses que favorece el uso del docetaxel. De manera similar, un ensayo del uso de erlotinib en pacientes no seleccionados mostró que el erlotinib es superior a los mejores cuidados paliativos con una mejora modesta en la SG (Fig. 1).^{8,9} Otro ensayo que comparó el uso del erlotinib con el docetaxel mostró una tendencia que favorece el uso del docetaxel como tratamiento de segunda línea, pero en la histología del CCE la actividad entre los dos fármacos fue similar.¹⁰

También hay interés en saber si existen biomarcadores que indiquen el uso de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) en lugar de quimioterapia. Un estudio que analizó la puntuación de pronóstico de la prueba VeriStrat mostró que los pacientes del grupo de mal pronóstico tuvieron un peor estado funcional con erlotinib y afatinib en comparación con el grupo de buen pronóstico, lo que indica que tal vez estos pacientes no deberían recibir TKI.¹²

El VEGF también puede tener un impacto en la resistencia a los fármacos de inmunoterapia. El estudio en fase III *REVEL* comparó el tratamiento de segunda

Consulte [Quimioinmunoterapia de primera línea](#) en la página 19

Quimioinmunoterapia de primera línea

de la página 18

línea con docetaxel con o sin ramucirumab. Aproximadamente el 25 % de los participantes tenían histología de CCE. Se observó un beneficio modesto en la SLP y la SG al usar ramucirumab.¹³ En un análisis de subgrupos, se reportó un beneficio mejorado en pacientes con histología de adenocarcinoma en comparación con la histología de CCE.

Sin embargo, se ve una luz al final del túnel, dijo el Dr. Martin, gracias a los ensayos en curso que buscan atacar IL1-beta y FGFR1.

Pero, por ahora, el tratamiento después de la quimioinmunoterapia representa una necesidad insatisfecha en pacientes con CCE.

sintético de origen marino derivado de la tetrahidroisoquinolina.

Un estudio en fase II evaluó los efectos de 3,2 mg/m² de lurbinectedina cada 3 semanas en 105 pacientes con CPM.¹⁴ La tasa de respuesta global fue del 35,2 %, con una mediana de SG de 9,3 meses. Al analizar la respuesta de la enfermedad, los investigadores observaron que había enfermedades sensibles al platino (45 %) y enfermedades resistentes al platino (22 %) (Fig. 2).

“Sabemos que el topotecán es un fármaco activo, pero no es nuestro régimen favorito debido a las toxicidades asociadas y la mielosupresión”, dijo la Dra. Aggarwal. Cuando se analiza en un entorno similar, la tasa de respuesta y la mediana de supervivencia global son más altas con lurbinectedina que con topotecán.

sus resultados se compararon con el uso de topotecán.¹⁶ La SLP fue casi el doble al usar carboplatino más etopósido en comparación con el uso de topotecán. Según estos resultados, el uso de carboplatino más etopósido representa una opción razonable que se puede usar en estos pacientes, dijo la Dra. Aggarwal.

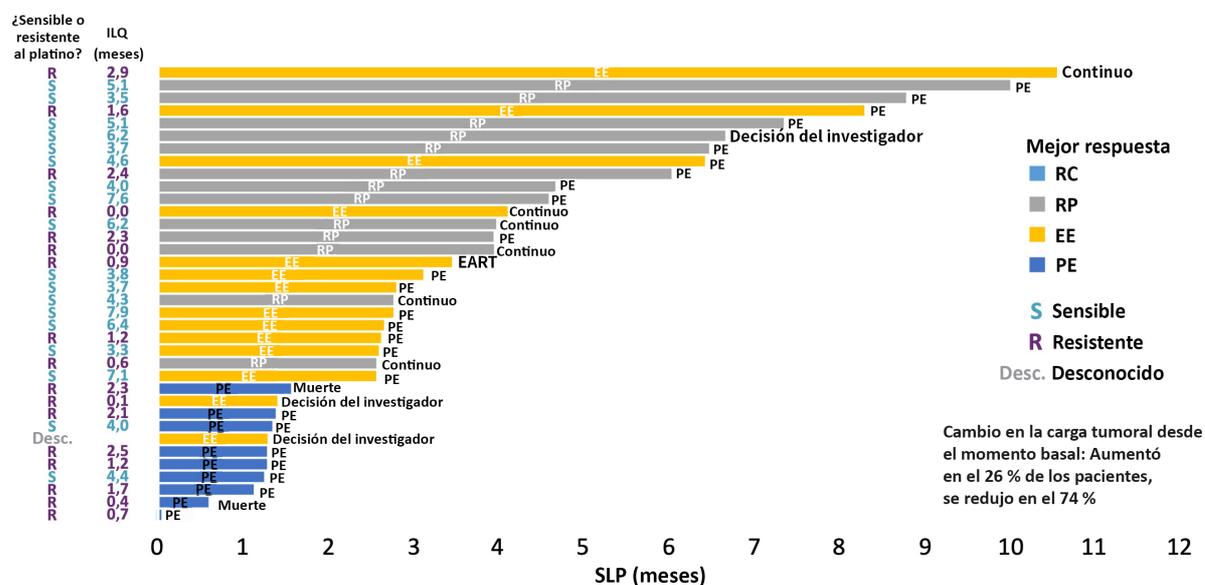
Por último, los estudios de todos los inhibidores de puntos de control en el tratamiento de segunda línea y demás líneas en casos de CPM incluyen estudios de nivolumab más ipilimumab, monoterapia con nivolumab y un análisis combinado de monoterapia con pembrolizumab. Tanto las monoterapias con nivolumab como con pembrolizumab están aprobadas como tratamiento de tercera línea y demás líneas en casos de CPM; sin embargo, estos estudios

com/news/merck-announces-keynote-598-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-in-combination-with-ipilimumab-versus-keytruda-mono-therapy-in-certain-patients-with-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-to/. Consultado el 19 de enero del 2021.

- Rodriguez-Abreu D, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol*. 2020; DOI: 10.1200/JCO.2020.38.Suppl. 15. 9503
- Ahn MJ. Vibostolimab, an anti-TIGIT antibody, as monotherapy and in combination with pembrolizumab in anti-PD-1/PD-L1-refractory NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020; 31(supl. 4): S754-S840.
- Grohe C, Gleiber W, Haas S, et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2019; 15: 2699-2706.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020; 15: 1657-1669.
- Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Impower131: primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018; DOI: 10.1200/JCO.2018.36. Suppl. 18. LBA9000.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2020; 18: 2095-2103.
- Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 123-132.
- Garassino M, Martelli O, Brogini M, et al. 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: 981-988.
- Soria J-C, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 897-907.
- Gaadgeel S, Goss G, Soria J-C, et al. Evaluation of the VeriStrat® serum protein test in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung treated with second-line afatinib or erlotinib in the phase III LUX-Lung 8 study. *Lung Cancer*. 2017; 109: 101-108.
- Garon EB, Ciuleanu T-E, 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, randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384: 665-673.
- Trigo J, Subbiah V, Besse B, 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: 645-654.
- Jazz Pharmaceuticals. Jazz Pharmaceuticals and PharmaMar Announce Results of ATLANTIS Phase 3 Study Evaluating Zepzelca™ in Combination with Doxorubicin for Patients with Small Cell Lung Cancer Following One Prior Platinum-containing Line. 3 de diciembre del 2020. <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-and-pharmamar-announce-results-atlantis> Consultado del 18 de enero del 2021.
- Baize N, Monnet I, Greillier L, 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: 1224-1233.

Fig. 2.

Lurbinectedina eficaz en enfermedades sensibles y resistentes



Microcítico

La presentadora final fue Charu Aggarwal, MD, MPH, de la *University of Pennsylvania*, en Pensilvania, Estados Unidos, quien brindó una actualización sobre la terapia sistémica después de la quimioinmunoterapia en casos de CPM.

“En los últimos 30 años, hemos logrado un gran progreso en la implementación de nuevas terapias en casos de CPM”, dijo la Dra. Aggarwal. “En lugar de un triplete de quimioterapia, podemos integrar exitosamente la inmunoterapia con la quimioterapia en la gestión del tratamiento de primera línea”.

Ahora, la pregunta clave se relaciona con las opciones de tratamiento de segunda línea. Al considerar las opciones de quimioterapia, los médicos deben considerar qué pacientes se beneficiarán más, cuándo deben usar estas terapias y qué agente se debe usar.

Al pensar en la quimioterapia, también es importante considerar la quimiosensibilidad de la enfermedad, añadió.

En el caso de los pacientes con recidiva en menos de 6 meses después de haber iniciado la terapia de primera línea, existe una lista completa de agentes que se pueden considerar. Topotecán fue el último agente aprobado por la FDA antes de la reciente aprobación de la lurbinectedina, un alcaloide

El ensayo en fase III *ATLANTIS* en el que se comparó el tratamiento de segunda línea con lurbinectedina más doxorubicina con la elección del médico de usar topotecán o ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina no cumplió con el criterio de valoración principal relacionado con la SG.¹⁵ Aunque la Dra. Aggarwal mencionó que la dosis utilizada en este ensayo fue menor a la que se utilizó en el ensayo en fase II que dio lugar a la aprobación del fármaco por la FDA.

También hay investigaciones activas del uso de lurbinectedina en combinación con quimioterapia, agentes dirigidos o inmunoterapia.

En pacientes con enfermedad quimiosensible, definida como una recidiva después de 6 meses de haberse sometido al doblete de terapia, la práctica habitual es volver a iniciar el tratamiento basado en platino de primera línea. Sin embargo, la Dra. Aggarwal señaló que este método se basa en estudios que tienen más de 20 años.

En un estudio reciente, 174 pacientes con CPM sensible recidivante se volvieron a someter a carboplatino más etopósido y

se realizaron en pacientes que aún no habían recibido terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario.

“No se recomienda usar monoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario en aquellos pacientes que han visto una progresión de la enfermedad después de la quimioinmunoterapia”, dijo la Dra. Aggarwal.

Finalmente, a pesar de algunos indicios en los posibles biomarcadores, ninguno ha mostrado un potencial predictivo consecuente en pacientes con CPM, añadió, y en este momento no se usa ninguno de forma rutinaria en la práctica clínica. ■

Referencias:

- Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased response rate to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2018; 13: 106-111.
- Merck announces KEYNOTE-598 trial evaluating Keytruda (pembrolizumab) in combination with ipilimumab versus Ketruda monotherapy in certain patients with metastatic non-small cell lung cancer to stop for futility and patients to discontinue. Comunicado de prensa. Merck. 9 de noviembre del 2020. Consultado el 10 de noviembre del 2020. <https://www.merck.com/news/merck-announces-keynote-598-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-in-combination-with-ipilimumab-versus-keytruda-mono-therapy-in-certain-patients-with-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-to/>

Los análisis adicionales del ensayo ADAURA ayudan a respaldar el beneficio del osimertinib adyuvante en pacientes con CPNM resecaado con mutación de EGFR

Enfermedad en estadio temprano/localizada

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

El ensayo aleatorizado en fase III, ADAURA, generó una gran expectativa el año pasado cuando los resultados de un análisis intermedio no planificado revelaron una disminución del 80 % en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte con el uso de osimertinib adyuvante al compararlo con el uso de placebo en pacientes con CPNM en estadio IB a IIIA; superando con creces las expectativas del ensayo global.¹ Aunque el análisis de los datos iniciales del ADAURA no se planeó sino hasta febrero del 2022, la señal de eficacia del osimertinib fue tan fuerte que el Comité de Monitoreo de Datos Independiente recomendó el desenmascaramiento temprano de los resultados.

Posteriormente, a finales de diciembre, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó el osimertinib como terapia adyuvante en pacientes que tienen CPNM con mutación EGFR positiva, a pesar de que a la hora de hacer el análisis, solo se había alcanzado el 29 % de madurez de los datos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los que se basó la aprobación. A nivel particular, solo se observó el 5 % de los eventos necesarios para desencadenar un análisis de supervivencia global (SG), lo que deja abierta la posibilidad de que los resultados de SLE no supongan un beneficio de SG.

Nueva investigación presentada durante OA06: "Actualizaciones sobre la terapia

perioperatoria dirigida para EGFR y la quimioterapia adyuvante como medicina de precisión" refuerza los resultados iniciales de ADAURA, proporcionando información sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del paciente y el grado de beneficio de SLE en función del uso de quimioterapia adyuvante.

Resultados publicados anteriormente

Antes de profundizar en los datos nuevos, es importante revisar los datos publicados del ensayo ADAURA que dieron lugar a la aprobación del osimertinib como terapia adyuvante.

El ADAURA incluyó a 682 pacientes con CPNM no escamoso en estadio IB, II a IIIA completamente resecaado con delección del exón 19 o la mutación L858R en el gen EGFR.¹ No se permitía la radioterapia, pero los pacientes podían recibir quimioterapia adyuvante según el criterio del investigador. Después de completar el tratamiento estándar, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 3 años de osimertinib o placebo.

El criterio de valoración principal de interés fue la SLE en pacientes con enfermedad en estadio II y IIIA, para los cuales se pronosticó un cociente de riesgo (HR) de 0,70. Al final, el HR fue de 0,17 (IC del 95 %: 0,11 a 0,26; $P < 0,001$), lo que corresponde a una disminución del 83 % en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte con el uso de osimertinib adyuvante en comparación con el uso de placebo en pacientes con enfermedad en estadio II a IIIA.

Estos hallazgos se mantuvieron acordes en la población general de pacientes con enfermedad en estadio IB a IIIA, donde el HR del osimertinib en comparación con el placebo fue de 0,20 (IC del 99,12 %: 0,14 a 0,30; $P < 0,001$).

Como se mencionó, la madurez de los datos de SG es insuficiente para estimar los resultados de supervivencia. Al momento del corte de los datos, 29 pacientes habían fallecido, 9 del grupo de osimertinib y 20 del grupo de placebo.

En términos de toxicidad, el osimertinib se asoció con tasas más altas de eventos adversos de grado 3 o más (20 % frente a 13 %), interrupciones de la dosis debido a eventos adversos (24 % frente a 11 %), disminuciones de la dosis debido a eventos adversos (9 % frente a 1 %) y suspensión del fármaco debido a eventos adversos (11 % frente al 3 %) en comparación con el grupo de placebo. Los eventos adversos de todos los grados más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia al usar osimertinib en comparación con el grupo de placebo incluyeron diarrea (46 % frente a 20 %), paroniquia (25 % frente a 1 %), piel seca (23 % frente a 6 %), prurito (19 % frente a 9 %) y estomatitis (18 % frente a 4 %).

Nuevos resultados acerca de la CVRS

Un aspecto clave de cualquier tratamiento contra el cáncer es lograr beneficios clínicos sin comprometer la calidad de vida del paciente debido a la toxicidad del tratamiento, las dolencias o algún otro factor. "El efecto

del tratamiento adyuvante en la CVRS es una consideración clínica importante en el caso de pacientes que están libres de enfermedad y requieren un tratamiento a largo plazo para reducir el riesgo de recurrencia", afirmó la Dra. Margarita Majem del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, España.

Un criterio de valoración secundario clave del ensayo ADAURA fue la CVRS usando el cuestionario SF-36. La Dra. Majem, quien presentó los datos de CVRS (OA06.03), explicó que este cuestionario contestado por los pacientes y que no es específico para el cáncer se consideró apropiado para incluirlo en el ensayo ADAURA, ya que los pacientes estaban libres de cáncer después de la cirugía y la herramienta se ha utilizado en otros ensayos sobre terapias adyuvantes.

Los pacientes completaron el cuestionario SF-36 al momento basal, a las 12 semanas, a las 24 semanas y, luego, cada 24 semanas hasta la finalización o suspensión del tratamiento. Los resultados se evaluaron teniendo en cuenta las ocho dimensiones del SF-36, así como las puntuaciones de resumen de los dos componentes agregados: el resumen del componente físico (*Physical Component Summary*, PCS) y el resumen del componente mental (*Mental Component Summary*, MCS). El cumplimiento del paciente relativo al diligenciamiento del SF-36 se mantuvo alto durante todo el estudio y nunca cayó por debajo del 85 % en ninguno de los grupos.

La Dra. Majem presentó datos que ilustran que las puntuaciones T de referencia del PCS y MCS eran similares en los grupos de osimertinib y placebo al momento basal,

ADAURA: los datos son solo una parte de la historia

La defensora de la investigación en pro del paciente (*Patient Research Advocate*, PRA) y sobreviviente desde hace 12 años, Jill Feldman, analiza las preocupaciones científicas y humanísticas con respecto a los datos actuales de los ensayos ADAURA sobre la progresión libre de enfermedad en casos de CPNM. Como paciente, el osimertinib le ha dado a la Sra. Feldman la esperanza que no había tenido desde su diagnóstico. Como PRA, existe preocupación por la falta de información sobre si los datos de supervivencia libre de enfermedad representarán un beneficio de supervivencia global y sobre el acceso al osimertinib para todos los pacientes.

Mi lucha con el ensayo ADAURA. Al igual que muchos pacientes, yo lucho con las decisiones sobre el tratamiento y dependo en gran medida de la orientación de mis médicos. El conocimiento, la experiencia, el acceso a la investigación y los tratamientos de vanguardia son importantes para brindar la mejor atención, pero los médicos deben considerar que el espíritu, la familia, la dignidad y las metas del paciente son igual de importantes, lo que significa que el uso de osimertinib como terapia adyuvante puede que no sea adecuado para todos. Sin información completa, es importante recopilar los datos médicos disponibles y aplicarlos en el contexto de

cada paciente. A través de mi trabajo de defensa, he aprendido que mi propia cultura, preferencias o creencias no se pueden convertir en el estándar. Los médicos deben tomar medidas fuera de su zona de confort para intentar comprender lo que es significativo para cada paciente y, juntos, tomar una decisión sobre el tratamiento.

Tengo varias preocupaciones en torno a los criterios de valoración, los datos y si la exposición prolongada solo retrasa o acorta el tiempo hasta la recurrencia, y a qué costo (hablando a nivel figurado y literal). Sé que muchos oncólogos también lo hacen, pero en este momento lo importante es dejar a un lado el contexto científico y pensar en la persona/paciente vulnerable y asustado que tiene frente a usted y en su familia.

Mis preocupaciones como defensora de la investigación en pro del paciente

La terapia adyuvante tiene un propósito curativo después de un presunto tratamiento curativo. Existe una diferencia significativa entre los resultados de supervivencia global y los de

supervivencia libre de enfermedad y, hasta ahora, solo sabemos que el osimertinib puede retrasar la recurrencia. Los pacientes deben comprender ambos aspectos al tomar una decisión sobre el tratamiento. El osimertinib no es gratuito, hablando a nivel figurado y literal.

Las preguntas importantes quedarán sin respuesta. ¿Qué pacientes tienen recurrencia de la enfermedad mientras toman osimertinib? ¿Cuáles tendrán recurrencia después de suspender la terapia? ¿Existe un patrón de recurrencia? ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia? ¿Los pacientes deberían recibir quimioterapia primero? (¡Yo lo haría!). Esas respuestas podrían proporcionar la información que se necesita para estratificar a los pacientes que se beneficiarán y evitar daños innecesarios a los pacientes que están verdaderamente curados.

La calidad de vida es extremadamente importante y no se debe restar importancia a los efectos secundarios. Lo "tolerable" es relativo en cada paciente. Además, muchos pacientes no le comentan todos los efectos secundarios a su equipo de

atención de salud porque les preocupa que los retiren de un tratamiento o ensayo, les reduzcan la dosis, o simplemente son obstinados, como yo. También se debe tener en cuenta que es demasiado pronto para comprender siquiera los efectos a largo plazo o tardíos del tratamiento.

Desarrollar nuevos tratamientos no es suficiente si solo benefician a los pacientes que tienen acceso y pueden pagar una atención de vanguardia. Necesitamos que la atención y los tratamientos contra el cáncer sean asequibles para TODOS los pacientes.

Mi historia de cáncer de pulmón, que incluye el uso de osimertinib

Mi historia comenzó mucho antes de que me diagnosticaran. Cuando tenía 13 años, había perdido a dos de mis abuelos por cáncer de pulmón, pocas semanas después del diagnóstico y con pocas semanas de diferencia. Seis meses después de perder a su propio padre, a mi padre le diagnosticaron cáncer de pulmón y falleció tres meses después, a los 41 años. Hubo un indulto de 10 años y luego diagnosticaron a la hermana de mi madre con cáncer de pulmón en estadio I. Fue operada y consideraron que estaba curada. Dos años después, justo antes de mi boda, le detectaron cáncer de pulmón en el lado opuesto al de la



Sra. Jill Feldman

todos en un rango de 46 a 47; valores que son ligeramente más bajos que el promedio observado en la población general (es decir, 50). También se observaron puntuaciones muy similares en ambos grupos en lo que respecta a las 8 dimensiones de CVRS individuales.

Es importante destacar que los datos mostraron que las puntuaciones del SF-36 se mantuvieron a lo largo del tiempo desde el momento basal hasta la semana 96; no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos con respecto a las puntuaciones T del PCS, el MCS y las dimensiones de salud individual (Fig. 1).

La Dra. Majem también informó que más del 80 % de los pacientes en cada grupo no presentaron un deterioro clínicamente significativo en el PCS o el MCS. En aquellos que sí lo presentaron, no hubo diferencias importantes en el tiempo transcurrido hasta el deterioro entre el grupo de osimertinib y el grupo de placebo en lo relativo al PCS (HR: 1,17; IC del 95 %: 0,82 a 1,67) o al MCS (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,70 a 1,39). Estas tendencias también persistieron en todas las dimensiones individuales.

“Estos datos indican que la CVRS se mantuvo durante el tratamiento adyuvante con osimertinib, sin diferencias clínicamente significativas en comparación con el grupo de placebo; además, se observó un beneficio significativo de SLE en estos pacientes con tumores completamente resecaos. Estos datos respaldan aún más el uso de osimertinib como una nueva estrategia de tratamiento adyuvante en este contexto”, concluyó la Dra. Majem.

Uso y resultados de la quimioterapia adyuvante

Se recomienda la quimioterapia basada en cisplatino como terapia adyuvante en pacientes con enfermedad en estadio IB, II y IIIA de alto riesgo para reducir la recurrencia

de la enfermedad; además, los estudios observacionales indican que del 48 % al 57 % de estos pacientes reciben dicho tratamiento en la práctica real.^{2,3} Una característica clave del ensayo ADAURA fue que los pacientes podían recibir quimioterapia adyuvante posoperatoria estándar antes de la aleatorización en función de las preferencias del médico y del paciente.

Según el Dr. Yi-long Wu del *Guangdong Lung Cancer Institute* en Guangzhou, China, y coordinador de la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón, el 60 % de los pacientes incluidos en el ensayo ADAURA recibieron quimioterapia adyuvante, que consistió en hasta 4 ciclos de doblete de platino (OA06.04). El uso de quimioterapia adyuvante fue más común en personas con enfermedad en estadio II o IIIA en comparación con aquellos con enfermedad en estadio IB (76 % frente a 26 %), pacientes menores de 70 años frente a pacientes con 70 años o más (66 % frente a 42 %) y pacientes reclutados en Asia frente a otros lugares (65 % frente a 53 %).

Es importante destacar que la SLE fue consecuentemente mejor con el uso de osimertinib posoperatorio frente a placebo, independientemente de si los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. Entre los pacientes que recibieron quimioterapia después de la resección, no se logró la mediana de SLE en el grupo de osimertinib, pero fue de 22,1 meses en el grupo de placebo (HR: 0,16; IC del 95 %: 0,10 a 0,26). De manera similar, en los pacientes que no recibieron quimioterapia después de la resección, la

primera vez. Se sometió a una lobectomía y consideraron que estaba curada. Solo dos años después de eso, mi mamá fue diagnosticada con cáncer de pulmón y falleció tres meses después, a los 54 años. No había pasado ni un año de la muerte de mi madre cuando le detectaron por tercera vez cáncer de pulmón a mi tía. Desafortunadamente, no tenía suficiente capacidad pulmonar para sobrevivir a otra cirugía, por lo que un año y medio después falleció por culpa del cáncer de pulmón.

Durante los 14 años que transcurrieron entre el diagnóstico de cáncer de pulmón de mi padre y el de mi madre, no hubo ni un solo avance en el tratamiento de esta enfermedad, a pesar de ser la principal causa de muerte por cáncer. De hecho, hace veinte años, la única distinción que podían hacer los médicos era si una persona tenía cáncer de pulmón microcítico o no microcítico, y los pacientes solo tenían tres opciones de tratamiento: cirugía, radioterapia y/o quimioterapia.

A los 27 años, cuando le diagnosticaron cáncer de pulmón a mi madre, empecé a realizarme exámenes periódicos. Los resultados no eran preocupantes, pero eso cambió en el 2009 cuando un nódulo que habíamos estado siguiendo durante tres años y medio se volvió agresivo y me diagnosticaron cáncer de pulmón a los

39 años. Me operaron y me diagnosticaron adenocarcinoma en estadio IA, con mutación EGFR positiva (solo hicieron pruebas de los genes EGFR y KRAS).

En ese momento, había algunas investigaciones sobre el uso de erlotinib como terapia adyuvante para pacientes con cáncer de pulmón con mutación de EGFR después de la cirugía. El ensayo clínico se llevó a cabo en la costa este, por lo que no pude participar, pero tomé erlotinib durante 15 meses, aunque todavía no estuviera autorizado su uso. Técnicamente, ni siquiera era una candidata para la terapia adyuvante, pero necesitaba poder mirar a los ojos a mis hijos (que tenían 6, 8, 10 y 12 años) y decirles que había hecho todo lo que estaba a mi alcance. Fue la única vez en los últimos 11 años que no tuve cáncer. Aproximadamente ocho meses después de suspender el erlotinib, el cáncer regresó.

Me sometí a otra cirugía dos años y medio después porque el cáncer estaba en un área diferente y los médicos pensaron que podría ser un nuevo cáncer primario. Fue otro cáncer de pulmón en estadio IA con mutación EGFR positiva. Pero, en enero, cuando fui a mi primera tomografía de seguimiento, hubo otro hallazgo; cuando volví en abril, hubo dos hallazgos más. En ese momento, examinaron detalladamente los dos

Fig. 1.
Puntuaciones T de referencia del resumen del componente físico (PCS) y mental (MCS), y las dimensiones de salud del SF-36

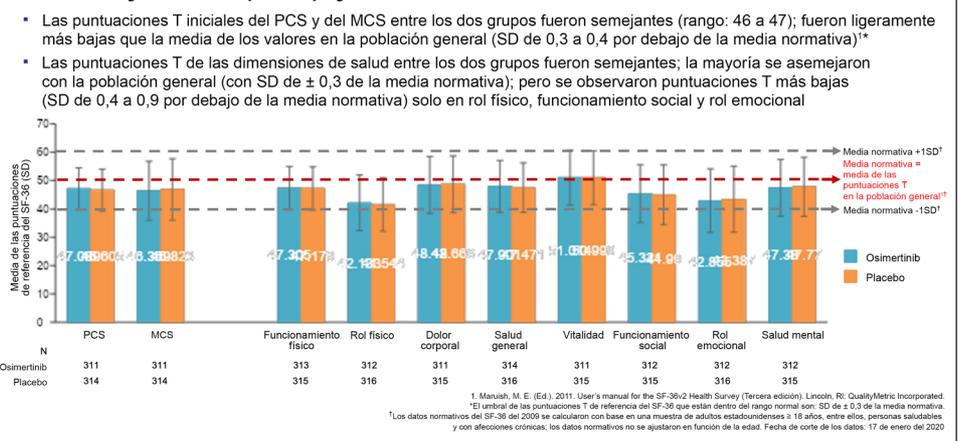
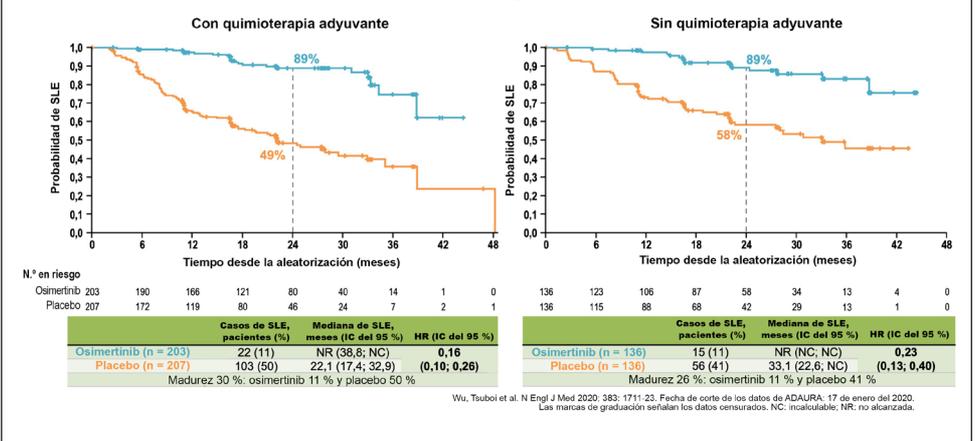


Fig. 2.
SLE en pacientes con y sin quimioterapia adyuvante (población general)



mediana de SLE tampoco se logró en el grupo de osimertinib, pero fue de 33,1 meses en el grupo de placebo (HR: 0,23; IC del 95 %: 0,13 a 0,40).

“En la población general, las tasas más altas de recurrencia de la enfermedad observadas en los pacientes del grupo de placebo que Consultar **Análisis adicional del ensayo ADAURA** en la página 22

Los resultados informados por los pacientes (*patient-reported outcomes*, PRO) son importantes, pero cuando se usan en ensayos son limitados, ya que no hay una verdadera representación de la comunidad de pacientes con cáncer de pulmón. El problema con los PRO, y lo que me preocupa, es que los ensayos clínicos no representan a los pacientes del mundo real, porque los estrictos criterios de exclusión impiden que la mayoría de las personas con cáncer de pulmón del mundo real participen en los ensayos. Los datos pragmáticos, de pacientes del mundo real, deben complementar los datos clínicos e investigativos existentes. La diferencia en los informes de eventos adversos es sorprendente.

Para obtener más información sobre los hallazgos del ensayo ADAURA, lea la edición de mañana de *WCLC News*; publicamos diariamente los aspectos más destacados y la cobertura completa del tema se incluye en una publicación digital que queda a disposición del público 2 semanas después de la conferencia.

Extraído de *Finding Hope: A Patient's Perspective on Adjuvant Therapy in Lung Cancer*

Actualizado: 13 de junio del 2020

Análisis adicional del ensayo ADAURA

de la página 21

recibieron quimioterapia adyuvante en comparación con los que no la recibieron probablemente se debieron a la gran proporción de pacientes con enfermedad en estadio II/IIIA”, explicó el Dr. Wu.

Los resultados de SLE claramente favorecieron a los pacientes que recibieron osimertinib en comparación con los del grupo de placebo en todos los estadios de la enfermedad, independientemente de si los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante o no. En todos estos subgrupos, los HR de SLE variaron de 0,10 a 0,38 (Fig. 2, página 23).

“Se observó un beneficio de SLE al usar osimertinib en comparación con el grupo de placebo, independientemente del uso previo de quimioterapia o el estadio de la enfermedad, lo que respalda que el osimertinib como terapia adyuvante proporcionará un tratamiento altamente eficaz en pacientes con CPNM con mutación de *EGFR* en estadio IB, II o IIIA después de la resección, con o sin quimioterapia adyuvante”, concluyó el Dr. Wu.

Preguntas que ya tienen respuesta y preguntas pendientes

El Dr. Haiquan Chen, del *Fudan University Shanghai Cancer Center* en China, dio su opinión sobre los dos resúmenes de ADAURA presentados.

Hizo hincapié en que la meta de cualquier

tratamiento es permitir que los pacientes vivan más y mejor. Según el Dr. Chen, los resultados presentados por la Dra. Majem, que demostraron que el osimertinib adyuvante no afectó la CVRS en pacientes con CPNM con mutación de *EGFR* en estadio IB a IIIA completamente reseccionado, “respaldan la seguridad y eficacia del osimertinib como terapia adyuvante” y no restan valor a la capacidad de los pacientes de “vivir mejor”.



El Dr. Chen consideró que los resultados presentados por el Dr. Wu son importantes porque respaldan la administración de osimertinib en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante y en aquellos que no la reciben. Incluso “en la era de la terapia dirigida y la inmunoterapia, creemos que la quimioterapia todavía juega un rol importante en el tratamiento del CPNM”, afirmó el Dr. Chen, subrayando la importancia del análisis del Dr. Wu.

A pesar de estos nuevos hallazgos en el ensayo ADAURA, el Dr. Chen aún tiene preguntas sin resolver. En primer lugar, ¿qué se debe administrar primero en el tratamiento adyuvante para lograr mejores resultados de supervivencia: quimioterapia o un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a mutaciones de *EGFR*? En segundo lugar, en lugar de

simplemente analizar las mutaciones de *EGFR*, ¿podría un panel de biomarcadores seleccionar mejor a los pacientes que probablemente se beneficiarían de un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a mutaciones de *EGFR*? Y, finalmente, dado que la SG sigue siendo el resultado estándar, ¿la ventaja de SLE se convertirá en un beneficio de SG? Solo el tiempo lo dirá. ■

Referencias:

1. Wu YL, Tsuboi M, He J, *et al.*; investigadores del ensayo ADAURA. Osimertinib in resected *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1711-1723.
2. Chouaid C, Danson S, Andreas S, *et al.* Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer.* 2018; 124: 310-316.
3. Buck PO, Saverno KR, Miller PJ, Arondekar B y Walker MS. Treatment patterns and health resource utilization among patients diagnosed with early stage resected non-small cell lung cancer at US community oncology practices. *Clin Lung Cancer.* 2015; 16(6): 486-495.



Mire a los expertos de la IASLC hablar de...



El Dr. José Corona Cruz analiza la calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía



Mire a los defensores de los pacientes hablar de...



Mary Hesdorffer, enfermera especialista (*Nurse Practitioner, NP*) analiza la radioterapia de intensidad modulada (*intensity-modulated radiotherapy, IMRT*) como terapia neoadyuvante en casos de MM extirpable

GRACIAS

a los asistentes de la WCLC20 por sus generosas donaciones a la ILCF.

Cada dólar que dona ayuda a la financiación fundamental para la investigación y los investigadores que inician su carrera, impulsando a los visionarios del cáncer de pulmón del mañana y logrando hitos en la atención al paciente.

Todavía puede realizar sus aportes a la ILCF para ayudar a generar esperanza mediante las investigaciones.

INTERNATIONAL
LUNG CANCER
FOUNDATION



¡LLEVAMOS
USD
8500!

LA META
PARA LA
WCLC20
ES DE USD
10 000

¡SOLO NOS
FALTAN USD
1500!

IASLC.org/Foundation

GENERANDO ESPERANZA MEDIANTE LAS INVESTIGACIONES

Redefiniendo las resecciones de buena calidad en casos de CPNM

Enfermedad en estadio temprano/localizada

Por lo general, las resecciones con intención curativa no generan los resultados esperados en casos de CPNM. Aproximadamente entre el 20 % y 40 % de los pacientes con cáncer de pulmón que se someten a resección con intención curativa, presentan una recidiva y mueren en un lapso de 4 años. Un factor clave es la calidad de la cirugía, aunque no hay puntos de referencia universales en lo que respecta a una resección de buena calidad, según el Dr. Raymond U. Osarogiagbon del Grupo Investigativo de Oncología Torácica del *Baptist Cancer Center*, en Memphis. El Dr. Osarogiagbon es miembro del Comité de Factores Pronósticos y Estadificación y del Comité de Afiliación de la IASLC.

En su presentación, “MA03: Factores pronósticos nuevos y actualizados en casos de cáncer de pulmón en estadio temprano”, el Dr. Osarogiagbon dijo que la IASLC propuso una definición actualizada de resección completa en cáncer de pulmón que incluye la calidad de la examinación de los ganglios linfáticos, más allá del estado del margen de resección quirúrgica. La definición actual propuesta por la IASLC exige márgenes negativos, disección ganglionar sistemática o lóbulo específica, sin extensión extracapsular y que no haya implicación de los ganglios linfáticos mediastínicos más grandes.



“Las deficiencias en la calidad quirúrgica pueden dar como resultado imprecisiones inesperadas entre en las poblaciones de comparación, lo que frustra los avances relativos al cáncer de pulmón no microcítico en términos de terapias adyuvantes y ensayos de biomarcadores”, añadió.

Evaluación de indicadores de calidad

En un estudio realizado en 12 hospitales entre el 2009 y el 2012, el equipo evaluó la jerarquía de los indicadores adversos de calidad quirúrgica en función de su impacto individual y combinado en la tasa de supervivencia y utilizando la definición actualizada de resección completa (RC) de la IASLC como un punto de comparación. Los puntos de referencia incluyeron la extensión de la

resección (es decir, en cuña, segmentectomía, lobectomía o neumonectomía), el estado de los márgenes (es decir, R0, R1, R2) y el estado del examen de las estaciones de los ganglios linfáticos específicos, como los ganglios hiliares y mediastínicos.

De 3438 resecciones, 1291 (33 %) cumplieron con la nueva definición de RC de la IASLC y sirvieron como cohorte de referencia. Las cohortes con estado de margen R1/R2 tuvieron los peores resultados. Los otros indicadores de calidad, que se indican a continuación, tuvieron una supervivencia significativamente peor a lo esperado (Figura).

- R1/R2 HR = 2,60 (2,07 a 3,25)
- En cuña HR = 1,80 (1,39 a 2,32)
- pNx HR = 1,65 (1,34 a 2,04)
- pNx^{med} HR = 1,37 (1,12 a 1,67)
- Estación hilar faltante HR = 1,37 (1,11 a 1,69)
- Estación subcarinal faltante HR = 1,24 (1,07 a 1,43)

Estos resultados hicieron que el Dr. Osarogiagbon y su equipo concluyeran que esta definición revisada de RC de la IASLC es un éxito que cambia la praxis; un método mejorado para evaluar la calidad de la cirugía.

El comentarista, el Dr. Wantao Fang, jefe del Departamento de Cirugía Torácica del *Shanghai Chest Hospital*, que también es miembro del Comité de Factores Pronósticos y Estadificación y del Comité de Afiliación de la IASLC, habló sobre la presentación del Dr. Osarogiagbon sobre la calidad de la cirugía.

Los pacientes que se sometieron a resecciones sublobares tuvieron una tasa de supervivencia peor a la esperada y una

| Efecto combinado | N (%) | HR univariado (IC)* |
|--|------------|---------------------|
| R2/R1 + Nx mediastinal | 15 (1,3) | 4,38 (2,51 - 7,63) |
| R2/R1 + Estación 7 faltante | 80 (6,6) | 3,15 (2,40 - 4,14) |
| Resección en cuña + Nx mediastinal | 18 (1,6) | 2,98 (1,71 - 5,19) |
| pNx + Segmentectomía | 24 (2,1) | 2,31 (1,43 - 3,71) |
| R2/R1 + Segmentectomía | 5 (0,4) | 2,16 (0,69 - 6,75) |
| R2/R1 + Estación 10 faltante | 57 (4,8) | 1,97 (1,39 - 2,79) |
| R2/R1 + pNx | 15 (1,3) | 1,96 (1,01 - 3,80) |
| R2/R1 + Resección en cuña | 18 (1,6) | 1,93 (1,03 - 3,62) |
| Resección en cuña + Estación 7 faltante | 257 (18,5) | 1,78 (1,47 - 2,17) |
| Segmentectomía + Estación 10 faltante | 69 (5,8) | 1,76 (1,26 - 2,46) |
| Resección en cuña + Estación 10 faltante | 225 (16,6) | 1,70 (1,40 - 2,08) |
| pNx + Resección en cuña | 157 (12,2) | 1,70 (1,34 - 2,15) |
| Nx mediastinal + Estación 10 faltante | 162 (12,5) | 1,65 (1,30 - 2,10) |
| Estación 7 faltante + Estación 10 faltante | 845 (42,8) | 1,59 (1,38 - 1,84) |
| Segmentectomía + Estación 7 faltante | 81 (6,7) | 1,57 (1,14 - 2,17) |
| Segmentectomía + Nx mediastinal | 11 (1,0) | 1,48 (0,61 - 3,57) |

*Comparado con la subcohorte de resección completa definida por la IASLC.

disección ganglionar subóptima, junto con una resección incompleta, lo que llevó al IASLC a reevaluar su definición de resección de buena calidad.

En el estudio del Dr. Osarogiagbon no se incluyeron factores para determinar si las lesiones tenían opacidades en vidrio esmerilado (*ground-glass opacity*, GGO), ya que se sabe que tales lesiones son insidiosas y rara vez tienen compromiso linfático. Los estudios futuros se deben centrar en determinar si se deben implementar estrategias diferentes sobre la extensión de la resección y el manejo de los ganglios linfáticos en las lesiones con GGO.

