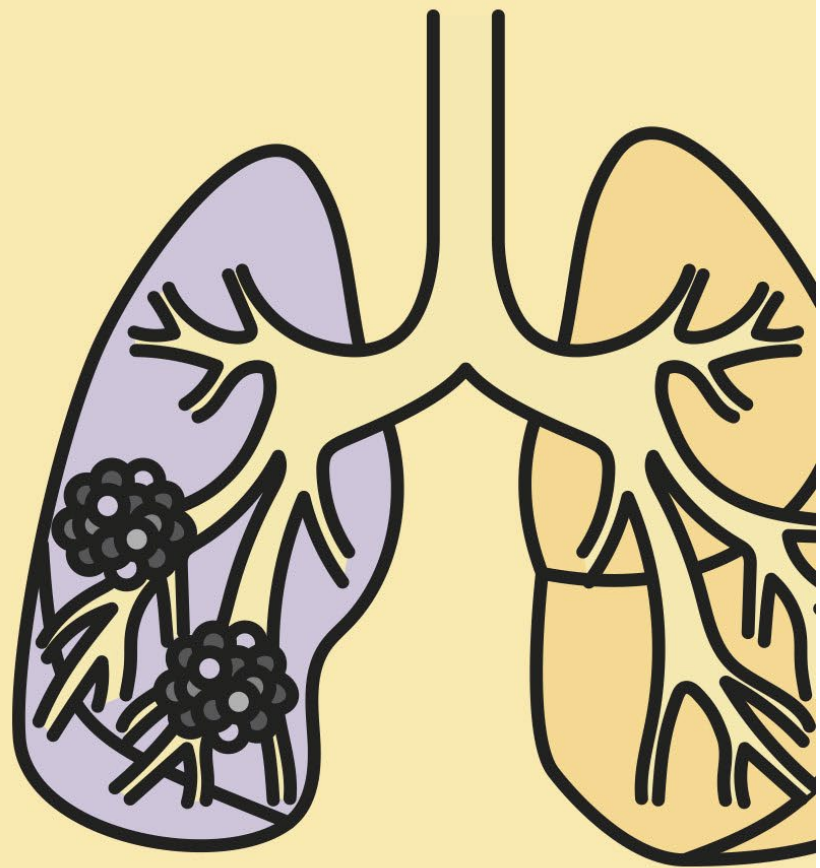


Cáncer de pulmón: estado de su terapéutica

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: clasificación

III. Etiopatogenia

IV. Epidemiología

V. Aspectos clínicos

VI. Tratamiento

- Enfoque terapéutico
 - > Cáncer de pulmón no microcítico
 - > Cáncer de pulmón microcítico
- Tratamiento farmacológico
 - > Cáncer de pulmón no microcítico
 - > Cáncer de pulmón microcítico
 - > Progreso del tratamiento y últimos avances farmacoterapéuticos
- Tratamiento de manifestaciones secundarias

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Cada 4 de febrero se celebra anualmente el **Día Mundial Contra el Cáncer**, una fecha instituida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), que tiene por objetivo sensibilizar a la comunidad internacional sobre el impacto de un conjunto heterogéneo de patologías que se consideran responsables de hasta 10 millones de muertes anuales en todo el mundo, viéndose especialmente azotados por este problema los países de ingresos bajos y medianos, que concentran hasta el 70% de los fallecimientos.

El cáncer implica el desarrollo de *neoformaciones* que pueden originarse y aparecer en casi todos los tejidos del organismo, desde epitelios (carcinomas), tejido conectivo (sarcomas) o células del sistema nervioso (como los gliomas), hasta en los tejidos hematopoyéticos y la sangre (leucemias y linfomas). Comparten un comportamiento biológico común, aunque su aparición, incidencia, curso y factores asociados pueden variar sustancialmente. *Grosso modo*, se produce un proceso progresivo de pérdida de los mecanismos fisiológicos de control sobre el crecimiento y la proliferación celular, junto a la puesta en marcha de mecanismos de angiogénesis que garantizarán la llegada de oxígeno y nutrientes a las nuevas células tumorales o *neoplásicas*, facilitando también una vía de escape para el desarrollo de la invasión de tejidos próximos o distantes.

Con la celebración de diversos eventos y acciones informativas, este Día Mundial debe servir para que gobiernos, instituciones y ciudadanos reflexionen sobre la importancia de la adopción de medidas preventivas frente a todos los tipos de cáncer, pues la OMS estima que alrededor de un tercio de las muertes por

cáncer se deben al consumo de tabaco y/o alcohol, a un elevado índice de masa corporal, a una baja ingesta de frutas y verduras y a la falta de actividad física. Una mayor concienciación colectiva redundará en la reducción no solo del impacto sanitario sino de la sobrecarga económica –dramáticamente creciente– que representa el cáncer a nivel global, situada por algunas proyecciones ya en el año 2010 en 1,16 billones de dólares anuales. Pero la lucha frente al cáncer debe progresar mundialmente y de forma solidaria, pues el tratamiento integral de la patología solo está disponible en menos del 15% de los países de ingresos bajos, frente al > 90% de los países desarrollados. De ahí el lema adoptado para este 2022 –“Close the care gap”–, que viene a enfatizar esa necesidad de cerrar la brecha o minimizar las diferencias asistenciales entre territorios.

