



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2018-19)

Trabajo Fin de Grado

**Tratamientos disponibles para el cáncer de
pulmón con mutaciones en EGFR**

-Revisión bibliográfica-

Alumna: Naiara González Cadavid

Tutora: Patricia Nieto Cantero

Mayo, 2019

GLOSARIO DE SIGLAS

CPCP→ Cáncer pulmonar de células pequeñas

CPCNP→ Cáncer pulmonar de células no pequeñas

TKI→ Inhibidores de la Tirosina Quinasa

EMA→ European Medicines Agency

FDA→ Food and Drug Administration

TRO→ Tasa de respuesta objetiva

TR→ Tasa de respuesta

SLP→ Supervivencia libre de progresión

SG→ Supervivencia global

TCE→ Tasa de control de la enfermedad

RR→ Riesgo relativo

DR→ Duración de la respuesta

ÍNDICE

Resumen/abstract	3
Introducción	5
Cáncer	5
Epidemiología del cáncer	5
Cáncer de pulmón	7
Síntomas	8
Tipos de cáncer de pulmón	9
Factores de riesgo	10
Mutaciones genéticas	11
Justificación	14
Objetivos	14
Material y métodos	15
Resultados	17
Discusión	27
Conclusiones	32
Bibliografía	33

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial y, debido a eso, se está investigando constantemente acerca de su tratamiento. Uno de los genes que más frecuentemente está mutado en cáncer es EGFR, para lo cual se han diseñado fármacos basados en distintas estrategias.

El objetivo de este trabajo es recopilar los tratamientos diseñados con este fin a lo largo de los años, determinando su eficacia. Para su realización se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica entre enero y mayo de 2019 en diferentes bases de datos. Se han incluido artículos desde 2002 hasta la actualidad, que tratasen sobre el tema a estudiar. Finalmente, tras la lectura crítica de los artículos, se han incluido un total de 18 publicaciones para esta revisión.

Existen dos tipos de tratamiento utilizados para este tipo de mutación: inhibidores de la actividad tirosina quinasa de EGFR y anticuerpos monoclonales, que se unen a este receptor para bloquear su unión con los ligandos. En los estudios se han analizado diferentes variables como son la respuesta global o la supervivencia libre de progresión.

Tras su análisis, se ha observado que los fármacos más eficaces para el tratamiento de este tipo de mutaciones son osimertinib y nivolumab. Sin embargo, es necesario continuar investigando para encontrar inhibidores más eficaces que beneficien a estos pacientes.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, EGFR, mutación, tratamiento

ABSTRACT

Lung cancer is one of the first causes of death worldwide and, because of that, researchers are constantly investigating about efficient treatments. One of the most frequent mutations found in this type of cancer are located in EGFR gene, and inhibitors against this protein based on different strategies have been designed.

The objective of this review is to compile the treatments designed for this purpose over the years, determining their efficacy. To this end, bibliographic search in different data bases was performed between January and May 2019. There are included articles from 2002 to the present, that talk about the topic to study. Finally, after the critical reading of the articles, a total of 18 publications were selected for this review.

There are two types of drugs targeting these mutations: tyrosine kinase inhibitors, which act by inhibiting the tyrosin kinase function of EGFR and monoclonal antibodies, which bind to EGFR to block their binding with ligands. The studies have analysed different variables such as overall survival and progression free survival.

After its analysis, it has been observed that the most effective drugs for the treatment of this type of mutations are osimertinib and nivolumab. However, it's necessary to continue researching in order to find more efficient treatments that benefit these patients.

Key words: lung cancer, treatment, mutation, EGFR

INTRODUCCIÓN

1. Cáncer

La palabra cáncer hace referencia a numerosas enfermedades que tienen unas características definitorias en común: se desarrollan células anormales cuya división, crecimiento y diseminación se da de una forma descontrolada en cualquier parte del cuerpo.

Normalmente, las células tienen programado su tiempo de vida. Las células cancerosas, en cambio, pierden esa capacidad de autodestrucción y se dividen de forma ilimitada. Estas multiplicaciones pueden llegar a formar masas, conocidas como neoplasias o tumores, que son capaces de sustituir a los tejidos normales¹.

Los tumores pueden ser benignos, los cuales no se expanden a tejidos circundantes; o malignos, también denominados tumores cancerosos, capaces de invadir tejidos cercanos. A medida que estos tumores crecen, alguna célula cancerosa puede migrar del tumor original y, a través del sistema linfático o sanguíneo, conseguir formar nuevas masas en partes lejanas a éste.

Las células cancerosas se distinguen de las células normales por varias características que les permiten crecer de una forma incontrolada: pierden la capacidad de diferenciación; omiten las señales que el organismo las envía para que dejen de dividirse o comiencen el proceso de apoptosis o muerte programada; inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos por los cuales se van a nutrir para seguir creciendo y replicándose; y por último, también pueden controlar el sistema inmunitario impidiendo que elimine las células tumorales del organismo².

2. Epidemiología del cáncer

La incidencia del cáncer sigue en aumento a nivel mundial, llegando a alcanzar una cifra de 18 millones de casos nuevos en 2018. En ese mismo año fue responsable de un total de 9,5 millones de muertes, aumentando las cifras de 2015 de 8,8 millones de muertes. Las estimaciones señalan que estas cifras seguirán en

aumento, alcanzando los 24 millones aproximadamente de casos nuevos en el año 2035^{3,4}.

En esta misma línea, en España también es una de las principales causas de morbilidad, con 270.363 casos nuevos diagnosticados en 2018 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035^{4,5}.

Separando las cifras por sexo, los tumores más diagnosticados en España en 2017 en varones fueron el cáncer de próstata, seguido del de pulmón, colorrecto, vejiga y estómago. En 2018, seguía encabezando la lista el cáncer de próstata, pero el segundo puesto lo ocupó el cáncer colorrectal, seguido del de pulmón, vejiga y riñón. Por otro lado, en mujeres, en 2017, encabezaba la lista de cánceres más frecuentes el de mama, seguido de colon, útero, pulmón y ovario. En 2018, siguen siendo los más frecuentes el cáncer de mama y el de colon, pero el de pulmón se sitúa en tercer lugar, seguido del de útero, y se añade a este ranking el cáncer de páncreas ocupando el quinto lugar^{4,5}.

En cuanto a la mortalidad, los tumores son, tanto a nivel global como nacional, la segunda causa de muerte por detrás de las enfermedades cardiovasculares. A nivel nacional, en 2016 fueron la primera causa de muerte en varones, siendo responsables de 68.619 muertes. En mujeres, en cambio, fueron la segunda causa de muerte más frecuente con 44.320 fallecimientos. Tanto en hombres como en mujeres hubo un aumento de muertes por cáncer de 2016 a 2018⁴.

Según los datos obtenidos por REDECAN, el total de nuevos casos de cáncer estimados para el 2019 es de 277.234, siendo 161.170 en mujeres y 161.064 en hombres⁶.

Respecto a la incidencia del cáncer de pulmón, en 2017, como en años anteriores, el cáncer de pulmón ha seguido siendo el responsable del mayor número de muertes a nivel europeo, causando 183.400 fallecimientos, 24% de las muertes en varones. Esto muestra un descenso de muertes por este tipo de cáncer en varones desde 2012. En mujeres, en cambio, causó 92.00 muertes, siendo un 15% de muertes en mujeres, habiendo un aumento de 5,1% desde 2012. En España también ha sido el

cáncer de pulmón el que más muertes ha causado en 2018, alcanzando una cifra de 22.896 muertes teniendo en cuenta ambos sexos^{4,5}.

La estimación en 2019 del cáncer de pulmón, según los datos obtenidos por REDECAN, señala que es el tercer cáncer más frecuente tanto en hombres como en mujeres, con 22.083 casos en hombres y 740 casos en mujeres. En estas últimas, las cifras obtenidas en 2015 estimaban que el cáncer de pulmón ocupaba el cuarto puesto de nuevos casos detrás del de cuello uterino, pero no ha sido así debido al aumento de prevalencia de tabaquismo en los últimos años por parte de este sexo⁶.