Otros factores pronósticos que los investigadores están revisando incluyen el género o factores relacionados con el mismo,

así como el hábito tabáquico y el estado de mutación de *EGFR*.

Además, la calidad de vida que los pacientes comunican antes de la cirugía, incluido el dolor que experimentan, es otro factor pronóstico de los resultados posquirúrgicos.

“Las características tumorales, así como las características del paciente, son importantes para pronosticar los resultados después del tratamiento”, dijo el Dr. Fang.

La estrategia de manejo debe estar modulada por factores pronósticos, concluyó el Dr. Fang. ■

¿Tiene dudas sobre cómo recibir su certificación de CME?

Para obtener más información, haga clic en “**CME Information**” (Información de CME) en el Auditorio de Programación Científica o en el Centro de Recursos.

Tiene plazo para reclamar los créditos de CME hasta el **31 de marzo del 2021**. Las certificaciones de CME se enviarán por correo electrónico el **12 de abril**.

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...

El Dr. Brendon Stiles analiza la importancia de una resección/definición de resección completa adecuadas para mejorar la tasa de supervivencia

IASLC
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF LUNG CANCER
Combatiendo los cánceres torácicos en todo el mundo

Análisis del valor y el acceso a la atención del cáncer de pulmón, desde el cribado hasta el tratamiento

Investigación sobre servicios de salud

Redactado por Beth Fand Incollingo

El diagnóstico y el tratamiento rápidos y apropiados son cruciales para los pacientes con cáncer de pulmón, pero para muchos es algo inalcanzable debido al costo, las disparidades en la atención de salud y otras barreras.

Factores como la edad, el género y la etnia pueden afectar no solo el acceso al cribado y la atención, sino los resultados de la enfermedad, al igual que los recursos económicos y la calidad del sistema de atención de salud en el país o región de un paciente. Además, para prestarles un buen servicio, los médicos deben estudiar los aspectos que son importantes para los pacientes y ayudarlos a lograr un equilibrio entre la promesa de nuevas tecnologías innovadoras y sus costos financieros y físicos.

En una sesión educativa sobre el valor (ES05), cinco expertos debatieron sobre análisis basados en el valor, métodos para superar las barreras de la atención y conceptos para la reforma del sistema de salud que podrían ayudar a los médicos a satisfacer las necesidades de los pacientes con cáncer de pulmón desde el cribado hasta el tratamiento.

Mejorar la atención en países de bajos ingresos

Un enigma relacionado con el acceso, al que la comunidad internacional le debe prestar atención, es que las tasas más altas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón son las de países que tienen menos capacidades para abordarlas, dijo el Dr. Ricardo Sales do Santos del *Hospital Israelita Albert Einstein* y del *Hospital Córdio Pulmonar da Bahia* en Brasil.

Añadió que, como resultado, los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) necesitan ayuda para establecer programas de cribado y tratamiento del cáncer de pulmón.

Esto es particularmente cierto porque los países que el Banco Mundial denomina PIBM (entre ellos, Brasil, China, Argentina y países africanos), albergan a más del 80 % de los 1300 millones de fumadores del mundo, que probablemente representarán más del 70 % de todas las muertes relacionadas con el tabaquismo. “Para el 2040, prevemos más de 2 millones de muertes relacionadas [por cáncer de pulmón en los PIBM], en contraste con las 850 000 muertes previstas en países de ingresos altos” como Estados Unidos, Canadá, Groenlandia, Australia, Arabia Saudita y gran parte de la Unión Europea, dijo el Dr. Santos, quien es miembro del Grupo Editorial de Noticias sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC, del Grupo de Latinoamérica y del Comité de Cribado y Detección Temprana.

Además, la irregularidad de los sistemas de salud en algunos PIBM hace que la atención y el acceso sean particularmente deficientes en ciertas regiones, donde los pacientes pueden

Fig. 1.

Cáncer de pulmón en Brasil

Tabla 2: costos directos del cáncer de pulmón en Brasil según el estadio y los sectores público y privado, 2016 (USD)

| Estadio del cáncer de pulmón | Pacientes diagnosticados por estadio | Casos por estadio | Costos por estadio, por paciente | Costos totales por estadio, todos los pacientes |
|------------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------------------------|---|
| Sector público | | | | |
| Estadio I y II | 15 % | 3 820 | 5 564 | 21 257 654 |
| Estadio III | 39 % | 9 933 | 9 587 | 95 224 887 |
| Estadio IV | 46 % | 11 716 | 11 417 | 113 751 641 |
| Total | 100 % | 25 469 | 9 825* | 250 234 182 |
| Sector privado | | | | |
| Estadio I y II | 15 % | 1 274 | 7 239 | 9 218 352 |
| Estadio III | 39 % | 3 311 | 86 132 | 285 178 132 |
| Estadio IV | 46 % | 3 905 | 71 354 | 278 652 826 |
| Total | 100 % | 8 490 | 67 497* | 573 049 309 |

Nota: *denota el promedio ponderado (que se obtiene al dividir los costos totales entre el número total de casos).
Fuente: The Economist Intelligence Unit

The Economist Intelligence Unit Limited, 2018

Hay una alta proporción de diagnósticos de cáncer de pulmón en estadio avanzado:

El 85 % se detectaron en los estadios III o IV

Los estadios avanzados son más costosos que los estadios tempranos

1 cirugía privada = 1,3 cirugías públicas

1 quimioterapia privada = 6 quimioterapias públicas

Estadio avanzado = 2 a 10 veces los costos en estadio temprano

enfrentar obstáculos que incluyen barreras con el idioma, desempleo, analfabetismo en salud, bajos niveles de educación, aislamiento geográfico, incapacidad para pagar los medicamentos, falta de medios de transporte y largos tiempos de espera.

Aunque la prevención está mejorando en muchos de estos países, es necesario reforzar el diagnóstico temprano mediante exámenes de cribado y una infraestructura médica más amplia. Más del 85 % de los pacientes brasileños con cáncer de pulmón son diagnosticados con enfermedad en estadio avanzado, que es “de 2 a 10 veces más costosa de tratar que en estadio temprano en términos de dinero, pero, por supuesto, también en términos de costo de vidas”, dijo el Dr. Santos (Fig. 1).

A fin de generar recursos en su país, el Dr. Santos está colaborando en la búsqueda de financiación de unidades móviles de cribado; además, fue el investigador principal en el *Brazilian Lung Cancer Screening Trial*, que obtuvo imágenes diagnósticas de 790 pacientes elegibles usando

TCBD. Como parte de un estudio que se está realizando allí, cinco instituciones han examinado a 3277 pacientes en los estados de São Paulo, Rio Grande do Sul y Bahia, agregó.

El Dr. Santos también apoya la estabilización de los programas de salud mezclando componentes públicos y privados, mejorando la educación pública sobre el cáncer de pulmón y las pruebas de cribado, y llevando más especialistas a países como India, que tiene 1 oncólogo por cada 16 000 pacientes, en comparación con una proporción de 1:100 en los Estados Unidos.

Los desafíos adicionales incluirán mejorar la calidad de la atención del cáncer de pulmón a través de un acceso más amplio a la medicina especializada, equipos multidisciplinarios,

centros de radiología y atención pulmonar, cirugía robótica e integración de datos, dijo el Dr. Santos.

Aumentar el acceso a agentes novedosos

Entre los desafíos relativos a la atención del cáncer de pulmón en los PIBM, y en las regiones con recursos limitados de los países de ingresos altos, se encuentra la capacidad restringida para usar fármacos dirigidos e inmunoterapias debido a la falta de rentabilidad en esos contextos, dijo el Dr. Gilberto Lopes del *Sylvester Comprehensive Cancer Center* del *University of Miami Health System*. El Dr. Lopes es presidente electo del Comité de Ética de la IASLC y miembro del *Brazil Strategy Working Group*.

“Sin lugar a duda, hemos marcado una gran diferencia para los pacientes con cáncer de pulmón en aquellos países donde realmente podemos tener acceso a estas nuevas tecnologías”, dijo. “Pero, desafortunadamente, para aquellos que ejercemos nuestra profesión en países de ingresos bajos, debemos encontrar muchas más formas innovadoras de tratar de incrementar el acceso, porque con los precios actuales, está claro que muchas de las nuevas tecnologías no son rentables en lugares con recursos más bajos”.

El Dr. Lopes señaló que, con el paso de los años, los tratamientos novedosos han mejorado constantemente los resultados de los pacientes con CPNM, aumentando su pronóstico de un mínimo de 4 a 6 meses con los mejores cuidados paliativos a un máximo de 2 años o más para aquellos con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI).

Señaló, a modo de ejemplo, que el inhibidor de puntos de control, nivolumab, ha aumentado la supervivencia a 5 años en casos

de CPNM metastásico previamente tratado, pasando del 5 % a un porcentaje que oscila entre el 12 % y el 25 %. Además, el nuevo TKI,

osimertinib, ha mejorado la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la toxicidad en casos de CPNM avanzado con mutación de EGFR sin tratamiento previo en comparación con los TKI EGFR estándar. “Debido a esto, es posible que consideremos que [el osimertinib] debería ser la solución ideal [para usar en todo el mundo], pero eso solo

es verdad si no consideramos las cuestiones de precio y costo y, por lo tanto, el acceso”, afirmó el Dr. Lopes.

“Desafortunadamente, para aquellos que ejercemos nuestra profesión en países de ingresos bajos, debemos encontrar muchas más formas innovadoras de tratar de incrementar el acceso, porque con los precios actuales, está claro que muchas de las nuevas tecnologías no son rentables en lugares con recursos más bajos”.

– Dr. Gilberto Lopes

Asimismo, destacó la brecha de asequibilidad de los fármacos al señalar que, incluso cuando aumentan los costos del desarrollo de fármacos, las inversiones para el control del cáncer por paciente ascienden a solo USD 0,54 en India, USD 4,32 en China y USD 7,92 en Sudamérica, en comparación con USD 183 en el Reino Unido, USD 244 en Japón y USD 460 en los Estados Unidos.

Análisis del valor y el acceso

de la página 24

También dijo que las entidades reguladoras de fármacos a nivel gubernamental tardan más en aprobar nuevos tratamientos en los países de ingresos más bajos que en los de ingresos más altos, a veces por un margen de años.

Como resultado, las pruebas de mutaciones conductoras ocurren con mucha menos frecuencia en los países de ingresos más bajos que en los de ingresos más altos, al igual que el tratamiento de pacientes con agentes novedosos.

Ese problema contribuye significativamente a la brecha en la rentabilidad, ya que los estudios han demostrado que las pruebas de biomarcadores y el tratamiento correspondiente hacen que la atención del cáncer sea más rentable, afirmó el Dr. Lopes. De hecho, añadió que el uso de biomarcadores al desarrollar tratamientos para el cáncer de pulmón aumenta las tasas de éxito de los ensayos del 11 % al 60 % y reduce los costos de desarrollo en un 27 %.

No obstante, dijo que, si no se resuelve el problema de los altos costos de los fármacos y solo dependemos del uso de biomarcadores y de los medicamentos genéricos y biosimilares existentes, no cerraremos el abismo de la asequibilidad. Para establecer precios más accesibles, una táctica podría implicar la concesión de licencias obligatorias, según las cuales el gobierno de un PIBM en pos del interés público, puede exigir el desarrollo de un fármaco genérico antes de que expire la patente del agente que imita. El Dr. Lopes también señaló que se puede establecer una financiación adecuada de la atención de salud en los PIBM a través de la cobertura universal, el diseño de seguros basados en el valor y un fondo global para combatir el cáncer.

Evaluar de forma crítica los resultados de los ensayos

La conclusión es que lograr exámenes de cribado y tratamientos del cáncer de pulmón eficaces y asequibles para los pacientes de todo el mundo dependerá de un principio básico: el sentido común, argumentó el Dr. Bishal Gyawali, becario de oncología médica y ayudante de cátedra en el Departamento de Ciencias de la Salud Pública de la *Queen's University*, en Canadá.

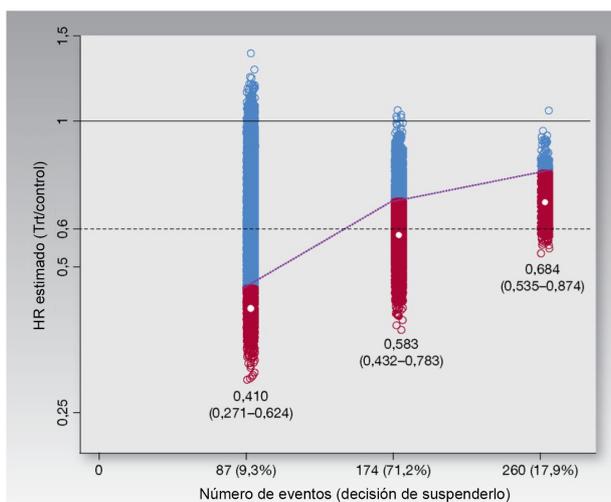
Dijo que esta “revolución del sentido común” debería llevarse a cabo en tres frentes: enseñar a evaluar críticamente la bibliografía sin olvidar las principales preocupaciones de los pacientes con respecto a tener una vida mejor y más larga; realizar investigaciones sobre el cáncer que sean relevantes para las necesidades de los pacientes; y establecer nuevas políticas.

La razón por la que los médicos deben estar dispuestos a evaluar críticamente los resultados de los estudios, y ser capaces de hacerlo, es que “existen muchos problemas que pueden distorsionar los resultados de un ensayo clínico”, añadió el Dr. Gyawali.

Mencionó que, por ejemplo, en el ensayo *ADAURA* en el que se compara el uso de osimertinib con placebo en pacientes que tienen CPNM con mutación de *EGFR* en

Fig. 2.

Advertencias sobre la interrupción temprana



© 2012 American Association for Cancer Research
Sobrestimación en diseños secuenciales grupales (group sequential designs, GSD). La simulación se basó en 1 millón de réplicas de ensayos; la línea discontinua señala el HR “real” en la simulación de 0,60; la línea punteada morada denota los límites de interrupción estadísticos; los círculos indican el HR de cada una de las réplicas; los círculos de color rojo oscuro resaltan el HR de los ensayos simulados que cruzaron el límite de interrupción con el HR promedio correspondiente (intervalo de confianza del 95 %) representado por un punto blanco. Trt: tratamiento.

Zhang et al. *Clin Cancer Res.* 2012
@oncology_bg

“La posible sobrestimación de la magnitud de los efectos del tratamiento supone un interés particular en la oncología, donde el criterio de valoración más subjetivo de SLP se ha convertido en el criterio de valoración principal en ensayos relevantes en fase III”.

estadios tempranos y se habían sometido a una resección quirúrgica completa, hubo dudas sobre si los pacientes habían recibido la quimioterapia adecuada y la estadificación de las metástasis cerebrales, así como incertidumbre acerca de si era razonable utilizar la supervivencia libre de enfermedad como criterio de valoración indirecto de la SG. Agregó que la interrupción temprana de un ensayo debido a buenos resultados puede cuestionar los hallazgos, porque “entre más pronto se detenga el ensayo, mayor es el potencial de sobrestimación del beneficio clínico” (Fig. 2).

También puede ser engañoso el hecho de que, al incluir poblaciones muy grandes en el ensayo, “cualquier diferencia puede llegar a ser estadísticamente significativa”, dijo el Dr. Gyawali. A modo de ejemplo citó el ensayo *SQUIRE* en el que se reclutaron cerca de 1100 pacientes para analizar el uso de gemcitabina y cisplatino con o sin necitumumab, que demostró una SG estadísticamente significativa de 1,4 meses.

“El costo [del necitumumab] es bastante alto, lo que no justifica esta pequeña mejora en la supervivencia”, afirmó el Dr. Gyawali, y señaló que, como resultado, la *National Comprehensive Cancer Network* eliminó el régimen de tres fármacos de sus directrices de tratamiento clínico en pacientes con cáncer de pulmón escamoso metastásico. “Hay muchas terapias con necitumumab en el campo de la oncología que se deberían evaluar de manera similar”, indicó.

Los resultados del ensayo también se pueden frustrar cuando los valores de P para los subgrupos no se corrigen en las comparaciones múltiples, dijo el Dr. Gyawali, y agregó que, “si no usamos el [tratamiento] ideal [como el] copartícipe en un ensayo controlado aleatorizado, se puede demostrar que cualquier fármaco es útil”.

El Dr. Gyawali estuvo de acuerdo con la necesidad de una prestación más homogénea de la atención del cáncer de pulmón, y propuso el lanzamiento de un “promotor de lucha contra el cáncer” que fomente y financie iniciativas “para implementar igualmente

en todo el mundo las intervenciones que ya sabemos que funcionan”, como la cirugía y la radioterapia.

Añadió que la financiación pública y académica ha respaldado en gran medida los ensayos que dieron lugar a una mayor tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón, y que esta tendencia debería continuar.

INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LAS DISPARIDADES



“Necesitamos cada vez más ensayos financiados con fondos públicos y patrocinados por la academia para responder a las preguntas que realmente les importan a los pacientes”, concluyó.

Considerar la histología y los factores socioeconómicos

Incluso en países y regiones donde se cuenta con un tratamiento adecuado para el cáncer de pulmón, los pacientes pueden enfrentar disparidades en la obtención de atención, que a menudo se debe a las características individuales de la enfermedad y los problemas socioeconómicos, dijo la Dra. Linda Coate, oncóloga médica del *University Hospital Limerick*, Irlanda, y presidenta electa del Comité de Comunicaciones de la IASLC.

Más allá del hecho de que el cáncer de pulmón está compuesto por numerosos subtipos histológicos, aspectos como la edad, el género y la etnia contribuyen a las diferencias en el tratamiento y la respuesta de la enfermedad. La Dra. Coate dijo que esas preocupaciones sacan a la luz la necesidad de que haya equidad en la salud, que ella definió como “que todos tengan una oportunidad justa y equitativa de estar lo más saludables posible”.

Si bien el cáncer de pulmón es una enfermedad con mayor presencia en personas mayores, múltiples estudios han demostrado

que “la edad por sí sola no es una razón para interrumpir o moderar el tratamiento”, dijo la Dra. Coate. Sin embargo, algunos médicos dudan en utilizar tratamientos agresivos como quimioterapia basada en platino en una población de edad avanzada.

“Quizá se debería utilizar una valoración geriátrica integral para investigar la fragilidad, pero esto no se ha implementado a nivel general”, añadió.

También hay inconsistencias con respecto al género, dijo la Dra. Coate, señalando que las mujeres enfrentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que los hombres, posiblemente porque sus cánceres tienen mecanismos de reparación del ADN menos eficaces. Sin embargo, en todos los conjuntos de datos, las mujeres tienden a responder mejor al tratamiento del cáncer de pulmón, quizás debido a la influencia hormonal. Como resultado, “es probable que hombres y mujeres deban tener diferentes tipos de tratamiento”, dijo la Dra. Coate, “pero, en la actualidad, este no es el caso”.

Agregó que otro factor de complicación es la “insólita brecha entre [las tasas de] mortalidad por cáncer de pulmón entre las diferentes razas”. Los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) muestran que, en el 2016, las tasas de muerte por cáncer de pulmón en las poblaciones de raza negra y blanca eran de 41,2 y 41,5 por cada 100 000 personas, respectivamente, en comparación con una tasa de 16,6 por cada 100 000 personas en la población hispana. Citando los datos del *National Lung Screening Trial* (NLST), la Dra. Coate agregó que el cáncer de pulmón se desarrolla de manera desproporcionada en las personas de raza negra en comparación con las personas de raza blanca, en el caso de “los pacientes de raza negra con cáncer de pulmón ... es probable que mueran antes que los pacientes de raza blanca”.

Pero se necesita más investigación, advirtió la Dra. Coate, ya que el NLST, cuya población

Análisis del valor y el acceso

de la página 25

era 90,8 % de raza blanca, generó “una escasez de datos con respecto a los resultados de otras razas”.

Añadió que la edad, el género y la etnia no son los factores más importantes entre la gran variedad que dan forma a las tasas de incidencia y los resultados del cáncer de pulmón.

Dijo que otros factores que contribuyen son, entre otros, la demografía, la epidemiología, la política, la economía, los aspectos socioculturales, la tecnología, la discapacidad física, las comorbilidades, las expectativas de los ciudadanos, la innovación y las oportunidades. Por ejemplo, mencionó que la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en los hombres es varias veces mayor en aquellos cuyo nivel educativo no es alto en comparación con los que tienen un mayor nivel educativo.

“Los factores socioeconómicos son los promotores de la disparidad; [y] la equidad relativa al acceso a una atención de calidad es fundamental”, dijo la Dra. Coate. “Se deben realizar más investigaciones en este campo, así como tomar medidas políticas basadas en la población para impulsar el cambio”.

Implementar los análisis del valor en la radioterapia

El concepto de ponderar el valor en la atención del cáncer de pulmón es clave en todas las especialidades del equipo multidisciplinario, y eso incluye la radioterapia, dijo la Dra. Fumiko Chino del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*.

Al considerar el tratamiento del cáncer de pulmón como un todo, incluida la cirugía, la quimioterapia/inmunoterapia y la hospitalización, señaló que los costos de la radiación representan un factor minoritario en el precio, “y esto puede estar asociado con el potencial de una atención de alto valor”.

Pero ¿cómo se debe definir el valor dentro de este contexto? Es posible que los diferentes grupos de interés tengan opiniones distintas, señaló la Dra. Chino.

Se han realizado análisis de rentabilidad en muchos de los avances de las dos últimas décadas, entre ellos, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) como alternativa a la radioterapia conformada tridimensional; radioterapia con partículas pesadas; radioterapia guiada por imágenes; radioterapia con sistema de control de los movimientos respiratorios y ventana respiratoria; y sistema de radioterapia MR-linac, que puede “permitir una preservación bastante pulcra de los tejidos normales”, dijo la Dra. Chino. Mencionó que, si bien algunas de estas terapias pueden tener un alto costo inicial para las clínicas que las ofrecen, una estrategia como la SBRT en realidad puede hacer que los pacientes tengan que cubrir costos más bajos y el tiempo de administración sea más bajo.

Los costos monetarios no abarcan toda la ecuación, ya que las modalidades de tratamiento con costos mucho más altos pueden proporcionar beneficios a largo plazo al disminuir los eventos tardíos que pueden ser costosos en términos financieros y de morbilidad. Por ejemplo, un estudio mostró

que los pacientes que recibieron terapia con haz de protones en lugar de IMRT pueden beneficiarse de una mayor protección contra el daño cardíaco tardío, debido a que las dosis de radiación son más pequeñas.

“Es probable que hombres y mujeres deban tener diferentes tipos de tratamiento; pero, en la actualidad, este no es el caso”.

– Dra. Linda Coate

La Dra. Chino dijo que, para comprender verdaderamente el valor de un tratamiento, es

crucial analizar cuidadosamente los hallazgos de los estudios que evalúan la rentabilidad.

Mencionó dos estudios en pacientes con CPNM en estadio I, uno de los cuales encontró que la SBRT no era rentable al compararla con la lobectomía en pacientes que se podían someter a cirugía, mientras que el otro determinó que sí era rentable; y la variabilidad provenía de los supuestos que utilizó cada



estudio. En otro ejemplo, mientras que un estudio encontró que la radioterapia torácica era rentable a los 24 meses en casos de cáncer de pulmón microcítico en estadio avanzado, la Dra. Chino señaló que es posible que el resultado no sea aplicable en pacientes cuya esperanza de vida no es tan alta.

“Todas las combinaciones que se pueden incluir en el análisis de rentabilidad; es decir, los estudios que se utilizan para el análisis de resultados y las posibles complicaciones [que se tienen en cuenta], realmente pueden cambiar el análisis”, agregó.

El debate educativo concluyó con una sección de preguntas y respuestas en vivo. ■

IASLC



Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón 2021

DEL 8 AL 14 DE SEPTIEMBRE DEL 2021 | EVENTO VIRTUAL MUNDIAL

EL REGISTRO
EMPEZARÁ
en marzo del 2021

¡GUARDE
LA FECHA!

#WCLC21

ACREDITADA
PARA OFRECER
CME

CONFERENCIA



VIRTUAL

COMBATIENDO LOS CÁNCERES TORÁCICOS EN TODO EL MUNDO

Cómo convertir una investigación temprana en una adaptación de la terapia de células T con CAR para tumores sólidos

Redactado por Leah Lawrence

Aunque la investigación inicial sobre la terapia de células T adoptivas para tumores sólidos se relacionó con linfocitos que se infiltran en el tumor, existe un interés creciente en el uso de la terapia de células T adoptivas para el tratamiento de estas enfermedades.

Como parte de PL03: “Del laboratorio al paciente (inmunología)”, Prasad S. Adusumilli, MD, FACS, subdirector de cirugía torácica del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, presentó una actualización sobre el uso de terapias celulares en tumores sólidos, específicamente en cánceres torácicos.

Según el Dr. Adusumilli, que también es miembro actual del Comité de Mesotelioma de la IASLC y becario de la IASLC en 2008-2010, hay cada vez más investigaciones sobre recolección de linfocitos de sangre periférica de los pacientes en el banco de sangre y su transducción usando un receptor sintético (receptor quimérico de antígeno [chimeric antigen receptor, CAR] o receptor de células T [T-cell receptor, TCR]), sobre expansión linfocitaria en laboratorios aptos y su reinfusión al paciente después de la linfodepleción.

Hay aproximadamente 84 ensayos clínicos en curso que analizan la terapia de células T con TCR para tumores sólidos; la mayoría de ellos enfocados en el melanoma. De manera similar, hay muchos ensayos sobre las células T con CAR que se están convirtiendo en ensayos en fase II enfocados en tumores sólidos.

El Dr. Adusumilli dijo que su equipo de laboratorio se está enfocando en la terapia de células T con CAR para cánceres torácicos.

“Todos sabemos el éxito que han tenido las células T con CAR en las neoplasias malignas hematológicas”, añadió. “El próximo desafío es lograr que tengan éxito en tumores sólidos”.

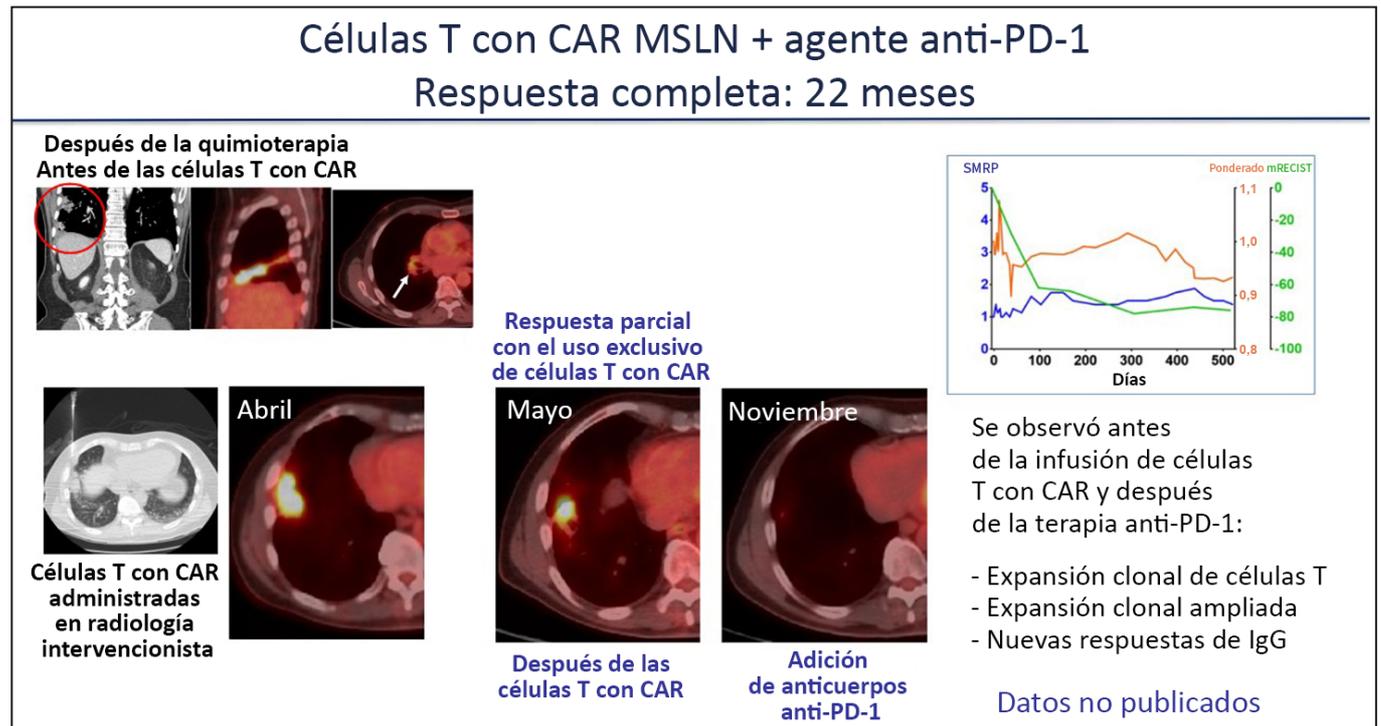
Durante su presentación, el Dr. Adusumilli se centró en varios aspectos de la investigación de la terapia de células T con CAR en cánceres torácicos.



Mencionó que el primer paso necesario es seleccionar un antígeno diana.

“Este antígeno debe expresarse o sobreexpresarse en las células tumorales, con expresión limitada en las células normales”, afirmó el Dr. Adusumilli.

En su laboratorio, él y sus colegas han optado por usar la mesotelina como diana, un antígeno asociado al cáncer presente en la superficie celular. Se ha demostrado que la expresión de mesotelina está asociada con la agresividad del cáncer. “Si la expresión de un antígeno se asocia con la agresividad, es poco probable que la célula cancerosa elimine el antígeno y desarrolle una respuesta inmunitaria”, dijo el Dr. Adusumilli.



Luego, trabajaron para diseñar un anticuerpo monocatenario (*single-chain variable fragment*, scFV) para identificar y unirse con éxito a la célula tumoral del mesotelioma.

“Hemos elegido un scFV de manera que ataque las células cancerosas con alta expresión de mesotelina y no afecte los tejidos con baja expresión de mesotelina”, añadió.

Nuevos métodos para abordar los desafíos existentes

En su investigación, el Dr. Adusumilli y sus colegas también se enfocaron en el microentorno tumoral inmunitario. Han investigado sistemáticamente grandes cohortes de tumores torácicos, que incluyen adenocarcinoma de pulmón, mesoteliomas y carcinoma de células escamosas de pulmón. En esta investigación, aprendieron sobre la influencia del equilibrio entre las respuestas inmunitarias de las células efectoras y reguladoras.

“Comprender el microentorno tumoral es extremadamente importante para crear una terapia de células T adoptivas”, dijo el Dr. Adusumilli.

Otro aspecto importante de su investigación se centró en el uso de un método de administración regional. El mesotelioma pleural recubre el pulmón, el corazón y el pericardio. Debido a esta agresividad regional, el Dr. Adusumilli y sus colegas probaron el uso de una dosis única de células T con CAR con dianas de mesotelina en la cavidad pleural y lo compararon con un método de administración sistémico. Se observó que con este método de

administración regional se erradicó el tumor. Al administrarlas a nivel regional, las células T con CAR se activaron inmediatamente con el antígeno, se proliferaron y se expandieron a números más altos. Por el contrario, al administrarlas usando una vía sistémica, las células T con CAR se concentraron en el pulmón y tardaron en llegar al tumor, añadió. Durante este tiempo, el tumor puede volverse resistente.

El laboratorio del Dr. Adusumilli también ha investigado formas de superar el agotamiento de las células T. Para investigar si las células T con CAR transferidas se agotan en presencia de una carga tumoral alta, el Dr. Adusumilli y sus colegas utilizaron un modelo murino con una gran carga tumoral para administrar una dosis baja de células T con CAR.

“Inicialmente, se observó una regresión tumoral, pero a medida que se agotaron las células T con CAR, se presentó una recidiva de los tumores”, dijo el Dr. Adusumilli. “En los casos en los que después administramos el anticuerpo anti-PD-1, logramos rescatar las células T con CAR funcionalmente agotadas”.

Señaló que, en el caso de pacientes con mesotelioma, las directrices de la *National Comprehensive Cancer Network* incluyen un anticuerpo de bloqueo de puntos de control como terapia de segunda línea. Por lo tanto, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos

de células T con CAR y dianas de mesotelina pudieron recibir bloqueo de puntos de control PD-1.

Un ensayo clínico de terapia de células T con CAR y dianas de mesotelina incluyó aproximadamente a 41 pacientes con mesotelioma o cánceres

metastásicos de pulmón y mama, cuyo tratamiento se administró de forma intrapleural. Un segundo ensayo incluyó a 11 pacientes con cáncer de mama triple negativo, cuyo tratamiento se administró de forma sistémica. Hasta ahora, no se han presentado problemas de producción celular en estos ensayos, anotó el Dr. Adusumilli. Tampoco se han observado eventos adversos de grado 3 o más ni toxicidad dentro o fuera del tumor.

Habló de un ejemplo de un paciente que recibió una dosis única de terapia de células T con CAR. Aproximadamente 1 mes después de la infusión, se observó una disminución de la carga tumoral (respuesta parcial). Poco después, con la adición de un anticuerpo anti-PD-1, el paciente siguió experimentando una respuesta y pudo permanecer sin progresión de la enfermedad durante más de 22 meses (Figura).

Lo más importante es que, basándose en el conocimiento obtenido en los ensayos clínicos anteriores y en la investigación preclínica en curso, el Dr. Adusumilli y sus colegas desarrollaron, obtuvieron la aprobación de un nuevo fármaco en investigación de parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, e iniciaron un ensayo clínico nuevo con un CAR con dianas de mesotelina de nueva generación que está diseñado genéticamente para codificar una estrategia de bloqueo intrínseco de puntos de control de células T. En este ensayo en curso, las células T con CAR se administrarán regionalmente en la cavidad pleural como se realizó en los ensayos anteriores. ■

“Si la expresión de un antígeno se asocia con la agresividad, es poco probable que la célula cancerosa elimine el antígeno y desarrolle una respuesta inmunitaria”.

– Dr. Prasad S. Adusumilli

La combinación de TKI con inhibidor de puntos de control sin quimioterapia parece ser una opción inicial prometedora en casos de CPNM avanzado

Redactado por Beth Fand Incollingo

La combinación de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) antiangiogénico con una inmunoterapia anti-PD-1 resultó prometedora, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1, como terapia de primera línea para pacientes sin tratamiento previo con CPNM avanzado sin mutaciones conocidas del gen conductor.

En un pequeño ensayo en fase I que combinó el TKI anlotinib y la inmunoterapia con sintilimab, la tasa de respuesta global (TRG) fue de casi el 73 % con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 12 meses fue del 71,4 % (IC del 95 %: 47,2 % a 86,0 %). Aunque la madurez de los datos de supervivencia global (SG) era insuficiente, su tasa se estimó en 95,5 % (IC del 95 %: 71,9 % a 99,3 %). Los datos se presentaron durante OA07: “Inmunobiología e inmunoterapias novedosas del laboratorio al paciente”.

Más de la mitad de los 22 pacientes participantes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o más.

El autor principal, el Dr. Baohui Han del *Shanghai Chest Hospital*, dijo que la combinación demostró “eficacia duradera y buena tolerabilidad”.



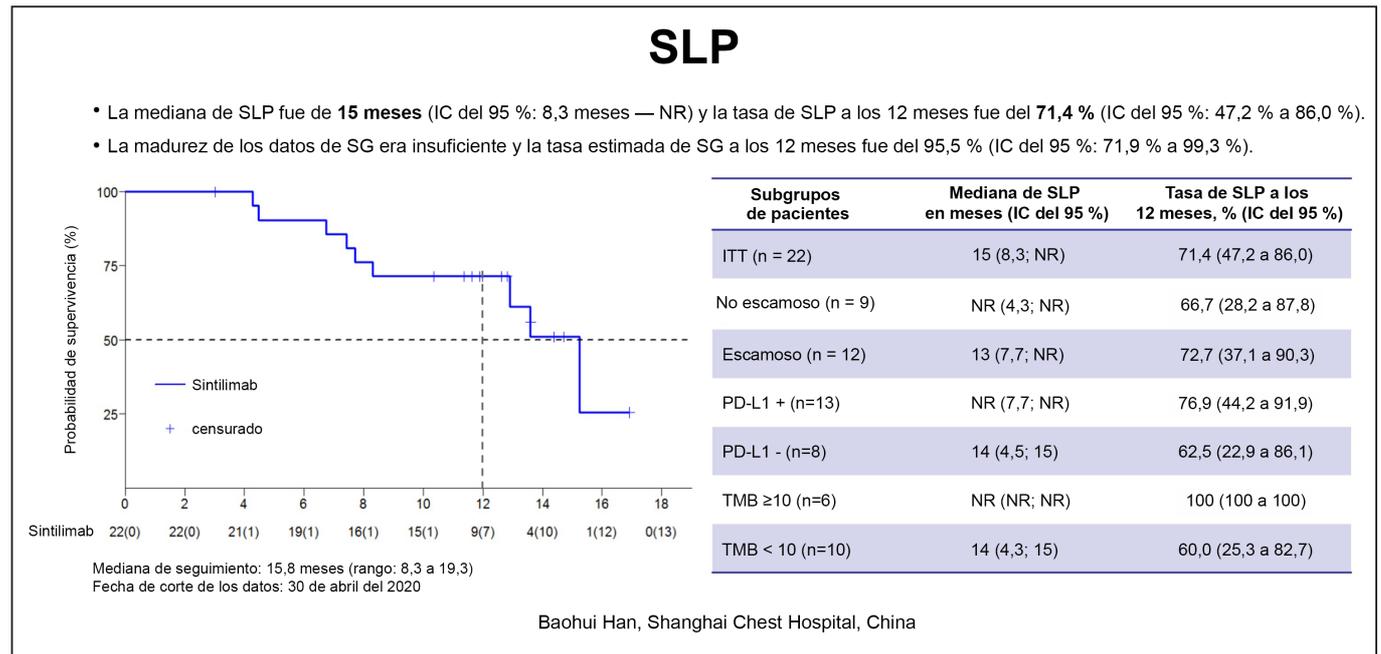
“Varios estudios han demostrado la eficacia sinérgica de la inmunoterapia y los TKI antiangiogénicos; sin embargo, los datos que respaldan esta combinación libre de quimioterapia en [pacientes con] CPNM sin tratamiento previo es insuficiente”, dijo el Dr. Han. “Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero que evalúa un inhibidor de PD-1 más un TKI antiangiogénico en [el] tratamiento de primera línea de CPNM avanzado”.

Información detallada del estudio

En su presentación actualizó los hallazgos de eficacia y seguridad de un análisis intermedio del ensayo que se presentó en la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón 2019.¹



El Dr. Brendon Stiles analiza el ADN circulante para la identificación del cáncer de pulmón en estadio temprano



Los resultados del análisis final incluyen evaluaciones de una gama más amplia de subgrupos de pacientes.

La cohorte que recibió sintilimab y anlotinib, con dianas de VEGFR, FGFR, PDGFR y c-kit, fue uno de los grupos del ensayo. Incluyó a 22 pacientes sin tratamiento previo con CPNM en estadio IIIB o IV sin mutaciones de los genes *EGFR*, *ALK* o *ROS1*. Los pacientes fueron reclutados y recibieron tratamiento desde septiembre del 2018 hasta febrero del 2019. Cada 3 semanas, los pacientes, cuyo estado funcional era ECOG 1 o 2 al momento basal, recibieron una dosis intravenosa de 200 mg de sintilimab el día 1, así como 12 mg de anlotinib por vía oral los días 1 al 14, y se siguió con el tratamiento hasta ver progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los criterios de valoración principales fueron la TRG y la seguridad, y los secundarios incluyeron la tasa de control de la enfermedad (TCE), la SLP y la SG.

Al 30 de abril del 2020, la mediana de seguimiento fue de 15,8 meses (rango: 8,3 a 19,3) y la mediana de duración del tratamiento fue de 14,6 meses (rango: 3,7 a 19,3).

Dieciséis de los pacientes lograron una respuesta parcial confirmada, lo que equivale a una TRG del 72,7 % (49,8 % a 89,3 %). Seis pacientes (27,3 %) tenían enfermedad estable, y la TCE fue del 100 % (84,6 % a 100 %). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,6 meses (IC del 95 %: 1,4 a 2,9) y no se había alcanzado la mediana de duración de la respuesta (IC del 95 %: 3,2 meses — incalculable [not calculable, NC]). La mediana de SLP fue de 15 meses (IC del 95 %: 8,3 meses — no alcanzada [not reached, NR]) y la tasa de SLP a los 12 meses fue del 71,4 % (IC del 95 %: 47,2 % a 86,0 %; Figura).