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la conmemoración de esta efeméride mediante la publicación del presente **Punto Farmacológico**, que se centra en uno de los tipos de cáncer más frecuentes y de mayor mortalidad en el mundo y que representa un paradigma de enfermedad en que el progreso farmacoterapéutico ha supuesto un cambio sustancial en su abordaje y pronóstico: **el cáncer de pulmón**. Una enfermedad, además, en la que el desarrollo de políticas de salud pública enfocadas a la lucha contra el consumo de tabaco (principal factor de riesgo) han demostrado un innegable beneficio. Se aborda a continuación una revisión del conocimiento sobre su etiopatogenia, aspectos clínicos y tratamiento, con especial hincapié en los últimos avances en la farmacoterapia, centrandó finalmente el foco sobre el papel asistencial que puede ejercer el profesional farmacéutico para con los pacientes con esta patología.

INTRODUCCIÓN: CLASIFICACIÓN

Los pulmones son dos órganos situados bilateralmente en la cavidad torácica. Están divididos en lóbulos y segmentos, diferentes en cada pulmón: el derecho está dividido en tres lóbulos (superior, medio e inferior) separados por dos cisuras y el izquierdo está constituido por dos lóbulos (superior e inferior), separados entre sí por una cisura. Ambos pulmones están espaciados en la línea media por una serie de estructuras que constituyen en su conjunto el mediastino, que a su vez está separado de las vísceras abdominales por el diafragma (Figura 1).

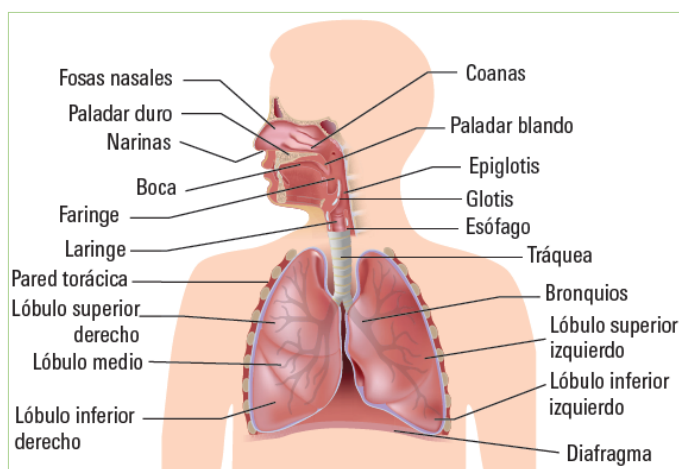


Figura 1. El aparato respiratorio se divide en vías aéreas respiratorias superiores (fosas nasales, faringe, laringe, tráquea y bronquios principales) y los pulmones, que a su vez engloban a las vías respiratorias inferiores (bronquios secundarios, bronquios terciarios, bronquiolos, conductos alveolares y alveolos).

El término **cáncer de pulmón** o **carcinoma broncogénico** hace referencia a las células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. Estos tumores se dividen en distintos tipos en función del tamaño y la apariencia de las células malignas vistas histopatológicamente bajo un microscopio.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponden a los **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales del parénquima pulmonar. Puesto que son raras las ocasiones en que los cánceres de pulmón tienen características de dos tipos celulares –los cuales se conocen como cánceres mixtos de células peque-

ñas/grandes–, la gran mayoría de casos se dividen tradicionalmente en 2 tipos principales, según la estirpe celular de la cual provengan:

- > si se originan en las células del sistema neuroendocrino, se llama carcinoma indiferenciado o **cáncer de pulmón de células pequeñas**, también llamado **microcítico** (CPM), que es minoritario y suele representar menos del 20% de todos los casos de cáncer de pulmón.
- > si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al **cáncer de pulmón de células no pequeñas** o **no microcítico** (CPNM), que supone > 80-85% de los casos.

Tal distinción no responde solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente de ambas entidades, tanto en pronóstico como en tratamiento. Así, por ejemplo, el CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces, mientras que para el CPNM no se puede generalizar, siendo indispensable –por la variabilidad de eficacia y toxicidad de los últimos avances farmacológicos– establecer una diferenciación entre las 3 grandes variantes que acumulan el mayor número de cánceres pulmonares:

- **Carcinoma epidermoide o de células escamosas:** es uno de los más frecuentes (25-30% de todos los cánceres de pulmón), el más claramente relacionado con el consumo de tabaco, y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios, comenzando cerca de un bronquio central. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que otros tipos. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro tumoral.
- **Adenocarcinoma o carcinoma no escamoso:** representa cerca del 35-45% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suele originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos se asocian al hábito tabáquico, también es la forma más frecuente de CPNM entre aquellos que nunca han fumado o dejaron de fumar hace varias décadas. Uno de sus subtipos, el carcinoma bronquioloalveolar (3%), se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y gene-

ralmente muestra grandes diferencias inter-individuales en la respuestas terapéuticas.

- **Carcinoma de células grandes:** representa un 10-15% de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores, a menudo de células pobremente diferenciadas, que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón y tienden a metastatizar pronto.

Por otra parte, de modo complementario, la **clasificación TNM** (del inglés, *tumor-node-metastasis*) es una descripción de la extensión anatómica del tumor (Bertero *et al.*, 2018), que

considera la presencia/ausencia y características del tumor primario (parámetro T), la afectación y, en su caso, el tipo de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N), y la presencia de metástasis a distancia (M), que también tiene un indudable valor pronóstico y es muy importante tenerla en cuenta para la elección del mejor tratamiento posible (Tabla 1). Esa clasificación permite, precisamente, el estadiaje del tumor, que es un aspecto clínico fundamental (se verá más adelante en este artículo), por determinar en gran medida su abordaje.