3.Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es, como su propio nombre indica, el tipo de cáncer que se da en las células pulmonares. A nivel anatómico, los pulmones son dos órganos que se sitúan en el tórax, siendo los encargados de la respiración. Los separa el mediastino, un espacio que contiene el corazón, la tráquea, el esófago y algunos vasos sanguíneos. El aire que llega a los pulmones lo hace a través de la tráquea, la cual se separa en dos bronquios principales, uno para cada pulmón. Los bronquios, a su vez, se dividen en conductos cada vez más finos hasta llegar a unas bolsas llamadas alveolos, que se encargan del intercambio de gases con la sangre.

Los pulmones están divididos en lóbulos que se separan por cisuras. El pulmón derecho tiene tres lóbulos (superior, medio e inferior) mientras que el izquierdo tiene 2 (superior e inferior). Están recubiertos en su totalidad por una capa llamada pleura, que facilita la contracción y extensión de estos órganos durante la respiración⁷.

El cáncer de pulmón puede extenderse de 3 maneras:

- Crecimiento local: se produce una invasión en profundidad de las células cancerosas a través de la pared pulmonar. Así, el tumor puede afectar a estructuras de alrededor, que variarán dependiendo de la localización del tumor en el pulmón. Teniendo en cuenta esto, pueden llegar a afectar al corazón, esófago, vértebras y grandes vasos.

- **Diseminación linfática:** el cáncer se expande a través de la linfa. Si el tumor está localizado en el tercio medio o inferior de los pulmones, los ganglios afectados, normalmente, son los del mediastino. En cambio, si la localización del tumor es el tercio superior, los ganglios afectados mayoritariamente son los supraclaviculares.
- **Diseminación hematógena:** más conocida como metástasis, es la diseminación a través de los vasos sanguíneos a cualquier otra localización del cuerpo. Las metástasis más frecuentes del cáncer de pulmón son al hígado, glándulas suprarrenales, cerebro y huesos.

3.1. Síntomas

En las etapas iniciales este tipo de cáncer suele ser asintomático. Los signos y síntomas aparecen a medida que el tumor va creciendo, y varían dependiendo de la localización y extensión de este. Debido a esto, cuando aparecen los síntomas y la persona lo consulta en el médico, el cáncer suele estar en etapas avanzadas.

Cuando la enfermedad progresa, el síntoma más frecuente es la aparición o agravación de la tos, que se produce por una irritación bronquial y en la mayoría de los casos va acompañada de expectoración. Esta puede ser sanguinolienta, signo por el que muchos pacientes deciden acudir al médico.

Otro síntoma de esta afección es la disnea. El paciente siente que le cuesta respirar. Al principio, esta falta de aire aparece tras realizar un gran esfuerzo. Más tarde, aparece más frecuentemente, con pequeños esfuerzos y volviéndose más intensa. El dolor torácico constante también puede ser signo de cáncer, cuando el tumor afecta a la pared torácica o a la pleura. Este dolor se agrava con la respiración profunda o la tos.

En ocasiones aparece una infección respiratoria de forma repetitiva como una bronquitis o una neumonía, que no cesa tras cumplimentar el tratamiento. Otras veces aparecen ronqueras y sibilancias.

Otros síntomas pueden aparecer debidos a la metastatización a otros órganos.

Es importante recalcar que los síntomas mencionados no son signos definitivos del cáncer de pulmón ya que pueden aparecer en otras afecciones menos graves^{8,9}.

3.2 Tipos de cáncer de pulmón

Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón: de células pequeñas o microcítico (CPCP) y de células no pequeñas o no microcítico (CPCNP), siendo estos últimos los más frecuentes.

El CPCP constituye aproximadamente el 15% de los casos. Es la forma de cáncer pulmonar más agresiva ya que las células, aunque sean pequeñas, crecen rápidamente y forman grandes tumores que se diseminan de forma temprana a otras partes del cuerpo. Generalmente comienza en los bronquios, en el centro del tórax. Casi todos los casos de este tipo de cáncer se dan en personas consumidoras de tabaco, es muy poco común en personas que nunca han fumado^{10,11}.

En cuanto al CPCNP, hay tres subtipos que se diferencian en función del tipo de célula y tejido del pulmón en el que se originan:

- Adenocarcinoma: es el tipo de cáncer de pulmón más común, constituyendo alrededor de un 40% de éstos; y afecta tanto a personas fumadoras y exfumadoras como a aquellas que nunca han fumado. Se producen en células productoras de moco que aún no han madurado. Es más frecuente que aparezca en mujeres y jóvenes. Estos tumores se encuentran normalmente en los bordes externos de los lóbulos. Suelen crecer más lentamente que otros tipos de cáncer de pulmón, por lo que es más fácil encontrarlos antes de que se propaguen.
- Carcinoma de células escamosas (epidermoide): es el segundo tipo más común, siendo aproximadamente un 25-30% de todos los cánceres de pulmón. Se originan en células escamosas inmaduras, es decir, en las células

planas que revisten el interior de las vías respiratorias en los pulmones. A menudo se encuentran en los bronquios de fumadores.

- Carcinoma (indiferenciado) de células grandes: el 10-15% de los cánceres de pulmón pertenecen a este grupo. Se puede dar en cualquier parte del pulmón, y normalmente crece y se disemina muy rápidamente, lo que dificulta el tratamiento.

Hay un subtipo llamado carcinoma neuroendocrino de células grandes que, como su propio nombre indica, se da en las células neuroendocrinas del pulmón. Este tipo de carcinoma crece muy rápidamente, de forma similar al cáncer de pulmón microcítico^{11,12}.

3.3 Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante en el cáncer de pulmón es el tabaco. Nueve de cada diez cánceres de este tipo se dan en personas fumadoras o que han fumado en alguna etapa de su vida. El humo del tabaco contiene químicos y muchos de ellos son carcinógenos, pudiendo causar mutaciones en las células pulmonares.

El riesgo de padecer cáncer de pulmón es mayor cuanto más tiempo consuma una persona tabaco, variando también según la edad en la que inició este hábito y los cigarros que fume al día.

En los últimos años se están viendo casos de cáncer en “fumadores pasivos”. Estos respiran el humo de segunda mano o humo de tabaco en el ambiente, que es una mezcla de dos humos, el que exhala el fumador y el que sale del extremo del cigarrillo. Este último contiene concentraciones más elevadas de los agentes carcinógenos y partículas más pequeñas, lo que facilita su introducción por el sistema respiratorio^{13,14}.

3.4 Mutaciones genéticas

Se han descubierto que ciertas mutaciones genéticas están relacionadas con los diferentes tipos de cáncer de pulmón. Las mutaciones genéticas más frecuentes son las siguientes:

- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*, por sus siglas en inglés) es una proteína situada en la membrana de algunas células cuyo ligando es el factor de crecimiento epidérmico. Su unión con el ligando produce un cambio en el receptor que permite su dimerización y autofosforilación. En algunos tipos de células cancerosas esta proteína se encuentra en altas concentraciones, por lo que, al unirse a su ligando, estas se multiplican de forma excesiva. La mutación de *EGFR* se encuentra comúnmente en los adenocarcinomas pulmonares de personas que nunca han fumado. La frecuencia de esta mutación es distinta en los diferentes grupos raciales, siendo más frecuente en la población asiática. En muchas ocasiones, las células afectadas desarrollan otra mutación en el exón 20 del gen *EGFR*, conocida como T790M, que hace a los tumores insensibles a algunos tratamientos dirigidos contra *EGFR*.

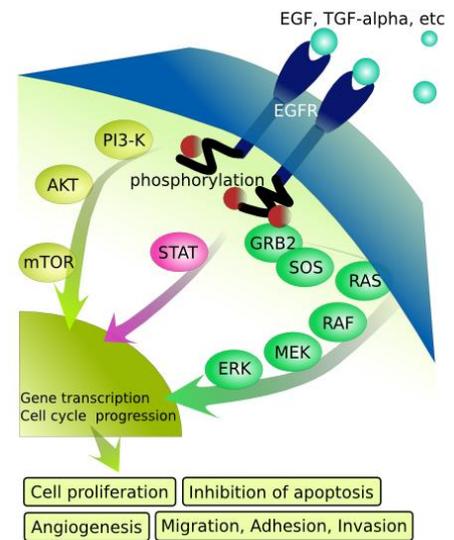


Figura 1. Mecanismo de acción de EGFR 1. Fuente: <https://onkologieprakticky.blogspot.com/2013/10/nsclc-cilena-lecba.html>

- Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (*K-RAS*): es un gen que produce la proteína *K-RAS*, la cual participa en las vías de señalización celular encargadas de controlar el crecimiento, maduración y muerte celular. Cuando el gen muta estimula el crecimiento de las células y su diseminación. Las mutaciones son poco comunes en el carcinoma epidermoide, pero pueden encontrarse en aproximadamente el 15-25% de los adenocarcinomas. A diferencia de *EGFR*, esta mutación es más frecuente en la raza caucásica que en la asiática. Al igual que *EGFR*, su estado mutacional puede variar entre el tumor primario y las metástasis secundarias¹⁵.