Al considerar los subgrupos de pacientes, los investigadores observaron que los 9 pacientes con adenocarcinoma tenían una tasa de respuesta más alta que los 12 que tenían enfermedad de células escamosas (88,9 % frente a 58,3 %), pero que ambos grupos tenían una tasa de SLP a los 12 meses similar (66,7 % frente a 72,7 %).

También analizaron los resultados según el estado de PD-1, y encontraron que los 8 pacientes que tenían cáncer con tumores PD-1 negativos tenían una mediana de SLP (IC del 95 %) de 14 meses (4,5 a 15) en comparación con una tasa aún no alcanzada en los 13 pacientes que tenían cáncer con tumores PD-1 positivos (7,7 — no alcanzada).

Las tasas de SLP a los 12 meses para esos dos grupos (IC del 95 %) fueron 62,5 % (22,9 % a 86,1 %) y 76,9 % (44,2 % a 91,9 %), respectivamente.

Los 10 pacientes con una carga mutacional tumoral (*tumor mutational burden*, TMB) menor a 10 tuvieron una mediana de SLP (IC del 95 %) de 14 meses (4,3 a 15) en comparación

con una tasa aún no alcanzada en los 6 pacientes con una TMB superior a 10 (NR — NR); dichos grupos tenían tasas de SLP a los 12 meses (IC del 95 %) del 60 % (25,3 % a 82,7 %) en comparación con el 100 % (100 % a 100 %), respectivamente.

El Dr. Han dijo que todos los pacientes del ensayo presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART). Doce (54,4 %) presentaron EART de grado 3 o más y 1 (4,5 %) presentó un evento adverso relacionado con el sistema inmunitario de grado 3 o más. Entre los EART que se observaron, independientemente de su grado, los más comunes fueron el hipotiroidismo (50 %); aumento de ácido úrico (40,9 %); reacción cutánea mano-pie (36,4 %); hipoalbuminemia (36,4 %); e hipertensión, aumento de la ALT y aumento de bilirrubina directa (31,8 % cada uno).

Cinco pacientes requirieron una disminución de la dosis de anlotinib, y

1 paciente suspendió el tratamiento debido a la toxicidad.

“Esta nueva combinación tiene una eficacia potencial para una variedad más amplia de [pacientes con] CPNM, independientemente del subtipo histológico o del estado de PD-L1”, concluyó el Dr. Han.

Asimismo, señaló que la combinación se está estudiando en un ensayo aleatorizado en fase II (NCT04124731).

La comentarista de la sesión, la Dra. Laura Mezquita del Hospital Clínic de Barcelona, elogió al equipo de investigadores por el uso de una estrategia sin quimioterapia, pero advirtió que la madurez de los datos relativos a

los hallazgos sobre la supervivencia global es insuficiente. Añadió que el tamaño de la muestra de pacientes en el ensayo era pequeño y propuso que en futuros estudios incluyan cohortes más grandes para evaluar la seguridad y cómo se relaciona la eficacia con el estado de PD-L1. ■

– Dr. Baohui Han

“Varios estudios han demostrado la eficacia sinérgica de la inmunoterapia y los TKI antiangiogénicos; sin embargo, los datos que respaldan esta combinación libre de quimioterapia en [pacientes con] CPNM sin tratamiento previo es insuficiente. Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero que evalúa un inhibidor de PD-1 más un TKI antiangiogénico en [el] tratamiento de primera línea de CPNM avanzado”.

Referencia:

1. Han B, Chu T, Zhong R, *et al.* Efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC 2019, España; del 7 al 10 de septiembre del 2019; resumen JCSE01.11.

Las mutaciones concomitantes en las vías de respuesta al daño del ADN pueden pronosticar la eficacia de los inhibidores de puntos de control en casos de CPNM

Redactado por Beth Fand Incollingo

Es más probable que el CPNM con más de una alteración del gen de respuesta al daño del ADN (*DNA damage-response*, DDR) responda a la inmunoterapia que la enfermedad con solo una de esas mutaciones o sin mutaciones de ese tipo.

Eso fue lo que concluyeron los investigadores que analizaron la secuenciación de nueva generación (NGS) del ADN tumoral circulante de pacientes con CPNM avanzado que se habían sometido a terapia con atezolizumab (el inhibidor de PD-L1) o quimioterapia con docetaxel.

El Dr. Wei Nie, del *Shanghai Chest Hospital*, y sus colegas realizaron un análisis exploratorio para confirmar la posibilidad de que las mutaciones concomitantes de la vía de DDR pronostican la respuesta al inhibidor de puntos de control. Los datos se presentaron durante la sesión OA07: “Inmunobiología e inmunoterapias novedosas del laboratorio al paciente”.

Si bien estos fármacos pueden generar una tasa de supervivencia global a largo plazo en pacientes con CPNM avanzado, su tasa de respuesta en esa población es del 20 % al 30 % aproximadamente. “Por lo tanto, identificar a los pacientes que podrían obtener un beneficio clínico ... es una necesidad fundamental insatisfecha”, dijo el Dr. Nie.



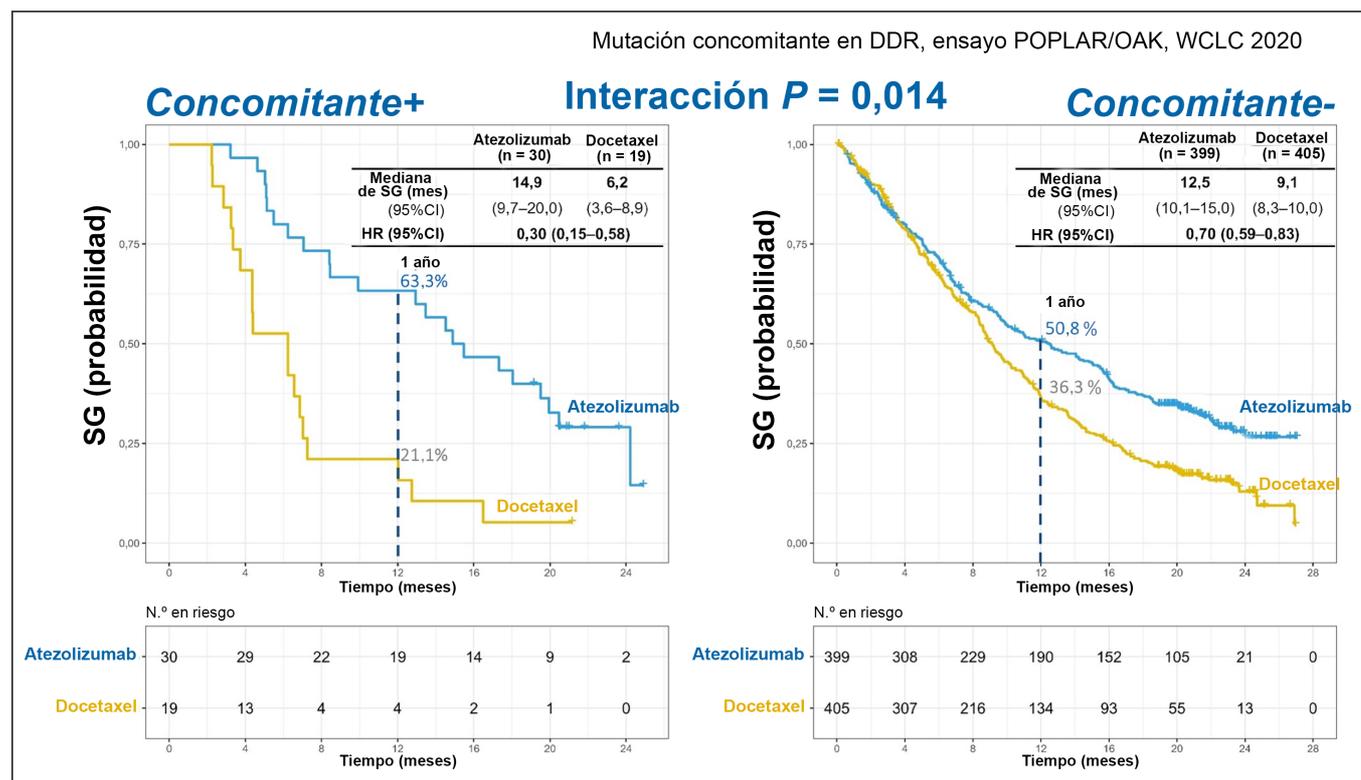
Información detallada del estudio

El equipo trató de aclarar la función de las mutaciones concomitantes de DDR y determinar si hicieron que los pacientes de las poblaciones de los ensayos clínicos *POPLAR* y *OAK* fueran más propensos a responder al atezolizumab. Los investigadores seleccionaron 853 pacientes con CPNM y resultados evaluables de NGS de las cohortes de los ensayos, en los cuales se comparó el atezolizumab con el docetaxel en aquellos con CPNM avanzado previamente tratado.

De los pacientes seleccionados, 429 habían tomado atezolizumab y 424 docetaxel; 49 tenían cáncer con mutaciones concomitantes de DDR y 804 dieron negativo para ese tipo de mutación. Las características de referencia de los pacientes con y sin mutaciones concomitantes fueron comparables en términos de edad, raza, género, histología, hábito tabáquico, líneas de tratamiento, estado funcional ECOG y niveles de expresión de PD-L1.

Tabla. Vías de respuesta al daño del ADN (DDR) y sus genes correspondientes

| Vía de DDR | Genes de DDR |
|------------|--|
| NER | <i>CUL3</i> |
| NHEJ | <i>MRE11A, PRKDC</i> |
| HRR | <i>BRCA1, RAD50, RAD51</i> |
| BER | <i>POLE, POLD1, MUTYH</i> |
| CPF | <i>ATM, ATR, CHEK1, CHEK2</i> |
| MMR | <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> |
| FA | <i>BRIPI, FANCA, FANCL, FANCD2, FANCE, FANCG, FANCC, FANCF, BARD1, BRCA2, PALB2, BLM</i> |



Los investigadores utilizaron los resultados de *FoundationOne*, una prueba de NGS a partir de una muestra de sangre, para identificar alteraciones genéticas y carga mutacional tumoral en sangre (*blood tumor mutational burden*, bTMB) en los pacientes. Consideraron deletéreas las mutaciones terminadoras y las alteraciones del sitio de empalme de los genes de DDR, así como algunas mutaciones de aminoácido. Los investigadores definieron las mutaciones concomitantes como alteraciones deletéreas en 2 o más vías de DDR o en 1 de dichas vías si en otras había mutación(es) de aminoácido de significación desconocida. Tomaron en cuenta cualquiera de los 29 genes de DDR dentro de 7 vías de DDR.

Su análisis comparó la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con o sin mutaciones concomitantes a los que se les estaba administrando atezolizumab o docetaxel.

Los investigadores observaron que la suma de los diámetros tumorales era significativamente más alta (92 [57 a 144] frente a 72 [45 a 105]; $p = 0,006$) y que la mediana de bTMB también era más alta (20 [13,5 a 29,5] frente a 7 [3 a 15] mutaciones/Mb; $p < 0,001$) en los pacientes con mutaciones concomitantes que en los pacientes sin este tipo de mutación. Los pacientes con

mutaciones concomitantes también tenían una tasa significativamente más alta de focos de metástasis (3 [2,5 a 4] frente a 3 [2 a 4]; $p = 0,026$), dijo el Dr. Nie.

“Nuestro estudio indicó que el estado de mutación concomitante en la vía de DDR es un factor pronóstico del resultado de los pacientes a los que se les administra atezolizumab”.

– Dr. Wei Nie

Los investigadores observaron, entre las personas que tomaron atezolizumab, una TRO significativamente más alta en aquellos con mutaciones concomitantes en comparación con aquellos que dieron negativo para ese tipo de mutación (26,7 % [n = 30] frente a 14,8 % [n = 365]). En ese mismo grupo, el beneficio clínico duradero, definido como SLP de más de 6 meses, fue más alta en los pacientes con mutaciones concomitantes positivas que en aquellos sin este tipo de mutación (56,7 % [n = 30] frente a 30,6 % [n = 399]), informó el Dr. Nie.

Al comparar a los pacientes con mutaciones concomitantes positivas que tomaron atezolizumab con aquellos a los que se les administró docetaxel, la inmunoterapia mejoró significativamente la mediana de SG (14,9 meses frente a 6,2 meses; cociente de riesgo [HR] 0,30; IC del 95 %: 0,15 a 0,58) y la mediana de SLP (6,9 meses frente a 3,3 meses; HR: 0,40; IC del 95 %: 0,21 a 0,75), informó el Dr. Nie (Figura). En la misma población, la mediana de SG a los 12 meses en aquellos a los que se les administró atezolizumab fue del 63,3 % en comparación con el 21,1 % en personas a las que se les administró docetaxel, y la mediana de SLP a los 12 meses fue del 28,9 % frente al 5,3 %, respectivamente.

Por último, el Dr. Nie mencionó que la interacción entre el resultado positivo para

mutación concomitante y el tratamiento fue significativa para la SG (interacción $p = 0,014$) y SLP (interacción $p = 0,010$).

“Nuestro estudio indicó que el estado de mutación concomitante en la vía de DDR es un factor pronóstico del resultado de los pacientes a los que se les administra atezolizumab”, concluyó.

Preguntas pendientes

Sin embargo, advirtió que el estudio tenía limitaciones: fue exploratorio, y solo el 5,7 % de su población tenía mutación concomitante positiva, lo que significa que se necesitarán estudios prospectivos para confirmar su conclusión.

La comentarista, la Dra. Myung-Ju Ahn del *Samsung Medical Center* en Seúl, elogió la gran cohorte del estudio y la confiabilidad de las muestras de sangre recolectadas durante los ensayos clínicos prospectivos; además, estuvo de acuerdo en que proporciona “pruebas del papel de las mutaciones concomitantes en la vía de DDR como biomarcadores predictivos asociados con la monoterapia con atezolizumab”.

Sus preocupaciones incluían el carácter exploratorio del estudio y el hecho de que la definición de mutaciones concomitantes en las vías de DDR no ha sido completamente validada. La Dra. Ahn señaló que los hallazgos de NGS a partir de una muestra de sangre en esta población deberían confirmarse con pruebas de tejido. Los estudios futuros deberían considerar si las mutaciones concomitantes pronostican la respuesta a inmunoterapias combinadas entre sí o con quimioterapia, y también deberían analizar el valor predictivo de las mutaciones concomitantes en combinación con la expresión de PD-L1 y bTMB, agregó. ■

Uso de biomarcadores predictivos para determinar si se debe incluir quimioterapia en el tratamiento: al usar inmunoterapia en casos de CPNM avanzado, ¿qué es mejor?

Inmunoterapia (Ensayos en fase II/III)

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

Actualmente, los oncólogos tienen tres estrategias terapéuticas principales para elegir al momento de tratar pacientes con CPNM avanzado sin mutaciones susceptibles de responder al tratamiento: inmunoterapia sola, combinaciones de inmunoterapia con inmunoterapia o combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia. Por lo tanto, ¿cómo se elige una de las estrategias? ¿Cómo determinamos el tipo de pacientes que se beneficiarían de la terapia?

Estas preguntas se abordaron durante una sesión educativa titulada: “Pros y contras: ¿necesitamos biomarcadores para orientar la elección del tratamiento basado en inmunoterapia?”. Si bien la primera mitad de la sesión se centró en si los oncólogos deberían confiar en los biomarcadores para seleccionar el tratamiento basado en inmunoterapia para un paciente, la segunda mitad se centró en si usar inmunoterapia sola o inmunoterapia más quimioterapia y cómo los biomarcadores influyen en esa decisión.

¿Deberían usarse PD-L1, TMB y otros biomarcadores para orientar el tipo de régimen de inmunoterapia combinada?

“Los biomarcadores que pronostican la respuesta a la inmunoterapia son clave”, afirmó la Dra. Tician A. Leal, del *University of Wisconsin Carbone Cancer Center*, quien fue la encargada de presentar “los pros” sobre el uso de biomarcadores para orientar la elección del tratamiento.

La Dra. Leal centró su presentación en el PD-L1 y la carga mutacional tumoral (TMB), los dos biomarcadores que se han evaluado con mayor rigor en los ensayos clínicos.

El PD-L1 es el biomarcador predictivo más antiguo utilizado en casos de CPNM para ayudar a orientar la toma de decisiones sobre la inmunoterapia. “Aunque el PD-L1 no es perfecto, llegó para quedarse y puede ayudarnos a tomar decisiones clínicas con respecto a la elección del tratamiento de los pacientes”, afirmó la Dra. Leal.

Si bien se encuentran disponibles numerosas pruebas inmunohistoquímicas (IHQ) para medir el PD-L1, el proyecto *BLUEPRINT*, que compara pruebas IHQ del PD-L1, mostró una concordancia muy alta en la medición de la expresión de células tumorales PD-L1 en las pruebas Dako 22C3, Dako 28-8 y Ventana SP263; mientras que la prueba Ventana SP142 tiñó menos células tumorales en general.¹ Todas las determinaciones también mostraron tinción de inmunocitos, pero se observó una mayor variabilidad entre ellas.

“Este proyecto nos mostró que, en estas diferentes pruebas, a veces puede haber

una mala interpretación del PD-L1”, afirmó la Dra. Leal.

A pesar de estas discrepancias, la Dra. Leal mostró datos de varios ensayos clínicos grandes en fase III que respaldan el valor de usar la expresión tumoral de PD-L1 como biomarcador para determinar qué pacientes se pueden someter a inmunoterapia en función de una mayor probabilidad de beneficio del tratamiento. Los datos de *KEYNOTE-024*, *KEYNOTE-042*, *CheckMate 227* e *IMpower 110* ilustran colectivamente que una expresión alta de PD-L1 pronostica tasas de respuesta objetiva (TRO) más altas, mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y mejores resultados de supervivencia global (SG) después de monoterapia o terapia combinada con anti-PD-1/PD-L1 en comparación con quimioterapia sola.²⁻⁶ Además, los resultados de *IMpower 110* indican que hay una mejora similar de la SG al usar inmunoterapia de agente único en comparación con quimioterapia, independientemente de si las pruebas SP142, 22C3 o SP263 se utilizan para seleccionar pacientes con una alta expresión tumoral de PD-L1.⁷

La TMB, que determina indirectamente la carga de neoantígenos de un tumor, también demuestra un buen valor predictivo cuando se mide en tejido tumoral. Los resultados de los ensayos *CheckMate 026*, *CheckMate 227* y *KEYNOTE-042* ilustran que una TMB alta se correlaciona con TRO más altas y mayor SLP; aún no se ha asociado con un beneficio de SG.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, la selección en función de la TMB no se puede aplicar a todos los regímenes. Los datos emergentes señalan que el valor predictivo de la TMB en tejido se anula cuando se selecciona a los pacientes que se van a someter al tratamiento de combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia en lugar de aquellos que se van a someter a inmunoterapia de agente único o doble.¹¹

Al igual que las pruebas de TMB en tejido, la evaluación de TMB en sangre también es prometedora, aunque este método se debe estudiar más.^{7,12,13}

La Dra. Leal reconoció que hay aspectos por mejorar al usar PD-L1 y TMB como biomarcadores. Con este fin, en lugar de depender únicamente de biomarcadores únicos para determinar qué pacientes se pueden someter a inmunoterapia, “creo que lo que realmente necesitamos es una combinación de biomarcadores”, propuso la Dra. Leal.

Posteriormente, el Dr. Naiyer A. Rizvi, del *Columbia University Medical Center*, presentó “los contras”. “Estoy presentando la hipótesis de que el bloqueo de puntos de control inmunitario beneficia a todos los pacientes con cáncer de pulmón, independientemente del tipo de biomarcador: PD-L1, TMB u otros”, afirmó.

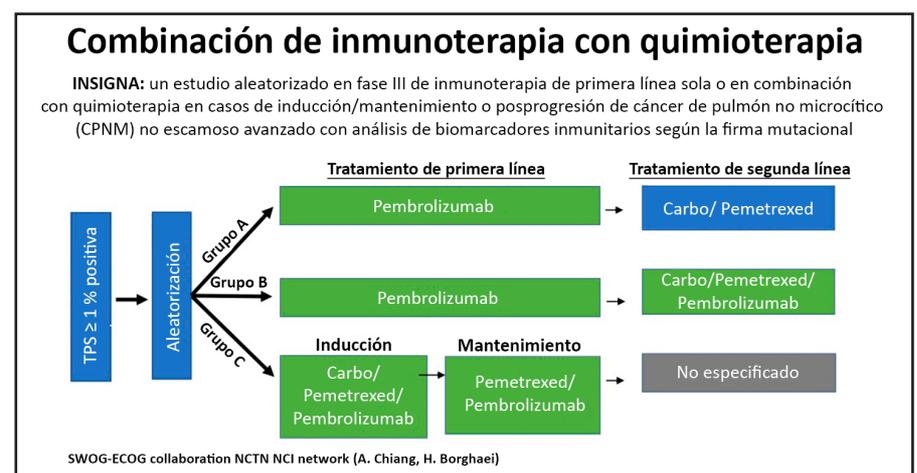
La posición del Dr. Rizvi se debe, en parte, al hecho de que los puntos de inflexión

utilizados para seleccionar a los pacientes que se van a someter al tratamiento no están bien definidos. Por ejemplo, en *CheckMate 227*, los pacientes cuyos tumores expresaban > 1 % de PD-L1 mostraron resultados casi que idénticos a los de los pacientes cuyos tumores expresaban < 1 % de PD-L1 después del tratamiento con nivolumab más ipilimumab.⁷ En *KEYNOTE-024*, donde fue útil elegir pacientes cuyos tumores expresaban ≥ 50 % de PD-L1 para pronosticar la supervivencia a largo plazo,³ el Dr. Rizvi argumentó que todavía seguía siendo un biomarcador subóptimo.

“Incluso con esta selección de pacientes, el 22 % tuvo progresión de la enfermedad como su mejor respuesta. La supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue solo del 50 %. Aunque el PD-L1 es un indicador útil, no estoy seguro de que se lo pueda llamar un biomarcador totalmente robusto”, explicó el Dr. Rizvi.

algoritmos de predicción.¹⁷ También existen otros factores que complican la situación. “Por ejemplo, demasiada heterogeneidad de neoantígenos que surge de las poblaciones subclonales puede en realidad ser algo malo al atenuar la respuesta a la inmunoterapia.¹⁸ Además, puede ocurrir una pérdida de heterocigosidad del antígeno leucocitario humano de clase I, lo que da como resultado una presentación reducida de neoantígenos y una mayor invasión de células inmunitarias¹⁹”, indicó el Dr. Rizvi. Él cree que es necesaria una mejor apreciación de estos diferentes factores para que se pueda perfeccionar la TMB y sea un biomarcador más convincente.

El último punto que mencionó el Dr. Rizvi sobre el uso de la inmunoterapia sin tener en cuenta los biomarcadores es que “la TMB y el PD-L1 son, en realidad, solo dos componentes del complejo microentorno tumoral genético e inmunitario”. Por esta razón, el Dr. Rizvi estuvo de acuerdo con la Dra. Leal en



Otro trabajo ha demostrado que entre los pacientes cuyos tumores expresaban ≥ 50 % de PD-L1, el beneficio de la monoterapia de agente único se produce principalmente en los pacientes con los niveles más altos de expresión de PD-L1 (por ejemplo, ≥ 90 %).^{14,15}

Otras limitaciones en el uso de PD-L1 como biomarcador se derivan de los desafíos de la forma en que se mide. Los resultados pueden variar según la heterogeneidad del tumor, el intervalo entre el momento de la biopsia y el tratamiento, el análisis de las lesiones primarias frente a las metastásicas y los criterios utilizados para definir si los tumores son PD-L1 positivos.¹⁶

Al igual que el PD-L1, la TMB parece ser un biomarcador prometedor, pero aún está lejos de ser ideal. “Creo que para comprender la razón por la cual la TMB no es un biomarcador perfecto, es importante saber qué representa. A decir verdad, la TMB es un sustituto de los neoantígenos... El desafío radica en que nuestra capacidad para pronosticar estos neoantígenos es muy deficiente”, explicó el Dr. Rizvi.

El campo carece de la habilidad para extraer datos de secuenciación del exoma completo y determinar con precisión el número de neoantígenos producidos, incluso con

que se necesitan más biomarcadores para orientar mejor la toma de decisiones sobre la inmunoterapia.

“Creo que hay un futuro para los biomarcadores en el campo del cáncer de pulmón”, dijo. Sin embargo, advirtió esto al afirmar que: “En el futuro, los biomarcadores que puedan ser útiles requerirán una comprensión compleja de la interacción del microentorno genético e inmunitario”.

¿Inmunoterapia sola o inmunoterapia más quimioterapia como terapia mantenimiento?

En lo que respecta al tratamiento a largo plazo del CPNM avanzado, el Dr. Roy Herbst, del *Yale Cancer Center* en New Haven, Connecticut, afirmó que la inmunoterapia sola debería ser el estándar de atención en pacientes con expresión alta de PD-L1.

“¿Se acuerdan de que en el 2000 solo contábamos con la quimioterapia y la tasa de supervivencia a 1 año era del 33 % o menos? Se necesitaba un cambio de paradigma. Bueno, la inmunoterapia ciertamente nos ha tomado por sorpresa”, afirmó.

Como se ilustra en el ensayo *KEYNOTE-024* realizado en pacientes con una puntuación de proporción tumoral de PD-L1 ≥ 50 %, la

inmunoterapia sola es adecuada si se dirige a la población correcta. A pesar del gran cruzado de pacientes en el estudio, un análisis de los datos actualizados mostró una tasa de SG a 5 años del 31,9 % en pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con una tasa de SG del 16,3 % en pacientes tratados con quimioterapia desde un comienzo.³ Es notable que esta diferencia persistiera entre los grupos a pesar de que el 66 % de los pacientes asignados a quimioterapia se cruzaron para recibir pembrolizumab u otra inmunoterapia fuera del estudio.

Los resultados de SG de otros ensayos, como *IMpower 110*, *CheckMate 227* y *EMPOWER-Lung 1*, refuerzan los de *KEYNOTE-024*, demostrando que la inmunoterapia de agente único o doble puede conferir beneficios de SG mucho más duraderos que los observados con quimioterapia en pacientes con niveles más altos de expresión de PD-L1.^{6,9}

“Realmente se trata de los extremos de estas curvas”, enfatizó el Dr. Herbst, que se aplanan y reflejan una remisión duradera, lo que quizás insinúa una posible cura.

“¿Podemos curar el CPNM metastásico con inmunoterapia? Creo que la respuesta es «sí». Los datos de *KEYNOTE-24* son históricos”, afirmó el Dr. Herbst. “¿Necesitamos personalizar la inmunoterapia? «Absolutamente». Pasamos 20 años personalizando la terapia dirigida. Es hora de hacer lo mismo con la inmunoterapia”.

El Dr. Herbst cree que el futuro del tratamiento contra el CPNM avanzado se centra en la inmunoterapia dirigida. “Requiere biomarcadores y mejores combinaciones. Necesitamos más estudios pioneros, estudios con biomarcadores, diseños de ensayos innovadores, colaboración y asociaciones público-privadas”, agregó. Por ejemplo, esto incluye más ensayos como *INSIGNA* (NCT03793179), *National Lung Matrix Trial*,²⁰ *BATTLE*,²¹ y *LUNG-MAP*,²² que aplican la toma de decisiones impulsada por biomarcadores inmunitarios, nuevos diseños adaptativos y “protocolos maestros”.

La Dra. Marina Chiara Garassino, de la *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori* en Milán, Italia, defendió el punto de vista opuesto. Presentó una gran cantidad de datos que respaldan su posición de que el tratamiento combinado con inmunoterapia y quimioterapia representa la mejor opción para la mayoría de los pacientes con CPNM avanzado.

“Desafortunadamente, creo que la quimioterapia es necesaria”, dijo la Dra. Garassino.

Aunque la Dra. Garassino estuvo de acuerdo en que los hallazgos de *KEYNOTE-024* sobre la monoterapia con pembrolizumab son “indiscutiblemente maravillosos”, especialmente los datos actualizados de SG a 5 años, “debemos recordar que no todos los pacientes con PD-L1 ≥ 50 % respondieron a la terapia de agente único. Solo cerca del 45 % de estos pacientes presentan una reducción del tumor usando exclusivamente terapia de agente único”,²³

Al examinar los datos más de cerca, el análisis de subgrupos reveló que las mujeres y las personas que nunca han fumado no

respondieron bien al pembrolizumab como agente único.³ Además, varios ensayos clínicos que compararon la inmunoterapia, ya sea inmunoterapia de agente único o doble, con quimioterapia mostraron cruces en las curvas de SLP y SG en el 30 % de los pacientes, lo que indicaba que la quimioterapia inicialmente superaba a la inmunoterapia.^{4,5,8,23} La Dra. Garassino argumentó que estos datos señalan que no todos los pacientes se benefician de la inmunoterapia de agente único, y esa es la razón por la cual las combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia siguen siendo necesarias.

La quimioterapia es importante dado el complejo microentorno tumoral que influye en la respuesta al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario. “La quimioterapia puede inducir la muerte celular inmunogénica y, por lo tanto, puede mejorar la actividad de las células T”, afirmó la Dra. Garassino. Además, la quimioterapia “puede eliminar los componentes inmunosupresores, como las células T reguladoras, las células supresoras derivadas de mieloides y los macrófagos con el fenotipo M2”.

El ensayo *KEYNOTE-189*, que comparó pembrolizumab más pemetrexed/platino seguido de terapia de mantenimiento con pembrolizumab y pemetrexed con placebo más pemetrexed/platino seguido de terapia de mantenimiento con pemetrexed en pacientes no seleccionados con PD-L1, documenta claramente el beneficio de una combinación de inmunoterapia con quimioterapia. La mediana de SG mejoró significativamente al incluir pembrolizumab a la quimioterapia (22,0 frente a 10,7 meses; HR: 0,56; IC del 95 %: 0,45 a 0,70) y no se observó ningún cruce temprano de las curvas; el régimen de inmunoterapia con quimioterapia permaneció constantemente en la parte superior.²⁴

“Si se preguntan si es mejor comenzar con quimioterapia y luego usar inmunoterapia en la segunda parte del tratamiento, la respuesta es «no»”, afirmó la Dra. Garassino. Esto se ve reflejado en los datos de SLP2 de *KEYNOTE-189* en pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en el tratamiento de primera línea, en el cual se evidencian resultados después de un segundo ciclo de pembrolizumab en el grupo de pembrolizumab con quimioterapia o de un ciclo inicial de pembrolizumab en el grupo de quimioterapia. Los hallazgos aún favorecían el uso inicial de inmunoterapia más quimioterapia seguida de una reintroducción a la inmunoterapia en lugar de usar quimioterapia seguida de inmunoterapia (mediana de SLP2: 17,0 frente a 9,0 meses; HR: 0,49, IC del 95 %: 0,40 a 0,59).²⁴

Al determinar qué pacientes deben recibir quimioterapia, la Dra. Garassino cree que esta decisión se debe tomar en función de las características clínicas (factores como la agresividad del tumor y si los pacientes son personas que nunca han fumado), en contraposición a la histología de la enfermedad o biomarcadores como la expresión de PD-L1 o la TMB. Como respaldo a este método, los datos de *KEYNOTE-407*, el ensayo complementario de *KEYNOTE-189*,

en pacientes con histología escamosa, confirmaron un beneficio significativo de SG al usar pembrolizumab más carboplatino/paclitaxel en comparación con el uso de carboplatino/paclitaxel solo.²⁵ Además, datos de subgrupos de *KEYNOTE-189*, *KN407*, *CheckMate 9LA* ilustran los beneficios significativos de SG al usar inmunoterapia independientemente de los niveles de expresión de PD-L1.^{24,26}

A pesar de la gran cantidad de datos que respaldan el uso de quimioterapia en combinación con inmunoterapia, todavía quedan varias preguntas sin resolver sobre este tipo de tratamiento. “No sabemos por cuánto tiempo debemos administrar la quimioterapia. No sabemos si hay un mejor régimen de quimioterapia que se deba incluir”, dijo la Dra. Garassino.

La Dra. Garassino cree que hasta que no se cuente con una mayor madurez de los datos de ensayos como *CheckMate 9LA* para ayudar a responder algunas de estas preguntas, en particular las relacionadas con la duración de la quimioterapia, la toma de decisiones sobre el tratamiento requerirá una discusión detallada con los pacientes con CPNM avanzado para llegar a una decisión compartida sobre el tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento. ■

Referencias

- Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(2): 208-222.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823-1833.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %. *Ann Oncol.* 2020; 31(supl. 4): S1142-S1215.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al.; investigadores del ensayo *KEYNOTE-042*. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819-1830.
- Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol.* 2020; 38(supl. 15): 9500.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1328-1339.
- Herbst RS, de Marinis F, Giaccone G, et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): Results from the IMpower110 study. ESMO Immuno-Oncology Congress 2019. Abstract 325.
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415-2426.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 2020-2031.
- Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, et al. Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials. *Ann Oncol.* 2019; 30 (supl. 5): v851-v934.
- Paz-Ares L, Langer CJ, Novello S, et al. Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407. *Ann Oncol.* 2019; 30 (supl. 5): v851-v934.
- Chen YT, Seeruttan SR, Wu XY, Wang ZX. Maximum somatic allele frequency in combination with blood-based tumour mutational burden to predict the efficacy of atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of the randomized POPLAR and OAK studies. *Front Oncol.* 2019; 9: 1432.
- Socinski M, Velcheti V, Mekhail T, et al. Final efficacy results from B-FIRST, a prospective Phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2019; 30 (supl. 5): v851-v934.
- Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1653-1659.
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) ≥ 50 %. *Ann Oncol.* 2020; 31(supl. 4): S1142-S1215.
- McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2(1): 46-54.
- Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT, et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature.* 2014; 515(7528): 572-576.
- McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science.* 2016; 351(6280): 1463-1469.
- Montesin M, Murugesan K, Jin DX, et al. Somatic HLA class I loss is a widespread mechanism of immune evasion which refines the use of tumor mutational burden as a biomarker of checkpoint inhibitor response. *Cancer Discov.* 2020. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0672.
- Middleton G, Fletcher P, Popat S, et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature.* 2020; 583(7818): 807-812.
- Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov.* 2011; 1(1): 44-53.
- Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, et al. Lung Master Protocol (Lung-MAP)-A Biomarker-Driven Protocol for Accelerating Development of Therapies for Squamous Cell Lung Cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(7): 1514-1524.
- Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al.; investigadores del ensayo *MYSTIC*. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5): 661-674.
- Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14): 1505-1517.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1657-1669.
- 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; S1470-2045(20)30641-0.

Se necesitan más datos sobre los beneficios de las radioterapias adaptativas en casos de CPNM localmente avanzado

Enfermedad locorregional y oligometastásica

Los resultados de un estudio en fase II, *PET-BOOST*, que analizó la radioterapia adaptativa guiada por TEP/TC en casos de CPNM localmente avanzado, se presentaron en OA02: "Actualizaciones en CPNM localmente avanzado".

Los resultados a largo plazo del ensayo *RTOG 0617*, publicados anteriormente, mostraron que la radiación de dosis alta (74 Gy administradas en fracciones diarias de 2 Gy que prolongó el tiempo total del tratamiento) con quimioterapia concurrente fue perjudicial para los pacientes en términos de seguridad y eficacia en comparación con la dosis estándar (60 Gy).¹ Estos dos estudios, *RTOG 1106/ACRIN-6697* y *PET-BOOST*, trataron de utilizar métodos más selectivos para administrar una radiación más alta utilizando un volumen metabólico tumoral activo con captación de FDG como guía antes de la radioterapia o en la mitad del tratamiento.

RTOG 1106

Los resultados del estudio *RTOG 1106/ACRIN-6697* mostraron que el incremento escalonado de la dosis de radioterapia adaptativa guiada biológicamente era segura y factible en un entorno multicéntrico para pacientes con CPNM en estadio III, según la Dra. Feng-Ming (Spring) Kong, catedrática del *University of Hong Kong-Shenzhen Hospital* y del *Queen Mary Hospital*, así como de la *Case Western Reserve University*, quien presentó los resultados.

Según la Dra. Kong, la radioterapia para tratar el cáncer de pulmón ha tenido un método único para todos; sin embargo, el tumor, los pacientes y los órganos en riesgo cambian de una semana a otra durante la radioterapia.

En este estudio, la Dra. Kong y sus colegas probaron si la radioterapia adaptativa guiada por imagenología biológica (*biologic imaging-guided adaptive radiation therapy*, BigART) con la cual se administran dosis más altas dirigidas al tumor agresivo resistente identificado por TEP-TC a la mitad del tratamiento, limitada por la tolerancia de los tejidos normales de cada persona, podía mejorar el control tumoral locorregional en pacientes con CPNM en estadio III tratados con quimioterapia concurrente.

El estudio incluyó a 138 pacientes con enfermedad en estadio III que eran médicamente aptos para recibir quimiorradiación concurrente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:2 al grupo de tratamiento estándar de 60 Gy o al grupo de tratamiento adaptativo. El grupo de tratamiento adaptativo tuvo un volumen objetivo de planificación (*planning target volume*, PTV) antes de la radioterapia reducido a 50 Gy, un volumen objetivo clínico (*clinical target volume*, CTV) antes de la radioterapia de ≥ 60 Gy, un PTV durante la radioterapia guiada por TC de ≥ 70 Gy y un PTV durante la radioterapia guiada por TEP de hasta 80 Gy. A todos los pacientes se les realizó una TEP con captación de FDG y una dosis de 40 Gy, aproximadamente, a la mitad del tratamiento; y se incrementó escalonadamente la radioterapia adaptativa durante los últimos nueve tratamientos, con todos los tratamientos administrados en 30 fracciones diarias.

El criterio de valoración principal fue la tasa de control locorregional a los 2 años.

La mediana de la dosis prescrita para el grupo de tratamiento adaptativo fue de 71 Gy en comparación con el grupo de tratamiento estándar de 60 Gy ($p < 0,01$). La mediana de la dosis pulmonar media fue de 17,9 Gy en el grupo de tratamiento adaptativo en comparación con 20,0 Gy del plan de protocolo.

No se observaron diferencias significativas en las variaciones en el tumor y el órgano en riesgo entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en las variaciones del protocolo del análisis de dosis-volumen entre los dos grupos. Aunque la Dra. Kong señaló que el grado de cumplimiento del protocolo fue bajo en ambos grupos. En el análisis de dosis-volumen general, el tratamiento se administró según el protocolo en el 50 % de los pacientes del grupo de tratamiento estándar y en el 32,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento adaptativo.

No hubo diferencias significativas en la toxicidad pulmonar inducida por radioterapia de grado 3 o peor (5,3 % en el grupo de tratamiento estándar frente a 6,9 % en el grupo de tratamiento adaptativo), esofagitis (7,9 % frente a 3,8 %) o cardiotoxicidad (2,6 % frente a 1,3 %). La esofagitis de grado 2 fue numéricamente más alta en el grupo de tratamiento adaptativo (42,5 % frente a 31,0 %), indicó.

El tiempo libre de progresión a 2 años en tumores locorregionales fue de 27,5 meses para el tratamiento estándar en comparación con 28,4 meses para el grupo de tratamiento adaptativo. La tasa libre de progresión locorregional en la zona irradiada fue numéricamente mejor en el grupo de tratamiento adaptativo con una diferencia del 11 % a los 2 años, correspondiente a la diferencia de dosis tumoral media de 11 Gy. Hubo una diferencia del 17 % en el control tumoral primario a los 2 años, a favor del grupo de BigART. La supervivencia global se muestra en la Figura 1.

"En el futuro, creemos que optimizar la dosis de radiación a la radiosensibilidad de una persona puede mejorar la supervivencia

Fig. 1.