Tabla 1. Clasificación TNM para el cáncer de pulmón. Estadios de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón y descriptores TNM (Feng *et al.*, 2019).

T (TUMOR PRIMARIO)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir, no hay invasión del bronquio principal)
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro
T1b	Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm en su mayor diámetro
T2	Tumor > 3 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro o un tumor con cualquiera de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 o más cm de la carina principal, invade la pleura visceral, asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no afecta al pulmón entero
T2a	Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm en su mayor diámetro
T2b	Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin invadirla, asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en lóbulo diferente del pulmón homolateral
N (GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas contralaterales o subclaviculares
M (METÁSTASIS A DISTANCIA)	
MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral, tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
M1b	Existen metástasis a distancia

ETIOPATOGENIA

Durante la etapa de iniciación de la carcinogénesis, con independencia del tejido, es característica la alteración –mutación– de genes que tienen funciones críticas en el control del crecimiento celular; mutaciones que se van acumulando a lo largo del tiempo y provocan un desequilibrio de los sistemas de control de la proliferación y división celulares, hasta el punto de impedir la neutralización de las mutaciones oncogénicas y su sucesiva acumulación. En el crecimiento y en la división celular participan diferentes procesos de señalización que, en condiciones fisiológicas, facilitan el equilibrio entre los estímulos que inducen el crecimiento celular y aquellos que lo inhiben; en consecuencia, la neoplasia aparece solo cuando este equilibrio se rompe a favor de un crecimiento desmesurado y desordenado.

Si bien es relativamente común que las cadenas de los ácidos nucleicos experimenten alteraciones o lesiones, en el núcleo celular existe varios sistemas de reparación de las mismas; pero estos sistemas no siempre son competentes y algunas de las lesiones pueden llegar a ser tan relevantes como para hacer inviable la continuidad vital de la célula. En ese momento, se ponen en marcha un conjunto de mecanismos bioquímicos programados que acaban por destruir la célula en cuestión; se trata, por tanto, de un auténtico suicidio programado¹, denominado *apoptosis*. Es este un mecanismo de seguridad que tiene una importancia biológica extraordinaria, ya que elimina las células muy defectuosas que impedirían o dificultarían gravemente el normal desarrollo y actuación de las restantes sanas.

Los agentes externos al propio organismo susceptibles de inducir directa o indirectamente la transformación tumoral de una célula sana son los denominados *carcinógenos*. Pueden ser productos químicos, microorganismos (especialmente virus, tanto de ADN como de ARN) y procesos físicos (especialmente radiaciones ionizantes y ultravioletas). Por otro lado, los genes relacionados con la inducción de la transformación maligna y el crecimiento tumoral se llaman *oncogenes*, los cuales codifican la síntesis

de proteínas muy variadas –factores de transcripción, proteínas reguladoras, remodeladores de la cromatina, factores de crecimiento y sus receptores, entre otras– que controlan la proliferación celular, el proceso de apoptosis o ambos. La activación de los oncogenes es también muy variada: las mutaciones y translocaciones acostumbran a ocurrir en la etapa de iniciación o durante la etapa de promoción, mientras que la amplificación génica sucede habitualmente durante la etapa de promoción y progresión.

Con especial relevancia en el cáncer de pulmón (y otros tumores sólidos), desde hace tiempo se viene reafirmando el papel fundamental de ciertas *proteínas cinasas* en la proliferación tumoral, en particular aquellas cinasas que forman parte de los receptores de la familia *ErbB* o *HER* (*Human Epidermic Receptor*), como el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, *HER-1*, *erbB1* o *c-erbB*). Las anomalías en este receptor están involucradas la carcinogénesis por mediar procesos como la proliferación celular incontrolada, migración celular, invasión del estroma, angiogénesis y resistencia a la apoptosis, entre otros. Los ligandos específicos del EGFR son el propio EGF (*Factor de Crecimiento Epidérmico*) y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el *factor de crecimiento transformante alfa* (TGF- α) y la *amfiroregulina*. Estos desencadenan, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos citoquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular.

En última instancia, las vías de señalización aberrantes del EGFR o *ErbB* desencadenadas por mutaciones del receptor, por amplificación o sobreexpresión de ligandos del receptor son las que contribuyen al comportamiento tumoral de las células implicadas, dando lugar a diferentes subtipos moleculares de cáncer de pulmón. Entre las mutaciones que más comúnmente se describen para el gen *EGFR*, relacionadas con el adenocarcinoma de pulmón, sobresalen las deleciones en el exón del cromosoma 19 (*Del-19*) o los cambios puntuales en el codón 858 que determinan la sustitución de un aminoácido por otro en la estructura proteica (por ejemplo, *L858R* en que sustituye leucina por arginina en la posición 858), provocando una hiperactivación de éste. Las mutaciones activadoras del

¹ No todas las lesiones del ADN son lo suficientemente importantes como para inducir la apoptosis celular.

EGFR se detectan en el 10-20% de los casos de CPNM en pacientes de raza blanca (sobre todo, adenocarcinomas), prevalencia que asciende hasta el 30-40% en asiáticos (Zhang *et al.*, 2016).