- Quinasa de linfoma anaplásico (*ALK*, por sus siglas en inglés): es un gen que elabora la proteína llamada cinasa de linfoma anaplásico. En muchos casos de cáncer de pulmón, principalmente en los adenocarcinomas, esta proteína se encuentra fusionada con la proteína EML4, formando lo que se conoce como EML4-ALK. Normalmente se identifican en personas no fumadoras o poco fumadoras y jóvenes. Esta fusión es más frecuente en asiáticos que en la raza caucásica. En la mayoría de los casos, su presencia no está ligada con la de los oncogenes EGFR o KRAS¹⁶.
- Protooncogen c-MET (*MET*): este gen codifica un receptor de tirosina quinasa (RTK), que se une a su ligando natural HGF. En el contexto del cáncer, la vía MET-HGF está implicada en el crecimiento tumoral, supervivencia, morfogénesis ramificante, movilidad y migración, dispersión celular, invasión, angiogénesis tumoral y metástasis. Además, se ha descubierto una acción cruzada entre las vías de señalización de MET y de EGFR. Los estudios realizados han revelado la presencia de varias mutaciones de MET tanto en CPCP como en CPCNP. El CPCNP frecuentemente sobre expresa el MET, a menudo en su forma activada, y esto se correlaciona inversamente con la supervivencia de estos pacientes. Por otro lado, la mutación de MET es más probable que aparezca en varones fumadores y en el carcinoma de células escamosas.
- Liver Kinase B1 (LKB1): es un gen supresor de tumores. Se ha descubierto que frecuentemente presenta mutaciones inactivantes en CPCNP. Hay una gran variación de estas mutaciones entre los diferentes grupos raciales, siendo más común en la raza caucásica que en la asiática. Se han encontrado mutaciones activadoras de KRAS que coexisten con las mutaciones de LKB1 en CPCNP. La mutación de este gen supresor de tumores es más frecuente que aparezca en adenocarcinomas que en carcinomas epidermoides, aunque es muy común en los dos tipos¹⁵.

- Tumor Protein 53 (P53): es el gen supresor de tumores que más frecuentemente muta en el cáncer. La alteración de p53 juega un papel importante en la transformación maligna, la invasión y la metástasis yes muy común en el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el CPCP¹⁷.

JUSTIFICACIÓN

Como demuestran los datos citados anteriormente, el cáncer es una enfermedad que afecta a un número cada vez mayor de pacientes, en España y en el mundo. Es la segunda causa de muerte a nivel mundial, por lo que es un problema de salud pública global.

El cáncer de pulmón, a pesar de ser uno de los más estudiados, sigue siendo el tipo que más muertes produce. El hábito tabáquico, como ya se ha mencionado en la introducción, es el factor de riesgo más importante. Además de la inversión en educación para la salud y los programas de prevención, es necesario eliminar o disminuir el consumo de tabaco en la sociedad, lo cual se refleja en el número de casos nuevos de este tipo de tumores que aumenta cada año, sobre todo en mujeres.

Dada su complejidad los tratamientos utilizados en el cáncer de pulmón son ineficaces, en la mayoría de ocasiones. Por este motivo, y con el objetivo de aumentar la tasa de supervivencia de este tipo de cáncer, las estrategias terapéuticas utilizadas en la actualidad tratan de adecuarse al tipo de alteraciones moleculares presentes en cada tipo de tumor. Es lo que se denomina como medicina de precisión.

Por todo esto, es importante analizar los resultados obtenidos en diferentes estudios y recoger cuál es el tratamiento utilizado para cada tipo de cáncer teniendo en cuenta las mutaciones genéticas que tiene.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es recopilar los tratamientos realizados y disponibles en la actualidad para los casos de cáncer de pulmón con presencia de mutaciones en el gen EGFR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los artículos analizados en este trabajo se han escogido a través de una búsqueda bibliográfica, examinando las publicaciones de artículos sobre el tema a tratar.

Se han revisado publicaciones de los últimos cinco años en diferentes bases de datos, utilizando también el Repositorio de la biblioteca de la Universidad de Valladolid, así como las referencias bibliográficas de los artículos encontrados. A la hora de elegir los artículos, la lectura del resumen y el nombre del título han sido claves para descartar los que no eran de interés.

Entre los meses de enero y abril de 2019, se han buscado artículos sobre el tratamiento del cáncer de pulmón teniendo en cuenta el panel de mutaciones genéticas, en concreto la mutación EGFR, utilizando como criterios de inclusión artículos publicados entre los años 2015 y 2019, en inglés o castellano.

Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda han sido: cáncer, pulmón y tratamiento. Para realizar una búsqueda más precisa, se han establecido una serie de tesauros, en términos de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medicas Subject Heandindg) acompañados del operador boleano “AND”.

Para localizar los documentos bibliográficos se han utilizado varias fuentes de información, quedando reflejada la estrategia de búsqueda en la siguiente tabla.

Base de datos	Palabras clave	Resultados obtenidos	Artículos escogidos
Cochrane	Lung cancer,treatment	5.773	5
Cuiden	Tratamiento, cáncer, pulmón	29	0
Lilacs	Tratamiento, cáncer, pulmón	15.949	2
Scielo	Lung, cancer,treatment	48	3
Pubmed	Lung neoplasm, therapy	46.544	32
Google scholar	Lung, cancer, treatment	316.000	19
	Lung, cancer, treatment, EGFR	65.000	23

Tabla 1. Estrategia de búsqueda. Fuente: elaboración propia.

Se encontraron un total de 74 artículos. Tras la lectura de cada artículo y eliminando los artículos duplicados, los que no eran de interés para el trabajo, así como los que carecían de citas suficientes como para considerarse de gran relevancia en el campo, se descartaron 48. Por último, se realizó una lectura crítica utilizando las plantillas de la red CASPe, escogiendo, finalmente, 18 artículos para trabajar con ellos.

De los 18 artículos seleccionados, 7 son revisiones bibliográficas y 11 ensayos clínicos. A través de las revisiones escogidas, se han utilizado varios artículos para realizar el apartado de resultados. El motivo de esta elección ha sido que, al hablar del tratamiento utilizado en mutaciones EGFR, se han mencionado todas las terapias diseñadas con ese fin y, algunos de los ensayos, eran de una fecha anterior a 2015, por lo que no entraban en el criterio de búsqueda inicial. Algunas de las revisiones bibliográficas se han utilizado únicamente con el fin de recopilar varios artículos e información que sirviese como guía.

RESULTADOS

El tratamiento inicial de los tumores de pulmón era la quimioterapia, que no mostraba buena respuesta a largo plazo, siendo la tasa de supervivencia a 5 años menor del 15%.

En los últimos años la investigación se ha centrado en la mejora del tratamiento adecuado del cáncer de pulmón. Estos estudios, gracias al rápido desarrollo de la ciencia, han logrado diseñar terapias dirigidas basadas en las alteraciones moleculares del tumor de cada paciente. Estos nuevos fármacos han sido desarrollados y sometidos a distintos ensayos clínicos, con el objetivo de mejorar la supervivencia y calidad de vida de las personas que sufren esta patología.