Resultados-11: Supervivencia global

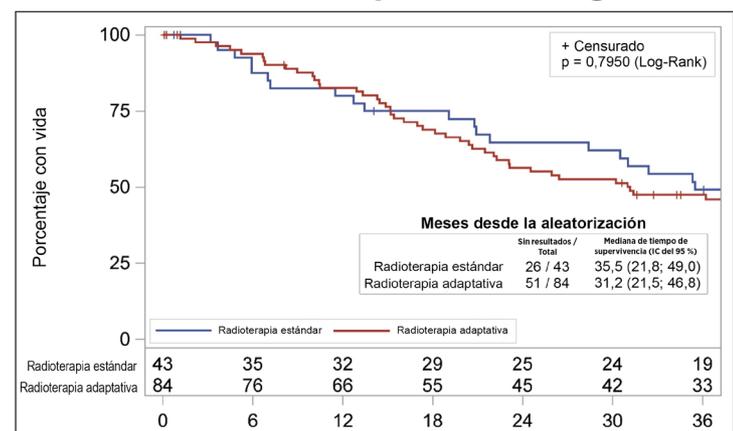
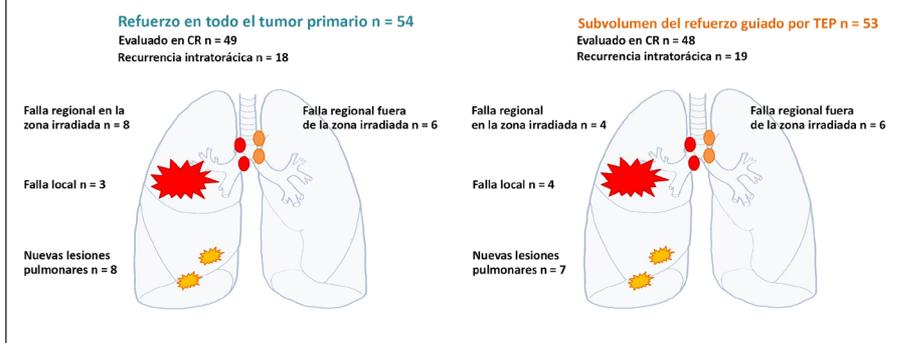


Fig. 2.

Lugar de la primera recurrencia intratorácica



global de acuerdo con los datos genómicos de *RTOG 0617* presentados en el Congreso Anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (*American Society for Radiation Oncology*, ASTRO) 2020", dijo la Dra. Kong. "BigART puede aumentar la preservación de tejido normal para mejorar la supervivencia; además de optimizar la dosis en cada persona".

PET-BOOST

Saskia Cooke, del *Netherlands Cancer Institute*, en Ámsterdam, presentó los resultados del ensayo aleatorizado en fase II, *PET-BOOST* (NCT01024829), que mostró excelentes tasas de control local en pacientes con CPNM localmente avanzado.

"Gracias a estudios previos sabemos que dosis altas de radiación pueden prevenir fallas locales", afirmó la Dra. Cooke. "Sin embargo, actualmente no está claro si se debe administrar una dosis de radiación más alta al tumor primario, viéndolo como un todo, o si una dosis de refuerzo redirigida al subvolumen es más eficaz".

El ensayo *PET-BOOST* reclutó a 107 pacientes con CPNM en estadio II a III, que se asignaron aleatoriamente a un grupo con incremento escalonado de la dosis hipofraccionada para atacar el tumor primario como un todo (grupo A) o al grupo con una zona de alta captación de FDG dentro del tumor primario (valor máximo de captación estándar [*standard uptake value maximal*, SUV_{máx.}] > 50 %; grupo B). Se permitió quimioterapia concurrente/secuencial/sin quimioterapia. La falla local se definió como

un crecimiento del tumor primario del 20 % o más. La falla regional fue el daño de los ganglios linfáticos en la zona irradiada o fuera de ella durante la TC.

Los resultados sobre la ausencia de falla local a 1 año y la supervivencia global se presentaron en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (*European Society for Radiation Oncology*, ESTRO) 2020. En la revisión por TC central, la ausencia de falla local a 1 año fue del 97 % en el grupo A y del 91 % en el grupo B.²

El ensayo se desarrolló desde abril del 2010 hasta septiembre del 2017. Debido a la lentitud en el reclutamiento de pacientes, el ensayo se cerró poco después de incluir 150 pacientes; de los cuales 107 fueron asignados aleatoriamente. El diseño del ensayo en fase II no comparó los grupos, por lo que no se informaron valores de p.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran hombres (69 %), próximos a cumplir 70 años, con un buen estado funcional. Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad en estadio III y fueron tratados con quimioterapia concurrente basada en platino.

El volumen tumoral macroscópico del tumor primario fue bastante grande en ambos grupos (100 cm³ en el grupo A frente a 115 cm³ en el grupo B). La dosis por fracción fue de 3,3 Gy en el grupo A y 3,5 Gy en el grupo B. La dosis física total fue de 78 Gy en el grupo A en comparación con 84 Gy en el grupo B.

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...

El Dr. Brendon Stiles analiza la cardiotoxicidad de la radiación postoperatoria en casos de CPNM

La mediana de seguimiento fue de 12,6 meses. En ambos grupos de tratamiento, las recurrencias locales a 1 año fueron bajas con un control excelente, dijo la Dra. Cooke. En el grupo A, 12 pacientes presentaron recurrencia locorregional durante el seguimiento. A los 2 años, el 11 % tuvo recurrencia local y el 28 % recurrencia regional. En el grupo B, 15 pacientes presentaron recurrencia locorregional. A los 2 años, el 18 % tuvo recurrencia local y cerca del 25 % recurrencias regionales.

Los investigadores también observaron la zona intratorácica de la primera recurrencia (Fig. 2). En el grupo A se identificaron 18 recurrencias intratorácicas. Tres pacientes presentaron falla local. Hubo ocho fallas regionales en la zona irradiada, seis fallas regionales fuera de la zona irradiada y ocho lesiones pulmonares nuevas. En el grupo B, se identificaron 19 recurrencias intratorácicas. Hubo cuatro fallas regionales en la zona irradiada, seis fallas regionales fuera de la zona irradiada, cuatro fallas locales y siete lesiones pulmonares nuevas.

La Dra. Cooke señaló que el análisis de los resultados del estudio aún está en curso. Como moraleja, dijo que los investigadores creen que en el caso de pacientes con CPNM localmente avanzado, el incremento escalado de la dosis hipofraccionada dirigida al tumor primario es un tema importante para futuras investigaciones.

El Dr. You Lu, del *West China Hospital* de la *Sichuan University*, fue el comentarista de estos dos resúmenes sobre la radioterapia con dosis de refuerzo guiada por TEP/TC que pone a prueba regiones de alta captación de FDG como marcador predictivo.

“Había antecedentes e hipótesis similares de estos dos estudios”, dijo el Dr. Lu. “[Pusieron a prueba] la idea de que el SUV_{max} del tumor primario antes y después de la radioterapia determinado por TEP/TC puede pronosticar el resultado de la radioterapia en pacientes con CPNM”.

En el *RTOG 1106*, los investigadores no encontraron un beneficio significativo de la radioterapia adaptativa en el control locorregional al compararlo con el grupo de control ($p = 0,6585$), señaló el Dr. Lu. Además, no se observó un beneficio significativo de la radioterapia adaptativa en lo que respecta a la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Aunque, indicó que se presentaron eventos adversos aceptables en el grupo de radioterapia adaptativa.

En lo que respecta a *PET-BOOST*, el Dr. Lu dijo que no se pueden sacar conclusiones definitivas porque no se informaron valores de p . Además, la lentitud en el reclutamiento de pacientes que provocó el cierre del ensayo limitó el número de pacientes estudiados.

“Aumentar la dosis en la zona irradiada es importante, pero no es el único factor involucrado”, agregó. En teoría, la radioterapia con una dosis biológica eficaz más alta podría producir un mejor control local. Sin embargo, en la práctica clínica, es difícil conseguir un control tumoral local ideal con tal solo incrementar la dosis en pacientes con CPNM localmente avanzado, debido a la tolerancia a la radiación del órgano normal en riesgo.

RTOG 0617 no estaba dirigido a la zona de alta captación de FDG, pero este ensayo tuvo una conclusión negativa al comparar la dosis más alta de 74 Gy con la dosis estándar de 60 Gy. Los resultados reflejan que la dosis más alta era perjudicial con la quimiorradioterapia concurrente en pacientes con CPNM localmente avanzado.



A medida que los investigadores persiguen su objetivo de aumentar la tasa de curación en casos de enfermedad localmente avanzada, deben considerar otros indicadores predictivos biológicos, como el PD-L1. En el estudio *PACIFIC*, hubo un mejor control local y supervivencia global con la consolidación de inhibidores de puntos de control inmunitario.^{3,4} En la actualización de supervivencia a 3 años, la diferencia en la

supervivencia con durvalumab comparada con placebo fue del 8 % a 1 año, del 11 % a los 2 años y 13,5 % a los 3 años con mayor beneficio en pacientes con expresión más alta de PD-L1.

Más allá de la alta captación de FDG por TEP y la expresión de PD-L1, la dinámica del ADN tumoral circulante puede pronosticar el beneficio de la inmunoterapia en casos de enfermedad localmente avanzada, concluyó el Dr. Lu. ■

Referencias:

1. 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: 706-714.

2. Lalezari F, Lambrecht M, Lewensohn R, *et al*. The PET-boost trial: isotoxic homogeneous or FDG-directed dose escalation in stage II-III NSCLC.-Abstract OC-0609. Presentado en ESTRO; 30 de noviembre del 2020.
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al*. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1919-1929.
4. Gray JE, Villegas A, Daniel D, *et al*. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—update from PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019; doi:10.1016/j.jtho.2019.10.002.

JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY

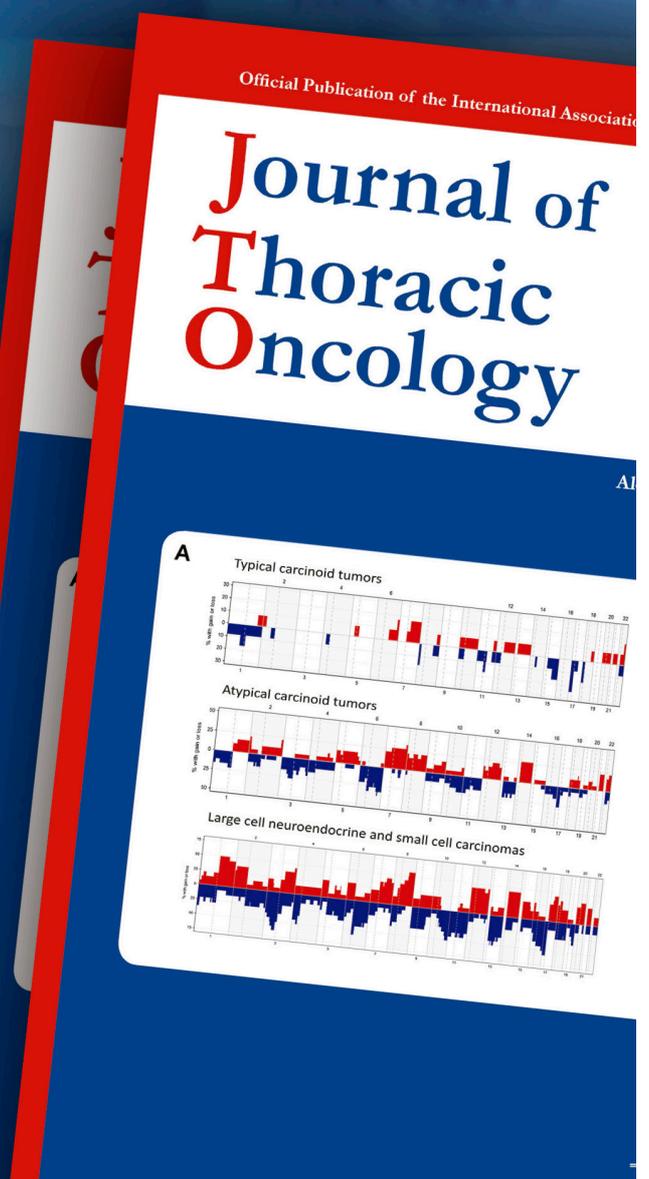
Journal of Thoracic Oncology (JTO), la revista oficial de la IASLC, es la publicación autorizada del campo para ofrecer educación e información relacionada con todos los aspectos de las neoplasias malignas torácicas. La JTO incluye investigaciones originales, reseñas y artículos de opinión, y está dirigida a una audiencia diversa.

La influencia de la JTO en el campo se ve reflejada en el aumento del factor de impacto, que ha aumentado drásticamente en los últimos años.¹ El factor de impacto pasó de 6595 en el 2016 a 12 460 en el 2018 y, luego, a 13 357 en el 2019. Además, ocupa el puesto 11 entre todas las revistas de oncología y el tercero entre todas las publicaciones sobre el sistema respiratorio.

¡El factor de impacto de la JTO aumenta a 13 357!

¡280,7 % EN 11 AÑOS!

jto.org | jtocr.org



Los datos pragmáticos muestran que la supervivencia es igual de buena con la terapia de carboplatino como con la terapia de cisplatino en casos de mesotelioma pleural maligno

Mesotelioma

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

El estudio con la cohorte pragmática más grande de personas con mesotelioma pleural maligno (MPM) encontró una mediana de duración de supervivencia de 8 meses, independientemente de si los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en cisplatino o en carboplatino. Esta es una buena señal para pacientes con MPM, que por lo general son personas mayores, frágiles e incapaces de tolerar el cisplatino.

“En el caso de pacientes con MPM que son tratados con quimioterapia combinada basada en platino como tratamiento de primera línea en el entorno pragmático, encontramos que el carboplatino tenía un rendimiento equivalente al compararlo con el cisplatino en lo que respecta a la supervivencia global (SG). Por lo tanto, creemos que el carboplatino es una terapia alternativa eficaz y posiblemente menos tóxica que se puede utilizar como tratamiento de primera línea en pacientes con MPM”, concluyó Kathleen Kerrigan, DO, del *Huntsman Cancer Institute* de la *University of Utah*, quien presentó los resultados del estudio durante OA09: “Mesotelioma: de la patogénesis a la terapia”.

Los pacientes con MPM enfrentan resultados de supervivencia muy deficientes, generalmente de 12 a 18 meses, lo que subraya la importancia de maximizar el poco y preciado tiempo con el que disponen estos pacientes. El cisplatino es el pilar preferido de la quimioterapia con platino que cuenta con el respaldo de las directrices nacionales y es el único agente aprobado para tratar MPM, en combinación con pemetrexed, dada su capacidad para prolongar la supervivencia del paciente. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con MPM no son elegibles para recibir cisplatino debido a sus comorbilidades o un estado funcional deficiente en la escala elaborada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), lo que llevó a muchos oncólogos a prescribir carboplatino en su lugar debido a que la tolerabilidad era mejor.

Pero ¿el carboplatino es tan eficaz como el cisplatino en casos de MPM?

Resultados

- En los resultados ponderados por propensión, la mediana de SG fue de 8,02 meses (IC del 95 %: 6,87 a 8,90) en el caso de pacientes tratados con carboplatino
- La mediana de SG fue de 8,05 meses (IC del 95 %: 6,93 a 9,36) en el caso de pacientes tratados con cisplatino

Para abordar esta pregunta, la Dra. Kerrigan y sus colegas se basaron en historias clínicas electrónicas disponibles en la base de datos de *Flatiron Health*, en EE. UU. Se incluyeron datos de 787 pacientes con MPM que iniciaron la terapia basada en platino entre enero del 2011 y julio del 2019.



Las características de la población reflejan las que se ven normalmente entre los pacientes con MPM. Por ejemplo, el 68 % tenía exposición al asbesto, el 67 % tenía antecedentes de hábitos tabáquicos y el 59 % tenía histología epitelioide.

La mayoría de los pacientes de la cohorte recibieron tratamiento de primera línea con carboplatino (59 %) en comparación con cisplatino (41 %). Como era de esperarse, los pacientes tratados con carboplatino eran mayores (edad promedio: 77 frente a 70 años) y tenían una peor puntuación del estado funcional en la escala ECOG (por ejemplo, ≥ 2 : 11,4 % frente a 6,2 %) en comparación con sus contrapartes tratadas con cisplatino.

Como explicó la Dra. Kerrigan, primero se realizó la ponderación de la propensión para equilibrar todos los posibles factores de confusión, incluida la edad; la exposición al asbesto; los antecedentes de hábitos tabáquicos; la región; el tipo de práctica (académica/comunitaria); la histología; el estado de PD-L1; las comorbilidades médicas de los pacientes (que incluyen neuropatía, enfermedad cardíaca, enfermedad renal y otopatología); la altura; el peso; el estado funcional en la escala ECOG; y la creatinina sérica. Posteriormente, se analizó la SG según la elección de la quimioterapia con platino.

“Después de realizar análisis ponderados por puntuación de propensión, creemos que esto prácticamente eliminó el riesgo de confusión de las características de referencia y, por lo tanto, confiamos en nuestra conclusión de que los factores de confusión no afectarían necesariamente el efecto del cisplatino en la SG”, afirmó la Dra. Kerrigan.

Los resultados ponderados por propensión mostraron que la mediana de SG alcanzó 8,02 meses en pacientes tratados con quimioterapia combinada basada en carboplatino y 8,05 meses en pacientes tratados con quimioterapia combinada basada en cisplatino como tratamiento de primera línea (Figura). Al comparar el uso del cisplatino con el uso del carboplatino, el cociente de riesgo (HR) relativo a la SG observada fue de 1,08 (IC del 95 %: 0,893 a 1,305), que no fue estadísticamente significativa. Según los datos del intervalo de confianza, la terapia basada en cisplatino proporciona una disminución de máximo el 11 % en el riesgo de muerte, mientras que la terapia basada en carboplatino supone un aumento de hasta el 34 % en el riesgo de muerte.

“Creemos que nuestros resultados brindan un contexto adicional al momento de elegir entre los dos agentes”, agregó la Dra. Kerrigan. “El carboplatino es seguro, eficaz, tolerable y tiene una SLP y una SG similares. Por lo tanto, no creemos que haya una razón obvia para elegir cisplatino en lugar de carboplatino en el entorno clínico pragmático”.

“Claramente, una limitación de nuestro estudio es su carácter observacional retrospectivo. Por lo tanto, los resultados pueden verse afectados por factores de confusión que no se incluyeron y datos faltantes, especialmente en algunas partes de este análisis”, señaló la Dra. Kerrigan.

A pesar de estas posibles limitaciones, Thomas John, MBBS, Ph. D., del *Peter MacCallum Cancer Centre* en Melbourne, Australia, indicó que los hallazgos de la Dra. Kerrigan corroboran los de un estudio anterior realizado en el 2008, el cual mostró resultados de supervivencia similares en MPM con el uso de tratamiento basado en cisplatino o carboplatino.¹ Este análisis de 1702 pacientes sin quimioterapia previa,

quienes recibieron terapia basada en platino en virtud de un programa de acceso ampliado, reportó tasas de supervivencia a 1 año del 63,1 % con cisplatino/pemetrexed y del 64,0 % con carboplatino/pemetrexed.

“Creo que podemos concluir, aunque estos no son estudios aleatorizados, que el cisplatino parece comportarse de manera muy similar al carboplatino”, agregó el Dr. John. “Ahora bien, la pregunta que debemos formular en este momento es: ¿Qué papel juega la inmunoterapia en todo esto?”.

La Dra. Kerrigan planteó el mismo punto. “Queda por ver qué impacto tiene esta presentación en el paradigma del tratamiento

“El carboplatino es seguro, eficaz, tolerable y tiene una SLP y una SG similares. Por lo tanto, no creemos que haya una razón obvia para elegir cisplatino en lugar de carboplatino en el entorno clínico pragmático”.

– Dra. Kathleen Kerrigan

de primera línea en casos de MPM”, afirmó. Esto se debe a que los datos recientes de *CheckMate 743* mostraron que la combinación de nivolumab con ipilimumab en el tratamiento de primera línea mejora la mediana de SG en aproximadamente 4 meses en comparación con la quimioterapia (18,1 frente a 14,1 meses; HR: 0,74; IC del 95 %: 0,61 a 0,89; $P = 0,002$).² “Los datos son excelentes y fascinantes, y anhelamos ver cómo responden los pacientes en el campo pragmático”, señaló la Dra. Kerrigan. ■

Referencias:

1. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(7): 756-763.
2. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. Presentado en el Simposio Presidencial Virtual de la WCLC 2020 de la IASLC, 8 de agosto del 2020. Disponible en: <https://wclc2020.iaslc.org/wp-content/uploads/2020/08/Abstracts-Virtual-Presidential-Symposium.pdf>.

Mire a los defensores de los pacientes hablar de...



Mary Hesdorffer, NP, analiza cómo el carboplatino puede prevenir los daños renales en pacientes con mesotelioma

Datos pragmáticos muestran que los inhibidores de puntos de control aportan menos beneficios en casos de mesotelioma al compararlos con ensayos clínicos

Mesotelioma

Redactado por Leah Lawrence

Aproximadamente el 10 % de los pacientes del contexto pragmático con mesotelioma pleural maligno (MPM) se beneficiaron de la terapia con inhibidores de puntos de control con nivolumab, según los resultados de un ensayo presentado por el Dr. Robert A. Belderbos, del *Erasmus Medical Center*, en Países Bajos, durante OA09: “Mesotelioma: de la patogénesis a la terapia”.

El MPM es un cáncer poco común con bajas tasas de supervivencia entre 9 y 12 meses con tratamiento de quimioterapia de primera línea. La inmunoterapia ha dado lugar a un aumento significativo de la supervivencia cuando se trata de cáncer de pulmón. Sin embargo, en lo que respecta al MPM, la inhibición de puntos de control ha mostrado actividad clínica en los ensayos en fase II, pero en un estudio aleatorizado (*Promise-MESO*) el resultado fue negativo.

El Dr. Belderbos y sus colegas seleccionaron pacientes con MPM del contexto pragmático que tenían acceso temprano a nivolumab como tratamiento de segunda o tercera línea. El tratamiento se administró sin considerar la expresión de PD-L1.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para toda la cohorte fue de 2,3 meses, con una tasa de SLP a los 6 meses del 23 %. La mediana de la tasa de supervivencia global (SG) fue de 6,7 meses, con una SG a 1 año del 31 %.

Para poner esto en contexto, un resumen del estudio en fase III, *CONFIRM*, presentado en la Plenaria Presidencial, mostró que nivolumab mejoró significativamente tanto la SLP como la SG en comparación con el placebo en pacientes con mesotelioma maligno recidivante. En el estudio *CONFIRM*, la mediana de SLP con nivolumab fue de 3,0 meses y la mediana de SG fue de 9,2 meses.

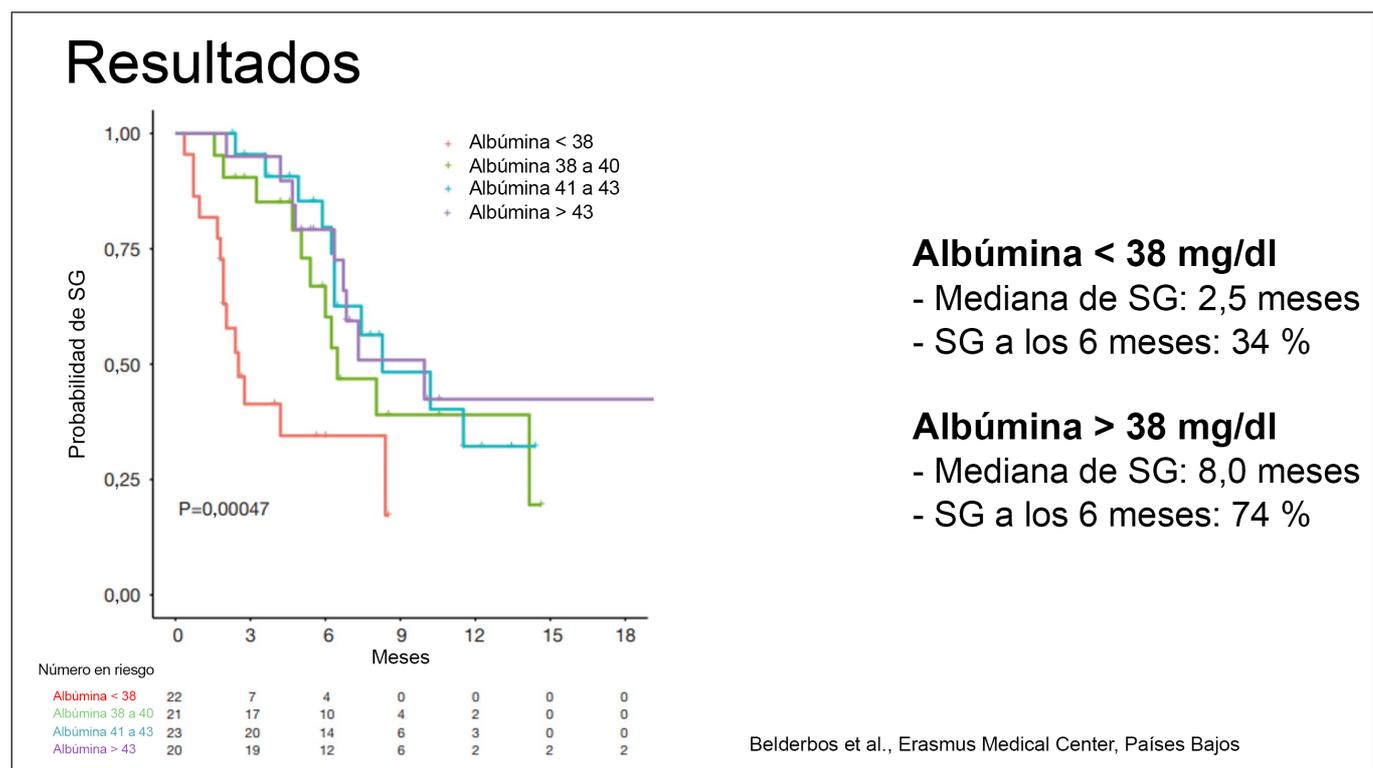
El Dr. Belderbos y sus colegas también analizaron la supervivencia por subtipo histológico: epitelioide frente a no epitelioide. La SLP fue similar en ambos grupos. Hubo una tendencia hacia una peor SG en pacientes con enfermedad no epitelioide, pero no fue estadísticamente significativa. La mediana de SG fue de 7,4 meses en tumores epitelioides en comparación con 4,8 meses en tumores no epitelioides ($p = 0,082$).

Según los datos históricos, se sabe que los pacientes con histología no epitelioide tienen peor SG si no se tratan o se tratan con quimioterapia de primera línea, dijo el Dr. Belderbos.

“No obstante, en nuestros datos no vemos esta diferencia”, agregó.

Datos recientes del estudio *CheckMate 743* mostraron que la inmunoterapia combinada parecía ser más eficaz en tumores no epitelioides que en tumores epitelioides.

“Quizás la falta de diferencias significativas en nuestros datos entre los tumores epitelioides y no epitelioides, aunque era de esperarse según los datos históricos, podría indicar una mayor eficacia del tratamiento anti-PD-L1 en tumores no epitelioides”, afirmó el Dr. Belderbos.



De los 107 pacientes, 33 tenían tumor con expresión de PD-L1. La expresión de PD-L1 positiva se definió como una expresión del 1 % o más. Al observar los resultados de la expresión de PD-L1, se observó una tendencia hacia una SG mejor y mayor en pacientes con tumores PD-L1 positivos. La mediana de SLP fue de 4,2 meses en tumores PD-L1 positivos en comparación con 1,7 meses en tumores PD-L1 negativos.

Al analizar la expresión de PD-L1 en función de la mejor respuesta global, encontraron que había una sobrerrepresentación relativa de pacientes con tumores PD-L1 positivos en el grupo de respuesta parcial. La tasa de respuesta global fue del 36 % en pacientes con tumor PD-L1 positivo y del 9 % en pacientes con tumor PD-L1 negativo.

Posteriormente, para dilucidar mejor la importancia de la respuesta radiológica al nivolumab, los investigadores dividieron a los pacientes en tres grupos de acuerdo con su respuesta radiológica y compararon la SLP y la SG entre estos grupos. En lo que respecta a la SLP, solo se incluyeron pacientes con respuesta parcial y enfermedad estable y, con respecto a la SG, los investigadores solo seleccionaron pacientes que seguían vivos 12 semanas después del inicio del tratamiento para evitar el sesgo de inmortalidad.

En el grupo de respuesta parcial (10 pacientes), con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, no se registraron muertes y solo dos pacientes tuvieron progresión de la enfermedad. No se alcanzó la mediana de SG en los pacientes con respuesta parcial. En aquellos con enfermedad estable, la mediana de SG fue de 10,2 meses y en aquellos con progresión de la enfermedad fue de 6,2 meses.

Después de un análisis multivariable con parámetros clínicos y parámetros de sangre periférica recopilados al momento basal, la albúmina fue el único factor pronóstico

significativo para la SG. Por lo tanto, los investigadores dividieron a los pacientes en cuartiles según sus valores de albúmina (Figura).



Los pacientes del cuartil más bajo (< 38 mg/dl) tenían una mediana de SG más corta en comparación con los pacientes de los otros grupos. La mediana de SG fue de 2,5 meses en pacientes con niveles de albúmina < 38 mg/dl en comparación con 8,0 meses en pacientes con niveles de albúmina > 38 mg/dl. La SG a los 6 meses fue del 34 % en el grupo con niveles de albúmina más bajos en comparación con el 74 % en el grupo con los niveles más altos.

Para concluir, el Dr. Belderbos dijo que los pacientes con una respuesta radiológica parecen tener un beneficio clínico con nivolumab en términos de mejora de la SLP y la SG.

Añadió que “la expresión de PD-L1 y los niveles bajos de albúmina al momento basal se relacionan negativamente con la supervivencia y podrían ayudarnos a identificar a los pacientes con pocas probabilidades de obtener un beneficio clínico del tratamiento con nivolumab. Los futuros estudios deben incluir el control inmunitario de la sangre periférica, así como del material tumoral, con el fin de comprender por completo el mecanismo inmunitario que pronostica la respuesta y que podría dar lugar a nuevos tratamientos combinados y ayudarnos a identificar a los pacientes que responden a la inmunoterapia”.

El comentarista del estudio, Thomas John, MBBS, Ph. D., del *Peter MacCallum Cancer Center*, en Melbourne, Australia, dijo que entre las conclusiones de este estudio se encuentran los resultados de la histología.

“Si se trata de una histología no epitelioide, la inmunoterapia parece generar una

supervivencia similar a la que se tendría si fuese una histología epitelioide, lo que en sí mismo es un logro”, agregó el Dr. John.

En general, la inhibición de PD-L1 como agente único ha mostrado resultados similares en varios estudios, afirmó. A nivel generalizado, las tasas de respuesta y supervivencia no son particularmente altas. Eso plantea la pregunta: ¿Se debería utilizar inmunoterapia como tratamiento contra el mesotelioma?

“Los resultados de *CheckMate 743* demuestran que hay lugar para la inmunoterapia, pero que, quizás, el tratamiento con dos agentes es mejor”, concluyó el Dr. John. ■

Mire a los defensores de los pacientes hablar de...



Mary Hesdorffer, NP, analiza el uso de nivolumab como tratamiento contra MPM en los Países Bajos

La atención al paciente con un enfoque holístico

Redactado por Lauren Evoy Davis

Tratar al paciente como un todo, y no enfocarse exclusivamente en la enfermedad, es un principio básico de la atención holística. Comprender las necesidades físicas, emocionales y espirituales de los pacientes puede ayudar a los proveedores a brindar una atención óptima y mejorar los resultados. El estrés se presenta de muchas formas, y algunos pacientes necesitan ayuda para desarrollar la capacidad de resiliencia y habilidades para controlar el estrés.

Un nuevo enfoque para evaluar el estado físico de los pacientes y los niveles de discapacidad

Muchos pacientes mayores con cáncer de pulmón preferirían reducir la discapacidad en lugar de prolongar sus vidas. A veces, tener una calidad de vida diaria alta supera el beneficio de supervivencia, pero esto no es lo que suelen asumir los proveedores de atención de salud. La falta de investigación en este campo motivó a Carolyn J. Presley, MD, MHS, y a Nicole A. Arrato, MA, del *Ohio State University Comprehensive Cancer Center* a estudiar el estado físico y la discapacidad en pacientes con cáncer de pulmón. La Sra. Arrato presentó los hallazgos durante OA08: “Cómo lograr que el paciente sea el centro de todo: atención holística al paciente”.

El estudio *FITNESS* examinó la viabilidad de un nuevo enfoque para evaluar la discapacidad en adultos mayores con cáncer de pulmón. Reclutaron a 50 pacientes con CPNM de 60 años o más y que

“El enfoque del estudio *FITNESS* podría transformar el estándar de atención en lo que respecta a controlar la discapacidad y promover la resiliencia, permitiéndoles a los pacientes mantener el nivel de funcionamiento con el que empiezan [al momento basal] e incluso mejorarlo”.

– Sra. Nicole A. Arrato

Resultados clave: evaluación multifactorial

- Puntuación promedio de la VIG elaborada por el *Cancer and Aging Research Group (CARG)* 7,54 (desviación estándar [standard deviation, SD] = 2,62; rango 2 a 12) Riesgo moderado de quimiotoxicidad
- Puntuación promedio de la batería corta de desempeño físico (*Short Physical Performance Battery, SPPB*) 8,67 (SD = 3,20; rango 0 a 12) Una o más limitaciones en la movilidad
- Prueba de levantarse y andar 24 (48 %) sin riesgo de caída (< 10 s) 18 (38 %) riesgo leve de caída (10 a 20 s)
- Independencia del 82 % en lo que respecta a las AVD (Vestirse, ir al baño, caminar, comer)
- La mediana de la puntuación de discapacidad al inicio del estudio 2,67 (SD = 2,88; rango = 1 a 13) Discapacidad leve en actividades cotidianas, autocuidado y/o movilidad
- Puntuación promedio de PROMIS-10 34,6 (SD = 7,02; rango = 19 a 49) Desviación estándar 1,5 por debajo de la calidad de vida de la población en general

estuvieran en tratamiento activo. El objetivo era realizar una evaluación multifactorial utilizando una variedad de herramientas para medir qué tan bien se podían mover los pacientes y realizar las tareas diarias por sí mismos (Figura).

Los hallazgos de *FITNESS*

El estudio encontró que la mayoría de los 50 pacientes demostraron al menos una limitación en la movilidad. Al pedirles a los pacientes que se pusieran de pie y caminaran una distancia corta, aproximadamente la mitad estuvo en riesgo mínimo de caerse, mientras

que 18 tuvieron un riesgo ligeramente mayor. Las caídas pueden dar lugar a hospitalizaciones, por lo que este es un dato importante. De los 50 pacientes, el 82 % pudo realizar de forma independiente las tareas básicas, como vestirse, bañarse e ir al baño.

“El enfoque del estudio *FITNESS* podría transformar el estándar de atención en lo que respecta a controlar la discapacidad y promover la resiliencia, permitiéndoles a los pacientes mantener el nivel de funcionamiento con el que empiezan [al momento basal] e incluso mejorarlo”, dijo la Sra. Arrato.

Una de las metas en común que pueden tener los pacientes y el equipo médico es tener independencia física.

“Este [nuevo enfoque] les permite a los proveedores identificar a los pacientes que actualmente están más discapacitados y, quizás, en riesgo de sufrir una discapacidad y caídas en el futuro”, agregó la Sra. Arrato.

Personal de enfermería y otros profesionales de la salud

Atención centrada en el paciente

El comentarista Andreas Charalambous de la *Cyprus University of Technology*, en Chipre, y de la *University of Turku*, en Finlandia, habló sobre la importancia de la atención centrada en el paciente, que requiere una verdadera alianza entre los pacientes y sus proveedores de atención de salud para que las necesidades y aspiraciones de la persona se tengan en cuenta en la toma de decisiones relacionadas con la atención de salud.

“Las intervenciones multimodales y personalizadas son fundamentales para abordar las necesidades complejas y diversas de los pacientes en todo el proceso de atención”, añadió.

La atención centrada en el paciente incluye las siguientes dimensiones:

- Respeto por las preferencias del paciente
- Coordinación e integración de la atención
- Información y educación
- Comodidad física
- Apoyo emocional
- Participación de familiares y amigos
- Continuidad y transición
- Acceso a la atención



El Dr. Charalambous mencionó dos estudios que analizaron los síntomas psicológicos y físicos de los pacientes durante la atención del cáncer y su relación con los resultados globales. Habló de los perfiles de percepción de la enfermedad: evaluaciones de las creencias y sentimientos de los pacientes al momento del diagnóstico y durante el tratamiento. Uno de los estudios mostró una gran variabilidad en los resultados, en el cual Valentine *et al.* examinaron cómo se relacionaban las variaciones en los perfiles de percepción de la enfermedad con los resultados. Aunque no es concluyente, si se investiga más el tema, podría ser un importante factor pronóstico de resultados en el futuro. El Dr. Charalambous destacó la importancia de un enfoque holístico, donde se reconozca que existe una relación sólida entre el cuerpo, la mente y el espíritu, con el fin de que se comprenda mejor a cada paciente desde un punto de vista individual y se conciba su bienestar psicológico como un pilar.

El segundo estudio de Labuc *et al.* analizó síntomas comunes (como la fatiga relacionada con el cáncer) y la forma en que estos pueden afectar las capacidades físicas y cognitivas de un paciente en tratamiento activo. No se trata simplemente del cáncer, sino de los innumerables efectos secundarios, como la fatiga, que pueden mejorarse al usar un enfoque multimodal. Por ejemplo, la terapia ocupacional puede contribuir en la disminución de la fatiga y ayudar a que los pacientes sientan que tienen más energía.

El interés continuo en tratar al paciente como un todo usando un enfoque multimodal desde el momento del diagnóstico, ilustra que el estándar de atención está evolucionando y la calidad de vida está mejorando para los pacientes con cáncer de pulmón. ■

L A E X P E R I E N C I A D E L A I A S L C

¡AFÍLIESE A LA IASLC HOY!



EXPERIENCIA
Colaboración con líderes de opinión mundiales en oncología torácica en todas las disciplinas.



EXPERIENCIA
Acceso a la *Journal of Thoracic Oncology* y tarifas con descuento para los *JTO Clinical and Research Reports (JTO CRR)*.



EXPERIENCIA
Descuentos en la inscripción a reuniones y a la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón anual de la IASLC.

SÍGANOS

 @IASLC
 facebook.com/IASLC
 @iaslungcancer
 linkedin.com/IASLC
 IASLC



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER
Combatiendo los cánceres torácicos en todo el mundo

[IASLC.org/Membership](https://iaslc.org/Membership)

El Comité de NAHP trabaja para mejorar la atención al paciente en todo el mundo

Redactado por Melissa Culligan, RN, MS y Maria Ftanou, DPsych

La meta principal del Comité de Personal de Enfermería y Otros Profesionales de la Salud (*Nursing & Allied Health Professional*, NAHP) de la IASLC, presidido por Melissa Culligan, es apoyar a la IASLC en su esfuerzo por abordar las necesidades educativas y profesionales de enfermeros y profesionales de la salud afines involucrados en la atención e investigación de la oncología torácica en todo el mundo. El Comité de NAHP está compuesto por miembros de todas las regiones geográficas y diversas especialidades, entre ellas, terapeutas ocupacionales, físicos y respiratorios, así como especialistas en oncología psiquiátrica, farmacéuticos y enfermeros de oncología torácica de práctica avanzada. Este Comité tiene como objetivo concientizar y generar respeto a los numerosos aportes fundamentales que este grupo hace a la atención de los pacientes en el campo de la oncología torácica y la investigación relacionada en curso, así como fomentar el interés en la IASLC a nivel mundial para mejorar sus ofertas educativas colaborativas.

P. ¿Podría describir uno o dos proyectos en los que el Comité esté trabajando actualmente o haya culminado recientemente? Y ¿por qué son valiosos estos proyectos?

R. Durante los últimos años, el Comité de NAHP se ha enfocado en fomentar la participación y representación de todas las disciplinas NAHP y de todos los rincones del mundo. Actualmente, el Comité de NAHP tiene 11 miembros activos y dedicados que trabajan juntos para planear todas las actividades relacionadas con el Comité y para involucrar y orientar a los miembros de la IASLC que forman parte del campo NAHP. Entre el 2018 y el 2019, realizamos una encuesta internacional para identificar las prioridades de la investigación dirigida por NAHP en el campo del cáncer de pulmón y otras neoplasias malignas torácicas, que en última instancia podría proporcionar planes de acción estratégicos a los financiadores, los responsables de crear políticas y los investigadores NAHP. Ciento cincuenta y dos NAHP participaron en la encuesta internacional, y los resultados de la encuesta se publicaron en el 2020.¹

La encuesta identificó una clara necesidad de seguir investigando el tema para mejorar la calidad de vida y el manejo de los síntomas, en particular el dolor, la disnea y la fatiga. La encuesta también identificó temas de investigación centrados en problemas del sistema de atención de salud y la investigación de pruebas de cribado. Esta encuesta servirá como punto de partida para que el Comité de NAHP formule preguntas de investigación que un grupo internacional de investigadores NAHP interesados puedan estudiar y responder.