Otra alteración citogenética común en el cáncer de pulmón son las translocaciones y reordenamientos del gen que codifica para la *cinasa del linfoma anaplásico* (*ALK* o CD246), identificados en el 2-7% de pacientes (media del 5%). La alteración de *ALK* determina la sobreexpresión de la proteína resultante (en condiciones normales, desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas) y la consecuente señalización aberrante de la ruta bioquímica, siendo generalmente excluyente del otro tipo de mutación en el receptor de *EGFR*. Un determinado trasvase de material genético o translocación entre los cromosomas 2 y 5, denominado t(2;5)(p23;q35) se asocia con un 60% de los casos de tumores *ALK+*; dicha translocación crea un gen de fusión entre la fracción 3' del de *ALK* (proveniente del cromosoma 2) y la fracción 5' del de la nucleofosmina (*NPM*, proveniente del cromosoma 5), dando lugar al producto de fusión *NPM/ALK* que se traduce en una proteína quimérica y oncogénica llamada *p80*. De igual modo, el gen de fusión de *EML4-ALK* es responsable de una proporción importante de CPNM. Los pacientes con reordenamientos de *ALK* suelen ser jóvenes (< 50 años), no fumadores y con histología tumoral de adenocarcinoma de células no pequeñas.

También se detectan con menor frecuencia en el CPNM mutaciones en los genes *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *HER2* o *MEK1*. Por ejemplo, el gen *BRAF* codifica una serina-treonina cinasa perteneciente a la familia de las cinasas *RAF* que juega un papel importante en la vía de las proteín-cinasas activadas por mitógenos (*MAPK*): la mutación de *BRAF* (*V600E* representa hasta el 60% de los casos) provoca que la vía de señalización de las *MAPK* –*RAS/RAF/MEK/ERK*– se encuentre permanentemente activada, lo que favorece el crecimiento y la proliferación tumoral. Se ha visto esta mutación en diferentes tipos de cáncer (mayoritariamente melanoma y tiroideo), habiéndose descrito en el 2-3% de los casos de cáncer de pulmón, sobre todo en aquellos con histología adenocarcinoma. De igual modo, la expresión de *PD-L1* (el ligando de la proteína de muerte celular programada 1) en el tumor también se asocia con una reducida supervivencia y un peor pro-

nóstico, de manera que la inhibición del eje *PD-L1/PD-1* ha demostrado eficacia antitumoral en numerosos estudios clínicos.

Frente a los oncogenes se sitúan los llamados *genes supresores tumorales*, que codifican para proteínas que controlan el crecimiento celular mediante la regulación de la progresión del ciclo celular. Uno de los más citados es el *gen p53*, considerado un actor central en la respuesta frente al daño en el ADN celular. Este es sobreexpresado y sobreactivado por el estrés genotóxico e induce un programa transcripcional con efectores que promueven la apoptosis, la detención del ciclo celular, la senescencia y la reparación del ADN. En las últimas décadas, se consideraba que *p53* era el único mecanismo importante de supresión tumoral –hasta el punto de ser denominado *guardián del genoma*–, pero esta visión ha cambiado recientemente y su relevancia va decreciendo paulatinamente; con todo, sigue siendo un elemento importante para la terapia del cáncer y la supresión tumoral. Hay que tener en cuenta que los avances producidos en el conocimiento de rutas moleculares específicas se han reflejado en las nuevas vías de tratamiento, de forma muy clara en el cáncer de pulmón.

Desde el punto de vista de su etiología, el cáncer se ha asociado a determinados factores y circunstancias. Algunos de ellos –como la edad o el sexo² de las personas– son imposibles de modificar, pero otros muchos sí pueden ser evitados. La causa que más predominantemente desencadena la aparición de un cáncer de pulmón es la *exposición al humo del tabaco* (implicado hasta en el 90% de los casos; se considera responsable de > 70% de las muertes por este tipo de tumor), en la mayor parte de los casos por tabaquismo activo, aunque también puede contribuir el tabaquismo pasivo, el cual se ha considerado el factor desencadenante en 1 de cada 4 cánceres de pulmón en individuos no fumadores. Y es que en el humo del tabaco se han identificado alrededor de 4.000 agentes químicos, de los que al menos 50 son carcinógenos reconocidos, todos ellos procedentes de la combustión del tabaco y, en su caso, del papel.

² Es obvio que determinadas formas de cáncer están directamente ligadas al sexo –mama, próstata, útero, ovario, testículos, etc.–, pero también pueden observarse diferentes incidencias de otros tipos tumorales según el sexo.

Se ha descrito que el exceso de riesgo de cáncer en los fumadores, así como el de desarrollo de patologías y muerte cardiovascular, aumenta con el consumo de cigarrillos de una manera directamente proporcional y disminuye también proporcionalmente en los exfumadores cuanto mayor es el tiempo que ha transcurrido desde que se ha dejado de fumar. Así, por ejemplo, estudios epidemiológicos han sugerido que los fumadores que consumen entre 1 y 14 cigarrillos al día tienen hasta 8 veces mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón a lo largo de su vida; si el consumo es superior de 25 cigarrillos/día el riesgo aumenta hasta 25 veces. Tras 10 años de haber dejado de fumar, el riesgo de aparición de un cáncer broncopulmonar desciende en un 50% y casi en un 90% tras haber transcurrido 15 años, si bien algunas personas pueden desarrollarlo incluso transcurridos más años. También parece probado que las personas que han dejado de estar expuestas de forma pasiva al humo del tabaco presentan una disminución progresiva del riesgo de padecer un cáncer de pulmón.