1. Inhibidores de la tirosina quinasa

1.1. Gefitinib

Fue en 2003 cuando se aprobó gefitinib, la primera terapia dirigida para el tratamiento del CPCNP en pacientes con tumores cuya enfermedad había progresado tras recibir la quimioterapia. Este fármaco es un análogo de ATP y actúa inhibiendo la función tirosin quinasa de EGFR al competir con esta molécula por el sitio de unión y, por tanto, inhibiendo la cascada de señales que dependen de su autofosforilación¹⁸. Los primeros ensayos demostraron buena tolerancia, tasa de respuesta y mejoras sintomáticas¹⁹⁻²³, lo que llevó a la aprobación temprana de este tratamiento por parte de la FDA en 2003²⁴. Las siguientes pruebas realizadas en pacientes asiáticos^{25,26} mostraron una tasa de respuesta mayor a gefitinib que a la quimioterapia tradicional (28,1% vs 7,6% y 71,2% vs 47,3%), viendo una gran asociación entre la mutación EGFR y una buena respuesta al nuevo tratamiento. En diversos estudios consiguientes, se vio que la TRO era del 55% con gefitinib en pacientes con mutación de EGRF²⁷ y la SLP era mayor (10,8 vs 5,4 y 9,2 vs 6,3 meses, respectivamente)^{28,29}. Por los buenos resultados demostrados, en 2009 la EMA aprobó este fármaco como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP con mutación EGFR.

1.2. Erlotinib

El segundo fármaco en ser desarrollado fue erlotinib, basado en el mismo mecanismo de acción que el primero. Tras la realización de varios estudios se descubrió la estrecha relación que había entre la eficacia de erlotinib y la mutación EGFR, por lo que se comenzaron a seleccionar pacientes con esa mutación para realizar los ensayos clínicos. En el estudio EURTAC fase 3³⁰ se observó una SLP mayor en pacientes con mutaciones en EGFR tratados con erlotinib (9.7 meses) que en los tratados con la quimioterapia estándar (5.2 meses). Fue en 2005 cuando la EMA lo aprobó como tratamiento de CPCNP para aquellos pacientes cuya enfermedad había progresado tras la quimioterapia; siendo aprobado por la FDA en 2013 como tratamiento de primera línea para esta patología.

Aunque tanto gefitinib como erlotinib demostraron su eficacia, rápidamente se observó que los tumores desarrollaban resistencia pocos meses después de iniciar el tratamiento. Varias mutaciones fueron detectadas en los pacientes que habían desarrollado resistencia a estos inhibidores, entre ellas la más frecuente fue la T790M, detectada en aproximadamente el 50% de los casos³¹⁻³³. Por tanto, nuevos fármacos fueron desarrollados con el fin de hacer frente a estas resistencias adquiridas.

1.3. Afatinib

Con este objetivo, se diseñaron los fármacos de segunda generación. Afatinib fue el primer inhibidor análogo de ATP que se une de forma irreversible desarrollado para el tratamiento de CPCNP. Este inhibidor es selectivo de receptores de la familia ErbB, esto es, se une a los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de esta familia inhibiendo la señalización, entre otros, de EGFR, consiguiendo frenar la proliferación celular³⁴. En un principio, se evaluó para el tratamiento del adenocarcinoma que había progresado tras la administración inicial de quimioterapia bien con gefitinib o erlotinib, en el estudio LUX-Lung 1 fase 2b/3³⁵, dando como resultado una mediana de SLP de 3.3 meses, pero sin evidencia de mejoría de la SG. En el ensayo LUX-Lung 2 fase 2³⁶ se seleccionó a pacientes con adenocarcinoma positivos para mutaciones en el gen EGFR, que habían recibido

solo un régimen de quimioterapia y sin tratamiento previo con TKI, para administrarles afatinib. Los resultados fueron una TRO del 61% y una mediana de SLP de 10.1 meses. En el estudio LUX-Lung 3 fase 3³⁷, se comparó el afatinib con la quimioterapia en el tratamiento en pacientes con las mutaciones en EGRF en primera línea, observando una mediana de SLP mayor en pacientes tratados con afatinib (11.1 meses) que en los tratados con quimioterapia (6.9 meses). En 2013 este tratamiento fue aprobado por FDA y EMA como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP avanzado con mutaciones en EGFR.

1.4. Dacomitinib

Otro fármaco de segunda generación es el dacomitinib, otro inhibidor análogo de ATP que se une de manera irreversible al receptor y que tiene actividad frente al EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o con la sustitución L858R en el exón 21. Estudios preclínicos demostraron que este fármaco era eficaz contra las mutaciones de EGFR, incluida la mutación T790M³⁸. En diversos estudios consiguientes, se mostró que era equivalente a erlotinib en SLP y que su TRO era mayor en pacientes con mutaciones EGFR. Sin embargo, en el estudio ARCHER 1050 fase 3³⁹, en el que se compara con gefitinib, la mediana de SLP es notablemente superior en pacientes tratados con dacomitinib (14,7 meses) que en los tratados con el fármaco de primera generación (9,2 meses), siendo una de las cifras más altas registradas en todos los estudios aleatorizados con TKI. Los efectos adversos graves fueron más comunes con dacomitinib (9%) que con gefitinib (4%). Dados los buenos resultados, este fármaco fue aprobado en EEUU y en Japón en 2018 como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con CPCNP avanzado o metastásico con mutaciones de EGFR.

1.5. Osimertinib

En España, el primer tratamiento aprobado para pacientes con CPNP avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M es osimertinib. Este es un inhibidor de la tirosina quinasa de tercera generación. Es un inhibidor irreversible de la proteína EGFR T790M. Tras dar buenos resultados en modelos preclínicos, se realizó el estudio AURA fase 2⁴⁰ con 253 pacientes que presentaban CPCNP

avanzado con mutaciones en EGFR que habían progresado tras el tratamiento con TKI de anteriores generaciones. El resultado fue una TRO del 51% en general. La TRO fue de 61% en pacientes con mutación T790M, presentando una TCE del 95% y una mediana de SLP de 9.6 meses, datos muy por encima de los obtenidos en los pacientes que no presentaban una mutación T790M. La TRO de estos últimos fue del 21% y la TCE de 61%.

En el estudio FLAURA⁴¹ se compara la eficacia de osimertinib con gefitinib y erlotinib; para ello se seleccionaron 556 pacientes con CPCNP con mutación EGFR positiva, en el exón 19 o 21, que no habían recibido tratamiento previo, de los cuales 279 se trataron con osimertinib y 277 con TKI de primera generación. La mediana de SLP en el grupo del nuevo fármaco fue de 18.9 meses, en comparación con 10.2 meses. La TRO y la TCE fueron similares en ambos grupos, obteniendo una TRO del 80% y 76% y una TCE del 97% y 92%, respectivamente. Las reacciones adversas de tercer grado fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con osimertinib que en los tratados con los TKI convencionales (34% vs 45%).

Por último, en el estudio AURA 3⁴² se comparó este nuevo fármaco con la quimioterapia basada en platino. Para este estudio se seleccionaron a 419 pacientes (279 en el grupo de osimertinib y 140 en el grupo de quimioterapia) con CPCNP avanzado con mutación T790M positiva, que habían tenido una progresión de la enfermedad tras una terapia de primera línea con TKI. La duración de la SLP fue significativamente mayor en el grupo de osimertinib (10.1 meses) que en el grupo de la quimioterapia (4.4 meses). La TRO también fue considerablemente mejor en el primer grupo (71%) que en el segundo (31%). Entre los pacientes que tuvieron una respuesta al tratamiento en el momento de corte de datos, se dio una progresión de la enfermedad o fallecimiento en el 45% de los pacientes tratados con osimertinib y en el 82% de los que fueron tratados con platino-pemetrexed. En base a los buenos resultados obtenidos en los diversos estudios realizados, en 2017 se aprobó su comercialización estándar.

2. Anticuerpos monoclonales

2.1. Cetuximab

Aunque la mutación de EGFR no es muy común en el carcinoma de células escamosas, la sobreexpresión de EGFR si lo es. Para su tratamiento, se ha estudiado la eficacia del anticuerpo monoclonal cetuximab. Este fármaco se une al EGFR bloqueando su unión con los ligandos endógenos⁴³. En el estudio FLEX fase 3⁴⁴ se compara el tratamiento combinado de cetuximab más quimioterapia con el tratamiento quimioterápico tradicional. Para ello, se seleccionaron 1125 pacientes (557 en el grupo de quimioterapia más cetuximab y 568 en el de quimioterapia a solas) con sobreexpresión EGFR con CPCNP en estadio IIIb o IV que no habían sido tratados con quimioterapia anteriormente. La SG fue ligeramente mayor en el grupo de la terapia combinada (11,3 meses) que en el de la quimioterapia (10,1 meses). Más específicamente, en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células escamosas, la SG con cetuximab fue de 10.2 meses, frente a los 8.9 meses de la monoterapia. La TRO también fue mayor en el primer grupo (36% vs 29%), pero la media de SLP fue igual en ambos grupos, exactamente 4,8 meses.