Durante la pandemia global de la COVID-19, todos hemos experimentado cambios y desafíos a nivel personal, clínico, profesional y académico. El año pasado, el Comité de NAHP siempre estuvo en comunicación y contacto continuos en

un esfuerzo por brindar apoyo a nuestros colegas y desarrollar programas educativos orientados a apoyarse mutuamente durante estas épocas difíciles y desafiantes. A principios de diciembre del 2020, organizamos nuestro primer seminario web “Cuidados paliativos de pacientes con cáncer de pulmón durante la pandemia de la COVID-19”. El seminario web contó con una gran asistencia y una representación impresionante de la atención multidisciplinaria que los NAHP brindan a esta población de pacientes y cómo hemos adaptado nuestra atención en un esfuerzo por ayudar a nuestros pacientes durante estas épocas difíciles. Varios miembros del Comité de NAHP participaron en el proceso de planeación y en el seminario web como tal.

Actualmente, el Comité de NAHP está planeando organizar una serie de seminarios web para el 2021 en torno a la optimización y prehabilitación de pacientes en tratamiento por cáncer de pulmón. La prehabilitación es una estrategia multimodal que incluye ejercicio físico, así como intervenciones nutricionales y psicosociales para mejorar el estado físico en el período preoperatorio, pero también se utiliza con el objetivo de optimizar las condiciones de los pacientes para mejorar los resultados del tratamiento (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia). El objetivo general de la prehabilitación es incrementar la reserva funcional preoperatoria, generando una mejor recuperación funcional y una menor incidencia de complicaciones postoperatorias. En la práctica clínica, los programas de prehabilitación pueden incluir ejercicios de entrenamiento cardiovascular y de resistencia, así como asesoramiento nutricional diseñados para apoyar un aumento de la masa corporal magra; la introducción de estrategias para tratar la ansiedad quirúrgica; apoyo para dejar de fumar; o tratamiento de la anemia preoperatoria. Estos eventos proporcionarán información factual detrás de la prehabilitación y cómo desarrollar y diseñar programas de prehabilitación para pacientes con cáncer de pulmón.

P. En el 2020, vimos una serie de avances en el campo de la farmacoterapia. ¿Estos avances cómo han complementado o restado valor a la investigación en campos de la enfermería y áreas de la salud afines?

R. Estas son épocas muy emocionantes y esperanzadoras para la oncología torácica, ya que se han presentado numerosos avances en las áreas de cribado, detección temprana y terapias sistémicas (terapia dirigida, inmunoterapia, tratamientos combinados). Junto con estos nuevos tratamientos, surgen nuevos desafíos en el campo de la atención y la educación de los pacientes que reciben los tratamientos, así como de las personas

que brindan los tratamientos y la atención. Es fundamental que los NAHP tengan el conocimiento necesario para apoyar a los pacientes y sus cuidadores antes, durante y después de recibir estos tratamientos nuevos e innovadores. La IASLC y su Comité de NAHP están en una posición única para brindar y apoyar estas oportunidades educativas e investigativas a nivel global.

P. Desde el punto de vista de la oncología torácica, ¿qué esperan que ocurra a corto y largo plazo en el campo de la enfermería y las áreas de salud afines?

R. Las metas generales que tiene el Comité de NAHP incluyen: (1) desarrollo y puesta en marcha de investigaciones colaborativas globales en el campo de la enfermería y las áreas de salud afines; (2) desarrollo de estándares de atención para la supervivencia y optimización de la oncología torácica; (3) promoción de la educación y tutoría sobre neoplasias malignas torácicas para el personal de enfermería, profesionales de la salud relacionados e investigadores; y (4) promoción y apoyo a contribuciones científicas destacadas.

P. Con respecto a la WCLC, ¿qué presentaciones les llamaban más la atención y por qué?

R. Varios de los miembros del Comité de NAHP jugaron un papel importante en la planeación y el desarrollo del programa de elección y seguimiento de los estudios relacionados con NAHP que se iban a presentar en la WCLC 2020. A pesar de los numerosos desafíos a los que uno se enfrenta cuando planea una conferencia internacional virtual en medio de una pandemia global, estamos muy orgullosos y entusiasmados con los temas y los ponentes que representarán a nuestro campo en las sesiones. También tenemos representación de NAHP en otras áreas, lo cual es un logro enorme y refleja la naturaleza multidisciplinaria del trabajo que realizamos como grupo y de las importantes contribuciones que hacemos a la atención de pacientes de oncología torácica. Algunos de los temas que recomendamos, si no los vio en vivo son:

- ES11: “Cómo abordar las necesidades psicológicas de los pacientes durante la prestación de servicios de cribado”
- ES11: “Evaluación de la función física en pacientes que se someten a cirugía de preservación pulmonar como tratamiento de MPM”
- ES11: “Efecto del Qigong en el control de los síntomas en pacientes con cáncer de pulmón”
- ES11: “Cómo elaborar una junta de atención”
- ES11: “Ejercicios preoperatorios en pacientes con CPNM”

La sesión de resúmenes de NAHP, OA08: “Cómo lograr que el paciente sea el centro de todo: atención holística al paciente”, mostró el estupendo trabajo que se está realizando a nivel mundial. Otros dos temas que nos llamaron la atención son PL02: “La innovación como puente para llegar a la atención del cáncer de pulmón del mañana” y PL05: “Atención accesible y asequible en casos de cáncer de pulmón” porque el enfoque está en mejorar el acceso a la atención. Las sesiones educativas “Cuidados paliativos” y “Atención de apoyo” también despertaron un interés particular en el grupo de NAHP porque se centran en la calidad de la atención en etapas terminales.

P. Con respecto al valor de la membresía de la IASLC, ¿qué las motivó a convertirse en miembros y voluntarias del Comité?

R. Hay tantas cosas que nos inspiraron como NAHP a unirnos a la IASLC y aceptar la invitación para participar como miembros del Comité de NAHP. Algunas de las razones incluyen:

- Acceso a la información científica más reciente sobre el cáncer de pulmón y sus tratamientos, con acceso complementario a la *Journal of Thoracic Oncology*.
- La oportunidad de ser parte de los cerca de 7000 médicos, científicos, investigadores y sobrevivientes de todo el mundo con un interés en común: el cáncer de pulmón y otras neoplasias malignas torácicas.
- La oportunidad de hacer una contribución al Comité de NAHP defendiendo y educando sobre los impactos psicológicos y físicos que experimentan las personas con cáncer de pulmón y sus familias.
- La oportunidad de colaborar y entablar amistades con NAHP de ideas afines y otros especialistas en oncología torácica de todo el mundo. ■

Referencia:

1. Molassiotis A, Fraser A, Culligan M, Labuc P, Csaba DL, Charalambous A. (Octubre del 2020). Nursing and Allied Health Research Priorities in the Care of Patients with Thoracic Malignancies: An International Cross-Sectional Survey. *Frontiers in Oncology*. 10:591799.



Melissa Culligan



María Ftanou



Tasas de hospitalización de emergencia de pacientes con cáncer de pulmón durante la pandemia, sin relación alguna con la COVID-19

Cuidados paliativos y de apoyo

Redactado por Leah Lawrence

Los datos de un estudio de un solo centro en Escocia indicaron que aumentó la cantidad de hospitalizaciones de emergencia de pacientes con cáncer de pulmón, por enfermedad no relacionada con el COVID-19 durante la pandemia.

“El primer y segundo período de confinamiento se caracterizaron por una disminución en los niveles de consultas médicas por decisión propia del paciente y un aumento de hospitalizaciones con estancia más larga, lo que denota que los pacientes fueron hospitalizados con patologías más complejas y, en consecuencia, su estancia hospitalaria fue más larga”, dijo Felix Torrance, MBBS, del *Edinburgh Cancer Center, Western General Hospital, NHS Lothian*, en Reino Unido, quien presentó el estudio durante MA10: “Cómo evaluar y controlar las necesidades de cuidados paliativos”.

Los pacientes con cáncer de pulmón se enfrentan a muchas barreras al momento de acceder a la atención de salud; por ejemplo, un nivel socioeconómico bajo y la culpa en torno a su diagnóstico, dijo el Dr. Torrance. Sin embargo, estos pacientes a menudo tienen comorbilidades y necesitan acceder a los servicios de atención de salud durante su tratamiento.

“Observamos que los pacientes que fueron hospitalizados durante la pandemia estaban más enfermos y requerían más intervención de lo normal”, agregó.

En el estudio, el Dr. Torrance y sus colegas identificaron pacientes con cáncer de pulmón diagnosticado previamente o con sospechas de tenerlo que fueron hospitalizados en

el *Edinburgh Cancer Centre* entre el 29 de marzo y el 29 de junio del 2020. El estudio analizó el primer confinamiento (29 de marzo a abril) y el segundo (mayo), así como la fase de recuperación económica (junio). Las hospitalizaciones se compararon con un grupo de cotejo, con características similares de abril del 2019. Los datos demográficos de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas.

Durante el período de tres meses, 77 pacientes (46 hombres) fueron hospitalizados. La edad promedio de los pacientes fue de 65,8 años. En el primer confinamiento, ingresaron 29 pacientes; durante el segundo, 21; y en la fase de recuperación económica, 27. En abril del 2019, 10 pacientes fueron hospitalizados.

En el primer y segundo confinamiento, la estancia hospitalaria de los pacientes fue más larga en comparación con la fase de recuperación económica (7,4 frente a 7,0 frente a 2,7 días). Se registró la muerte de tres pacientes hospitalizados durante el primer confinamiento, dos en el segundo, y ninguna en la fase de recuperación económica. Esto indica que los pacientes pueden haber desarrollado una enfermedad aguda más avanzada durante las medidas de confinamiento, dijo el Dr. Torrance. En el período de control, en abril del 2019, la mediana de la estancia hospitalaria

“También descubrimos que el proceso de hospitalización cambió durante el período de estudio, ya que pasó de ser aprobada en una consulta de rutina a depender de la decisión del paciente de ir al médico o no durante la pandemia”.

– Dr. Felix Torrance

después de una consulta de rutina programada (48 % en el primer confinamiento y 57 % en el segundo). Por el contrario, solo el 19 % de los pacientes fueron hospitalizados por este medio durante el período de recuperación económica, el 41 % fue resultado de la

fue de 2 días y no se registraron muertes hospitalarias.

“También descubrimos que el proceso de hospitalización cambió durante el período de estudio, ya que pasó de ser aprobada en

una consulta de rutina a depender de la decisión del paciente de ir al médico o no durante la pandemia”, agregó el Dr. Torrance.

Durante el primer y segundo confinamiento, cerca de la mitad de los pacientes fueron hospitalizados

decisión del paciente de buscar ayuda médica, y el 37 % fue resultado de la decisión del paciente de consultar a su médico de cabecera, o de un accidente y situación de emergencia. En comparación con abril del 2019, el 30 % fue resultado de una consulta programada y el 70 % por la decisión del paciente de buscar ayuda.

“En general, nuestros datos destacan la necesidad de hacer que los servicios para la atención del cáncer sean más accesibles durante la pandemia de la COVID-19”, dijo el Dr. Torrance. “Los pacientes con cáncer de pulmón son un grupo particularmente vulnerable”.

Por último, el Dr. Torrance señaló que los números de este estudio son pequeños y se recopilaron de un solo centro cancerológico. Podría ser útil observar la mortalidad temprana general en todo el Reino Unido para ver si la morbilidad por cáncer y el tratamiento fue un problema general durante la pandemia de la COVID-19. ■

Resultados

- El proceso de hospitalización cambió durante el confinamiento
- Las hospitalizaciones eran consecuencia de una consulta de rutina programada
- Esto cambió y pasó a depender de la decisión del paciente de ir al médico durante la fase de recuperación

Primer confinamiento
48 %

Segundo confinamiento
57 %

Recuperación económica
19 %

DE LOS DEFENSORES DEL PACIENTE

COMENTARIOS Percepciones culturales al dialogar sobre la etapa terminal

Redactado por Christina Sit

Dialogar sobre los cuidados paliativos y la etapa terminal es importante y fundamental, pero es un aspecto delicado y desafiante. Las percepciones culturales sobre el dolor y la etapa terminal pueden suponer un filtro que hace que el proveedor evite hablar de ciertos temas, lo que puede afectar la confianza del equipo, la aceptación y la atención a los pacientes.

En su resumen de la WCLC, Bonnie Leung, NP, y sus colegas analizaron este tema con un grupo de pacientes con CPNM, en Vancouver, Canadá. Vancouver es el hogar de muchos orígenes étnicos. La lengua materna de más de la mitad de la población es un idioma diferente al inglés. Esto hace que la investigación de Leung *et al.* sea sumamente importante en la prestación de los servicios atención y en el mejoramiento de la calidad de vida del paciente.

Durante MA10: “Cómo evaluar y controlar las necesidades de cuidados paliativos”, la Sra. Leung presentó una revisión retrospectiva de unas historias clínicas que corresponden a 186 pacientes, cuyo objetivo es estudiar el uso de recursos para casos terminales, en pacientes que dominaban el inglés (*English proficient*, EP) o que tenían un dominio limitado del inglés (*limited in their English proficiency*, LEP). Aunque no se observaron diferencias estadísticas entre los grupos EP y LEP, vale la pena señalar varias tendencias. Los pacientes con LEP tenían más probabilidades (24 % LEP frente a 19 % EP) de morir en una unidad terciaria de cuidados paliativos y en una unidad de cuidados de agudos (23 % LEP frente a 14 % EP) que en su casa (14 % LEP frente a 26 % EP). También es importante señalar que todos los pacientes con LEP tuvieron acceso a servicios de interpretación.

Vale la pena estudiar estas tendencias más a fondo. Se ha documentado ampliamente las diferencias culturales en las percepciones del dolor y la muerte.² Es probable que estas percepciones hayan influido en la toma de decisiones, entre ellas, dónde preferiría morir.

También es importante comprender el papel del intérprete. ¿El idioma en qué medida afecta la toma de decisiones del paciente y la calidad de la atención?

Leung *et al.* han comenzado a estudiar un aspecto importante de la excelencia en la atención durante un momento difícil para los pacientes con CPNM y sus familias. La cultura es un determinante social importante de la salud y desempeña un papel importante en la percepción de la salud, las decisiones y los resultados. Me gustaría agradecer a los investigadores, los pacientes y sus familias, quienes participaron en este estudio e hicieron que centráramos nuestra atención a este importante tema; además, espero que sigan registrándose hallazgos en su estudio.

Acerca de la autora: Christina Sit es defensora de pacientes y directora de programas en *Lung Cancer Canada*.

Referencias:

1. World Population Review: Vancouver Population 2021. <https://worldpopulationreview.com/world-cities/vancouver-population>. Consultado el 26 de enero del 2021.
2. Givler A, Bhatt H, Maani-Fogelman PA. The Importance of Cultural Competence in Pain and Palliative Care. [Actualizado el 1.º de diciembre del 2020]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero del 2020.

Se ha documentado ampliamente las diferencias culturales en las percepciones del dolor y la muerte. Es probable que estas percepciones hayan influido en la toma de decisiones, entre ellas, dónde preferiría morir.

Se identificó que cerca del 25 % de los pacientes con cáncer han presentado síntomas de estrés postraumático durante la pandemia

Cuidados paliativos y de apoyo

Redactado por Leah Lawrence

La protección de los pacientes con cáncer es un aspecto importante de las medidas de salud pública que se toman para abordar la epidemia de la COVID-19, especialmente porque un nuevo estudio encontró que cerca de una cuarta parte de las personas con cáncer presentan síntomas de estrés postraumático.

Domenico Galetta, del *IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"*, en Bari, Italia, presentó los resultados de un estudio (cartel destacado FP604), cuyo objetivo es medir los niveles de angustia generalizada, depresión, ansiedad y síntomas de estrés postraumático en pacientes con cáncer.

El Dr. Galetta dijo que la pandemia del SARS-CoV-2 ha tenido un gran impacto en los pacientes con cáncer, debido principalmente a una disminución de las actividades hospitalarias. Por ejemplo, la disminución de la actividad ambulatoria, la reducción de las camas disponibles y la carga de las actividades clínicas y el aplazamiento de las pruebas de cribado del cáncer. Además, los pacientes con cáncer están en mayor riesgo de presentar síntomas graves si contraen la COVID-19.

El estudio examinó a 176 pacientes ambulatorios que asistían al *IRCCS Giovanni Paolo II* para someterse a su terapia contra el cáncer. Se les pidió a los participantes que completaran la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) y la escala revisada del impacto del evento estresante (*Impact of Event Scale-Revised*, IES-r). Los breves cuestionarios estructurados también examinaron aspectos

sociodemográficos y clínicos, así como las preocupaciones relacionadas con el efecto de la COVID-19 en la vida de los pacientes.

El diagnóstico más común fue linfoma (77 pacientes), seguido de cáncer de pulmón (59 pacientes) y cáncer de mama (40 pacientes). La edad promedio de los pacientes fue de 57,9 años.

Se encontró que más de la mitad de los pacientes (55 %) tenían un alto nivel de angustia generalizada (G en la escala HADS), 44,5 % reportaron un alto nivel de depresión (D en la escala HADS) y 58,4 % un alto nivel de ansiedad (A en la escala HADS).

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes (23,7 %) informaron síntomas intensos de estrés postraumático. En lo que respecta a la puntuación total en la escala IES-r, las mujeres presentaron niveles más altos en comparación con los hombres (27,3 % frente a 18,4 %).

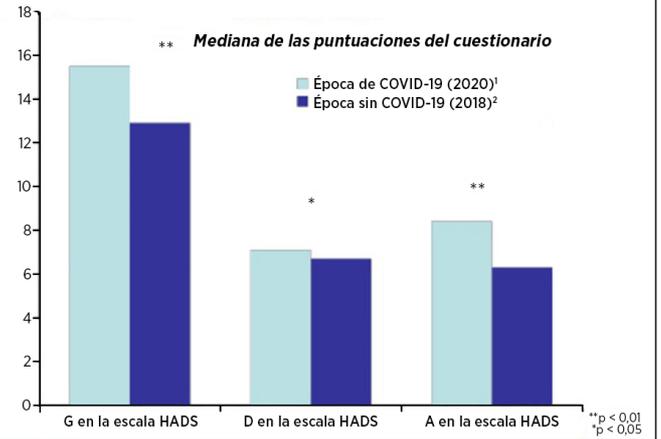
“Se ha descubierto que las mujeres son más vulnerables a la ansiedad y al TEPT, y estos datos confirman los hallazgos en los estudios anteriores”, mencionó el Dr. Galetta.

El 70 % de los pacientes afirmó que sus preocupaciones aumentaron durante la pandemia. Sus mayores preocupaciones eran el riesgo de contagiarse mientras estaban en

Salud psicológica en pacientes con cáncer de pulmón antes y durante la pandemia

Los pacientes con cáncer de pulmón presentan niveles más altos de angustia generalizada, depresión y ansiedad estrechamente relacionados con la pandemia.

¹Época de COVID: se entrevistaron 59 pacientes con cáncer de pulmón en el 2020 (edad promedio = 66,6, SD 9)
²Época sin COVID: se entrevistaron 66 pacientes con cáncer de pulmón en el 2018 (edad promedio = 66, SD 8,3)



el hospital (60 %), el riesgo de contagiar a sus familiares al regresar a casa (52 %), el riesgo de retrasar la terapia (62 %) y el distanciamiento físico que debían tener con sus seres queridos (53 %). Las posibles dificultades para ponerse en contacto con el oncólogo de ser necesario (66 %) y las dificultades financieras (43 %) también fueron motivo de preocupación. A nivel general, las mujeres tenían muchas más preocupaciones que los hombres, salvo en el aspecto financiero.

La mediana de las puntuaciones del cuestionario mostró niveles más altos de depresión (8,3 en pacientes con cáncer de pulmón frente a 7,1 en la población total), ansiedad (11,3 en pacientes con cáncer de pulmón frente a 8,4 en la población total) y angustia (19,6 en pacientes con cáncer de pulmón frente a 15,5 en la población total). El

Dr. Galetta mencionó que esto probablemente se debe a que tener cáncer de pulmón hace que el paciente se sienta más vulnerable y tenga un mayor temor a contraer la COVID-19, que puede causar daño pulmonar.

Al comparar los niveles de angustia psicológica entre los pacientes en el 2018 con los del 2020, el estudio también mostró que las personas con cáncer de pulmón tenían niveles más altos de angustia generalizada, depresión y ansiedad estrechamente relacionados con la pandemia.

“Se deben implementar, lo antes posible, intervenciones especiales para promover el bienestar mental en los pacientes durante esta época de pandemia, especialmente en las mujeres y pacientes con cáncer de pulmón”, concluyó el Dr. Galetta. ■

El programa capacita a los defensores de la investigación en pro del paciente para que destaquen

Defensa del paciente

Redactado por Lauren Evoy Davis

¿Qué se necesita para destacar en cualquier ámbito? Pasión, conocimiento y ganas de salir adelante. Cuando se trata de comprender la ciencia del cáncer de pulmón, a veces los expertos son los propios pacientes. La IASLC está buscando pacientes y cuidadores que deseen aprender sobre la ciencia y la investigación del cáncer de pulmón, así como desarrollar sus habilidades para comunicarse con una variedad de grupos de interés que conforman esta comunidad.

El ascenso de los defensores de pacientes en el campo del cáncer de pulmón

Janet Freeman-Daily es una defensora de la investigación en pro del paciente que, gracias a la experiencia que tiene con respecto al cáncer de pulmón, ha podido ayudar a otros pacientes a comprender la complicada ciencia detrás del tratamiento y entablar relaciones con los investigadores del cáncer. Ella les da crédito a los tratamientos más recientes contra el cáncer de pulmón, como las terapias dirigidas y la inmunoterapia, por ayudar a los pacientes no solo a vivir más tiempo sino a

sentirse lo suficientemente bien como para interesarse en defender a la comunidad que se crea entorno al cáncer de pulmón.

“Convertirse en defensor del paciente es toda una aventura”, dijo la Sra. Freeman-Daily, al explicar el camino que ella y otros pacientes suelen recorrer.

- Estar dispuesto a compartir su historia personal sobre el cáncer.
- Concientizar acerca de su enfermedad en particular.
- Recaudar fondos para la investigación de nuevas terapias.
- Pensar más allá de la experiencia personal contra el cáncer para ayudar a la comunidad en general.

El siguiente paso es promover la investigación, que requiere habilidades adicionales. “Uno necesita adquirir conocimientos científicos y comprender cómo se realiza la investigación antes tomar la decisión de compartir esa información de una manera que marque la diferencia para los investigadores”, agregó la Sra. Freeman-Daily. Aprender la terminología de la oncología y la investigación es el puente entre ser un

defensor del paciente y un defensor de la investigación en pro del paciente.

Alcance del programa STARS

Kristin Ito es la directora asociada de Defensa del Paciente de la IASLC que dirigió la colaboración de organizaciones de defensa y defensores particulares que desarrollaron este innovador programa: *Supportive Training for Advocates on Research & Science* (STARS).

“A medida que la esperanza de vida es más alta para las personas con cáncer de pulmón, más defensores de los pacientes participan en nuestras reuniones científicas y forman redes de contactos con los investigadores. Quieren involucrarse más en nuestra asociación para comprender mejor la ciencia”, dijo la Sra. Ito. “Desarrollamos el programa IASLC STARS para ayudar a estos defensores de los pacientes a convertirse en defensores de la investigación en pro del paciente”, agregó.

Los defensores de la investigación en pro del paciente (PRA) son pacientes y cuidadores que han tenido una experiencia personal con el cáncer. Participan en actividades relacionadas con la investigación del cáncer, proporcionando la perspectiva del paciente

para mejorar la relevancia, la calidad, la participación, la educación, la financiación y la difusión de la investigación. A través de IASLC STARS, los PRA aprenden a leer, interpretar y explicar la investigación, así como a comunicarse de manera eficaz con la comunidad investigativa y los pacientes.

“STARS está apoyando el desarrollo de un grupo de defensores de la investigación en pro de los pacientes que busca defender a la comunidad como un todo”, mencionó la Sra. Ito. El programa IASLC STARS tiene como objetivo aumentar el número de PRA capacitados para proporcionar esta información. En el 2020, el programa contó con la participación de 20 personas, de las cuales seis eran orientadores.

Las solicitudes de PRA y orientadores para el programa del 2021 se aceptarán a partir del 1.º de abril. La fecha límite para enviar la solicitud, tanto para los PRA como para los orientadores, es el 10 de mayo del 2021.

Para obtener más información sobre cómo convertirse en PRA u orientador, visite el sitio web www.iaslc.org/patient-advocacy/stars. ■

Se deben controlar las inmunotoxicidades a largo plazo en casos de CPNM

Defensa del paciente

Redactado por Beth Fand Incollingo

Si bien los inhibidores de puntos de control han mejorado el panorama de los pacientes con CPNM avanzado, se necesita más información sobre las toxicidades a largo plazo provocadas por los fármacos y cómo se deben controlar.

Un estudio retrospectivo, que se presentó durante MA07: “Cómo mejorar la atención de las personas con cáncer de pulmón: toma de decisiones, supervivencia y nuevos desafíos durante la pandemia de la COVID-19”, sacó a la luz no solo el poder que tienen los inhibidores de PD-1/PD-L1 de mejorar la supervivencia global (SG) en esta población, sino de la duración y el tratamiento de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (EArSi) que suelen implicar su uso.

En el pequeño estudio de cohorte pragmática, la Dra. Melinda Hsu y sus colegas informaron que el 36 % de los pacientes viven más de 1 año después de iniciar la terapia, de los cuales

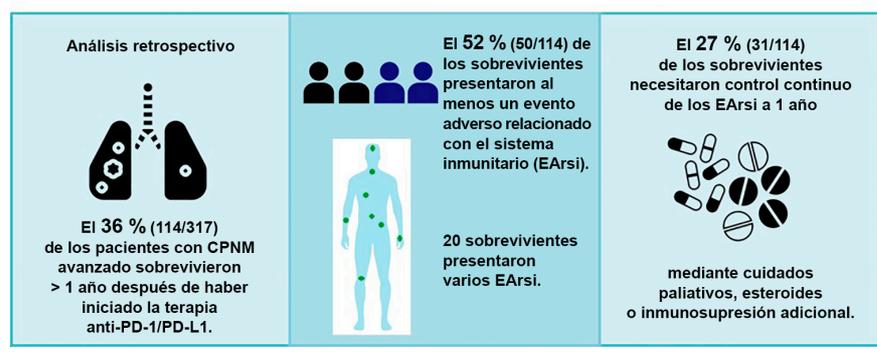
cerca del 31 % de los sobrevivientes presentan EArSi que persisten más de 12 meses y requieren tratamiento continuo.

“Creemos que dichos datos, junto con una encuesta continua que les realizamos a los sobrevivientes de CPNM tratados con inmunoterapia, se podrían utilizar para desarrollar un programa de supervivencia dirigido a pacientes tratados con inmunoterapia que se enfoque en controlar la toxicidad a largo plazo” indicó la Dra. Hsu, oncóloga en *Johns Hopkins Medicine*.

Hallazgos del estudio

Los investigadores seleccionaron pacientes de una base de datos de *John Hopkins* y analizaron la información de las historias clínicas de 317 pacientes con enfermedad en estadio III o IV que fueron tratados con inmunoterapia entre noviembre del 2009 y febrero del 2020. Asimismo, encontraron que el 36 % (114) habían vivido más de un año con terapia. La mayoría de los sobrevivientes a largo plazo eran hombres (54 %) y la edad promedio era de 66 años (rango: 42 a

Los sobrevivientes de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) tratados con inmunoterapia anti-PD-(L)1 tienen necesidades únicas a largo plazo



87). El 82 % (94) eran personas que antes habían fumado o que eran fumadores activos, el 67 % (76) tenían adenocarcinoma, el 34 % (32) tenían tumores con mutaciones de *KRAS*, y el 61 % (69) tenía un estado de PD-L1 indeterminado, dijo la Dra. Hsu.

Agregó que, de los 114 sobrevivientes a largo plazo, el 52 % (59) habían recibido inmunoterapia como estándar de atención y no formaban parte de un ensayo clínico, y el 82 % (94) habían sido tratados con inhibidores de puntos de control como tratamiento de primera o segunda línea. Los inhibidores más frecuentes fueron nivolumab y pembrolizumab (39 % y 18 % de la cohorte, respectivamente). Algunos pacientes recibieron un régimen combinado: el 13 % recibió inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 más otro tipo de agente, el 11 % nivolumab más ipilimumab, y otro 11 % un inhibidor de puntos de control con quimioterapia, escribieron los investigadores en un resumen. La mediana de dosis de inmunoterapia recibidas fue 13 (rango: 1 a 121).

El equipo de la Dra. Hsu descubrió que la mediana de SG, definida como el tiempo desde el inicio de la inmunoterapia hasta la muerte por cualquier causa, fue de 26,5 meses “sin precedentes” (rango: 12,2 a 106,9) y que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 13 meses (rango: 0,7 a 106,9). Para el 85 % de los participantes, la mejor respuesta fue parcial o tener una enfermedad estable.

Cincuenta y nueve de los sobrevivientes (52 %) experimentaron EArSi de cualquier grado, de los cuales 20 tuvieron más de 1 evento y 3 desarrollaron hasta 5. Los más frecuentes fueron neumonitis (18 %), dermatitis (11 %) y artritis inflamatoria (11 %). La mayoría de los EArSi fueron grado 1 o 2 según los criterios de terminología común de eventos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) (80 %), mientras que menos de una cuarta parte de los pacientes afectados presentaron eventos de grado 3, y 1 persona tuvo un EArSi de grado 4, indicó la Dra. Hsu.

Entre los 59 que presentaron EArSi, la mediana de tiempo hasta su aparición fue de 15 semanas. Para aquellos que desarrollaron varios EArSi, la aparición del primer evento fue a las 9 semanas, en comparación con 22 semanas en pacientes que desarrollaron solo un EArSi (P = 0,03), dijo la Dra. Hsu. El 51 % de los que tenían EArSi (30 de 59) fueron

tratados con esteroides solos, mientras que el 12 % (7) requirió inmunosupresión adicional, escribieron los investigadores. Los eventos adversos llevaron a 29 sobrevivientes (25 %) a suspender la inmunoterapia.

“Lo más significativo”, de los 59 sobrevivientes que presentaron EArSi, fue que 31 (27 %) aún presentaban síntomas al momento de su muerte o en el último seguimiento, dijo la Dra. Hsu. En ese momento, 14 estaban siendo tratados con esteroides y 5 estaban recibiendo inmunosupresión adicional.

Los investigadores escribieron que presentar un EArSi se asoció con una mejor SLP: aquellos en los que se detectaron toxicidades experimentaron un empeoramiento de la enfermedad en una mediana de 21,2 meses en comparación con una mediana de 9,8 meses en pacientes sin toxicidades (P = 0,002). Ese patrón no se cumplió en lo que respecta a la SG, ya que los pacientes que presentaron EArSi registraron una mediana de supervivencia de 28,5 meses frente a 24,5 meses en los que no presentaron ninguno (P = 0,28).

Pasos por seguir

Ivy Elkins de Illinois, sobreviviente a cáncer de pulmón en estadio IV metastásico con EGFR positivo y cofundadora del grupo de defensa de pacientes *EGFR Resisters*, calificó el estudio como una investigación importante sobre un tema que no es muy comprendido en el campo.

“Estas toxicidades son significativas y se pueden controlar, pero debemos ser conscientes de este tema para que los médicos y los pacientes puedan establecer sus expectativas”, agregó.

La conclusión a la que llegó la comentarista del estudio, Haryana Dhillon, Ph. D., de la *University of Sydney*, es que “tenemos que mejorar el seguimiento y tratar de identificar mejores factores pronósticos de eventos adversos relacionados con la inmunoterapia”. Si bien apreció que la población del estudio fuera pragmática, dijo que los investigadores deberían considerar la posibilidad de realizar intervenciones prospectivas.

“Estamos viendo claramente que la supervivencia al cáncer de pulmón es muy importante y realmente se necesita un esfuerzo internacional coordinado para tratar de mejorar las experiencias de nuestros pacientes”, agregó la Dra. Dhillon. ■

DEFENSORES DEL PACIENTE

La importancia de la toma de decisiones compartida y la calidad de vida

Redactado por Ivy Elkins



Este año, se discutieron bastantes resúmenes en la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón que mostraron resultados esperanzadores en términos de eficacia y durabilidad en la reducción del cáncer de pulmón, pero también suponían altos niveles de toxicidad para los pacientes. Algunos de los fármacos inmunocombinados que parecen ser particularmente prometedores, como los que atacan el HER2 y TROP2, entran en esta categoría. Lidar con los efectos secundarios del tratamiento puede ser muy difícil para los pacientes con cáncer de pulmón, lo que a menudo da lugar a una mala calidad de vida y hace que los pacientes decidan retirarse de un ensayo o suspender el tratamiento. La eficacia y la durabilidad no son los únicos aspectos que les importan a todos los pacientes.

Las decisiones sobre el tratamiento siempre se deben tomar con mucho cuidado, y tanto los pacientes como sus proveedores de atención de salud deben participar en la toma de decisiones. Partiendo de la base que todas las personas son diferentes, los pacientes tienen diferentes metas y niveles de toxicidad que están dispuestos a soportar. Si bien una persona podría estar dispuesta a sacrificar su calidad de vida para reducir el cáncer y mantenerse con vida por más tiempo, otra persona podría poner su capacidad de disfrutar de las actividades diarias comunes por encima de un tratamiento tóxico que podría hacer que la vida normal sea extremadamente difícil de llevar.

Los proveedores de atención de salud deben tomarse el tiempo para conocer a sus pacientes e identificar lo que es importante para ellos antes de decidirse por un ensayo clínico o un tratamiento.

También es importante tener en cuenta todo lo que sabemos sobre los efectos secundarios a largo plazo, ya que los pacientes con cáncer de pulmón viven más tiempo con el reciente auge en los tratamientos. Algunos tratamientos, como la inmunoterapia y la radiación, pueden provocar toxicidades considerables a futuro. Aunque muchas de estas toxicidades a largo plazo se pueden controlar, es importante aumentar la conciencia sobre la posibilidad de presentar efectos secundarios tardíos, a fin de establecer expectativas adecuadas tanto para los médicos como para los pacientes. Los pacientes deben comprender las características de estos efectos secundarios tardíos y los médicos deben estar listos para tratarlos cuando ocurran. Los estudios sobre los impactos a largo plazo de la terapia, como los que se discutieron en esta conferencia, son fundamentales para el futuro de los pacientes.

La nueva clasificación de la OMS de tumores pulmonares

Ming S. Tsao, MD, FRCPC, del *Princess Margaret Cancer Center*, en Toronto, realizó una Presentación Plenaria de apertura de la WCLC, en la que describió las actualizaciones clave que se encuentran en la quinta edición del *Book on Classification of Thoracic Tumours* de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El nuevo libro ha implementado muchos formatos nuevos e involucra a nuevos autores y editores. Las nuevas secciones, que serán especialmente útiles para los patólogos en su práctica clínica, incluyen “*Diagnostic Molecular Pathology*” (Patología molecular diagnóstica) y “*Essential or Desirable Diagnostic Criteria*” (Criterios diagnósticos esenciales o deseables).

El Dr. Tsao dijo que, en comparación con la edición anterior publicada en el 2015, se han agregado pocos tipos de tumores nuevos a la clasificación del 2020; todos estos son tumores de baja incidencia. Describió brevemente las características más relevantes de estas nuevas entidades tumorales.

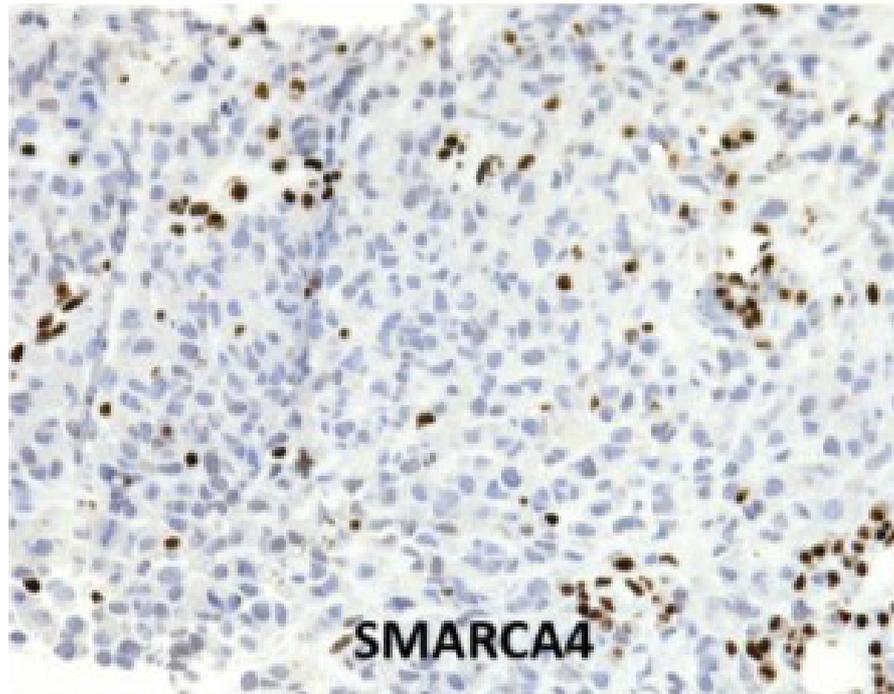
El *adenoma bronquiolar* (tumor papilar mucinodular ciliado) es un tumor benigno que suele mostrar perforaciones de dos capas celulares de apariencia blanda a lo largo del epitelio bronquiolar. Curiosamente, estos tumores pueden tener mutaciones conductoras que se encuentran en el cáncer de pulmón. “Es importante distinguir el adenoma bronquiolar del adenocarcinoma lepidico o el adenocarcinoma in situ en función de la morfología de la perforación de dos capas de células epiteliales”, dijo.

El *tumor no diferenciado torácico con deficiencia de SMARCA4* es un tumor de pulmón no diferenciado, altamente maligno, con o sin invasión de la pared torácica pleural. Este tipo de cáncer de pulmón se caracteriza por la pérdida de expresión de SMARCA4, que se puede detectar mediante inmunohistoquímica (IHQ). El gen *SMARCA4* está involucrado en la remodelación de la cromatina, y la pérdida de expresión se debe principalmente a una mutación.

El *mesotelioma in situ* es una proliferación superficial preinvasiva de una sola capa de células mesoteliales neoplásicas. Esta entidad se encuentra en pacientes con efusión pleural que no muestra signos de mejoría y con antecedentes de bastante exposición al asbesto, radiación previa o antecedentes familiares de mesotelioma. La lesión solo se puede diagnosticar si se demuestra la pérdida de expresión de BAP1 y/o MTAP mediante IHQ y/o delección homocigota de CDKN2A por hibridación fluorescente in situ (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Es importante destacar que esta enfermedad tiene un alto potencial de progresar y convertirse en mesotelioma epitelioide invasivo, una versión maligna.

El Dr. Tsao también destaca nuevas actualizaciones importantes en el nuevo libro de clasificación sobre algunos de los cánceres torácicos.

Ahora, la subtipificación del adenocarcinoma invasivo no mucinoso, según el patrón histológico predominante, es estándar en la clasificación y el diagnóstico del adenocarcinoma de pulmón. Estos subtipos



tienen significación pronóstica. Los tumores, cuyo subtipo histológico predominante es lepidico, tienen un mejor pronóstico; aquellos con subtipo predominante papilar o acinar tienen un pronóstico intermedio; y los tumores micropapilares/sólidos tienen un mal pronóstico; este último puede pronosticar el beneficio de supervivencia de la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, existen características tumorales adicionales que tradicionalmente se han asociado con el pronóstico, incluido el grado nuclear, el resultado citológico, la mitosis, la necrosis y, más recientemente, la diseminación tumoral a través de espacios alveolares (*spread through air spaces*, STAS). En un estudio del Comité de Patología de la

IASLC, se encontró que la presencia de un 20 % o más de patrones secundarios de alto grado (micropapilares, quistes complejos con masa sólida) además del patrón primario, puede aumentar el riesgo de recurrencia o muerte en una cohorte de prueba y validado de forma independiente en 2 cohortes de pacientes adicionales. Con base en estos hallazgos, se propuso el *IASLC Differentiation Grading System* para el adenocarcinoma pulmonar invasivo no mucinoso y se incluyó en el nuevo libro de clasificación de la OMS. Este sistema de clasificación parece mejorar la estratificación del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma no mucinoso en estadio temprano en comparación con el

pronóstico predominante que solo se basa en patrones. Además, el *IASLC Grading System* posiblemente pueda aumentar el porcentaje de pacientes (con tumores de grado 3) que podrían beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, aunque esto requiere datos de respaldo adicionales.