Conviene subrayar que, además de las neoplasias de pulmón, el tabaquismo se ha asociado con un incremento de la incidencia de cáncer de orofaringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga urinaria e hígado, así como de diversas formas de leucemia.

No obstante, y a pesar de que dentro de una misma población la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón (y otras formas de cáncer) es indiscutible, las comparaciones entre poblaciones diversas resultan un tanto confusas cuando se comparan exclusivamente las tasas de tabaquismo y la mortalidad por cáncer de pulmón, sin considerar otros aspectos relevantes como las diferencias étnicas o raciales (ligadas fundamentalmente a la genética), los hábitos de vida (alimentación, actividad laboral y física, salubridad, etc.) o el medio (clima, distribución demográfica, asistencia sanitaria, etc.), entre otros factores. De hecho, algunos países con bajas tasas relativas de tabaquismo entre la población muestran, sin embargo, elevados niveles de mortalidad por cáncer de pulmón.

El sexo es un factor que afecta de forma significativa al riesgo de cáncer de pulmón asociado al tabaquismo, según se desprende de algunas investigaciones. En Estados Unidos, el cociente entre la mortalidad asociada al cáncer de pul-

món en varones y mujeres fumadoras es de 2,1, mientras que el cociente de riesgo correspondiente a los no fumadores es de 1,3; es decir, el sexo femenino –posiblemente, por el componente estrogénico– parece ejercer un cierto efecto protector frente al cáncer de pulmón, que resulta particularmente manifiesto entre las mujeres fumadoras. Cifras similares se han obtenido en Corea del Sur, con tasas varones/mujeres de 3,3 entre los fumadores y de 1,7 entre los no fumadores. En todos ellos, no obstante, se apreció un manifiesto incremento de la mortalidad por cáncer de pulmón asociado al tabaquismo: 22,1 veces mayor en varones fumadores que los varones no fumadores en Estados Unidos y 4,4 veces en Corea del Sur, frente a 13,5 (EE.UU.) y 2,3 veces (Corea) en las mujeres fumadores y no fumadoras, respectivamente (Cuéllar, 2015).

Sea como fuere, se estima que alrededor del 25% de los casos de cáncer de pulmón en el mundo se dan en personas que nunca han fumado. En base a ello, se ha identificado la existencia de **otros factores** que pueden actuar sinérgicamente con el humo del cigarrillo y modificar la prevalencia del cáncer de pulmón, como los siguientes (Cerezo *et al.*, 2017):

- la **dieta**: las frutas y verduras con elevado contenido en antioxidantes son factores protectores para el desarrollo de cáncer de pulmón;
- la **actividad física**: los individuos con mayor actividad tienen un riesgo más bajo de desarrollo de cáncer de pulmón que quienes son sedentarios;
- la **exposición ocupacional**, ya sea ambiental en el ámbito doméstico o industrial; entre los agentes carcinógenos que se han encontrado en ambientes laborales y que se asocian al desarrollo de cáncer de pulmón se encuentran los siguientes: arsénico, asbesto, berilio, éter clorometílico y bisclorometílico, cadmio, cromo, gas mostaza, humo de tabaco ambiental, níquel, radón, sílice cristalina, tetraclorodibenzo-paradioxina, carbón bituminoso, alquitranes, aceites minerales, hollín, ácidos inorgánicos fuertes conteniendo ácido sulfúrico e hidrocarburos aromáticos policíclicos;
- la **radiación**: por ejemplo, la exposición continua a las radiaciones ionizantes;

- la **polución ambiental**, sobre todo en las zonas urbanas con mayor grado de contaminación;
- otros factores relacionados con el huésped: a este respecto, son importantes la **susceptibilidad genética**, puesto que no todos los individuos fumadores y/o expuestos a agentes carcinógenos desarrollan este tipo de neoplasia, habiéndose demostrado en algunos estudios que existe una agregación familiar para

el desarrollo de cáncer de pulmón), y la existencia de una **neumopatía adquirida** como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, siendo el fenotipo enfisematoso en el que la incidencia de cáncer de pulmón es más alta) y los procesos fibróticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Según datos de la *Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC)*, de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia del **cáncer** en general ha ido creciendo en los últimos años en prácticamente todos los países, y especialmente en los industrializados, donde el número de nuevos casos se ha duplicado en las últimas 2 décadas. Esto puede deberse a muchos y diversos motivos, aunque el envejecimiento de la población y un diagnóstico más accesible –y, por tanto, más frecuente– aparecen como los más relevantes.

Los últimos resultados del informe *Global Burden of Disease* (Kocarnik *et al.*, 2021) reflejan que en el año 2019 se diagnosticaron 23,6 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo (17,2 millones si se excluyen todos aquellos cánceres cutáneos no-melanoma) y se produjeron 10 millones de muertes por cáncer, con una estimación de 250 millones de años de vida ajustados a discapacidad (AVAD) por cáncer. Desde 2010, estas cifras representan aumentos del 26,3%, 20,9% y 16,0% en cada uno de esos parámetros, respectivamente. Los mayores incrementos se han producido en los países de bajos o medios índices sociodemográficos.