Sin embargo, en el estudio BMS099 fase 3⁴⁵, en el que también se investiga la eficacia del cetuximab junto a la quimioterapia taxano/carboplatino, los resultados obtenidos no son positivos. En este estudio se seleccionaron a 676 pacientes, con CPCNP en estadio IIIb o IV con cualquier histología o expresión EGFR. La combinación de la quimioterapia con el nuevo fármaco no dio resultados significativos ni en la SLP ni en la SG, aunque la TRO sí que fue mayor en el grupo de EGFR mutante (50% vs 11,1%).

2.2 Necitumumab

En esta línea, se creó el fármaco necitumumab, un anticuerpo monoclonal humano recombinante, que forma una unión con EGFR, bloqueando su unión con los ligandos.⁴⁶ Para valorar su actividad se han realizado dos estudios importantes. En el ensayo clínico SQUIRE⁴⁷, se compara el tratamiento gemcitabina y cisplatino con

o sin necitumumab en primera línea. Para ello, se seleccionaron 1093 pacientes con CPCNP de tipo escamoso en estadio IV, de los cuales 545 fueron escogidos para el grupo del nuevo fármaco y 548 para el grupo de gemcitabina y cisplatino. La SG fue mayor en el grupo que se trató con necitumumab, siendo de 11,5 meses, frente a los 9,9 meses del otro grupo. En cuanto a la mediana de SLP, en el primer grupo fue de 5,7 meses y en el segundo de 5,5 meses. La SLP a los 6 meses fue considerablemente mayor en los pacientes tratados con necitumumab (45% vs 37%). La TRO fue de 31,2% en el primer grupo y de 28,8% en el segundo. El 82% de los pacientes tratados con la terapia combinada y el 77% de los tratados con la gemcitabina y el cisplatino consiguieron alcanzar un control de la enfermedad. El 72% de los pacientes en el grupo experimental y el 62% en el grupo de control tuvieron reacciones adversas de grado 3 relacionadas con el tratamiento.

En el estudio INSPIRE fase 3⁴⁸, se probó el tratamiento de necitumumab con pemetrexed y cisplatino en pacientes con estadio IV de CPCNP no escamoso que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia. Para ello, se comparó con un tratamiento basado en los dos últimos mencionados. Se seleccionaron 633 pacientes, de los cuales 315 recibieron necitumumab junto con pemetrexed y cisplatino y 318 solo pemetrexed y cisplatino. Este estudio se tuvo que interrumpir antes de tiempo por recomendación del comité de seguimiento de datos debido a los efectos tromboembólicos graves sufridos en el grupo experimental. La mediana de SG fue ligeramente menor en el grupo que recibía el nuevo tratamiento (11,3 meses vs 11,5 meses) y la de SLP fue igual en los dos grupos (5-6 meses). En cuanto a las reacciones adversas de grado 3 o más, fueron más frecuentes en el grupo de necitumumab con pemetrexed y cisplatino que en el grupo de pemetrexed y cisplatino solos (51% vs 41%). El 15% de los pacientes del grupo del nuevo fármaco tuvieron erupciones cutáneas de grado 3-4, frente al <1% del otro grupo; también se dieron más casos de tromboembolia venosa de grado 3 o superior en el primer grupo que en el segundo (% vs 4%).

2.3 Inhibidores de “puntos de control” inmunológicos

Este tratamiento se basa en la estimulación del sistema inmunitario del paciente, con el objetivo de que reconozca y elimine las células tumorales de manera más activa.

El sistema inmunitario utiliza unas moléculas, también llamadas “puntos de control”, para evitar que éste mate a las células normales del cuerpo. Estas moléculas están en las células inmunitarias, y necesitan ser activadas para dar comienzo a una respuesta. Las células cancerosas, a veces, utilizan estas moléculas para evitar que las células inmunitarias actúen en su contra⁴⁹. Una de estas moléculas es la de muerte programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés), que se encuentra en las células T. Los tumores expresan los ligandos PD-L1 y PD-L2 que pueden unirse a PD-1 para inactivar las células T y no ser reconocidas. Con el objetivo de evitar esa unión ligando-receptor, se han desarrollado nuevos fármacos inmunoterápicos⁵⁰.

2.3.1. Nivolumab

Nivolumab es un Ac monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 que actúa uniéndose al receptor PD-1 y bloqueando, por tanto, la unión de PD-1 a PD-L1⁵¹. Para probar su eficacia se han realizado varios estudios. En el ensayo aleatorizado CA209057 fase 3⁵², se compara nivolumab con el fármaco quimioterápico docetaxel. Los pacientes elegidos para este estudio son personas con CPCNP no escamoso en estadio IIIB o IV que había progresado tras la administración de quimioterapia. Para la elección de estos pacientes no se tuvo en cuenta si tenían o no expresión de PD-L1. Se repartieron de forma aleatorizada 582 personas en 2 grupos: 292 fueron tratados con nivolumab y 290 con docetaxel. En el momento del análisis, la mediana de SG fue mayor en el grupo de nivolumab que en el de docetaxel (12,2 meses vs 9,4 meses). La tasa de SG a 1 año fue del 51% en el primer grupo y del 39% en el segundo. La TRO fue superior en el grupo tratado con el nuevo fármaco (19%) que en el grupo tratado con el quimioterápico (12%). La mediana de la DR en el grupo experimental fue de 17,2 meses y en el grupo de control de 5,6 meses. La mediana de SLP fue mayor en el grupo tratado con docetaxel (4,2 meses) que en el tratado con nivolumab (2,3 meses), aunque la tasa de SLP a 1 año fue de 19% en el conjunto del inmunoterápico y de 8% en el del quimioterápico. Se mostró una asociación entre la expresión PD-L1 y la respuesta del tratamiento con nivolumab. Las reacciones adversas de grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento fueron menos frecuentes en el grupo de nivolumab que en el de docetaxel (10% vs 54%).

En el ensayo de fase 3 CA209017⁵³ se utilizaron los mismos fármacos que en el anterior mencionado, con la diferencia de que se probó en pacientes con CPCNP de tipo escamoso, en estadio IIIB o IV que habían sufrido la progresión de la enfermedad tras la administración previa de quimioterapia con platino. Se repartieron 272 pacientes en 2 grupos de forma aleatoria, 135 en el grupo de nivolumab, de los cuales 131 recibieron el tratamiento; y 137 en el grupo de docetaxel, recibiendo el tratamiento únicamente 129. La mediana de SG fue de 9,2 meses en el grupo experimental y de 6,0 meses en el grupo de control. La tasa de SG a 1 año también fue mayor en el grupo de nivolumab (42%) que en el de docetaxel (24%). La TRO fue del 20% en el primer grupo y del 9% en el segundo. La mediana de SLP en el grupo de nivolumab fue de 3,5 meses, mientras que la del grupo de docetaxel fue de 2,8 meses. La tasa de SLP a 1 año fue significativamente superior en el grupo del inmunoterápico (21% vs 6%). Se mostró beneficio en la SG y en la SLP con nivolumab independientemente de la expresión de PD-L1. En cuanto a las reacciones adversas grado 3 y 4 en relación con el tratamiento fueron menos frecuentes en el grupo de nivolumab que en el de docetaxel (7% vs 55%)

2.3.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab es otro fármaco anti PD-1 con el mismo mecanismo de acción que nivolumab. Para probar su eficacia, destacan dos estudios realizados. El estudio fase 2/3 KEYNOTE-010⁵⁴ se realizó en pacientes con CPCNP PD-L1 positivo, cuyos tumores habían progresado tras la administración previa de quimioterapia basada en platino. Para ello, se eligieron 1034 pacientes: 345 recibieron pembrolizumab 2mg/kg, 346 el mismo fármaco con la dosis de 10mg/kg y 343 docetaxel. La mediana de SG fue de 10,4 meses en el grupo tratado con pembrolizumab 2mg/kg, 12,7 meses en el grupo de pembrolizumab 10mg/kg y 8,5 meses en el de docetaxel. La SG a 1 año fue del 43,2% vs 52,3% vs 34%. La mediana de SLP no varió entre los grupos de un fármaco y otro, siendo de 3,9 meses en el grupo tratado con pembrolizumab 2mg/kg, y de 4,0 meses en los otros dos grupos. En los pacientes que tenían la expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales, los datos son más favorables en los pacientes tratados con pembrolizumab. En este subgrupo, la mediana de SG fue de 14,9 meses en el grupo tratado con la dosis de 2mg/kg, de 17,3 en el tratado con 10 mg/kg y de 8,2 en el tratado con quimioterapia.