El capítulo sobre el mesotelioma del *2021 WHO Classification Book* ofrece una descripción más detallada de la enfermedad, incluidas las diversas características histológicas o citológicas y el nuevo sistema de clasificación del tumor; algunos de estos aspectos tienen implicaciones pronósticas. El capítulo también proporciona recomendaciones sobre lo que debe incluirse en el informe patológico de las muestras de este tumor obtenidas mediante biopsia o resección.

La quinta edición de la *Thoracic Classification of Thoracic Tumours* de la OMS estará disponible en la primavera del 2021. El nuevo libro estará disponible mediante suscripción en línea, que incluye acceso a imágenes de portaobjetos. ■

Referencia:

1. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1599-1610.

 Un anuncio para un podcast. En el fondo, un hombre (Dr. Stephen Liu) y una mujer (Dra. Narjust Duma) en bata blanca. El hombre está a la izquierda, mirando hacia adelante. La mujer está a la derecha, sonriendo. El fondo es azul con un patrón de puntos blancos.

LUNG CANCER CONSIDERED

con el Dr. Stephen Liu y la Dra. Narjust Duma
Un podcast de la IASLC

El podcast oficial de la IASLC.

Sintonícelos el primer y tercer lunes del mes para escucharlos conversar con investigadores, profesionales de atención de la salud, pacientes y defensores de todo el mundo que están marcando la diferencia en el tratamiento de los cánceres torácicos.

Nuevos episodios disponibles en [IASLC.org/Lung-Cancer-Considered](https://iaslc.org/Lung-Cancer-Considered).

IASLC | INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER

Patrones de prueba de biomarcadores de cáncer de pulmón cambian bastante en Japón

Un número significativo de pacientes con cáncer de pulmón no se sometieron a pruebas para todos los biomarcadores relevantes, según datos pragmáticos de un estudio en Japón; además, el uso de pruebas simultáneas en comparación con pruebas secuenciales puede afectar el tiempo hasta el tratamiento.

El Dr. Yasushi Yatabe, del departamento de patología diagnóstica del *National Cancer Center Hospital*, en Tokio, Japón, presentó los resultados como parte de MA08: “Avances en biomarcadores para terapias dirigidas y bloqueo de puntos de control inmunitario en casos de carcinoma pulmonar no microcítico”.

Las directrices del CAP, la IASLC, la AMP, la ASCO y la ESMO recomiendan las pruebas de los biomarcadores *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* y *PD-L1* en pacientes con cáncer de pulmón; además, se recomienda realizar pruebas simultáneas para reducir el tiempo entre las pruebas de diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica en Japón, hay pocos datos pragmáticos disponibles sobre cómo se realizan las pruebas, incluidas las tasas de implementación y los patrones de biomarcadores.

El Dr. Yatabe y sus colegas llevaron a cabo este estudio para investigar los patrones pragmáticos de las pruebas de biomarcadores individuales y el tratamiento posterior de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en Japón. El estudio se realizó antes de que se presentara la secuenciación de nueva generación.

Los investigadores analizaron los datos relativos al período de enero del 2014 a noviembre del 2018 de más de 13 millones de pacientes en la base de datos japonesa *Medical Data Vision Co, Ltd.*, que cubre el 22 % de los hospitales grandes y medianos de Japón. Seleccionaron a 560 451 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. De estos, a 23 747 se les ordenó una prueba y a

221 patrones de prueba en total

- No se observó ninguna tendencia en los siguientes datos demográficos al momento basal, cuya distribución fue prácticamente equitativa: edad promedio (rango), sexo, IMC, hábito tabáquico (consulte el material complementario para obtener información detallada).
- Los grupos no se excluyen mutuamente; los pacientes pueden estar en más de un grupo dependiendo de la cantidad de biomarcadores probados.
- Los grupos de prueba incluyen pacientes que se sometieron a ≥ 1 prueba respectiva en cada grupo.
- No se especificaron los subtipos histológicos (microcítico, no microcítico, escamoso, etc.) en la base de datos MDV.
- No se pudo identificar si fue una prueba de laboratorio comercial o interna.

ALK: quinasa del linfoma anaplásico; IMC: índice de masa corporal; CDx: prueba diagnóstica con fines terapéuticos; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; MDV: Medical Data Vision Co, Ltd.; PD-L1: ligando 1 de muerte programada.

PATRONES DE PRUEBA

| Nivel | Patrón | n (%) | Nivel | Patrón | n (%) |
|-------|------------------------------|-------------|-------|-----------------------|-----------|
| 1 | EGFR ALK PD-L1 | 1466 (17,6) | 7 | EGFR ROS1 PD-L1 | 222 (2,7) |
| 2 | EGFR ALK ROS1 PD-L1 | 1427 (17,2) | 8 | EGFR → PD-L1 | 171 (2,1) |
| 3 | EGFR | 1087 (13,1) | 9 | EGFR ALK ROS1 | 130 (1,6) |
| 4 | PD-L1 | 1037 (12,5) | 10 | EGFR ROS1 | 105 (1,3) |
| 5 | EGFR PD-L1 | 737 (8,9) | 11 | EGFR → ALK PD-L1 | 93 (1,1) |
| 6 | EGFR ALK | 293 (3,5) | | | |

- El 78 % (n = 6451) no incluyó todos los biomarcadores
- El 17,2 % (n = 1427) fueron pruebas simultáneas (4 CDx)

12 877 se les ordenó un tratamiento. El estudio final incluyó a 8323 pacientes para analizar patrones y pruebas moleculares.

El resultado fueron 221 patrones de prueba en total, y los investigadores identificaron 11 patrones comunes (Figura). El patrón de prueba más común fue para *EGFR*, *ALK* y *PD-L1* (17,6 %) seguido de pruebas para los cuatro biomarcadores *EGFR*, *ALK*, *ROS1* y *PD-L1* (17,2 %). La proporción de pruebas simultáneas (17 %) fue menor que la reportada en el estudio *BRAVE* (32 %), que se realizó en grandes centros especializados. Esto indica que las pruebas simultáneas son menos comunes en los hospitales más pequeños incluidos en nuestro análisis, afirmó el Dr. Yatabe.

También fueron frecuentes las pruebas para *EGFR* solo (13,1 %), *PD-L1* solo (12,5 %) y *EGFR* y *PD-L1* (8,9 %). Los seis patrones de prueba restantes fueron combinaciones de estos marcadores. El Dr. Yatabe señaló que estos grupos no se excluyen mutuamente.

Los pacientes pueden estar en más de un grupo dependiendo de la cantidad de biomarcadores probados.

“El uso de pruebas secuenciales con un solo biomarcador en comparación con pruebas simultáneas puede ser una barrera importante, que requiere la priorización de los biomarcadores individuales para la prueba debido a la disponibilidad limitada de muestras de tejido”, dijo el Dr. Yatabe.

No hubo tendencias en los datos demográficos al momento basal (edad, sexo, IMC o hábito tabáquico). En general, el 78 % de los pacientes no se sometieron a pruebas para todos los biomarcadores.

Los investigadores también observaron cómo los patrones de ordenamiento de biomarcadores afectaban el tratamiento. El tiempo hasta el tratamiento (*time to treatment*, TTT) se definió como el período desde la primera orden de prueba hasta la fecha en la que prescribe el primer fármaco contra el cáncer. La mediana de TTT por número de pruebas denotó que un mayor número de pruebas puede estar asociado con un TTT más prolongado, independientemente de la terapia prescrita.

El TTT global fue de 22 días. En los pacientes que se sometieron a una sola prueba, el TTT fue de 21 días (rango: 2 a 509). Esto aumentó a 28 días (rango: 3 a 525) para aquellos que se sometieron a dos pruebas secuenciales, y 30 días (rango: 9 a 502) para aquellos que se sometieron a tres pruebas secuenciales.

Los investigadores observaron patrones semanales distintivos para las pruebas de biomarcadores independientemente de los fármacos recetados. Estos datos señalaron que los médicos siguieron su estilo de trabajo semanalmente, independientemente del tamaño del hospital y las regiones geográficas.

“Las pruebas simultáneas de biomarcadores de cáncer de pulmón y las pruebas oportunas pueden ayudar en la selección del tratamiento apropiado y oportuno y, en última instancia, mejorar los resultados para los pacientes”, dijo el Dr. Yatabe.

El Dr. Yatabe señaló que algunas limitaciones del estudio fueron que los subtipos histológicos no se especificaron en la base de datos ni tampoco si se utilizó una prueba de laboratorio comercial interna.

Cambios con el tiempo

El comentarista, el Dr. Lukas Bubendorf, del *University Hospital Basel*, en Suiza, dijo que los patrones de prueba de biomarcadores heterogéneos identificados en este estudio de pacientes en Japón justifican las pruebas simultáneas en comparación con las secuenciales.

“Cuando se evaluaban varios marcadores al mismo tiempo, el tiempo hasta el tratamiento era menor que en los casos de pruebas secuenciales en las que había dos o tres rondas de pruebas”, dijo el Dr. Bubendorf. “Independientemente de si se utilizó terapia dirigida o quimioterapia”.

Sin embargo, las razones de la variabilidad observada siguen siendo inciertas, agregó. Del mismo modo, se desconoce la importancia de los métodos de prueba. La presentación no tenía información sobre el uso de inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple o secuenciación de nueva generación.

“Supongo que para las pruebas mutacionales en Japón se sigue utilizando principalmente PCR múltiple”, agregó el Dr. Bubendorf.

Asimismo, señaló que los resultados del estudio del Dr. Yatabe y sus colegas también ofrecen algunas oportunidades.

“Será interesante ver cambios en el patrón a lo largo del tiempo después de la transición a la secuenciación de nueva generación, que es probable que suceda en algún momento”, concluyó el Dr. Bubendorf. “También es importante aclarar el papel de las pruebas IHQ”.

Este estudio fue patrocinado por Pfizer. ■

COMBATIENDO LOS CÁNCERES TORÁCICOS EN TODO EL MUNDO

LAS NOMINACIONES PARA SER PARTE DE LOS COMITÉS DEL 2021 AL 2023 ESTÁN ABIERTAS

La IASLC busca un grupo de miembros altamente competente para que se desempeñen como voluntarios en los comités organizacionales y contribuyan en la operación eficaz y en el desarrollo de los programas de la IASLC

Si está interesado en ayudarnos o nominar a un colega, tiene plazo para hacerlo hasta el 1º de marzo del 2021 (11:59 p. m., MDT):

FORMULARIO DE NOMINACIÓN »

Hay una cantidad limitada de oportunidades disponibles para el período 2021-2023. Los candidatos recibirán una notificación electrónica de los resultados a mediados de julio del 2021. El período de 2 años empieza en septiembre del 2021.

IASLC INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER

Contáctenos: membership@iaslc.org

Visualizando una generación sin tabaco

Redactado por Lauren Evoy Davis

Personajes de campañas publicitarias millonarias como Marlboro Man y Joe Camel atrajeron a muchas personas y las hicieron adoptar el hábito tabáquico a través de anuncios en revistas y comerciales de televisión. Trucos como “Camel Cash”, que podían enviarse por correo postal, a cambio de premios como encendedores de cigarrillos y camisetas, convertían a los consumidores de tabaco en anuncios ambulantes, promoviendo la idea de estar a la moda. Con el tiempo, se modificaron los estándares publicitarios para que no fueran tan agradables para los niños y atractivos para los jóvenes.

Aunque los anuncios para promocionar productos de tabaco se han restringido durante las últimas décadas, el cáncer por el uso de dichos productos sigue siendo la causa de muerte de más de 8 millones de personas cada año, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Además, se sabe que el humo pasivo también es peligroso y contribuye a 1,2 millones de muertes en todo el mundo.

Ahora, el desafío es evitar que las generaciones futuras se conviertan en consumidores de estos productos.

El presentador, el Dr. Heng Nung Koong, fundador y director de *Tobacco Free Generation International*, discutió este tema durante la Sesión Educativa: “Guía práctica

Tabla.

| Categorías de la OMS para la educación preventiva contra el tabaco | Porcentaje de temas incluidos en el texto |
|--|---|
| Consecuencias del consumo de tabaco | 73 % |
| No hay convenciones sociales | 46 % |
| Razones para no consumir tabaco | 10 % |
| Influencias sociales | 10 % |
| Resistencia y habilidades para la vida | 1,2 % |

tabaco” para impulsar las prioridades libres de tabaco en todo el mundo.

Este concepto “reemplaza la edad mínima extraoficial y aceptada globalmente [para comprar productos legalmente]”, dijo el Dr. Koong. Los niños reciben mensajes contradictorios; se les informa sobre los peligros de fumar y, sin embargo, ven a los adultos fumando. Son explotados por la publicidad, que promueve la idea de que el uso de estos productos hace que uno sea genial o sofisticado. Los adolescentes, muchos de los cuales están ansiosos por parecer adultos, pueden adoptar actitudes riesgosas para ser como los adultos en su vida y también como sus compañeros. La industria le saca el máximo provecho a la psique rebelde de los adolescentes al seguir promoviendo el mensaje de que solo se comercializa a fumadores adultos, lo que lleva a muchos a aceptar la legitimidad de la industria y sus afirmaciones.

compañeros den un paso al frente y defiendan a miles de niños”, dijo el Dr. Koong.

“Debe ser un ecosistema que se incorpore permanentemente en la educación masiva en las escuelas”, agregó.

Propuso formas de lograr esto a través de la presión positiva de los compañeros. Lo ideal es que las escuelas desarrollen programas de liderazgo juvenil dentro de los sistemas educativos, especialmente dirigidos a los adolescentes, ya que en esa etapa los jóvenes son vulnerables y les preocupa encajar en su círculo social.

Decretos para regular el consumo de tabaco

En el 2015, en Filipinas, el 23,8 % de la población general (16,6 millones de adultos; el 41,9 % de los hombres y el 5,8 % de las mujeres) consumían productos de tabaco⁴.

En el 2016, el Dr. Koong desarrolló el primer decreto del mundo para regular el consumo de tabaco con el apoyo de los líderes legislativos de Filipinas. En la ciudad de Balanga, en Bataan, el alcalde aprobó este decreto “como una nueva medida preventiva contra el consumo excesivo de tabaco y sus efectos nocivos en Filipinas. Su objetivo es prohibir la venta de tabaco a ciudadanos que hayan nacido después del 1.º de

Control del tabaco y disminución del riesgo

“Este es un movimiento social progresivo y no antagonista que dará como resultado que no haya nuevos fumadores en las generaciones futuras”, agregó el Dr. Koong.

Se espera que esta convincente iniciativa llegue a otros estados, así como a nivel mundial. Actualmente, más del 80 % de los 1300 millones de consumidores de tabaco del mundo viven en países de ingresos bajos y medianos.¹ Para que esta medida sea sostenible en su país, informe a sus municipios y alcaldes locales sobre los méritos de la iniciativa *Tobacco Free Generation*. Pídales que se pongan en contacto con el equipo de *Tobacco Free Generation* para integrar este mejor ecosistema de prevención de la nicotina dentro de su sistema educativo. Los talleres de capacitación se pueden completar en 3 a 4 días.

Para más información:

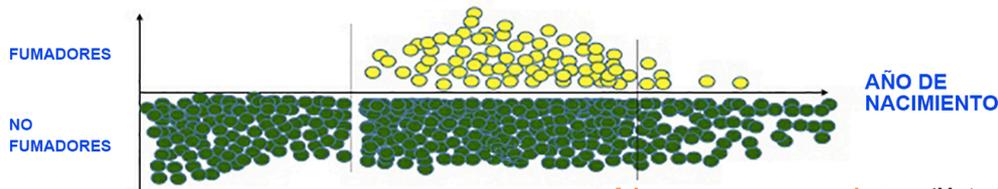
Lynn Ong presentó un resumen relacionado: “Achieving the Tobacco Free Generation Endgame: #1 Reimagining the Implementation of Better Mass Tobacco Prevention Education”.

Referencias:

- Tobacco. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Publicado el 27 de mayo del 2020. Consultado el 16 de enero del 2021.
- Khoo D, Chiam Y, Ng P, Berrick AJ, Koong HN. Phasing-out tobacco: proposal to deny access to tobacco for those born from 2000. *Tob Control*. 2010; 19(5): 355-360.
- Saito J, Nonaka D, Mizoue T, et al. Limited potential of school textbooks to prevent tobacco use among students grade 1-9 across multiple developing countries: a content analysis study. *BMJ Open*. 2013; 3: e002340.
- Global Adult Tobacco Survey 2015. <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/fact-sheet-2015.pdf>. Publicado el 14 de febrero del 2017. Consultado el 16 de enero del 2021.

No más mensajes contradictorios ni antagonismo; la industria exige legitimidad

Los fumadores dicen: ‘GRACIAS por no excluirme. Apoyo a TFG’. ‘Quisiera ayudar a mis hijos’



COHORTE DE TFG DEL SIGLO XXI
“No queremos seguir los malos hábitos del siglo XX”.

TODOS

A las nuevas generaciones: ‘Ustedes son una generación especial’
A los fumadores:
“Les agradecemos por ser parte de nuestra comunidad”
“Entendemos cómo se sienten”

TFGi

www.tobaccofreegen.com

LA NARRATIVA GLOBAL MEJORADA

sobre el control actual del tabaco” (ES21). En el 2010, el Dr. Koong escribió un artículo de revista, “Phasing-Out Tobacco: Proposal to Deny Access to Tobacco for Those Born from 2000” como una forma de pensar en las nuevas generaciones que nunca han fumado y la mejor manera de evitar que se conviertan en consumidores de productos de tabaco.² Una forma es limitar el suministro y las operaciones minoristas de tabaco y crear nuevas políticas en torno a la obtención y uso público del tabaco para erradicar el deseo o la demanda inicial de dichos productos.

El ‘final del tabaco’

En el 2011, la investigadora del control del tabaco y analista de políticas, Ruth Malone, RN, Ph. D., FAAN, acuñó el término “final del

Además, muchos jóvenes no sufren problemas de salud inmediatos. Los peligros de fumar aumentan con el tiempo, por lo que muchos no experimentan las consecuencias para la salud hasta décadas después de comprar su primer cigarrillo, vaporizador o tabaco masticable.

Cómo mejorar la educación

Saito et al.³, publicado en el *British Medical Journal* en el 2013, realizaron un análisis de 40 libros de texto que abordaban los peligros del consumo del tabaco y encontraron que muy pocos libros presentaban formas de resistir al encanto del tabaco (Tabla).

El movimiento “debe ir más allá de decir que fumar es malo y causa diversas enfermedades. En cambio, se trata de que entre los mismos

enero del 2000”, según el decreto. Los demás municipios de la provincia están analizando este decreto.

Un caso más reciente, en noviembre del 2020, en Brookline Massachusetts, se aprobó la iniciativa *Tobacco-Free Generation* durante una asamblea municipal con 139 votos a favor y 73 en contra. Esta es la primera iniciativa aprobada en los Estados Unidos. La Fiscal General de Massachusetts, Maura Healey, todavía debe aprobar esta medida para prevenir la venta de tabaco a cualquier persona que haya nacido después del 1.º de enero del 2000.

Estos decretos no juzgan ni condenan de ninguna manera a los consumidores de tabaco actuales. La idea es evitar, en primer lugar, que la próxima generación adquiera este hábito.

Mire a los expertos de la IASLC hablar de...

La Dra. Narjust Duma analiza los datos de un estudio grande sobre las diferencias de género en términos de incidencia/resultado

Los análisis de modelado demuestran que todavía se deben mejorar las actualizaciones en las directrices de cribado del cáncer de pulmón para plasmar mejor las poblaciones poco representadas

Cribado y detección temprana

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

Los resúmenes presentados en la Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón 2020 sacaron a la luz cómo los cambios en las directrices de cribado actuales pueden influir en las tasas de detección de cáncer de pulmón, especialmente en las poblaciones poco representadas. Como se informa en ambos estudios, algunas veces los cambios que aparentan ser inocuos y se hacen para mejorar las tasas de detección en realidad pueden tener consecuencias negativas.

Cumplimiento del borrador de las directrices de cribado del cáncer de pulmón del 2020 del USPSTF

La investigación señala que el borrador de las directrices de cribado del cáncer de pulmón del 2020 del Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (*US Preventive Services Task Force*, USPSTF) puede aumentar inadvertidamente las disparidades raciales entre las poblaciones minoritarias en riesgo al compararlas con las directrices del 2013; precisamente lo que las actualizaciones buscaban remediar (MA05.10).

“Las directrices del 2013 introdujeron disparidades raciales y étnicas en la elegibilidad para someterse a un examen de cribado. Aunque el borrador de las directrices del 2020 seleccionó a más minorías, estas presentan disparidades similares o ligeramente mayores”, afirmó Rebecca Landy, Ph. D., del *National Cancer Institute*, quien presentó la investigación actual.

En el 2013, cuando el USPSTF desarrolló por primera vez las directrices de cribado del cáncer de pulmón dirigidas a fumadores crónicos, las recomendaciones se basaron en datos poblacionales que solo incluían 4,5 % de afroamericanos y no tuvieron en cuenta adecuadamente las diferencias raciales en los patrones de tabaquismo. Como tal, las directrices del 2013 fueron criticadas por ser demasiado conservadoras, especialmente en lo que respecta a los fumadores afroamericanos, cuyas tasas de cáncer de pulmón son más altas y lo desarrollan a edades más tempranas, a pesar de fumar menos cigarrillos diarios en comparación con los fumadores de raza blanca.

En el 2020, se actualizaron las directrices del USPSTF con la intención explícita de “mejorar parcialmente las disparidades raciales en la elegibilidad para someterse a un examen de cribado” en comparación con las directrices del 2013. Con este fin, las directrices se

actualizaron para incluir (1) personas de 50 a 80 años que alguna vez habían fumado, en lugar de 55 a 80 años, y (2) personas que habían fumado 20 o más cajetillas al año, en lugar de 30 o más cajetillas al año. No se modificó el criterio relativo a cuánto tiempo llevan las personas sin fumar, que sigue siendo un máximo de 15 años.

La Dra. Landy y sus colegas se basaron en modelos empíricos para determinar qué tan bien se cumplen las directrices del 2020 en comparación con las del 2013, y si aún podrían mejorarse. Analizaron tres cohortes según los diferentes criterios de las directrices, asumiendo que las personas elegibles se someterían a tres cribados anuales por tomografía computarizada de baja dosis (TCBD), junto con 5 años de seguimiento. Los datos para crear los modelos provienen de la *2015 National Health Interview Survey* (NHIS), que analizó a personas en los Estados Unidos.

Al implementar las directrices del 2013 del USPSTF (edad 55 a 80, ≥ 30 cajetillas al año, ≤ 15 años sin fumar) a los datos de la NHIS dentro del modelo, se consideró que 8,0 millones de personas que alguna vez habían fumado eran elegibles para someterse a cribado del cáncer de pulmón, de las cuales el 13,4 % eran minorías. Las personas de raza blanca obtuvieron mejores resultados según

INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LAS DISPARIDADES

las directrices del 2013 (Fig. 1, página 48). El modelado estimó que los cribados en personas de raza blanca elegibles evitarían el 55 % de todas las muertes prevenibles por cáncer de pulmón. En contraste, estas tasas fueron un 15 % más bajas en los afroamericanos (40 % de las muertes prevenibles), 15 % más bajas en los asiáticoamericanos (39 % de las muertes prevenibles) y 24 % más bajas en los hispanoamericanos (30 % de las muertes prevenibles).

La implementación de las directrices del 2020 del USPSTF (50 a 80 años, ≥ 20 cajetillas al año, ≤ 15 años sin fumar) a los datos de la NHIS expandió el grupo de personas que son elegibles para someterse a cribado a fin de abarcar 14,5 millones de personas, aumentando el número de personas de raza blanca en un 78 % y el número de minorías en un 97 %. Aunque la capacidad de prevenir las muertes por cáncer de pulmón aumentó en todos los grupos raciales y étnicos al ampliar

Consulte **Actualizaciones de las directrices de cribado** en la página 45

DE LOS DEFENSORES DEL PACIENTE

COMENTARIOS

Exámenes de cribado del cáncer de pulmón para mujeres: análisis de los riesgos y los beneficios

Redactado por Dusty Donaldson

Aunque la ciencia ha demostrado que tanto los hombres como las mujeres se benefician significativamente del cribado del cáncer de pulmón por TCBD, el estudio *NELSON* mostró que las mujeres se benefician sustancialmente más que los hombres.¹ Sin embargo, una de las razones por las que el cribado del cáncer de pulmón no es recomendable para todo el mundo es el daño potencial de la exposición a la radiación de la TCBD. Aunque las TC pueden detectar el cáncer de pulmón en estadio temprano, la exposición repetida a la radiación (incluso en dosis bajas) también puede provocar cáncer de pulmón.

El resumen titulado: “*Effect of lowering the starting age for lung cancer screening by low-dose computed tomography among women: a harm-benefit analysis*”, analizó los riesgos y beneficios de reducir la edad de 55 a 45 años para empezar a realizar el cribado en las mujeres.

Este análisis de beneficio-daño demuestra los beneficios del cribado del cáncer de pulmón, pero advierte sobre un posible aumento de los riesgos para las mujeres que comienzan las pruebas anuales a una edad más temprana. Los autores proponen usar una dosis de radiación aún más baja para ayudar a compensar el aumento del riesgo.

Aunque elogio al estudio por su intento de reducir el riesgo de cáncer de pulmón inducido por radiación, tengo una mayor preocupación con respecto a los cribados del cáncer de pulmón. Desafortunadamente, hay muchas personas en la población de alto riesgo que ya son elegibles para someterse al cribado, pero no conocen sus beneficios y tampoco tienen acceso a este examen. Las personas en alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, especialmente las mujeres, y que cumplen con los criterios para someterse al examen están muriendo sin siquiera saber que el cribado es una opción para ellas.

Como defensora de pacientes a largo plazo, esperaba ansiosamente los resultados del *National Lung Screening Trial*.² Parecía una eternidad antes de que el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. ofreciera directrices de cribado para las personas que se consideran de alto riesgo. Me regocijé al enterarme de las actualizaciones de dichas directrices, cuyo objetivo era que más personas pudieran cumplir los criterios para someterse al cribado.

Irónicamente, a pesar de un análisis anterior de beneficio-daño que pronosticó que miles de vidas se salvarían gracias al cribado del cáncer de pulmón, nosotros, como sociedad, les hemos fallado a quienes se beneficiarían del examen.

Entiendo, su objetivo no es hacer daño. Sin embargo, existe un gran abismo entre la teoría científica y la realidad de que el cáncer de pulmón cobra más vidas que los cánceres de mama, colon y próstata juntos. Tenemos un largo camino por recorrer antes de que el péndulo deje de oscilar hacia el lado del daño y se dirija al lado de realizar exámenes de cribado a muchas de las personas en alto riesgo.

Una vez que alcancemos nuestro potencial aún sin explotar para salvar vidas mediante el cribado, estaremos bien posicionados para perfeccionar nuestro enfoque y maximizar la cantidad de vidas que se salvan.

En mi círculo de amigos, la gente está muriendo debido a la falta de conocimiento sobre el cribado y la falta de acceso a este. Muchos otros, que no se consideraban de alto riesgo, pero tenían cáncer de pulmón avanzado, se preguntan por qué no existen protocolos de cribado para ellos.

Como muchos defensores, observo y espero ansiosamente a que los científicos descubran una mejor manera de detectar el cáncer de pulmón, tal vez mediante un análisis de sangre o de saliva. Pero, mientras tanto, debemos enfocarnos en el presente y aprovechar los métodos actuales de diagnóstico. Si no lo hacemos el daño podría ser peor.

Acerca de la autora: la Sra. Donaldson es la fundadora de Dusty Joy Foundation (LiveLung), una organización sin fines de lucro exenta de impuestos en virtud de la sección 501(c)(3) que ofrece bolsas de regalo a pacientes con cáncer de pulmón recién diagnosticados y cuenta con una red de grupos de apoyo educativo para pacientes y cuidadores, que se reúnen mensualmente. También es una de las líderes de Lung Cancer Action Network (LungCAN), que es una asociación de organizaciones sin fines de lucro con sede en EE. UU. que se enfoca en el cáncer de pulmón, y coautora de “The ABCs of Lung Cancer for Patients and Advocates”.

Referencias:

- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020; 382: 503-513.
- Sitio web del National Cancer Institute. National Lung Cancer Screening Trial. <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst>. Consultado el 18 de enero del 2021.



Actualizaciones de las directrices de cribado

de la página 44

los criterios de cribado, las disparidades aún persisten. De acuerdo con las directrices del 2020, el cribado en personas de raza blanca elegibles evitó aproximadamente el 67 % de todas las muertes prevenibles por cáncer de pulmón. Sin embargo, las tasas de prevención seguían siendo un 13 % más bajas en los afroamericanos (54 % de las muertes prevenibles); mientras que en los asiáticoamericanos (48 % de las muertes prevenibles) y en los hispanoamericanos (41 % de las muertes prevenibles) había aumentado, pero seguían siendo 19 % y 27 % más bajas, respectivamente.

La Dra. Landy y sus colegas ejecutaron un tercer modelo que implementó las directrices del 2020 del USPSTF, pero también incluyó las personas que “más se beneficiarían” del cribado, definido como 12 o más días de vida ganados gracias a la detección de acuerdo con el modelo *Life-Years From Screening-CT* (LYFS-CT) (Fig. 2). Este análisis abarcó la inclusión de 3,47 millones de personas, de las cuales el 29 % eran minorías, lo que aumenta la población total examinada a 18,0 millones de personas que alguna vez habían fumado. La capacidad de prevenir las muertes por cáncer de pulmón volvió a aumentar en todos los ámbitos, y se eliminaron las disparidades entre las personas de raza blanca y las personas afroamericanas, con tasas de prevención de muertes por cáncer de pulmón que alcanzaron el 82 % en cada grupo. Aunque las disparidades en las muertes por cáncer de pulmón prevenibles aún persistían entre los asiáticoamericanos (63 % de las muertes prevenibles, lo que refleja una disparidad del 19 %) e hispanoamericanos (el 59 % de las muertes prevenibles, lo que refleja una disparidad del 23 %), la Dra. Landy señaló que los cribados se volvieron más eficaces en estas personas, ya que menos pacientes necesitaban ser examinados para prevenir una muerte por cáncer de pulmón.

“El uso de un modelo de predicción de años de vida ganados para identificar a las personas que se beneficiarían más, pero que no son elegibles según las directrices del 2020, puede eliminar la disparidad entre las personas de raza blanca y los afroamericanos, pero no reduce la disparidad en lo que respecta a los asiáticoamericanos o hispanoamericanos”, concluyó la Dra. Landy. “Creemos que la razón por la que las disparidades no se reducen en los asiáticoamericanos e hispanoamericanos

es porque los cánceres ocurren en personas que han fumado menos y, por lo tanto, su beneficio es menor”.

Se necesitarán más esfuerzos para superar las disparidades que quedan y resultan de las diferentes distribuciones de riesgo entre razas y etnias.

La comentarista, la Dra. Chai Hui Zhong, del *Singapore General Hospital*, estuvo de acuerdo y señaló que “estos resultados indican que es necesario adaptar las directrices de cribado del cáncer de pulmón a diferentes poblaciones”.

Equilibrio entre los beneficios y los riesgos al reducir la edad de detección entre las mujeres en riesgo

A decir verdad, reducir la edad de elegibilidad para someterse anualmente a cribado del cáncer de pulmón por TCBD, de 55 a 45 años en mujeres en riesgo, puede causar más daños que beneficios. De acuerdo con los datos de modelización, se estima que este enfoque identifica 6 % más de casos de cáncer de pulmón de forma espontánea por cada 1000 mujeres examinadas, pero a expensas de un aumento del 140 % en los cánceres de pulmón inducidos por la exposición a la radiación del examen en sí (MA05.11).

“Cuando se les ofrece a las mujeres de menor edad el examen de cribado, los beneficios potenciales se ven atenuados por el riesgo que supone el examen”, concluyó Yihui Du, Ph. D., del *University Medical Center Groningen*, en los Países Bajos, quien presentó estos hallazgos de la investigación.

“A las mujeres se les suele diagnosticar cáncer de pulmón a una edad más temprana en comparación con los hombres. Además, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón inducido por radiación. Este riesgo aumenta rápidamente cuando la edad de exposición es más baja”, explicó la Dra. Du.

Por lo tanto, aunque la investigación señala que es más rentable evaluar a las mujeres en riesgo de cáncer de pulmón a edades más tempranas, el aumento del beneficio relativo a la posible detección de cáncer de pulmón debe sopesarse con el mayor riesgo relativo a la posibilidad de desarrollar cáncer de pulmón

inducido por radiación.

Para evaluar cómo se compensa la reducción de la edad para empezar a realizar el cribado en mujeres, la Dra. Du y sus colegas aprovecharon un modelo previamente validado que simulaba los resultados de 100 000 fumadoras crónicas (es decir, aquellas que fuman ≥ 20 cigarrillos/día) de 45 a 75 años que se sometieron a cribado anual del cáncer de pulmón por TCBD. Se determinó que el riesgo espontáneo de desarrollar cáncer de pulmón en la población simulada era del 20 %, con un riesgo máximo alrededor de los 70 años, según los datos de un registro de cáncer de

los Países Bajos. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón debido a la radiación se calculó con base en el informe *BEIR VII*, que tiene en cuenta tanto la dosis de radiación como la edad de exposición.

Los investigadores encontraron que el cribado anual por TCBD (el estándar actual) en 1000 fumadoras crónicas de 55 a 75 años, que expone a una mujer a 2,70 mSv por tomografía, da lugar a la detección de 113 casos de cáncer de pulmón de forma espontánea a expensas de 3,0 casos de cáncer de pulmón inducidos por radiación. Esto se convierte en una relación beneficio-daño

“A las mujeres se les suele diagnosticar cáncer de pulmón a una edad más temprana en comparación con los hombres. Además, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón inducido por radiación. Este riesgo aumenta rápidamente cuando la edad de exposición es más baja”.

– Dra. Yihui Du

de 38; en otras palabras, se podría evitar que 38 mujeres murieran por cáncer de pulmón por cada mujer que desarrolle cáncer de pulmón debido a la TCBD. Cuando los investigadores redujeron la edad para empezar a realizar el cribado de 55 a 45 años, se detectaron 120 cánceres de pulmón de forma espontánea por cada 1000 mujeres examinadas a expensas de 7,2 cánceres de pulmón inducidos por radiación por cada 1000 mujeres. En este caso, la relación beneficio-daño se redujo a 17; en otras palabras, se podría evitar que 17 mujeres murieran por cáncer de pulmón por cada mujer que desarrolle cáncer de pulmón debido al cribado.

La Dra. Du comentó que “la TC de dosis ultrabaja puede compensar” el riesgo aumentado que representa el cribado por TCBD cuando se inicia a edades más tempranas. Por ejemplo, la relación beneficio-daño aumentó a 31 por cada 1000 fumadoras crónicas examinadas entre los 45 y 75 años, casos en los cuales la dosis de radiación por tomografía se redujo de 2,70 mSv a 1,65 mSv. Este

Fig. 1.

Disparidades en las directrices 2013 y 2020 del USPSTF

| | USPSTF 2013 | | | |
|---------------------|------------------|--|------------------|----------------|
| | N.º elegible | Muertes por cáncer de pulmón prevenibles | Sensibilidad (%) | Disparidad (%) |
| Raza blanca | 6 950 778 | 35 572 | 55 % | |
| Afro-americanos | 572 485 | 4 238 | 40 % | 15 % |
| Asiático-americanos | 174 778 | 417 | 39 % | 15 % |
| Hispano-americanos | 326 469 | 1 006 | 30 % | 24 % |
| Grupos minoritarios | 1 073 732 | 5 660 | 38 % | 17 % |
| Total | 8 024 510 | 41 232 | 51 % | |

Landy et al., JNCI 2021

método detectó un estimado de 117 cánceres de pulmón de forma espontánea y provocó 3,8 cánceres de pulmón inducidos por radiación.

Aunque la Dra. Zhong reconoció que el uso de TC de dosis ultrabaja puede reducir parcialmente algunos de los riesgos asociados con una edad temprana para empezar a realizar el cribado, también señaló que “se requiere más investigación para evaluar esta hipótesis, que puede llegar a tener efectos trascendentales en la política de salud pública”.

De cara al futuro

En general, la Dra. Zhong cree que los datos de estos dos resúmenes indican que “las directrices nacionales de cribado del cáncer de pulmón deben individualizarse para diferentes poblaciones, teniendo en cuenta la raza, la etnia y el género”.

Tal vez sea hora de mirar más allá de la edad, las cajetillas al año y los años que llevan sin fumar como los únicos factores para guiar las estimaciones del riesgo de cáncer de pulmón y la necesidad de los exámenes de cribado en poblaciones vulnerables con factores de riesgo subyacentes muy diferentes.

Esta sesión tuvo una sección de preguntas y respuestas en tiempo real, que les brindó la oportunidad a los asistentes de formular preguntas acerca de la misma. Las secciones de preguntas y respuestas se incluyen en las grabaciones disponibles por encargo en la plataforma virtual. El registro seguirá disponible durante los próximos 60 días, en wclc2020.iaslc.org. ■

Fig. 2.

Disparidades usando las USPSTF 2020 + LYFS-CT (modelo de años de vida ganados por someter a los participantes a cribado)

| | USPSTF 2020 | | | | USPSTF 2020 + LYFS-CT | | | | | |
|---------------------|-------------------|--|------------------|----------------|---|-------------------|--|------------------|----------------|---|
| | N.º elegible | Muertes por cáncer de pulmón prevenibles | Sensibilidad (%) | Disparidad (%) | Número necesario a cribar según el número de muertes por cáncer de pulmón prevenibles | N.º elegible | Muertes por cáncer de pulmón prevenibles | Sensibilidad (%) | Disparidad (%) | Número necesario a cribar según el número de muertes por cáncer de pulmón prevenibles |
| Raza blanca | 12 392 359 | 43 985 | 67 % | | 282 | 14 865 167 | 53 283 | 82 % | | 279 |
| Afro-americanos | 1 161 277 | 5 759 | 54 % | 13 % | 202 | 1 911 784 | 8 721 | 82 % | 0 % | 219 |
| Asiático-americanos | 279 764 | 508 | 48 % | 19 % | 550 | 334 691 | 663 | 63 % | 19 % | 505 |
| Hispano-americanos | 675 050 | 1 349 | 41 % | 27 % | 501 | 866 338 | 1 959 | 59 % | 23 % | 442 |
| Grupos minoritarios | 2 116 091 | 7 616 | 51 % | 16 % | 278 | 3 112 814 | 11 343 | 75 % | 6 % | 274 |
| Total | 14 508 450 | 51 601 | 64 % | | 281 | 17 977 980 | 64 626 | 81 % | | 278 |

Landy et al., JNCI 2021

La lurbinectedina genera resultados prometedores en casos de CPM si se combina con irinotecán

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

El tratamiento combinado con lurbinectedina e irinotecán parece tener un gran impacto en pacientes con cáncer de pulmón microcítico (CPM) recidivante, según los resultados de un ensayo en fase Ib/II presentado durante OA11: “Una sinfonía de progreso”. La tasa de respuesta global (TRG) de 21 pacientes que previamente se habían sometido a máximo dos líneas de tratamiento alcanzó el 62 %, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,2 meses.

“La combinación de lurbinectedina con irinotecán después de que la terapia de primera línea no generara los resultados esperados demuestra una buena actividad en el CPM. Esto se ha observado en pacientes con enfermedad sensible y no sensible al platino”, así como en tratamientos de tercera línea y en pacientes con metástasis cerebrales, señaló el Dr. Santiago Ponce-Aix, jefe de la Unidad de Cáncer de Pulmón del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario 12 de Octubre, en Madrid, quien presentó los hallazgos del estudio.

Como explicó el Dr. Ponce-Aix, el CPM es un tumor adicto a la transcripción. La lurbinectedina se presta bien al tratamiento del CPM porque bloquea selectivamente la transcripción oncogénica al unirse al ADN y modular la actividad de las proteínas ligantes de ADN, incluidos los factores de transcripción. Esto genera la regulación a la baja de varias moléculas en el microentorno tumoral, incluidas IL-6, IL-8, CCL2 y VEGF, que a su vez reduce la proliferación de células tumorales, suprime la activación de los puntos de control inmunitario e inhibe la angiogénesis.