El **cáncer de pulmón** constituye un serio problema de salud pública por ser en la actualidad el segundo tumor más incidente –solo por detrás del cáncer de mama– y la primera causa de muerte por cáncer en el mundo: provoca más fallecimientos que los tumores de mama, colon y próstata juntos. Según cifras procedentes del GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) de la OMS, en 2020 se confirmaron más de 2,2 millones de nuevos casos (el 11% del total de cánceres)

res) y casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial (el 18% del total). Esa alta mortalidad hace que en términos de prevalencia no sea el tumor líder: en 2020 fue el cuarto tipo tumoral más frecuente en todo el mundo tras el de mama, próstata y colon, con una prevalencia a 5 años de 2,6 millones de pacientes de todas las edades.

En España, su tasa de incidencia anualizada (estimada en ≈ 77 nuevos casos por cada 100.000 habitantes) es mayor que en el conjunto de la Unión Europea (≈ 66 casos/100.000 habitantes, unos 470.000 casos anuales), donde su incidencia ha experimentado un descenso de casi el 11% desde 2012; en mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5%. Para el año 2021, la SEOM estima que se diagnosticarán 29.549 nuevos casos de cáncer de pulmón en nuestro país, que afectarán mayoritariamente a hombres (con casi 22.000 nuevos casos); el cáncer de pulmón se situará, así, como el 4º tipo de cáncer más incidente, solo por detrás del colorrectal, el de próstata y el de mama (SEOM, 2021).

Hay que subrayar que la **supervivencia** del cáncer de pulmón es **muy baja**, debido a su elevada letalidad: la supervivencia global a los 5 años se estima cercana al 13%, tanto en Europa como en Estados Unidos. Por ello, en España en 2020 su prevalencia en ambos sexos a 5 años se estimaba en solo $< 4\%$ del total de tumores, cuando vivían en nuestro país 35.815 personas con cáncer de pulmón. Ese año se produjeron 22.930 defunciones confirmadas por cáncer de pulmón (más de 17.300 en hombres), situándose como la principal causa de muerte por cáncer también en nuestro país, por encima del colorrectal (16.470), páncreas (7.568), mama (6.606) y próstata (5.798).

ASPECTOS CLÍNICOS

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón –con independencia del tipo– presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se suele encontrar en un estadio avanzado de la enfermedad en hasta el 60% de los casos. Solo un 5-10% de ellos está asintomático en el momento del diagnóstico, efectuándose éste de forma casual al realizarse una radiografía de tórax por otro motivo o por un chequeo rutinario.

Entre las manifestaciones clínicas iniciales debidas al crecimiento tumoral, la **tos** (puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus características) es el síntoma inicial más frecuente, apareciendo en el 30-55% de los casos. Hasta en casi un tercio de los casos de cáncer de pulmón (15-30%), la **hemoptisis** –expectoración de sangre– es el único síntoma de presentación; sin embargo, su presencia es rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria o **disnea**, que aparece en el 10-30% de los casos, puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea, con la consiguiente aparición de neumonitis obstructiva o atelectasia.

Entre las manifestaciones clínicas motivadas por la diseminación intratorácica del cáncer de pulmón (localmente avanzado) sobresalen el **dolor torácico**, presente al diagnóstico en alrededor del 20% de los pacientes (referido por > 50% de los enfermos en algún momento de la evolución de la enfermedad, por invasión de las estructuras de la pared torácica), y el **derrame pleural**, que aparece en el 8-15% de los casos, generalmente por la extensión pleural directa del tumor, aunque también puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático por afectación ganglionar mediastínica.

Otras manifestaciones menos comunes son las que se expresan como: a) **síndrome de Pancoast**, característico de los tumores localizados en el vértice pulmonar, que puede provocar dolor en el hombro al invadir rápidamente las estructuras osteo-nerviosas cervicales; b) **síndrome de Claude-Bernard-Horner**, que se caracteriza por la tríada clásica de ptosis parpebral, miosis y anhi-

drosis de la cara y la extremidad superior ipsilateral, siendo consecuencia de la invasión del ganglio simpático inferior; c) **síndrome de la vena cava superior**, producido por la compresión o invasión de la vena cava por el tumor primario o el agrandamiento de los ganglios linfáticos paratraqueales derechos, y se manifiesta con edema y plétora de la cara, el cuello y los párpados, junto a ingurgitación y dilatación de las venas del cuello, el hombro, las extremidades superiores y la pared torácica anterior; d) **disfonía**, por compresión o invasión del nervio laríngeo recurrente izquierdo; e) **parálisis del nervio frénico**, que provoca la elevación del hemidiafragma correspondiente; f) **disfagia**, por compresión del esófago; g) **estridor**, por estrechamiento de la tráquea, ya sea por invasión tumoral directa o por parálisis de ambas cuerdas vocales; y h) **derrame pericárdico** (aparece en 5-10% de los casos) o taponamiento cardíaco.

Las manifestaciones procedentes de las **metástasis** a distancia son menos frecuentes como forma de presentación del cáncer de pulmón (30%), pero suelen aparecer durante su evolución y dependen de los órganos diana que estén afectados. Las localizaciones de éstas –más frecuentes en el tipo microcítico– son mayoritariamente el cerebro, los huesos (25%, especialmente metástasis osteolíticas en columna vertebral, pelvis, costillas y fémures), el hígado (10-25%, silente hasta fases avanzadas) y las glándulas suprarrenales (25-45%, clínicamente silentes). El cáncer de pulmón es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central, detectables en un 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en hasta la mitad –e incluso dos tercios de los casos– durante el transcurso de la enfermedad; la cefalea matutina, de intensidad y duración progresivas, es la manifestación más frecuente y puede acompañarse de otras como hipertensión intracraneal, déficits motores locales, convulsiones o ataxia.