También fue mayor la mediana de SLP, siendo de 5,0 meses vs 5,2 meses vs 4,1 meses. En cambio, en los pacientes que tenían mutación EGFR positiva la SLP fue más alta con docetaxel que con pembrolizumab. En cuanto a las reacciones adversas en la población general, las de grado 3-5 fueron más frecuentes en los pacientes tratados con docetaxel (35%) que en los tratados con pembrolizumab (en 13% de los tratados con la dosis baja y en el 16% de los tratados con la dosis más alta).

El estudio fase 1 KEYNOTE-001⁵⁵ se realizó en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico. Se escogieron 495 pacientes para recibir pembrolizumab (en una dosis de 2mg/kg o 10mg/kg cada 3 semanas o 10mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes se dividieron en el grupo de entrenamiento (182 pacientes) y el grupo de validación (313 pacientes). Las reacciones adversas se dieron en el 70,9% de los pacientes, sin una diferencia clara en las dosis. Los efectos secundarios de grado 3 se dieron solo en el 9,5% de los pacientes. La TRO fue de 19,4%, que incluye una TR de 18% en los 394 pacientes previamente tratados y de 24,8% en los 101 no tratados anteriormente. La mediana de SLP fue de 3,7 meses; de 3,0 meses en los que habían recibido tratamiento previo y de 6,0 en los que no lo habían recibido. La media de SG fue de 12 meses, siendo también mayor en los no tratados previamente (16,2 meses) que en los tratados (9,3 meses). La TR fue más alta en pacientes fumadores (22,5%) que en los que nunca antes habían fumado (10,3%). Centrándose en los 73 pacientes que tenían la expresión de PD-L1 en más del 50% de las células tumorales, el tratamiento resultó ser más efectivo en aquellos que no habían recibido tratamiento previo: la TR fue de 45,2%, siendo de 50% en los pacientes no tratados previamente y 43,9% en los que habían recibido tratamiento anteriormente; la mediana de SLP fue de 6,3 meses, siendo de 12,5 en las personas sin tratamiento previo y de 6,1 meses en los que sí habían sido tratados.

2.3.3 Atezolizumab

Con el mismo objetivo, aunque con diferente mecanismo de acción, se ha creado el fármaco atezolizumab. Este es un anticuerpo monoclonal que, en vez de unirse a PD-1, se une directamente a PD-L1 creando un bloqueo del receptor PD-1⁵⁶. En el estudio POPLAR fase 2⁵⁷, se realiza una comparación de eficacia con docetaxel.

Para la realización del estudio, se escogieron 287 pacientes con CPCNP avanzado que había progresado tras la administración de quimioterapia con platino. Se asignaron 144 pacientes en el grupo de atezolizumab y 143 en el grupo de docetaxel, de forma aleatoria. Se estratificaron los pacientes de acuerdo con su porcentaje de expresión de PD-L1 en las células tumorales. La SG fue de 12,6 meses en el grupo experimental y de 9,7 meses en el grupo de control. El beneficio de la SG en los pacientes tratados con atezolizumab era mayor cuanto más expresión de PD-L1 había en las células tumorales e inmunitarias. En cuanto a las reacciones adversas, las de grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo de docetaxel (53%) que en el grupo de atezolizumab (40%).

En el ensayo OAK fase 3⁵⁸ se ha probado la eficacia de este fármaco, comparándolo también con docetaxel. Para ello, se escogieron 850 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente tratamiento quimioterápico con platino. Estos 850 pacientes se dividieron en 2 grupos aleatoriamente, 425 se trataron con atezolizumab y 425 con docetaxel. Los pacientes se estratificaron de la misma forma que en el estudio anterior. La SG fue mayor en el grupo tratado con atezolizumab que en el grupo tratado con docetaxel (13,8 meses vs 9,6 meses). La SLP fue parecida en los dos grupos, con una mediana de SLP de 2,8 meses en el grupo experimental y de 4 meses en el grupo de control. Sin embargo, la mediana de DR fue significativamente mayor en el grupo del inmunoterápico (16,3 meses) que en el grupo tratado con quimioterapia (6,2 meses). En semejanza con el anterior estudio mencionado, en este también se ve una mayor SG cuanto más expresión de PD-1 hay en las células, aunque se ha mostrado eficaz también en los casos en los que hay menor expresión del receptor. Las reacciones adversas de grado 3 y 4 fueron menos frecuentes en el grupo de atezolizumab (37%) que en el grupo de docetaxel (54%).

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha trabajado mucho para mejorar la calidad de vida de las personas con cáncer de pulmón. En un primer momento, los resultados obtenidos en los estudios realizados con gefitinib y erlotinib eran esperanzadores. Concretamente, en el estudio EURTAC se ve un claro aumento de la SLP en comparación con la quimioterapia, siendo este un resultado muy positivo. Sin embargo, a largo plazo estos tratamientos no han resultado ser tan efectivos como se esperaba. Además, los ensayos clínicos realizados con estos fármacos mostraban cómo los pacientes adquirirían resistencias tras varios meses de tratamiento. Esto demuestra que, aunque estos dos inhibidores han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado o metastásico con mutaciones en EGFR, tendrán que realizarse combinaciones de fármacos o varias secuencias de distintos tratamientos con el objetivo de aumentar la esperanza de vida de estos pacientes. No sólo eso, los ensayos clínicos que estudien estas combinaciones tendrán que determinar si el aumento de esta supervivencia global está acompañado de un aumento de la calidad de vida de los pacientes. De lo contrario, será necesaria la participación del paciente en la toma de decisiones clínicas acerca de la elección del tratamiento al que va a someterse.

Por otro lado, los estudios realizados para probar la eficacia de afatinib demuestran que los resultados obtenidos con este fármaco son significativamente mejores que los obtenidos con los TKI anteriores. Analizando los diferentes estudios realizados con gefitinib, erlotinib y afatinib, se puede observar cómo tanto la SLP como la TRO son mayores en los pacientes tratados con afatinib. Es interesante destacar que en el estudio LUX-Lung 2³⁶, en el que se usa como tratamiento de segunda línea, la mediana de SLP es de 10,1 meses; en cambio, en el estudio LUX-Lung 3³⁷, se usa como tratamiento de primera línea y la mediana de SLP es de 11,1. Estos datos demuestran que este fármaco resulta más beneficioso como tratamiento de primera línea que de segunda. Por ello, y viendo que es un fármaco desarrollado a partir de las dificultades obtenidas con los dos anteriores (gefitinib y erlotinib), este fármaco debería considerarse como tratamiento de primera línea.

Pertenciente a esta segunda generación de inhibidores, el dacomitinib ha sido aprobado en EEUU y Japón igualmente como tratamiento de primera línea de CPCNP avanzado con mutaciones activas de EGFR, mostrando resultados esperanzadores. La SLP obtenida en el ensayo clínico ARCHER 1050³⁹ fue realmente elevada comparada con la alcanzada con gefitinib, erlotinib y afatinib, demostrando que la terapia con este fármaco podría ser una opción de tratamiento viable para estos pacientes. El inconveniente de este fármaco es que las reacciones adversas graves son más frecuentes que con los revisados anteriormente. Una de las posibles causas de este efecto podría ser un mayor grado de inhibición de EGFR por parte de este compuesto en comparación con los mencionados, lo cual explicaría tanto esta desventaja como los mejores resultados obtenidos en cuanto a SLP. Por otro lado, esto parece indicar que la función quinasa del receptor es esencial para el mantenimiento de estos tumores.