En junio del 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos le otorgó la aprobación condicional a la lurbinectedina para el tratamiento de pacientes adultos con CPM metastásico con progresión de la enfermedad durante

| | Todos los pacientes (n = 21) | ILQ | | Tratamiento | |
|---|------------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| | | ≥ 90 días (n = 13) | < 90 días (n = 8) | Segunda línea (n = 13) | Tercera línea (n = 8) |
| Mediana de número de ciclos (rango) | 8+ (1-20) | 10+ (6-20) | 6+ (1-8) | 8+ (3-21) | 8+ (1-18) |
| Tasa de respuesta objetiva (TRO) | 62 % | 69 % | 50 % | 77 % | 38 % |
| Tasa de beneficio clínico (RP + EE > 4 meses) | 81 % | 92,3 % | 62,5 % | 92,3 % | 62,5 % |
| Tasa de control de la enfermedad (RP + EE) | 90 % | 100 % | 75 % | 100 % | 75 % |
| Mediana de DR (meses) (IC del 95 %) | 6,7+ (3,0-N.R) | 7,5+ (3,0-N.R) | 3,7+ (2,8-3,7) | 6,7+ (3,0-N.R) | 3,0+ (3,0-N.R) |
| Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %) | 6,2+ (4,3-8,5) | 8,1+ (4,3-N.R) | 4,8+ (0,7-5,0) | 8,5+ (4,8-N.R) | 4,2+ (0,7-7,2) |
| N.R.: no alcanzada | | | | | |

o después de la quimioterapia con platino según los resultados de un estudio en etapa II de un solo grupo en el que el uso de lurbinectedina como agente único alcanzó una TRG del 35 %.¹

El ensayo actual en fase Ib/II (NCT02611024) se diseñó para consolidar la seguridad y la eficacia de la monoterapia con lurbinectedina de acuerdo con la investigación preclínica que señala que la adición de irinotecán a la lurbinectedina produce una actividad antitumoral sinérgica. Con este fin, los pacientes con tumores sólidos avanzados seleccionados se asignaron a 1 de 3 cohortes que analizaron diferentes dosis y regímenes de tratamiento con lurbinectedina e irinotecán.

El análisis actual se centró en pacientes con CPM avanzado que no habían recibido más de 2 líneas previas de tratamiento con quimioterapia y que fueron tratados con las dosis recomendadas de terapia combinada, es decir, el día 1 se administraron 2 mg/m² de lurbinectedina en combinación con 75 mg/m² de irinotecán los días 1 y 8 cada 3 semanas. También se administró G-CSF profiláctico.

De los 21 pacientes analizados, todos menos 3 (86 %) presentaron algún grado de reducción del tumor usando lurbinectedina más irinotecán. Estos hallazgos son alentadores considerando que al inicio el 81 % de los pacientes tenían enfermedad diseminada, el 48 % tenían metástasis hepáticas, el 29 % tenían enfermedad voluminosa y el 24 %

tenían metástasis cerebrales.

Además, se observaron TRG y medianas de SLP prometedoras, independientemente de si los pacientes eran sensibles al platino (69 % y 8,1 meses, respectivamente) o resistentes al platino (50 % y 4,8 meses, respectivamente), e independientemente de si se estaba administrando lurbinectedina más irinotecán como terapia de segunda línea (77 % y 8,5 meses, respectivamente) o como terapia de tercera línea (38 % y 4,2 meses, respectivamente).

El Dr. Ponce-Aix describió la toxicidad de la combinación de lurbinectedina con irinotecán como “transitoria y manejable”. El evento de grado 3/4 más común fue la neutropenia, que se presentó en el 61,9 % de los pacientes. A partir de entonces, los eventos de grado 3/4 más comunes fueron diarrea (28,6 %) y fatiga (23,8 %), todos con gravedad de grado 3.

A pesar de que el 76,2 % de los pacientes presentó eventos adversos de grado ≥ 3 y el 28,5 % presentó eventos adversos serios, el Dr. Ponce-Aix señaló que “no hubo suspensión del tratamiento debido a eventos adversos ni muertes por la toxicidad”. Aun así, fue necesario reducir la dosis en el 52,4 % de los pacientes, retrasar la administración de otra dosis en el 28,6 % y realizar transfusiones de glóbulos rojos en el 33,3 %.

Dados los hallazgos favorables, el Dr. Ponce-Aix señaló que la cohorte de pacientes tratados con máximo 2 líneas de

Cáncer de pulmón microcítico

terapia previa se está ampliando para incluir a 47 personas y explorar más a fondo la combinación de lurbinectedina con irinotecán en casos de CPM.

La población de pacientes es importante

El comentarista, el Dr. Stephen V. Liu, director de oncología torácica y director del programa terapéutico del desarrollo en el *Lombardi Comprehensive Cancer Center* de la *Georgetown University*, indicó que las respuestas observadas con lurbinectedina e irinotecán en pacientes con CPM recidivante son impresionantes. Sin embargo, advirtió que “las altas tasas de respuesta son algo que hemos visto antes en CPM”. Recordó la experiencia con la amrubicina como agente único, que mostró una tasa de respuesta del 67 % en un ensayo en fase II, pero que luego cayó al 31 % cuando se probó en un ensayo en fase III más grande.^{2,3}

“No quiere decir que la lurbinectedina se comportará como la amrubicina”, aclaró el Dr. Liu. “El punto es que en el caso de CPM, un estudio en fase I o II reclutará a una población de pacientes altamente selectiva. Por varias razones, quizás la principal sea el sesgo de supervivencia; esos pacientes tendrán resultados mucho mejores que los de una población en fase III más grande y posiblemente más representativa. En estudios más grandes, estos números caerán”.

Al Dr. Liu le gustaría ver estudios más amplios de la combinación en casos de CPM para determinar si la eficacia de la lurbinectedina más irinotecán se mantiene estable y equilibra la toxicidad y “para saber si al final valdrá la pena todo este esfuerzo”. También será importante determinar si la combinación prolonga la supervivencia del paciente. “Aunque las tasas de respuesta son buenas... nuestra meta es prolongar la supervivencia, algo que sigue siendo difícil de lograr”, concluyó el Dr. Liu.

Consulte [Lurbinectedina en casos de CPM](#) en la página 47

DE LOS DEFENSORES DEL PACIENTE

COMENTARIOS

Una combinación de fármacos potencialmente prometedora para pacientes con cáncer de pulmón microcítico

Redactado por Montessa Lee

La presentación OA11.04: “Lurbinectedina con irinotecán en casos de cáncer de pulmón microcítico recidivante. Resultados de la etapa de expansión de un ensayo en fase I-II”, parece prometedora para los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón microcítico (CPM) recidivante. Por lo general, el CPM tiene una tasa alta de recurrencia y se necesitan mejores opciones de tratamiento para aumentar las tasas de supervivencia. La aprobación de lurbinectedina en el 2020 para el tratamiento de CPM ha ampliado las opciones limitadas de tratamiento para los pacientes. La lurbinectedina también se ha analizado con otras combinaciones de fármacos (es decir, doxorubicina). Aunque todavía no se cuenta con los datos de supervivencia global del estudio de lurbinectedina y doxorubicina, las combinaciones de otros fármacos con lurbinectedina parecen eficaces según los primeros datos.

Los resultados iniciales parecen ser prometedores para los pacientes que se someten a un tratamiento combinado de lurbinectedina con irinotecán (especialmente como una opción de tratamiento de tercera línea y un intervalo libre de quimioterapia de menos de 90 días). El irinotecán es una opción farmacológica que ya se utiliza para tratar CPM. Los efectos

secundarios informados son manejables y comunes en comparación con otras opciones de tratamiento. Con suerte, los resultados de este estudio darán lugar a mejoras en las tasas de supervivencia global en pacientes con CPM recidivante.

Acerca de la autora: después de ser diagnosticada con CPM en el 2006, la Sra. Lee registró sus experiencias, creyendo que sería un testimonio de sanación para otras personas. Durante el proceso, nació su autobiografía He Whispered Life. Debido a su experiencia con el cáncer de pulmón, la Sra. Lee ha descubierto que la financiación para la investigación del cáncer de pulmón es insuficiente, dado que el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer. Desde su diagnóstico, se ha esforzado por concientizar sobre el cáncer de pulmón y fomentar la investigación a través de varias organizaciones de defensa. Actualmente, forma parte de Lung Cancer Foundation of America.



La predisposición hereditaria juega un papel más importante en el desarrollo del CPM que el que se reconocía anteriormente y puede indicar el tratamiento personalizado

Cáncer de pulmón microcítico

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

La secuenciación del exoma completo revela que casi la mitad de todos los pacientes con cáncer de pulmón microcítico (CPM) tienen una mutación de la línea germinal deletérea que puede estar asociada con el desarrollo de su enfermedad. Además, es posible que estas mutaciones se traten con terapia dirigida y se detecten en exámenes de cribado en aproximadamente el 10 % de las personas, un método de tratamiento para el CPM que sigue siendo difícil de lograr.

“Estos hallazgos señalan que el CPM puede tener una predisposición hereditaria, y esto podría tener implicaciones sustanciales en la terapia dirigida y el cribado del cáncer en pacientes con CPM y sus familias”, afirmó el Dr. Nobuyuki Takahashi, del *Center for Cancer Research (CCR)* en el *National Cancer Institute (NCI)* en Bethesda, Maryland, quien presentó la investigación que respalda estas conclusiones durante OA11: “Una sinfonía de progreso”. El estudio fue realizado por investigadores como Camille Tlemsani y Lorinc Pongor, y dirigido por Anish Thomas, MBBS, MD de la División del Programa Terapéutico del Desarrollo.

El CPM ha quedado continuamente rezagado con respecto al cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en términos de avances en el cribado, el tratamiento y el pronóstico. Dada la fuerte asociación entre la exposición al tabaco y el desarrollo de CPM, la susceptibilidad hereditaria a desarrollar CPM se ha pasado por alto durante mucho tiempo como un importante factor promotor de la enfermedad. Además, los investigadores no han podido identificar subtipos moleculares de CPM para personalizar la terapia. “La terapia dirigida no ha demostrado una eficacia significativa en múltiples ensayos clínicos”, lo que deja a la terapia con doblete de platino como el estándar de atención actual para todos los pacientes con CPM, según el Dr. Takahashi.

El Dr. Takahashi y sus colegas intentaron abordar algunas de estas deficiencias analizando detalladamente la heredabilidad de la enfermedad. Plantearon la hipótesis de que, al caracterizar las alteraciones genéticas susceptibles heredadas en el CPM, podrían identificar subpoblaciones de pacientes que podrían beneficiarse de una terapia dirigida personalizada.

Con este fin, los investigadores realizaron la secuenciación del exoma completo del ADN de la línea germinal de células mononucleares de sangre periférica, cuyas muestras se obtuvieron de 77 personas con CPM y 10 personas con cáncer microcítico extrapulmonar. Esta cohorte de investigación estaba conformada por personas reclutadas en los Estados Unidos para participar en ensayos clínicos patrocinados por el NCI, quienes habían recibido previamente quimioterapia basada en platino.

Después de examinar 607 genes asociados con el desarrollo del cáncer, los investigadores encontraron que el 43,7 % de los pacientes de la cohorte del NCI tenían una mutación patógena o probablemente patógena en 35 genes. En 9 pacientes (10,3 % de la cohorte total), las variantes genéticas identificadas se consideraron procesables, lo que ofreció la oportunidad de ofrecerles asesoramiento genético y cribado a los pacientes y sus familiares.



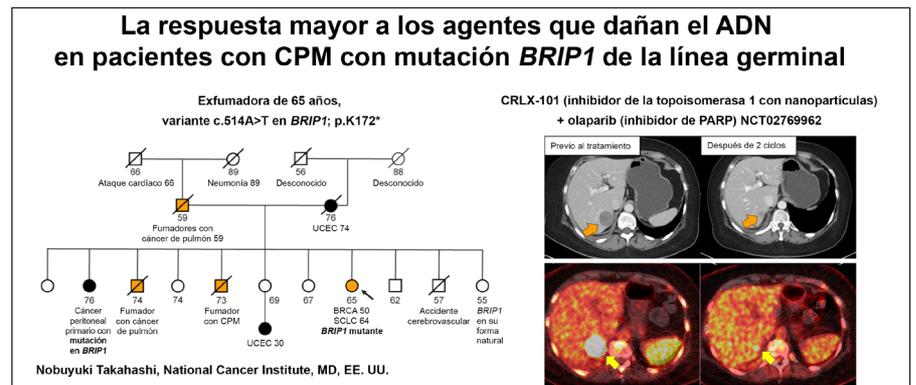
En particular, dos tercios de las mutaciones de la línea germinal identificadas ocurrieron dentro de los genes involucrados en las vías de reparación del daño del ADN. La secuenciación del exoma completo del tejido tumoral para capturar mutaciones somáticas reveló la pérdida de heterocigosidad de *MLH1*, *BRCA2* y *SMARCA4*, lo que enfatiza la importancia de estos genes en la formación de tumores y como posibles dianas de tratamiento.

Cuando el grupo del Dr. Takahashi aplicó el mismo proceso de secuenciación del exoma completo de la línea germinal a una cohorte independiente de 79 pacientes con CPM, encontraron que una proporción similar de personas (el 40,2 %) tenía una mutación de la línea germinal deletérea, lo que validaba sus resultados iniciales. Además, los tipos de mutaciones también fueron similares,

Lurbinectedina en casos de CPM

de la página 46

Esta sesión tuvo una sección de preguntas y respuestas en tiempo real, que les brindó la oportunidad a los asistentes de formular preguntas acerca de la misma. Las secciones de preguntas y respuestas se incluyen en las grabaciones disponibles por encargo



predominando nuevamente los genes involucrados en la reparación del daño del ADN.

En otro paso de validación, el grupo comparó los resultados de secuenciación de la cohorte del NCI con los de una cohorte de más de 53 000 personas sin cáncer del *Exome Aggregation Consortium (ExAC)*. Las mutaciones de la línea germinal en *MUTYH*, *CHEK1*, *RAD51D* y *BRCA2* tenían aproximadamente de 6 a 4000 veces más probabilidades de encontrarse en la cohorte del NCI con CPM en comparación con la cohorte del ExAC sin cáncer.

Al evaluar si las mutaciones patógenas estaban relacionadas con las características clínicas, los investigadores encontraron que el genotipo de la línea germinal se correlacionó con una mayor probabilidad de tener un familiar de primer grado con antecedentes de cáncer (razón de probabilidades [odds ratio, OR] 1,82) o cáncer de pulmón (OR 2,60).

La presencia de mutaciones patógenas de la línea germinal también se asoció de forma independiente con una supervivencia libre de recurrencia más prolongada después de la quimioterapia basada en platino. Las personas con un genotipo de la línea germinal mostraron una disminución del 56 % en el riesgo de recurrencia (HR: 0,44; IC del 95 %: 0,25 a 0,76) en comparación con las personas que carecen de dichas mutaciones, incluso después de hacer ajustes en función de factores de pronóstico conocidos, incluidos el sexo, la edad al momento del diagnóstico y el estadio de la enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos no suponen una ventaja en la supervivencia global (HR: 0,92; IC del 95 %: 0,55 a 1,54).

“La relevancia de estas observaciones en la terapéutica se probó en un solo paciente con CPM y una mutación de *BRIP1* en la línea germinal. El gen *BRIP1* está involucrado en el complejo *BRCA1*, y su mutación patógena de la línea germinal monoalélica está asociada

con un alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario”, indicó el Dr. Takahashi. De hecho, la paciente que presentó el Dr. Takahashi tenía varios familiares con cáncer de endometrio o cáncer de pulmón, y su hermana tenía cáncer peritoneal primario con la misma variante *BRIP1* (Figura).

El tratamiento de la paciente con un inhibidor de la topoisomerasa 1, en combinación con un inhibidor de PARP, en su ensayo clínico (NCT02769962), dio como resultado una disminución del 64 % en el tamaño de la lesión hepática de la paciente y el alivio del dolor por cáncer, según el Dr. Takahashi.

El Dr. Stephen V. Liu, de la *Georgetown University*, quien habló sobre la investigación del Dr. Takahashi, subrayó la importancia de estos hallazgos. Comentó que “el progreso es algo que no hemos discutido en casos de CPM durante bastante tiempo. El platino y el etopósido han sido nuestro estándar de atención estancado durante muchas décadas, más de 30 años”, hasta hace muy poco.

El Dr. Liu señaló que, aunque el trabajo del Dr. Takahashi se debe someter a más procesos de validación, “si miramos a futuro, esto puede influir en la evaluación de riesgos y podría crear una forma de cribado personalizado. Ciertamente, podría influir en el tratamiento”, como lo ilustran los resultados obtenidos en la paciente con la mutación de *BRIP1* de la línea germinal.

También invitó a los médicos a que tengan la mente abierta con respecto a la etiología del CPM. “Siempre hemos asociado lo microcítico con el consumo de tabaco. Cualquier antecedente familiar de cáncer de pulmón a menudo se atribuye a antecedentes familiares de tabaquismo, una atribución conductual y no necesariamente un riesgo hereditario. Es posible que tengamos que repensar eso”, concluyó el Dr. Liu. ■

en la plataforma virtual. El registro seguirá disponible durante los próximos 60 días, en wcl2020.iaslc.org. ■

Referencias:

1. Trigo J, Subbiah V, Besse B, 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(5): 645-654.
2. Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, et al.

- Randomized phase II trial comparing amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0702. *Lung Cancer*. 2015; 89(1): 61-65.
3. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, 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(35): 4012-4019.

Mire a los defensores de los pacientes hablar de...



El Dr. Upal Basu Roy analiza las mutaciones de la línea germinal y secuenciación del exoma completo en casos de CPM

La nueva clasificación de descriptores nodulares puede ser mejor para diferenciar a los pacientes

La nueva clasificación propuesta por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) del descriptor N puede ser mejor para diferenciar a los pacientes con cáncer de pulmón en diferentes estadios, según los resultados de un estudio presentado en la sesión MA09: "Pronóstico y estadificación" realizada el domingo.

Según la presentación realizada por Dariusz Dziedzic del *National Research Institute of Chest Diseases* en Varsovia, Polonia, la IASLC propuso que la clasificación del descriptor N se base en el número de estaciones de los ganglios y metástasis discontinuas. La nueva clasificación se dividiría en subgrupos: N0, N1a (estación única N1), N1b (múltiples estaciones N1), N2a1 (estación única N2, metástasis discontinua), N2a2 (estación única N2 sin metástasis discontinua) y N2b (múltiples estaciones N2).

El Dr. Dziedzic y colegas realizaron un estudio retrospectivo para intentar evaluar el impacto del número de ganglios linfáticos extirpados en el nuevo sistema de clasificación sugerido.



"No hay un consenso sobre el número de ganglios linfáticos que deben ser diseccionados en la cirugía", dijo el Dr. Dziedzic. "Algunos proponen realizar la resección de 10 a 16 ganglios linfáticos. En nuestro estudio, consideramos que 6 es la cantidad óptima".

En el estudio retrospectivo, el Dr. Dziedzic y colegas incluyeron 8016 pacientes con CPNM pertenecientes al *Polish Lung Cancer Study Group*. Para ser parte del estudio, los pacientes debían tener CPNM confirmado, R0, linfadenectomía o muestreo de ganglios linfáticos y datos clínicos completos. Para el estudio, los pacientes se dividieron en dos grupos: aquellos con 6 o menos ganglios

| Nueva clasificación | Supervivencia a los 5 años | | Valor de P | Comparación | > 6 GL | | < 6 GL | |
|---------------------|----------------------------|--------|------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | < 6 GL | > 6 GL | | | Cociente de riesgo | Valor de P | Cociente de riesgo | Valor de P |
| N0 | 55,1 % | 62,3 % | <0,001 | N1a frente a N0 | 1.5292131 | <0.001 | 1.3419443 | 0.00436 |
| N1a | 35,9 % | 44,5 % | 0,056 | N1b frente a N0 | 2.1213865 | <0.001 | 3.1818903 | <0.001 |
| N1b | 31,7 % | 34,1 % | 0,163 | N2a1 frente a N0 | 1.8677925 | <0.001 | 1.8258059 | <0.001 |
| N2a1 | 26,3 % | 37,3 % | 0,022 | N2a2 frente a N0 | 2.1192461 | <0.001 | 1.5875627 | 0.07097 |
| N2a2 | 26,7 % | 32,4 % | 0,811 | N2b1 frente a N0 | 2.307473 | <0.001 | 1.6874882 | 0.03522 |
| N2b1 | 29,2 % | 29,4 % | 0,895 | N2b2 frente a N0 | 2.8772477 | <0.001 | 2.0115541 | 0.07035 |
| N2b2 | 22,0 % | 23,0 % | 0,89 | N1b frente a N1a | 1.3872405 | <0.001 | 2.3711046 | 0.00209 |
| | | | | N2a1 frente a N1a | 1.2214076 | 0.01832 | 1.3605676 | 0.04194 |
| | | | | N2a2 frente a N1a | 1.3858409 | <0.001 | 1.1830317 | 0.53451 |
| | | | | N2b1 frente a N1a | 1.5089283 | 0.00181 | 1.257495 | 0.38381 |
| | | | | N2b2 frente a N1a | 1.8815217 | <0.001 | 1.4989847 | 0.30272 |
| | | | | N2a1 frente a N1b | 0.8804584 | 0.23204 | 0.5738117 | 0.05416 |
| | | | | N2a2 frente a N1b | 0.9989911 | 0.99165 | 0.498937 | 0.05672 |
| | | | | N2b1 frente a N1b | 1.0877193 | 0.5665 | 0.5303414 | 0.07871 |
| | | | | N2b2 frente a N1b | 1.3563053 | 0.00656 | 0.6321884 | 0.32615 |
| | | | | N2a2 frente a N2a1 | 1.1346261 | 0.01812 | 0.8695134 | 0.61641 |
| | | | | N2b1 frente a N2a1 | 1.2354011 | 0.14566 | 0.9242429 | 0.77262 |
| | | | | N2b2 frente a N2a1 | 1.5404536 | <0.001 | 1.1017349 | 0.80988 |
| | | | | N2b1 frente a N2a2 | 1.0888178 | 0.53821 | 1.0629427 | 0.86291 |
| | | | | N2b2 frente a N2a2 | 1.3576751 | 0.00238 | 1.2670706 | 0.60786 |
| | | | | N2b2 frente a N2b1 | 1.2469258 | 0.13994 | 1.1920403 | 0.69858 |

linfáticos extirpados (1909 pacientes) y aquellos con más de 6 ganglios linfáticos (6107 pacientes).

Los resultados finales mostraron que, con la clasificación actual, la diferencia entre las curvas de supervivencia de los grupos de clasificación no era visible, o era muy pequeña. Sin embargo, con la nueva clasificación propuesta, podemos ver una diferencia estadísticamente significativa entre cada subestadio.

Por ejemplo, al utilizar la nueva clasificación las tasas de supervivencia a 5 años para la clasificación N0 era del 55,1 % para 6 o menos ganglios linfáticos extirpados en comparación con el 62,3 % para más de 6 ganglios linfáticos extirpados ($p < 0,001$). También se observó una diferencia significativa de N2a1 (26,3 % frente a 37,3 %; $p = 0,022$). En la categoría N1, la diferencia fue casi significativa (33,9 % frente a 41,7 %; $p = 0,058$).

Al usar la clasificación propuesta para N0, N1a, N1b, N2a1, N2a2, N2b1 y N2b2 en pacientes con 6 o menos ganglios linfáticos extirpados, la supervivencia fue de 55,1 %, 35,9 %, 31,7 %, 26,3 %, 26,7 %, 29,2 % y

22,0 %, respectivamente; en el grupo con más de 6 ganglios linfáticos extirpados la supervivencia fue de 62,3 %, 44,5 %, 34,1 %, 37,3 %, 32,4 %, 29,4 % y 23,0 %.

El Dr. Dziedzic concluyó que, a pesar de que esta nueva clasificación puede ser mejor al diferenciar a los pacientes en diversos estadios, la precisión de la clasificación depende del número de ganglios linfáticos extirpados. Por lo tanto, la extensión de la linfadenectomía ha tenido un impacto significativo en la estadificación de cáncer de pulmón tratado quirúrgicamente.

"Uno de los factores pronósticos más importantes para el cáncer de pulmón es la estadificación de los ganglios", mencionó el comentarista del estudio, el Dr. Kenji Suzuki, de la *Juntendo University*, en Japón. "Los cirujanos torácicos deben reseccionar por completo los ganglios comprometidos en casos de cáncer de pulmón".

Por otro lado, no nos podemos basar en la disección ganglionar ni en el muestreo para saber si los ganglios están comprometidos, dijo. El Dr. Suzuki presentó datos de un estudio de la *North American National Cancer*

Database que indican que la investigación de los ganglios solo se realizaba en el 56 % de los pacientes, incluso los que tenían CPNM en estadio IIIA.

"Este hecho se debería mejorar en la comunidad torácica", agregó el Dr. Suzuki.

En el estudio del Dr. Dziedzic, encontraron que más de 6 ganglios diseccionados eran mejor que 6 o menos ganglios en el cáncer de pulmón, mencionó el Dr. Suzuki. También observaron que el descriptor propuesto era mejor que la estadificación actual.

"En un futuro cercano, se debe realizar un estudio prospectivo bien planeado que compare los números de ganglios involucrados y las estaciones", concluyó. ■

DE LOS EXPERTOS

COMENTARIOS

El Dr. Matthew Smeltzer analiza la estadificación del cáncer de pulmón en los Carteles de la WCLC

Matthew Smeltzer, Ph. D., es catedrático asociado en la División de Epidemiología, Bioestadística y Salud Ambiental de la Facultad de Salud Pública en la *University of Memphis*. Es miembro del Comité de Comunicaciones de la IASLC.

El cartel elaborado por Saltiel y colegas (P52.93) analizó la concordancia de las TEP con la aspiración transbronquial con aguja guiada por *ultrasonido endobronquial* (*endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration*, EBUS-TBNA) para la estadificación mediastínica en pacientes con enfermedad en estadio III. Encontraron discordancia con la extensión de la metástasis ganglionar al comparar la TEP con la EBUS-TBNA, lo que denota que una EBUS-TBNA de rutina puede mejorar la planeación de la radioterapia al incluir todas las áreas afectadas, sin afectar los ganglios linfáticos libres de enfermedad. Opino que este es un buen estudio, y propongo que revisen el cartel si no lo hicieron durante la reunión.

De la misma forma, el cartel realizado por Tsukazan y colegas (P52.02) planteaba la pregunta: "¿Todos los ganglios linfáticos sospechosos son patológicos?". Los investigadores evaluaron grandes series de estudios de Brasil y observaron el aumento y la reducción del estadio a nivel ganglionar, pasando de un estadio clínico a uno patológico. Encontraron un aumento del estadio a nivel ganglionar del 12 % en su cohorte. Es significativo señalar que encontraron pacientes clínicos N2, de los cuales el 80 % presentó una reducción del estadio después de la estadificación patológica, lo que indica que la estadificación invasiva es muy importante en una región con granulomas endémicos.

Por último, en el cartel de Wang *et al.* (P52.09) se analizaron las propuestas para la revisión de los descriptores N en la próxima versión del sistema TNM de estadificación, en su 9.ª edición, realizado por el Dr. Cheng y colegas, de Jinan, China. Wang *et al.* combinaron datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*, SEER) con datos locales del *Shandong Cancer Center*, y observaron cómo incorporar el número de ganglios linfáticos metastásicos dentro del sistema de estadificación de los ganglios linfáticos. Encontraron mejores capacidades pronósticas usando un sistema de estadificación patológica ganglionar que también incluye el número de ganglios linfáticos.

Este concepto fue analizado por el Comité de Estadificación de la IASLC en un análisis secundario del artículo redactado en el 2015 por el Dr. Asamura, publicado en la *JTO (J Thorac Oncol. 2015; 10: 1675-1684)*. Se espera que el análisis del conjunto de datos de estadificación de la IASLC proporcione información adicional para determinar si esto puede llegar a ser una contribución valiosa al sistema de estadificación patológica ganglionar.

A nivel general, estos tres resúmenes señalan la importancia de la estadificación ganglionar invasiva y la necesidad de identificar los ganglios positivos.



Mobocertinib podría ofrecer un tratamiento eficaz y seguro en casos de CPNM con mutación de inserción en el exón 20 del *EGFR*

Terapia dirigida

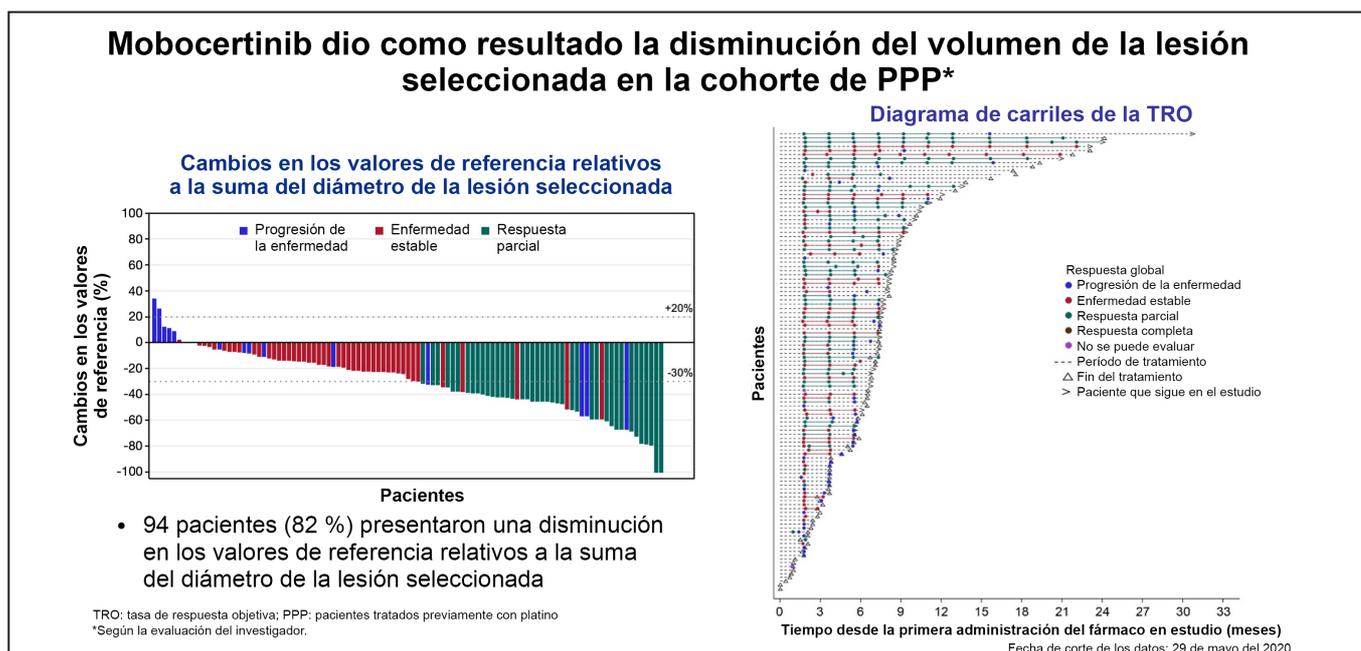
Redactado por Beth Fand Incollingo

Sin tratamientos aprobados para el CPNM avanzado con mutaciones de inserción en el exón 20 del *EGFR*, el tratamiento se limita principalmente a la quimioterapia, ya que estos cánceres no responden a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) tradicionales.

Sin embargo, pacientes con este subtipo poco común, que habían recibido previamente un tratamiento, respondieron a mobocertinib (un fármaco con un perfil de seguridad manejable), en un ensayo en fase I/II discutido en OA04: “Nuevos datos de alteraciones poco comunes en *EGFR*”.

El primer TKI oral se está estudiando como un tratamiento posquimioterapia en pacientes de esta población con progresión de la enfermedad, explicó el Dr. Caicun Zhou del *Shanghai Pulmonary Hospital*, editor asociado del *Grupo de Noticias sobre el Cáncer de Pulmón de la IASLC* y miembro actual de la Junta Directiva de la IASLC. Junto con amivantamab y pozoitinib, mobocertinib es uno de los tres fármacos en etapa avanzada de desarrollo para tratar a esta población.¹

En su investigación multicéntrica sin enmascaramiento, los investigadores probaron mobocertinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación de inserción en el exón 20, que formaban parte de una cohorte de incremento escalonado de la dosis (n = 6), 7 cohortes de expansión estratificadas por la afectación



del sistema nervioso central, historial de tratamiento y ubicación de la mutación (n = 22), y una cohorte de extensión conocida como EXCLAIM (n = 96).

Todos tenían un estado funcional en la escala del ECOG de 0 a 1 y habían recibido al menos 1 línea de tratamiento anterior, que, con la excepción de 10 pacientes de la cohorte EXCLAIM, incluía quimioterapia basada en platino.

Los participantes recibieron 160 mg de mobocertinib una vez al día.

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI). Los criterios de valoración secundarios incluyeron seguridad, tolerabilidad y eficacia.

Hallazgos del estudio

Los 96 pacientes de la cohorte EXCLAIM tenían una edad promedio de 59 años (rango: 27 a 80); el 65 % eran mujeres, el 69 % eran asiáticos y el 49 % había recibido 2 o más líneas de terapia anteriores (rango: 1 a 4). Pasaron una mediana de 6,5 meses en el tratamiento del estudio (rango: 0 a 14).

Su TRO confirmada por el CRI (todas las respuestas parciales) fue del 23 % (22; IC del 95 %: 15 % al 33 %), mientras que la TRO evaluada por el investigador fue del 32 % (31; IC del 95 %: 23 % al 43 %), comentó el Dr. Zhou. Según la evaluación del CRI, la tasa de control de la enfermedad (TCE) del grupo fue del 76 % (73; IC del 95 %: 66 % al 84 %). El 53 % (51) tenía enfermedad estable, el 13 % (12) tenía progresión de la enfermedad y el 12 % (11) no era evaluable.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) confirmada por el CRI para los pacientes de la cohorte EXCLAIM fue de 7,3 meses (IC del 95 %: 5,5 % al 10,2 %), dijo el Dr. Zhou, y la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses (IC del 95 %: 1,8 a 1,9), con la mediana de duración de la respuesta (DR) aún no alcanzada.

Los investigadores encontraron resultados similares en los pacientes tratados previamente con platino (PPP) en las cohortes de expansión, de incremento escalonado de la dosis y EXCLAIM (n = 114), que tenían una edad promedio de 60 años (rango: 27 a 84); el 66 % eran mujeres y el 60 % asiáticos. El 59 % había recibido previamente 2 o más líneas de terapia sistémica anticancerosa (rango: 1 a 7). La mediana de tiempo en el tratamiento del estudio fue de 7 meses (rango: 0 a 31), y 38 (33 %) continuaron recibiendo el fármaco al 29 de mayo del 2020.

La TRO confirmada para este grupo fue del 26 % (30; IC del 95 %: 19 % al 35 %) y del 35 % (40; 26 % al 45 %) según la revisión del investigador, dijo el Dr. Zhou. Su TCE evaluada por el CRI fue de 78 % (89; IC del 95 %, 69 % al 85 %). De los 114, el 26 % (30) presentaron una respuesta parcial, el 52 % (59) enfermedad estable, el 11 % (12) progresión de la enfermedad y el 11 % (13) no eran evaluables.

La mediana de SLP confirmada del grupo fue de 7,3 meses (IC del 95 %: 5,5 % a 10,2 %), con una tasa de SLP a los 12 meses del 33 % (IC del 95 %: 21 % al 47 %). Según el CRI, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses (IC del 95 %: 1,8 % a 1,9 %) y la DR fue de 17,5 meses (8,3 — NE).

La reducción del tumor se observó en el 82 % de los PPP (Figura) y el 80 % de los pacientes de la cohorte EXCLAIM, y se observó en todos los subgrupos preespecificados del estudio, añadió el Dr. Zhou.

Al comparar las cohortes PPP y EXCLAIM, el 78 % frente al 84 % de los pacientes, respectivamente, tenían una DR confirmada que duró más de 6 meses, y en el corte de datos, más del 50 % de las respuestas estaban en curso en ambos grupos, comentó.

Añadió que el seguimiento adicional con una fecha de corte de datos del 1.º de noviembre del 2020 confirmó que la TRO, DR y SLP se habían mantenido estables en ambos grupos.

Eventos adversos

Casi todos los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART); los más comunes fueron diarrea (90 %), erupción cutánea (45 %), paroniquia (34 %), náuseas (32 %) y disminución del apetito (32 %). Se produjeron EART de grado 3 o superior en más del 40 % de los pacientes, pero solo la diarrea afectó al 5 % o más, comentó el Dr. Zhou. Diecinueve PPP (17 %) suspendieron el tratamiento con mobocertinib debido a eventos adversos, al igual que 10 (10 %) en el grupo EXCLAIM. Se produjo una muerte relacionada con el tratamiento en un paciente previamente tratado con platino en la cohorte EXCLAIM.

Consulte [Mobocertinib en casos de CPNM](#) en la página 51

Mobocertinib para tratar el cáncer de pulmón relacionado con el exón 20 es de gran interés para los pacientes

A principios del 2017, mi hermano Kevin y yo fundamos *Exon 20 Group* en la *International Cancer Advocacy Network (ICAN)* y, a finales de la primavera de ese mismo año, él empezó su tratamiento con mobocertinib (TAK-788). Era el primer ensayo clínico de Kevin, y le complacía saber que estaba bajo el cuidado del líder del estudio, el Dr. Pasi A. Jänne del *Dana Farber Cancer Institute*.

Aunque Kevin falleció dos años después, le habría encantado conocer los resultados consolidados, y bien recibidos, de los pacientes previamente tratados con platino en el estudio EXCLAIM y la cohorte de extensión EXCLAIM (NCT02716116), después de haber visto varias presentaciones del Dr. Jänne sobre TAK-788 por dos años.

En el caso de nuestros pacientes del *Exon 20 Group*, mobocertinib se ha utilizado como su primer ensayo clínico



Dr. Robert T. Hanlon

después del tratamiento con platino; en el contexto de un ensayo sin tratamiento previo; o en el contexto de haberse sometido previamente a varios tratamientos. Además, el oncólogo tratante propuso un ensayo de mobocertinib y obtuvo la aprobación correspondiente para el programa con acceso

ampliado de *Takeda Oncology*. Es de gran interés para nuestros pacientes y socios de cuidado conocer que una nueva cohorte de pemetrexed más carboplatino más mobocertinib está abierta (NCT02716116), ya que el consenso de los múltiples grupos de interés de *Exon 20 Group* es que la adición a la quimioterapia estándar de doblete de anticuerpo biespecífico amivantamab o cualquiera de los tres TKI (mobocertinib, pozoitinib o CLN-081) resultará en mejoras para los pacientes. ■

Robert T. Hanlon, Ph. D.
Cofundador y presidente,
Exon 20 Group

Cómo atacar el gen KRAS en casos de cáncer de pulmón: pasado, presente y futuro

Terapia dirigida

Redactado por Kara Nyberg, Ph. D.

Aunque las mutaciones de RAS constituyen algunas de las alteraciones más comunes en los pacientes con adenocarcinomas, los esfuerzos para atacar la oncoproteína RAS no han sido exitosos, no solo en el CPNM, sino en otros tipos de cánceres. De hecho, los investigadores han estado buscando un inhibidor eficaz de RAS por más de tres décadas, lo que lleva a muchos a creer que la RAS no responde a ningún fármaco.

“Aunque el gen RAS es el oncogén impulsor más antiguo del cáncer de pulmón, la terapia dirigida a la RAS ha sido desafiante”, dijo el Dr. Tetsuya Mitsudomi, presidente de la IASLC, de la Facultad de Medicina de la *Kindai University*.

Ahora, gracias a una mejor comprensión de la biología de la enfermedad de la RAS y la aparición de nuevas tecnologías, finalmente se está avanzado en este ámbito, como se detalla en la sesión educativa (ES28) enfocada en “Cómo atacar el gen KRAS”. El Dr. Mitsudomi comenzó la sesión revisando la biología del gen KRAS y varias estrategias para inhibir su actividad oncogénica al mutar.

Lo fundamental de la activación del gen RAS

El gen RAS codifica una proteína que realiza un ciclo entre una conformación inactiva unida por guanósí difosfato (*guanosine diphosphate*, GDP) y una conformación activa unida por guanósí trifosfato (*guanosine triphosphate*, GTP). Cuando se activa, el gen RAS interactúa con al menos 20 proteínas efectoras diferentes, activando cascadas de señalización de flujo descendente.¹ Estas

proteínas efectoras descendentes incluyen RAF, que activa la vía de MAPK/ERK que provoca proliferación celular; RalGDS, que activa GTPasas que median la transformación celular y la reorganización del citoesqueleto; y PI3K, que activa la vía de AKT que promueve la supervivencia el crecimiento y la migración celulares.