Mención aparte merecen los **síndromes paraneoplásicos**: un conjunto de síntomas y signos que ocurren en hasta el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón, y que parecen estar en relación con la producción de sustancias biológicamente activas por el tumor (hormonas o citoquinas) o con una respuesta del organismo a la

presencia de células malignas (anticuerpos). Pueden ser el primer signo de un cáncer y llegar a desaparecer tras la resección del mismo.

Uno de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes –más común en el CPNM– es la osteopatía hipertrófica: se produce por la presencia de factores de crecimiento en la circulación sistémica, que normalmente son inactivados en el pulmón, y se caracteriza por la producción de hiperostosis de los huesos tubulares y expansión del tejido blando periungueal. Entre los síndromes paraneoplásicos endocrinos más frecuentes se encuentran los siguientes: a) el *síndrome de Cushing*, debido a la producción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH); b) el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), producido como consecuencia de la síntesis ectópica de dicha hormona; c) el síndrome carcinoide, por secreción excesiva de 5-hidroxitriptamina; y d) la hipercalcemia no metastásica. Por su parte, los síndromes paraneoplásicos neurológicos (neuropatía periférica, encefalitis límbica, *síndrome de Lambert-Eaton*, retinopatía y opsomoclonus) aparecen en el 4-5% de los casos, a menudo antes de que el tumor sea evidente, son más frecuentes en el CPM y su diagnóstico es de exclusión. En fases avanzadas,

y con similar frecuencia, pueden observarse síndromes paraneoplásicos hematológicos, tales como anemia de causa multifactorial, reacciones leucemoides, trombocitosis y coagulación intravascular diseminada. Finalmente, los síntomas de afectación sistémica (astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre) aparecen en el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón y su mecanismo de producción es desconocido (Martínez *et al.*, 2009).

Por otra parte, el diagnóstico del cáncer de pulmón incluye generalmente un estudio morfológico, histológico y molecular, dado que el desarrollo actual de las técnicas genéticas permite identificar mutaciones oncogénicas de gran relevancia para el pronóstico. En todos los casos, la determinación del tipo histológico y la realización de un estudio de extensión son procesos esenciales para determinar la agresividad del tumor, establecer el tratamiento más adecuado y estimar la respuesta a determinados tratamientos. La *Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón* (IASLC, por sus siglas en inglés) ha establecido una clasificación en 4 estadios, combinando los criterios TNM previamente comentados (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación TNM-Estadios de la IASLC.

Carcinoma oculto	TX	N0	MO
Estadio 0	Tis	N0	MO
Estadio IA	T1a, b	N0	MO
Estadio IB	T2a	N0	MO
Estadio IIA	T1a, b	N1	MO
	T2a	N1	MO
	T2b	N0	MO
Estadio IIB	T2b	N1	MO
	T3	N0	MO
Estadio IIIA	T1, T2	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
	T4	N0, N1	MO
Estadio IIIB	T4	N2	MO
	Cualquier T	N3	MO
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a, b

A pesar de una escasa supervivencia global a largo plazo del cáncer pulmonar, hay cierta variabilidad según el tipo de tumor, identificándose una serie de **factores pronósticos**. Así, se acepta que el factor más importante en el **CPNM** es el estadio de extensión según la clasificación TNM. La supervivencia disminuye progresivamente con la mayor evolución tumoral, desde una mediana de 59 meses para los pacientes en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 49%) hasta solo 4-6 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años del 1%): globalmente, en torno al 20% de los pacientes con CPNM siguen vivos a los 5 años del diagnóstico. El mal estado general y la pérdida de peso se han asociado a una supervivencia más corta, y algunos estudios sugieren también que los individuos afroamericanos tienen un peor pronóstico. En los últimos años han adquirido significado pronóstico otros factores, fundamentalmente biológicos, llegando a constituir una medida indirecta de la agresividad de la neoplasia.

Se conocen varias alteraciones moleculares con implicación pronósticas, además de clínicas, puesto que se dispone de fármacos para un tratamiento individualizado. Esto es, existen biomarcadores citogenéticos predictivos de un beneficio terapéutico con el uso específico de inhibidores frente a tirosina cinasas asociadas a receptores (TKI, por sus siglas en inglés). Entre ellos, el más importante y frecuente es la mutación del gen que codifica para EGFR, seguido por las translocaciones del gen *ALK*. Los pacientes con mutación *EGFR*, más común en tumores de histología no escamosa, presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen. De hecho, las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 20 han demostrado valor predictivo de respuesta (niveles altos de apoptosis) en el tratamiento con TKI específicos, si bien la mutación *T790M* en el exón 20 -y, en menor medida, las mutaciones *L861Q* y *G719X*- son importantes porque se asocian a resistencia a esos fármacos. Entre las mutaciones menos comunes, las que afectan al gen del sarcoma viral de rata Kristen (*KRAS*) se relacionan con una menor supervivencia, tanto libre de progresión como total.

La probabilidad de encontrar este tipo de mutaciones es mayor en los pacientes con adenocarcinoma (el 60% tiene una mutación oncogénica), en los no fumadores (excepto las del gen *KRAS*, que se asocian fuertemente con historia de tabaquismo), en las mujeres y en los individuos de raza asiática, aunque no son exclusivas. Así pues, la determinación de la mutación *EGFR* debe realizarse de forma sistemática en los tumores que se encuentren en estadios avanzados, excepto en los de estirpe escamosa, en los que se planteará únicamente en el caso de pacientes que no han fumado nunca. La investigación de las translocaciones de *ALK* se hará en los adenocarcinomas en los que el *EGFR* ha sido negativo, debiendo plantearse también la del estado mutacional de *KRAS* en caso de negatividad de los anteriores.