Uno de los resultados más esperanzadores es el observado con osimertinib. Este fármaco tiene la misma indicación terapéutica que los anteriores (tratamiento de CPCNP avanzado o metastásico con mutaciones activantes en EGFR) y, además, también está indicado para CPCNP con mutación de EGFR T790M. En el estudio AURA 2⁴⁰, se vio una diferencia reveladora entre la respuesta que tuvieron los pacientes con mutación T790M y la que tuvieron los que no habían desarrollado esa mutación demostrando que es un inhibidor que actúa de una forma más selectiva contra esa mutación. Tanto en el estudio FLAURA⁴¹ como en el AURA 3⁴², los resultados muestran un porcentaje más bajo de reacciones adversas de grado 3 en pacientes tratados con este fármaco que en los tratados con otros TKI o con quimioterapia. Esto puede ocurrir, como se ha mencionado anteriormente, al realizar una inhibición más selectiva y disminuir los efectos secundarios observados por la inhibición de otras proteínas. Este es un dato esperanzador, ya que, si se suman los buenos resultados obtenidos en la SLP, TRO y TCE a una menor tasa de reacciones adversas, podría llegar a considerarse el fármaco de elección de primera línea.

Sin embargo, será necesario continuar los estudios conducentes a determinar la SG para tener una visión completa de los efectos terapéuticos de este inhibidor.

Por otro lado, otra alternativa de tratamiento es la administración de anticuerpos monoclonales. Dentro de este grupo de inhibidores se encuentra cetuximab, uno de los fármacos que se probó como tratamiento para este tipo de cáncer. Lamentablemente, la realización de varios ensayos clínicos ha demostrado la debilidad de este fármaco como tratamiento. En el estudio FLEX⁴⁴, la combinación de este fármaco con la quimioterapia resultó no ser efectiva, ya que se consideró que un aumento de la SLP de 1,2 meses en comparación con la quimioterapia no es un buen resultado. En el estudio BMS099⁴⁵ tampoco hubo ningún resultado que destacara la acción del fármaco. Por ello, cetuximab, en este momento, no se considera una opción de tratamiento de CPCNP, aunque sí lo es para otro tipo de cánceres.

Necitumumab, en cambio, ha mostrado mejores resultados que el anticuerpo anterior en términos de SG y SLP. La comparación de los dos estudios analizados muestra un beneficio del tratamiento con este inhibidor en los CPCNP de tipo escamoso en comparación con el tratamiento habitual de este tipo de tumores que ha sido la quimioterapia. En el estudio SQUIRE⁴⁷ la mediana de SLP es igual con la terapia combinada de necitumumab más quimioterapia con respecto a la quimioterapia de base. En este ensayo clínico se observa que la combinación de este fármaco con quimioterapia prolonga la SG. Además, el porcentaje de SLP a 6 meses también es mayor con necitumumab. Por tanto, este compuesto en combinación con la quimioterapia basada en gemcitabina y cisplatino podría considerarse como tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes. A pesar de ello, el porcentaje de reacciones adversas importantes observadas con este inhibidor fue mayor que en el grupo control. Como se ha mencionado anteriormente, en estos casos sería adecuada la participación de los pacientes en la toma de decisiones a la hora de prescribir la terapia. Por otro lado, en pacientes con CPCNP de tipo no escamoso tampoco ha demostrado ser un tratamiento efectivo. Cabe destacar que el estudio INSPIRE⁴⁸ se tuvo que interrumpir antes de lo previsto debido a las reacciones adversas observadas, las tromboembolias venosas, lo que podría deberse a un efecto sumatorio adverso de pemetrexed, cisplatino y necitumumab.

Otra opción de tratamiento, con la que se han obtenido mejores resultados a nivel general, son los inhibidores de los puntos de control inmunológicos.

En este grupo entra el nivolumab. En el estudio CA209057⁵² demostró beneficio indiscutible en pacientes con CPCNP no escamoso como tratamiento de segunda línea en términos de SG, SLP y menores efectos secundarios. Afortunadamente, también resultó beneficioso en el tratamiento de tumores de tipo escamoso. En el estudio CA209017⁵³, todas las variables estudiadas dieron resultados favorables a nivolumab. Dos datos a destacar son que el porcentaje de SLP a 1 año fue significativamente superior con el nuevo fármaco y que las reacciones adversas de grado 3 y 4 se vieron notablemente reducidas con este. Teniendo en cuenta los datos extraídos de ambos estudios, se puede afirmar que nivolumab es eficaz como fármaco de segunda línea en el CPCNP de tipo escamoso y no escamoso.

Con el mismo mecanismo de acción, pero dando mejores resultados a nivel general se encuentra el pembrolizumab. En el estudio KEYNOTE 010⁵⁴ hay que destacar varios puntos. El primero es que todas las variables fueron más positivas con la dosis alta de pembrolizumab, por lo que es la más adecuada de las dos estudiadas. El segundo es que los números fueron aún mejores en los pacientes que tenían la expresión PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales, lo que puede indicar la importancia de esta proteína como biomarcador de respuesta a tratamiento. Los datos recopilados hacen ver que este fármaco puede ser de gran utilidad como tratamiento de segunda línea, aunque serán necesarios más ensayos con posibles combinaciones para mejorar la SLP. El estudio KEYNOTE 001⁵⁵ es interesante para valorar su eficacia como tratamiento de primera línea, y es que los pacientes no tratados previamente tuvieron mejores resultados que los que lo habían recibido tratamiento previo. El dato más destacable es que la SLP en pacientes no tratados con expresión PD-L1 en al menos el 50% de las células fue de 12,5 meses. Este es un dato esperanzador para los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, que en un futuro podrían recibir un tratamiento de primera línea basado en este fármaco, pero no para los pacientes con mutación positiva de EGFR, ya que no ha demostrado su eficacia contra esta mutación.

La importancia de la inmunoterapia aplicada al cáncer de pulmón se observa en los resultados de los ensayos clínicos mencionados. Los inhibidores de los puntos de control son los que mejores resultados han dado por el momento, independientemente de la expresión PD-L1, aunque hay que tener en cuenta que parecen ser más eficaces cuantas más células expresen dicho ligando dentro del tumor. Será necesario continuar la investigación en esta dirección para determinar los tratamientos o secuencias de tratamientos de este tipo de tumores e identificar biomarcadores fiables de respuesta al tratamiento.

Limitaciones

- Se han escogido únicamente artículos escritos en inglés o español, por lo que quizá se haya excluido algún estudio relevante en otro idioma
- No se ha podido tener libre acceso a ciertos artículos, por lo que han sido descartados

CONCLUSIONES

- El mejor inhibidor de la tirosin quinasa desarrollado hasta el momento es el osimertinib, ya que es eficaz contra EGFR y sus resistencias adquiridas. Por ello ha sido aprobado en 2016 para el tratamiento de este tipo de tumores.
- Con respecto al tratamiento con anticuerpos monoclonales, los inhibidores de los puntos de control han resultado ser los más eficaces.
- Se debe de continuar con la investigación para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con esta mutación

BIBLIOGRAFÍA

1. Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [acceso 19 de febrero de 2019] Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. Instituto Nacional del Cáncer [internet]. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer; 2015 [acceso 19 de marzo de 2019] ¿Qué es el cáncer? Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
3. Global Cancer Observatory [internet] Francia: OMS; 2018 [acceso 3 de abril de 2019] Cancer today (All cancers). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2018 [acceso 28 de febrero de 2019] Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: <https://seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>
5. Global Cancer Observatory [internet] Francia: OMS; 2018 [acceso 3 de abril de 2019] Cancer today (Spain). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
6. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) [internet]. España: Red Española de Registros de Cáncer; 2019 [acceso 28 de febrero de 2019] Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019. Disponible en: <http://redecan.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019> 28 febrero
7. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [internet]. Madrid: AECC; [acceso 28 de febrero de 2019] ¿Qué es el cáncer de pulmón? Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/que-es-cancer-pulmon>
8. LoCicero R, Zieve D, Conaway B. Lung Cancer. MedlinePlus [internet] 2018 [acceso 3 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007270.htm> 3 marzo
9. Eguino, A, Fernandez B, García G, García JA. Cáncer de pulmón. Una guía práctica [internet]. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2005 [acceso 5 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guia-ca-pulmon.pdf>
10. Canadian Cancer Society [internet]. Canada: Canadian Cancer Society; 2019 [acceso 4 de marzo de 2019] What is lung cancer? Disponible en: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/lung/lung-cancer/?region=qc>