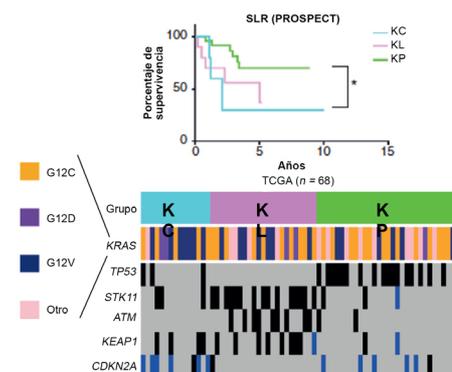
La familia del gen RAS está compuesta por tres variantes: *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*. Las mutaciones con puntos de activación dentro de estos genes ocurren generalmente dentro de los codones 12, 13 y 61; sin embargo, en algunas ocasiones se pueden generar en los codones 59, 117 o 146 dentro del gen *KRAS* y *NRAS*.² En general, todas estas mutaciones interrumpen la hidrólisis de la RAS GTP, dejando a la RAS en un estado de activación constitutiva, según el Dr. Mitsudomi.

Diferentes variantes del gen RAS predominan en diferentes tipos de cáncer.³ *KRAS* es la variante predominante que muta en el adenocarcinoma de pulmón (en el 32 % de los casos), el adenocarcinoma colorrectal (en el 41 % de los casos) y el adenocarcinoma pancreático ductal (en el 86 % de los casos), mientras que *NRAS* predomina en el melanoma (en el 29 % de los casos) y *HRAS* en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (en el 5 % de los casos) y en el carcinoma urotelial (en el 4 % de los casos).

También hay diferencias en las sustituciones de aminoácidos según el tipo de tumor.³ La mayoría de las mutaciones de *KRAS* en el cáncer de pulmón se producen en el codón 12 y suelen presentar la sustitución de glicina por cisteína (G12C), que surge de una transversión de G a T impulsada por los hidrocarburos aromáticos del humo del tabaco. En cambio,

Fig. 1. Tres subgrupos principales de CPNM con mutación de KRAS según las mutaciones concurrentes

- Subgrupo KC (+ inactivación de CDKN2A/B y baja expresión de TTF1)**
Histología mucinosa
Supresión de la señalización de mTORC1
- Subgrupos KL (+ mutaciones de STK11/LKB1)**
Inactivación de la mutación en KEAP1
Baja expresión de PD-L1
Alta sensibilidad a los inhibidores de HSP90
- Subgrupo KP (+ mutaciones de TP53)**
TMB alta
Marcadores inflamatorios o de puntos de control inmunitario
SLR mejorada



la sustitución *KRAS* G12D, que surge de una transición de G a A, predomina en el cáncer colorrectal y en el adenocarcinoma pancreático ductal.

En estudios *in vitro*, la mutación G12C provoca una alteración de la hidrólisis de GTP mediada por las GAP, aunque deja la actividad GTPasa intrínseca de RAS casi intacta, a diferencia de otras mutaciones de RAS.⁴

Clínicamente, no parece haber grandes diferencias en el pronóstico basado en las diferentes mutaciones de *KRAS*.⁵ Sin embargo, la presencia de otras mutaciones concomitantes en otros genes puede alterar el cuadro clínico. De hecho, se han propuesto subgrupos de CPNM con mutación de *KRAS* basados en mutaciones concurrentes.⁶ “Estos subtipos pueden reflejar una biología diferente y, por lo tanto, diferentes vulnerabilidades terapéuticas”, dijo el Dr. Mitsudomi.

El subgrupo KC presenta mutaciones de *KRAS* más inactivación de *CDKN2A/B* y baja expresión de *TTF1*, y se caracteriza por una histología mucinosa invasiva, supresión de la señalización de mTORC1

y una alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad.⁶ El subgrupo KL presenta mutaciones de *KRAS* más mutaciones de *STK11/LKB1*, y se caracteriza por inactivación de la mutación en *KEAP1*, baja expresión de la *PD-L1*, alta sensibilidad a los inhibidores de *HSP90* y un riesgo intermedio de recurrencia de la enfermedad. El subgrupo KP presenta mutaciones en *TP53*, además de mutaciones de *KRAS*, y se caracteriza por una alta carga mutacional tumoral, altos niveles de marcadores inflamatorios o de puntos de control inmunitario, y una baja probabilidad de recurrencia de la enfermedad (Fig. 1).

Desarrollo de fármacos dirigidos a la RAS

“Una de las razones por las cuales es difícil atacar el gen *KRAS* es el hecho de que no todos los tumores con mutación de *KRAS* dependen de la expresión de la RAS mutante para sobrevivir”, declaró el Dr. Mitsudomi.

Consulte [Cómo atacar el gen KRAS](#) en la página 51

DE LOS EXPERTOS

COMENTARIOS

La diferencia que hace tener un kit, por el Dr. Matthew Smeltzer

Matthew Smeltzer, Ph. D., es catedrático asociado en la División de Epidemiología, Bioestadística y Salud Ambiental de la Facultad de Salud Pública en la *University of Memphis*. Es miembro del Comité de Comunicaciones de la IASLC. El Dr. Smeltzer se reunió con el Grupo de *WCLC News* para discutir el tema de su presentación, MA09.8: “Cómo mejorar la supervivencia global en casos de cáncer de pulmón no microcítico al reducir las resecciones con factor R incierto usando un kit de recolección de muestras de ganglios linfáticos”.

En este estudio, observamos el impacto de un kit de recolección de muestras de ganglios linfáticos utilizado en cirugía en la consecución de resecciones completas de enfermedad residual (factor R) utilizando las nuevas definiciones de factor R de la IASLC. Anteriormente, hemos publicado resultados que muestran que el kit de recolección de ganglios linfáticos mejora la supervivencia en nuestra cohorte, una cohorte regional con aproximadamente 3600 pacientes resecados quirúrgicamente en Memphis, Tennessee, y sus alrededores. Se incluyó en el estudio más del 95 % de las resecciones quirúrgicas por cáncer de pulmón realizadas en nuestra región en un período de 11 años.

También examinamos los 2100 casos de factor R incierto en esta cohorte. Cuando se utilizó el kit, pero la resección tenía un factor R incierto, hubo un mejor muestreo de varias métricas importantes de los ganglios linfáticos en comparación con las cirugías en las que no se utilizó el kit. Estos incluían cualquier muestreo de ganglios linfáticos, el muestreo de cualquier ganglio linfático mediastínico, el ganglio linfático de la estación 7 o un ganglio linfático de la estación 10.

Además, la supervivencia global era mayor cuando se utilizaba el kit, frecuentemente en casos R0. El kit también se asoció con una mayor supervivencia en los casos de factor R

incierto (que tuvo un cociente de riesgo de 0,79). Dentro de los casos R0, la supervivencia no difirió significativamente en función del uso del kit. Además, la supervivencia global mejoró cuando se utilizó el kit, sobre todo en lo que respecta a la población con factor R incierto (que tuvo un cociente de riesgo de 0,79 al usar el kit en casos de factor R incierto). Los casos R0 no difirieron significativamente en función de la supervivencia ni del uso del kit.

En general, consideramos que la resección completa según los nuevos criterios de IASLC es el mecanismo principal que utiliza el kit de recolección de ganglios linfáticos para mejorar la supervivencia. También creemos que la resección con el kit reduce los casos extremos de factor R incierto en los que se extirparon muy pocas muestras de ganglios linfáticos. Al parecer, el hecho de tener el kit durante la cirugía fomenta un muestreo adecuado de los ganglios linfáticos, ya que los frascos de muestras incluidos y el mapa de los ganglios linfáticos de la IASLC son recordatorios visuales para el cirujano de los ganglios a los que se les recomienda sacarles una muestra. Adicionalmente, descubrimos que, históricamente, no todos los ganglios linfáticos procedentes de la cirugía eran examinados por patología. Es posible que, dado que el kit viaja con los ganglios linfáticos de cirugía a patología, les proporcione a los patólogos una manera adicional para organizar y comprobar el análisis de las muestras. Esto podría ser especialmente cierto en los centros de cáncer comunitarios, que son centros de gran volumen, o para los cirujanos que no están necesariamente especializados en la resección pulmonar.



Estadificación

Cómo atacar el gen KRAS

de la página 50

Las células tumorales que proliferan independientemente de la mutación de KRAS se caracterizan por un fenotipo mesenquimal.⁷ “Esto significa que, aunque dispongamos de inhibidores de KRAS útiles, no podremos curar los cánceres con un fenotipo mesenquimal”, dijo el Dr. Mitsudomi.

Se han realizado varias estrategias para inhibir el cáncer de pulmón con mutación de KRAS, incluyendo el bloqueo de la asociación del gen KRAS con la membrana, la inhibición de las proteínas efectoras descendentes, la inhibición de proteínas seleccionadas para dar lugar a la que resultan en letalidad sintética, y el bloqueo directo del gen KRAS.³ Desafortunadamente, la mayoría de estos esfuerzos no han generado los resultados esperados.

Por ejemplo, las primeras investigaciones se enfocaron en inhibir la unión de la RAS a la membrana plasmática interna, la cual es esencial para activar la señalización de flujo descendente. Se han hecho esfuerzos para interrumpir algún paso del proceso de prenilación necesario para la localización

en la membrana utilizando una variedad de compuestos (por ejemplo, lonafarnib, tipifarnib, salirasib), pero no se ha comprobado que alguno sea exitoso.⁸

Inhibir las proteínas efectoras descendentes de RAS, incluidas RAF o MEK, con agentes como sorafenib, selumetinib y trametinib tampoco ha generado los resultados esperados, esto se debe en gran parte a los numerosos mecanismos de retroalimentación que modulan esta vía.⁹ “Si se inhibe una de estas moléculas, también se inhibirán las retroalimentaciones negativas de ERK, RAF o la propia RAS, lo que provocará la reactivación de la vía”, explicó el Dr. Mitsudomi.

Mediante el cribado de ARNhc se han identificado varios genes que, al ser silenciados, causan letalidad sintética junto con mutaciones de KRAS, siendo CDK4 el principal (Fig 2). Recientemente, se comparó el abemaciclib, un inhibidor de CDK4/6, con el erlotinib en el ensayo en fase III JUNIPER en pacientes con una mutación detectable de KRAS que recibieron terapia basada en platino y no obtuvieron los resultados esperados.¹⁰ Aunque abemaciclib mejoró significativamente la mediana de supervivencia libre de progresión en

comparación con erlotinib (3,62 frente a 19,1 meses; HR: 0,583; IC del 95 % [0,470 a 0,723]; $P < 0,0001$), el uso del inhibidor de CDK4 no mostró ninguna mejora en la mediana de supervivencia global, el criterio de valoración principal (7,43 frente a 7,82 meses; HR: 0,968; IC del 95 % [0,768 a 1,219]; $P = 0,7714$).

En otro trabajo, “un intento de competir directamente con GTP, como en el caso de la inhibición de la tirosina quinasa del receptor, es difícil debido a la altísima afinidad entre la RAS y GTP”, explicó el Dr. Mitsudomi.

Para evitar esta cantidad de retos, se están investigando otras estrategias nuevas, incluyendo la interrupción de las interacciones SOS1-RAS; la inhibición de SHP2, una enzima que modifica la RAS para activar la vía MAPK; el bloqueo de los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (*guanine nucleotide-exchange factors*, GEF) que median en la señalización de la RAS ascendente; y el uso de inmunoterapias para atacar las proteínas del gen KRAS mutadas. Sin embargo, una de las estrategias más prometedoras que se está analizando es la inhibición de KRAS G12C. Los inhibidores de KRAS G12C se unen de forma irreversible al residuo de cisteína mutado dentro de la proteína, y ocupan la

cavidad cercana a la región del interruptor II del gen KRAS unido a GDP, bloqueando esencialmente la proteína mutada en un estado inactivo.

Las charlas posteriores durante la sesión educativa “Cómo atacar el gen KRAS” se centraron en el desarrollo de los inhibidores de KRAS G12C, así como en algunas de las otras terapias nuevas. Puede acceder a estas charlas mediante las

grabaciones por encargo, disponibles a través de la plataforma virtual. El registro seguirá disponible durante los próximos 60 días, en wclc2020.iaslc.org. ■

Referencias:

- Erijman A, Shifman JM. RAS/effector interactions from structural and biophysical perspective. *Mini Rev Med Chem*. 2016; 16(5): 370-375.
- Smith G, Bounds R, Wolf H, Steele RJ, Carey FA, Wolf CR. Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine. *Br J Cancer*. 2010; 102(4): 693-703.
- Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19(8): 533-552.
- Hunter JC, Manandhar A, Carrasco MA, Gurbani D, Gondi S, Westover KD. Biochemical and structural analysis of common cancer-associated KRAS mutations. *Mol Cancer Res*. 2015; 13(9): 1325-1335.
- Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005; 92(1): 131-139.
- Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov*. 2015; 5(8): 860-877.
- Singh A, Greninger P, Rhodes D, et al. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell*. 2009; 15(6): 489-500.
- Vasan N, Boyer JL, Herbst RS. A RAS renaissance: emerging targeted therapies for KRAS-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(15): 3921-3930.
- Kitai H, Ebi H. Key roles of EMT for adaptive resistance to MEK inhibitor in KRAS mutant lung cancer. *Small GTPases*. 2017; 8(3): 172-176.
- Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F, et al. A randomized phase III study of abemaciclib versus erlotinib in patients with stage IV non-small cell lung cancer with a detectable KRAS mutation who failed prior platinum-based therapy: JUNIPER. *Front Oncol*. 2020; 10: 578756.

Fig. 2. Ejemplos de mutaciones del gen RAS con letalidad sintética mediante el cribado con ARNhc

| Gen A | | | Gen B | | | Viabilidad |
|-------|---------|-----|---------|---------|------|------------|
| con | mutante | con | mutante | con | nulo | |
| con | mutante | con | mutante | con | nulo | vivo |
| con | mutante | con | nulo | mutante | nulo | muerto |

| Autor, año | Métodos | Proteínas identificadas | Consecuencia fisiológica |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Luo et al. Cell 2009 | Cribado con ARNhc | PLK1 | Mitosis |
| Barbie et al. Nature 2009 | Cribado con ARNhc | TBK1 | Señalización de NFκB |
| Scholl et al. Cell 2009 | Cribado con ARNhc | STK33 | Inhibición de BAX |
| Sarthy et al., MCT 2007 | Cribado con ARNhc | Survivina | Supervivencia |
| Vicent et al. JCI, 2010 | Cribado con ARNhc | WT1 | Transcripción |
| Puyol et al. Cancer Cell Cell 2010 | Estudio genético de los candidatos | Cdk4 | Ciclo celular |
| Kumar et al., 2012 | Cribado con ARNhc | GATA | Transcripción |

Tetsuya Mitsudomi, MD, Kindai University, Japón

Modificado de Ebi y Mitsudomi, Lung Cancer Therapy Annual 7, 2012

DE LOS DEFENSORES DEL PACIENTE

COMENTARIOS

Amivantamab como tratamiento de CPNM relacionado con exón 20: emoción en la comunidad de pacientes

Redactado por Marcia K. Horn, JD, directora ejecutiva Exon 20 Group en ICAN

Disfrutamos la presentación del Dr. Joshua Sabari, OA04: “Nuevos datos de alteraciones poco comunes en EGFR”, y los resultados bien recibidos del estudio *CHRYSALIS* relacionados con una mediana de supervivencia libre de progresión de 8,3 meses y una mediana de supervivencia global de 22,8 meses para este novedoso anticuerpo biespecífico EGFR-MET, amivantamab (JNJ-61186372). Algunos pacientes con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR lograron una impresionante prolongación de vida, de una buena calidad, en la cohorte de amivantamab posterior al platino.¹ Estos datos, junto con el hecho de haber trabajado con el Dr. Sabari y los miembros del equipo de estudio de amivantamab, hacen que el *Exon 20 Group* esté entusiasmado con la oportunidad de seleccionar a los pacientes adecuados para participar en la fase III del ensayo *PAPILLON* (NCT04538664), el cual evaluará amivantamab más carboplatino-pemetrexed frente al doblete carboplatino-pemetrexed.

Antes de que un paciente comience el tratamiento con amivantamab, el programa *Angel Buddy* del *Exon 20 Group* y nuestras redes sociales privadas (donde solo se admiten pacientes que reciben amivantamab y socios de cuidado) preparan al paciente

con antelación para que entienda cómo se manejan las reacciones relacionadas con la infusión y otros posibles efectos secundarios. Queremos asegurarnos de que los oncólogos torácicos que hayan tenido pacientes con progresión de la enfermedad y los hayan tratado con poziotinib, mobocertinib o CLN-081 sepan que pueden solicitar amivantamab como tratamiento para sus pacientes con mutaciones de EGFR que previamente se hayan sometido a terapia dirigida a través del programa con acceso ampliado de *Janssen Oncology*.

Referencias:

- ClinicalTrials.gov. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMET Antibody, in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776?term=amivantamab&cond=NSCLC&draw=2&rank=2>. Consultado el 25 de enero del 2021.
- ClinicalTrials.gov. Pre-Approval Access with Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599712?term=amivantamab&cond=NSCLC&draw=2&rank=1>. Consultado el 25 de enero del 2021.



Mobocertinib en casos de CPNM

de la página 49

Un cuestionario mostró que mobocertinib alivió la disnea, la tos y el dolor de pecho entre los pacientes de la cohorte EXCLAIM, agregó.

La comentarista Gillianne GY Lai, MBBS, del *National Cancer Centre*, en Singapur, mencionó que los tratamientos emergentes podrán cumplir necesidades insatisfechas de los pacientes con mutaciones de *EGFR* poco comunes. La Dra. Lai indicó que los eventos adversos, como la diarrea de grado 3, limitan la utilidad del fármaco, a diferencia del Dr. Zhou y colegas, quienes consideran que mobocertinib tiene un perfil de seguridad manejable.

Ella mencionó que la fase III en curso del estudio *EXCLAIM*, sobre mobocertinib en comparación con la quimioterapia basada en platino en pacientes sin tratamiento previo con CPNM con mutación en el exón 20, demostrará la utilidad del fármaco. ■

Referencia:

- Hansen, T. Non-small cell lung cancer disease forecast and market analysis to 2035. *Informa Pharma Intelligence*. Publicado el 24 de noviembre del 2020. Consultado el 8 de enero del 2021. Non-small cell lung cancer (NSCLC) disease forecast and market analysis to 2035 | Report Store | Pharma intelligence (informa.com)

Potencial del trastuzumab deruxtecan: nuevas opciones de tratamiento para HER2 y CPNM

Terapia dirigida

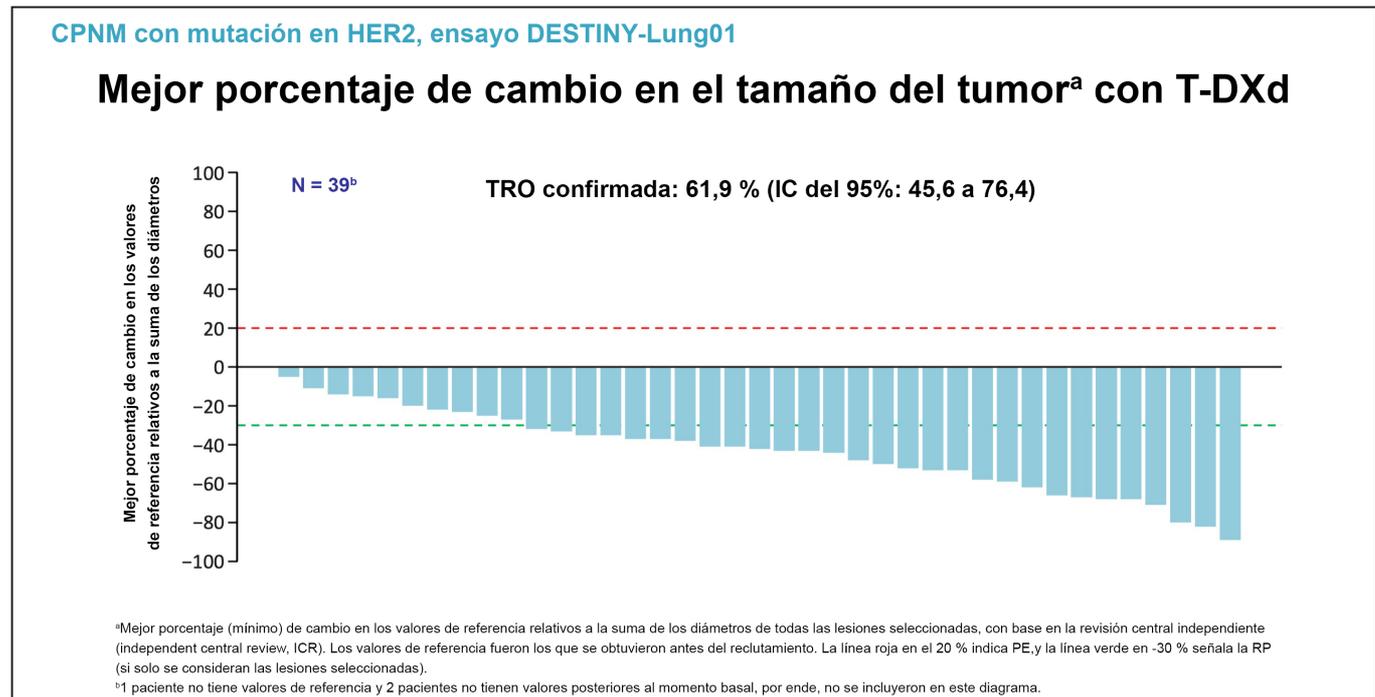
El nuevo fármaco inmunoconjugado trastuzumab deruxtecan (T-DXd) demostró una eficacia clínica significativa y prometedora en pacientes con CPNM con mutación de *HER2*, según los resultados del análisis intermedio del ensayo *DESTINY-Lung01*, presentados en la sesión MA11: “Cómo lograr que más alteraciones genéticas sean susceptibles de responder al tratamiento en casos de CPNM”.

“Estos datos demuestran el potencial del T-DXd como una nueva opción de tratamiento en pacientes con CPNM con mutación de *HER2*, una población de pacientes con una necesidad mayor insatisfecha”, dijo el Dr. Egbert F. Smit, del *Netherlands Cancer Institute*, en Ámsterdam, quien presentó los resultados.

T-DXd está compuesto por un anticuerpo anti-*HER2*, un enlazador escindible formado por tetrapéptidos y un inhibidor de la topoisomerasa I como carga útil. Un ensayo en fase I de T-DXd en pacientes con CPNM con mutación de *HER2* mostró una tasa de respuesta objetiva del 72,7 %.



En el ensayo de fase II *DESTINY-Lung01*, en curso, se reclutaron pacientes con CPNM metastásico no escamoso con sobreexpresión de *HER2* o con mutación de *HER2* que presentaban recidiva o eran refractarios al tratamiento estándar. La cohorte 1 fue la enfermedad con sobreexpresión de *HER2*,



tratada con 5,4 mg/kg de T-DXd cada 3 semanas. La cohorte 2 fue la enfermedad con mutación de *HER2*, tratada con 6,4 mg/kg de T-DXd cada 3 semanas. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global confirmada.

La fecha de corte de datos para el análisis intermedio fue el 25 de noviembre del 2019. El Dr. Smit solo presentó resultados de la cohorte 2. En el análisis intermedio, esta cohorte incluyó 42 pacientes (64,3 % mujeres) con una edad promedio de 63,0 años. Un poco menos de la mitad (45,2 %) de los pacientes

tuvo metástasis del sistema nervioso central. La mayoría (90,5 %) se había sometido previamente a quimioterapia previa basada en platino, y aproximadamente la mitad (54,8 %) se había sometido previamente a tratamiento anti-PD-1/PD-L1. La mediana de líneas de tratamiento antes de la terapia era dos.

La mediana de seguimiento fue de 8 meses. La cohorte a la que se le administraron 6,4 mg/kg de T-DXd demostró una alta tasa de respuesta global y respuestas duraderas, dijo el Dr. Smit. La tasa de respuesta global confirmada fue de 61,9 % (IC de 95 %: 45,6

a 76,4). Hubo una respuesta completa y 25 parciales.

La tasa de control de la enfermedad fue de 90,5 % con una mediana de duración de la respuesta sin estimar. De los 26 pacientes que respondieron al tratamiento, 16 siguieron en tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión se estimó a los 14 meses. La mediana de supervivencia global no se pudo estimar.

Consulte **Trastuzumab deruxtecan** en la página 53

DE LOS DEFENSORES DEL PACIENTE

COMENTARIOS

Comparación de los resultados informados por los pacientes en el estudio *CROWN*

Redactado por el Comité Médico *ALK Positive*

El resumen “*Patient-reported outcomes from the randomized Phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib versus crizotinib in ALK+ NSCLC*” de Mazieres *et al.*, presenta un análisis de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en aquellos pacientes que reciben los inhibidores *ALK* crizotinib en comparación con lorlatinib. En *ALK Positive*, un grupo de apoyo y defensa dirigido a los pacientes, agradecemos a los autores por presentar esta investigación.

La aprobación del crizotinib por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en el 2011 fue un avance pionero para aquellos que tenían cáncer de pulmón con mutación del gen *ALK*. Las personas con cáncer de pulmón avanzado y metastásico, algunas muy sintomáticas al momento del diagnóstico, pudieron iniciar el tratamiento con un fármaco oral y evitar los efectos secundarios y los cambios de estilo de vida asociados a la quimioterapia. En el momento, quizá la gratitud por este fármaco que prolonga la vida eclipsó la mayoría de las preocupaciones relacionadas con la calidad de vida. Con la llegada de múltiples TKI de *ALK*, y la investigación que muestra que la mediana de supervivencia global en casos de CPNM con *ALK* positivo en estadio IV y se acerca a los siete años, nuestro grupo ha desarrollado un interés comprensible en la calidad de vida y el manejo de los síntomas mientras se trata con los diversos inhibidores de *ALK*.

El resumen señala que múltiples medidas de la calidad de vida relacionada con la salud al tomar lorlatinib y crizotinib no son significativamente diferentes. Nos complace saber que

aquellos que reciben lorlatinib no tienen que sacrificar la calidad de vida para lograr una supervivencia libre de progresión prolongada. Nos tranquiliza saber que, al comparar el uso de lorlatinib con crizotinib, la mediana de tiempo es más larga hasta el empeoramiento de la calidad de vida global, lo cual sospechamos que está relacionado con la prolongación de la SLP asociada al uso de lorlatinib. Al compartir nuestras historias de tratamiento en el

ALK Positive Support Group, encontramos que nuestras experiencias concuerdan con los resultados presentados. Los miembros de nuestro grupo informan que los inhibidores de *ALK* son generalmente bien tolerados, y lorlatinib no es una excepción.

El registro y análisis de las herramientas de resultados informados por los pacientes tienen un papel importante en la investigación del CPNM con *ALK* positivo. Podemos

imaginar que los resultados informados por los pacientes podrían ser, incluso, un factor decisivo a la hora de elegir entre dos tratamientos igualmente eficaces. Esperamos que los autores realicen un análisis adicional de estos datos.

ALK Positive, a través de asociaciones de recaudación de fondos con *LUNGevery* y *GO2*, ha entregado subvenciones por un valor total de USD 2 800 000 en los últimos 3 años, con el fin de financiar la investigación preclínica y clínica. En nuestra próxima aventura, *ALK Positive* lanzará una encuesta longitudinal de resultados pragmáticos informados por los pacientes, aprobada por la Junta de Revisión Institucional (*Institutional Review Board*, IRB). La encuesta generará datos de instrumentos validados de calidad de vida que se correlacionarán con varios tratamientos y medicamentos para casos de CPNM con *ALK* positivo.



ALK
POSITIVE

Trastuzumab deruxtecan de la página 52

El perfil de seguridad en la cohorte con mutación de HER2 fue, en general, coherente con lo que se había comunicado anteriormente, dijo el Dr. Smit.

La mediana de duración del tratamiento fue de 7,8 meses. Todos los pacientes tuvieron eventos adversos emergentes del tratamiento; el 64,3 % fueron de grado 3 o más, incluyendo disminución de neutrófilos (26,2 %) y anemia

(16,7 %). Se consideró que más de la mitad de estos eventos adversos emergentes del tratamiento (52,4 %) estaban relacionados con el fármaco. Cinco pacientes presentaron eventos adversos de grado 5, pero se consideró que ninguno estaba relacionado con el tratamiento, agregó el Dr. Smit. Además, cinco pacientes presentaban enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el fármaco, según el criterio de un comité independiente, pero todos eran casos de grado 2.

“Los casos de enfermedad pulmonar

“Los casos de enfermedad pulmonar intersticial relacionados con el fármaco observados en esta población de pacientes fueron de bajo grado, y no hubo muertes. Sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial sigue siendo un riesgo identificado importante en pacientes tratados con T-DXd, y requiere seguimiento y tratamiento cuidadosos”.

– Dr. Egbert F. Smit

intersticial relacionados con el fármaco observados en esta población de pacientes fueron de bajo grado, y no hubo muertes”, afirmó el Dr. Smit. “Sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial sigue

siendo un riesgo identificado importante en pacientes tratados con T-DXd, y requiere seguimiento y tratamiento cuidadosos”.

Más de la mitad (59,5 %) de los pacientes tuvieron eventos adversos emergentes del tratamiento que resultaron en la interrupción de la dosis, y el 38,1 % resultó en disminución de la dosis. En el 23,8 % de los pacientes, el tratamiento se suspendió de forma permanente debido a eventos adversos.

El Dr. Smit señaló que durante el reclutamiento de la cohorte 2 se incluyeron 50 pacientes adicionales para caracterizar mejor el fármaco T-DXd en pacientes con CPNM con mutación de HER2, y apoyar aún más el programa continuo de ensayos clínicos.

El comentarista del estudio, el Dr. Mark M. Awad, del *Dana Farber Cancer Institute* y de la *Harvard Medical School*, dijo que, de forma similar a las mutaciones del exón 20 del EGFR, las mutaciones activadoras del HER2 también pueden producirse dentro del exón 20, con un gran número de alteraciones de inserción.

El Dr. Awad calificó los resultados de este estudio con T-DXd, un fármaco inmunoconjugado que ataca el HER2, como impresionantes. En el ensayo *DESTINY-Lung 01*, los pacientes tuvieron una tasa de respuesta del 62 % aproximadamente y una mediana de supervivencia libre de progresión de 14 meses. En cuanto a los eventos adversos de T-DXd, hubo varios efectos secundarios gastrointestinales, algunas citopenias y alopecia. Sin embargo, dijo que el efecto secundario importante que se debe tener en cuenta fue la enfermedad pulmonar intersticial, que se produjo en cerca del 12 % de esta cohorte. Esto es comparable a lo descrito en los ensayos *DESTINY* sobre cánceres de mama y gástricos HER2 positivos.

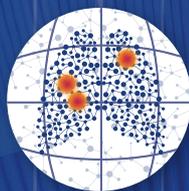
Las prioridades actuales en esta área incluirán una mayor comprensión de los mecanismos de resistencia a los fármacos inmunoconjugados y una comprensión de quién está en riesgo de desarrollar toxicidades. Además, es necesario investigar más sobre las estrategias combinadas para retrasar la resistencia de forma segura y eficaz.

El estudio fue patrocinado por Daiichi Sankyo. ■

Referencias:

1. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, *et al.* Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discovery*. 2020; doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1014.

IASLC



Reunión sobre Terapias Dirigidas de Cáncer de Pulmón 2021

DEL 17 AL 20 DE FEBRERO DEL 2021 | EVENTO VIRTUAL MUNDIAL
DEL 3 AL 4 DE MARZO DEL 2021 | EVENTO PARA EUROPA Y ASIA

¡Inscríbese ya!

CUPOS
LIMITADOS

#TTLC21

Para obtener más información, visite ttlc2021.iaslc.org

La comprensión profunda de los subgrupos con mutación de *EGFR* permitirá personalizar el tratamiento del CPNM

Redactado por Beth Fand Incollingo

El nuevo conocimiento sobre los tipos de mutaciones de *EGFR* que pueden aparecer en el CPNM podrían ayudar a orientar las decisiones sobre los fármacos dirigidos más adecuados para cada paciente.

Un estudio realizado por Jacquylne Robichaux, Ph. D., del MD Anderson Cancer Center, y colegas, utilizó datos de pacientes, líneas celulares y modelos informáticos para analizar las mutaciones de *EGFR*, y descubrió que las mutaciones se pueden dividir en cuatro subgrupos funcionales, cada uno de ellos resistente o sensible a fármacos específicos aprobados o experimentales. Los resultados presentados en MA13: “Biología tumoral: enfoque en mutación de *EGFR*, reparación del ADN y microentorno tumoral” indican no solo la importancia de la secuenciación genética de los tumores en pacientes con CPNM tanto al momento del diagnóstico como después de que se haya desarrollado una resistencia a los fármacos, sino también la necesidad de que los oncólogos comprendan la sensibilidad al tratamiento asociada a cada tipo de mutación.

“Estos resultados señalan que al clasificar las mutaciones de *EGFR* con base en su estructura y función, en lugar de basarse simplemente en su exón, podemos identificar mejor los inhibidores de *EGFR* más adecuados para los pacientes con mutaciones atípicas de *EGFR*”, dijo la autora principal del estudio, la Dra. Robichaux.

La Dra. Robichaux y colegas se embarcaron en el estudio porque, a pesar de los avances como el nuevo

inhibidor de la tirosina quinasa (TKI), osimertinib, el cual ha mejorado en gran medida los resultados de los pacientes que tienen CPNM metastásico con mutaciones clásicas y T790M de *EGFR*, los pacientes con mutaciones atípicas de *EGFR* no experimentan de manera uniforme buenas respuestas a los inhibidores de *EGFR*, lo que indica la necesidad de mayor investigación.

Diseño y hallazgos del estudio

Los investigadores realizaron un análisis retrospectivo de los datos de la base de datos GEMINI del MD Anderson y del Moffitt Cancer Center, evaluando los resultados clínicos de los pacientes con mutaciones atípicas de *EGFR* que habían sido tratados con diferentes TKI de *EGFR*. El equipo descubrió que 246 pacientes con mutaciones clásicas de *EGFR* tenían una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 15 meses, en comparación con 8 meses en 113 pacientes que presentan mutaciones atípicas de *EGFR* (HR: 2,0; $p < 0,0001$).

“Estos resultados señalan que al clasificar las mutaciones de *EGFR* con base en su estructura y función, en lugar de basarse simplemente en su exón, podemos identificar mejor los inhibidores de *EGFR* más adecuados para los pacientes con mutaciones atípicas de *EGFR*”.

– Dra. Jacquylne Robichaux

Para identificar los subgrupos, los investigadores utilizaron información de numerosas bases de datos para estudiar a 11 619 pacientes que tenían CPNM con mutaciones de *EGFR*. Utilizando el mapeo mutacional *in silico*, determinaron la ubicación de las mutaciones atípicas dentro de la proteína y pronosticaron su impacto en la estructura de la cavidad de unión al fármaco. Además, el equipo generó un panel de > 70 líneas celulares Ba/F3 que expresaban mutaciones atípicas, las cuales se daban en más del 1 % de los

pacientes, y las analizó frente a un panel de TKI de *EGFR*.

De los pacientes analizados, el 67 % tenía mutaciones clásicas, el 31 % aberraciones atípicas y el 2 % una combinación de mutaciones, informó la Dra. Robichaux. Su equipo determinó que las mutaciones atípicas de *EGFR* son más diversas que las clásicas y se producen principalmente en los exones 18 y 20, y que las mutaciones de *EGFR* se pueden clasificar en cuatro grupos distintos que responden de manera diferente a las distintas generaciones de inhibidores de *EGFR*.

Los cuatro grupos son:

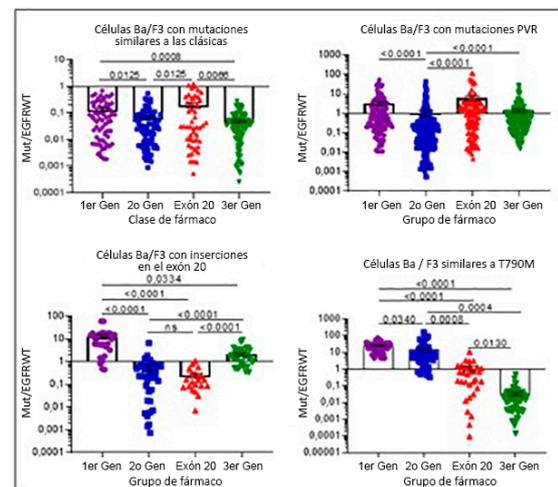
- Similares a las clásicas: las mutaciones de *EGFR* en este subgrupo más común están alejadas de la cavidad de unión al fármaco de ATP y son sensibles a los inhibidores de primera, segunda y tercera generación.
- Similares a T790M: estas mutaciones en el núcleo hidrofóbico son sensibles a los inhibidores de *EGFR* de tercera generación, pero resistentes a los inhibidores de primera y segunda

generación, independientemente de las mutaciones concurrentes. Un subconjunto de este grupo incluye mutaciones terciarias resistentes a los inhibidores de *EGFR*, pero sensibles a los inhibidores de PKC y ALK.

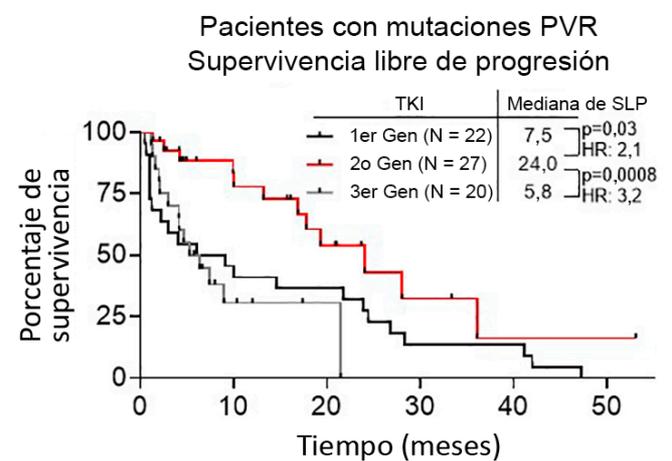
- Inserciones en el exón 20: estas mutaciones, que se producen en la parte posterior de la hélice alfa C y provocan una disminución significativa del volumen de la cavidad de unión al fármaco, son muy resistentes a la mayoría de los inhibidores clásicos de *EGFR*, pero sensibles a los nuevos inhibidores específicos del exón 20.
- Mutaciones reductoras del volumen de la cavidad (PVR) de unión de ATP: estas alteraciones aparecen en el interior de la cavidad de unión al fármaco de ATP o en el extremo C-terminal de la hélice alfa C y reducen el volumen global de la cavidad. Son resistentes a los inhibidores de tercera generación, pero sensibles a los inhibidores de segunda generación basados en la quinazolina, como el afatinib y el poziotinib.

El equipo demostró las implicaciones clínicas de estos subgrupos y, según el análisis retrospectivo, los pacientes con mutaciones PVR tuvieron una mediana de SLP significativamente más larga al ser tratados con un inhibidor de segunda generación (24 meses) en comparación con un inhibidor de primera generación (9,1 meses; HR = 2,12; $p = 0,016$) o de tercera generación (6,0 meses; HR = 3,50; $p < 0,0001$). Entre esos pacientes, había tres que desarrollaron mutaciones PVR después de recibir el tratamiento de primera línea con osimertinib, y todos ellos experimentaron un beneficio clínico después de tomar inhibidores de *EGFR* de segunda generación.

La clasificación basada en la estructura/actividad de las mutaciones de *EGFR* atípicas pronostica mejor la respuesta al fármaco en comparación con la clasificación basada en el exón



Structural classification of atypical *EGFR* mutations identifies four major subgroups with distinct patterns of drug sensitivity - Robichaux et al, UT MD Anderson Cancer Center



“En conjunto, estos subgrupos pueden orientar mejor los enfoques futuros del tratamiento y los diseños de los ensayos clínicos en pacientes que tienen CPNM con mutación de *EGFR*”, mencionó la Dra. Robichaux. “Además, estos hallazgos señalan que se puede utilizar un enfoque basado en la estructura para pronosticar la sensibilidad de la terapia dirigida en oncogenes con varias mutaciones conductoras”.

El comentarista, el Dr. Jin-Yuan Shih, del National Taiwan University Hospital, calificó el sistema de clasificación como “un método novedoso”. Señaló que existen “variaciones de genes en su forma natural que tienen un impacto en la sensibilidad a los fármacos entre cada subgrupo” y que aún no se conoce cómo adaptar específicamente los fármacos a las mutaciones atípicas de *EGFR*. El Dr. Shih indicó que se deberían recopilar más datos sobre los resultados del tratamiento clínico y la resistencia adquirida en estos pacientes, y que se debería crear una base de datos global de mutaciones atípicas de *EGFR*. ■