11. American Cancer Society [internet]. Estados Unidos: American Cancer Society; 2016 [acceso 7 de marzo de 2019] ¿Qué es el cáncer de pulmón microcítico? Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-microcitico.html> 7 marzo
12. American Cancer Society [internet]. Estados Unidos: American Cancer Society; 2016 [acceso 7 de marzo de 2019] ¿Qué es el cáncer de pulmón no microcítico? Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html>
13. American Cancer Society [internet]. Estados Unidos: American Cancer Society; 2018 [acceso 13 de marzo de 2019] Riesgos para la salud debido al tabaquismo. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/tabaco-y-cancer/riesgos-para-la-salud-debido-al-tabaquismo.html>
14. American Cancer Society [internet]. Estados Unidos: American Cancer Society; 2015 [acceso 13 de marzo de 2019] Riesgos para la salud debido al humo de segunda mano. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/tabaco-y-cancer/humo-de-segunda-mano.html>
15. Patrick C. Cancer Genes in Lung Cancer: Racial Disparities: Are There Any? Genes & Cancer [internet] 2012 [acceso 23 de marzo de 2019]; 3 (7-8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527990/>
16. Zhang X et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. Molecular cancer [internet] 2010 [acceso 23 de marzo de 2019]; 9 (188). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908583/>
17. Gibbons D, Byers L, Kurie J. Smoking, p53 Mutation, and Lung Cancer. National Institute of Health [internet] 2014 [acceso 26 de marzo de 2019]; 12 (1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925633/>
18. European Medicines Agency (EMA) [internet]. Francia: EMA; 2018 [acceso 11 de mayo de 2019] Gefitinib Mylan. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gefitinib-mylan>
19. Ranson M et al. ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor–Tyrosine Kinase Inhibitor, Is Well Tolerated and Active in Patients With Solid, Malignant Tumors: Results of a Phase I Trial. Journal of Clinical Oncology [internet] 2002 [acceso 2 de mayo de 2019] 20 (9) [2240-2250]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2002.10.112>
20. Herbst R et al. Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor ZD1839 Is Generally Well-Tolerated and Has Activity in Non–Small-Cell Lung Cancer and Other Solid Tumors: Results of a Phase I Trial. Journal of Clinical Oncology [internet] 2002 [acceso 2 de mayo de 2019]; 20 (18) [3815-3825] Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2002.03.038>

21. Baselga J et al. Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Trial of ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Five Selected Solid Tumor Types. *Journal of Clinical Oncology* [internet] 2002 [acceso 2 de mayo de 2019]; 20 (21) [4292-4302]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2002.03.100>
22. Fukuoka M et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [internet] 2003 [acceso 2 de mayo de 2019]; 21 (12) [2237-2243]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2003.10.038>
23. Kris M et al. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *Jama* [internet] 2003 [acceso 2 de mayo de 2019]; 290 (16). Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/197532>
24. U.S. Food & Drug Administration (FDA) [internet] Estados Unidos: FDA; 2003 [acceso 26 de abril de 2019] Drug Review Package Iressa (gefitinib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021399_iressa.cfm
25. Lee DH et al. Randomized Phase III Trial of Gefitinib versus Docetaxel in Non–Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy. *Clinical Cancer Research* [internet] 2010 [acceso 2 de mayo de 2019]; 16 (4) [1307-1314]. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/4/1307.short>
26. Mok TS et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *The new England Journal of Oncology* [internet] 2009 [acceso 2 de mayo de 2019]; 361 (10). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0810699>
27. Sequist LV et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology* [internet] 2008 [acceso 2 de mayo de 2019]; 26 (20). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458038>
28. Maemondo M et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *The New England Journal of Oncology* [internet] 2010 [acceso 2 de mayo de 2019]; 362 (25). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0909530>
29. Mitsudomi T et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [internet] 2010 [acceso 3 de mayo de 2019]; 11 (2) [121-128]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020450970364X>
30. Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [internet] 2012 [acceso 3 de mayo de 2019]; 13 (3) [239-246]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020451170393X>

31. Pao W et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *Plos Medicine* [internet] 2005 [acceso 3 de mayo de 2019]; 2 (3). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020073>
32. Yu HA et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clinical Cancer Research*[internet] 2013 [acceso 3 de mayo de 2019]; 19 (8). Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/8/2240.short>
33. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature* [internet] 2007 [acceso 3 de mayo de 2019]; 7 [169-181]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc2088>
34. European Medicines Agency (EMA) [internet]. Alemania: EMA; 2013 [acceso 11 de mayo de 2019] Giotrif (afatinib). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/giotrif>
35. Miller VA et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology* [internet] 2012 [acceso 5 de mayo de 2019]; 13 (5) [528-538]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204512700876>
36. Yang JC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [internet] 2012 [acceso 5 de mayo de 2019]; 13 (5) [539-548]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204512700864>
37. Sequist LV et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Clinical Journal of Oncology* [internet] 2013 [acceso 5 de mayo de 2019]; 31 (27) [3327-3334]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.44.2806>
38. Gonzales AJ et al. Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor, *Molecular Cancer Therapeutics* [internet] 2008 [acceso 4 de mayo de 2019]; 7 (7). Disponible en: <http://mct.aacrjournals.org/content/7/7/1880.short>
39. Wu Y et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [internet] 2017 [acceso 27 de abril de 2019]; 18 (11) [1454-1466]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517306083>
40. Janne PA et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* [internet] 2015 [acceso 27 de abril de 2019]; 372 (18) [1689-1699]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1411817>

41. Soria JC et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* [internet] 2018 [acceso 29 de abril de 2019] 378(2) [113-125]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359>
42. Mok T et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* [internet] 2017 [acceso 20 de abril de 2019]; 376(7) [629-640]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700?dopt=Abstract>
43. European Medicines Agency (EMA) [internet]. Alemania: EMA; 2009 [acceso 11 de mayo de 2019] Erbitux (cetuximab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
44. Pirker R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *The Lancet Oncology* [internet] 2009 [acceso 3 de mayo de 2019]; 373 (9674) [1525-1531] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609605699>
45. Khambata-Ford S et al. Analysis of Potential Predictive Markers of Cetuximab Benefit in BMS099, a Phase III Study of Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [internet] 2010 [acceso 3 de mayo de 2019]; 28 (6) [918-927]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.25.2890>
46. European Medicines Agency (EMA) [internet]. Países Bajos: EMA; 2016 [acceso 11 de mayo de 2019] Portrazza (necitumumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/portrazza>
47. Thatcher N et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [internet] 2015 [acceso 25 de abril de 2019]; 16 (7) [763-774]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204515000212>
48. Thatcher N et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet* [internet] 2015 [acceso 29 de abril de 2019] 16(7) [763-74]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204515000212>
49. American Cancer Society [internet]. Estados Unidos: American Cancer Society; 2016 [acceso 3 de mayo de 2019] Inmunoterapia para el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcítico/tratamiento/inmunoterapia.html>
50. Sundara R, Soong R, Chod B, Brahmere J, Ross A. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *LungCancer* [internet] 2014 [acceso 8 de abril de 2019]; 85 (2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332778/>

51. European Medicines Agency (EMA) [internet]. Irlanda: EMA; 2015 [acceso 11 de mayo de 2019] Opdivo (nivolumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
52. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine [internet] 2015 [acceso 27 de abril de 2019]; 373 (19) [1627-1639]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1507643>
53. Bramher J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine [internet] 2015 [acceso 27 de abril de 2019]; 373(2) [123-135]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1504627>
54. Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet Oncology [internet] 2016 [acceso 29 de abril de 2019]; 387 (10027) [1540-1550]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615012817>
55. Garon EB et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. The New England Journal of Medicine [internet] 2015 [acceso 21 de abril de 2019]; 372(21) [2018-28]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174?dopt=Abstract>
56. European Medicines Agency (EMA) [internet]. Alemania: EMA; 2017 [acceso 11 de mayo de 2019] Tecentriq (Atezolizumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
57. Fehrenbacher L et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. The Lancet Oncology [internet] 2016 [acceso 29 de abril de 2019]; 387 (10030) [1837-1846]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616005870>
58. Rittmeyer A et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet Oncology [internet] 2017 [acceso 29 de abril de 2019]; 389 (10066) [255-265]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361632517X>