Por su parte, el significado pronóstico de la mutación *BRAF* no está claro, e incluso algunos estudios han asociado una mayor supervivencia global a los pacientes con mutación *BRAF V600* respecto a los no mutados, si bien otros identifican dicha mutación como un factor de mal pronóstico. Existen series de casos que obtienen resultados similares en ambos grupos de pacientes. Un meta-análisis con datos de 16 estudios clínicos sugirió que la incidencia de la mutación *V600E* sobre el total de pacientes con mutación *BRAF* era mayor en no fumadores (87% vs. 45% en fumadores y exfumadores) y en mujeres (62,5% vs. frente a 32,6 % en hombres).

Con respecto al pronóstico del **CPM** o de células pequeñas, el factor más importante es de nuevo la extensión de la enfermedad, habiéndose concedido también relevancia a los parámetros clínicos (el mal estado general y la pérdida de peso se asocian con una supervivencia más corta). Los pacientes con enfermedad en estadio limitado presentan una mediana de supervivencia que varía entre 15 y 20 meses (tasa de supervivencia a 5 los años del 31% en el estadio I). Por el contrario, los pacientes con enfermedad diseminada tienen una supervivencia media de 8 a 13 meses (tasa de supervivencia a 5 años del 1-2% en el estadio IV) (Midthun, 2021).

TRATAMIENTO

En el abordaje del cáncer de pulmón hay que distinguir, en primer lugar, entre el tratamiento del propio tumor y el de las manifestaciones que provoca el crecimiento tumoral. La terapéutica antitumoral específica depende en gran medida de la diferenciación patológica entre adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y otros tipos histológicos, por los avances producidos en los últimos años en el desarrollo de fármacos eficaces frente a determinados tipos de tumores, que pueden inducir mayor toxicidad en otros. En resumen, por su influencia en el pronóstico, es fundamental clasificar adecuadamente el cáncer de pulmón y conocer su estadio para poder tomar las decisiones terapéuticas más oportunas. Por todo ello, se aborda aquí por separado el tratamiento del CPNM y del CPM, que constituyen conjuntamente más del 95% de los cánceres de pulmón.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

Cáncer de pulmón no microcítico

El abordaje preferente en el CPNM varía notablemente en función del tipo celular³, el estadio del tumor (relacionado con el pronóstico) y la situación basal del paciente. En líneas generales, en nuestro medio existe un consenso en torno a las siguientes recomendaciones (Tabla 3) (Majem *et al.*, 2019):

- > En los estadios I y II el tratamiento inicial es la resección mediante cirugía, siempre que el paciente no tenga contraindicación médica. Las alternativas en los pacientes inoperables (irresecables) o que rechazan la cirugía son la radioterapia radical o la ablación por radiofrecuencia (*SART*, por sus siglas en inglés). La quimioterapia adyuvante se recomienda en el estadio II con afectación ganglionar regional.
- > En el estadio III la terapia es multimodal o multidisciplinar. Frente a un tumor resecable en estadio IIIA sin afectación N2 el tratamiento recomendado es la resección quirúrgica con quimioterapia más radioterapia (QT/RT)

adyuvante de forma previa, que ha demostrado mejorar la supervivencia de la resección aislada⁴. En el estadio IIIA no resecable, se debe optar por la QT/RT radical (valorando el uso del agente inmunoterápico durvalumab), mientras que en el estadio IIIA con afectación N2, el tratamiento puede ser QT/RT definitiva o terapias de inducción y posterior cirugía (no se recomienda la cirugía inicial ni la terapia adyuvante). Por otra parte, en pacientes con estadio IIIB y buen estado general, el abordaje terapéutico más aceptado es la QT/RT concurrente con intención curativa (en pacientes no aptos para este tratamiento puede recurrirse al tratamiento secuencial basado en la QT seguida de la RT radical), quedando la cirugía reservada para casos muy excepcionales.

- > En el estadio IV, los pacientes tienen una supervivencia muy limitada tras el diagnóstico, esencialmente determinada por su estado general y la presencia de alteraciones moleculares susceptibles de poder recurrir a una terapia dirigida. El tratamiento en este escenario incluye poli-quimioterapia, inmunoterapia, terapias dirigidas (en tumores con *EGFR* o *ALK* mutados, en que los inhibidores de la cinasa específica constituirán la primera línea) y, en pacientes muy seleccionados, la cirugía (en casos de metástasis cerebral y/o adrenal únicas). No obstante, el manejo sistémico de la enfermedad avanzada (IIIB o IV) no suele permitir la curación y tiene por lo general una intención meramente paliativa.

⁴ Muchos indicios apuntaban a un interesante papel de la quimioterapia prequirúrgica en pacientes con CPNM resecable hasta que en 2014 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis (NSCLC, 2014) que confirmó sólidamente esta opción terapéutica. A partir de 15 ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados desde 1965, con datos de 2.385 pacientes (la mayoría en estadio IB-IIIa), se demostró un beneficio significativo de la quimioterapia prequirúrgica sobre la supervivencia, con una reducción del 13% del riesgo relativo de muerte (RR= 0,87; p= 0,007), lo que supone una mejora absoluta de la supervivencia a 5 años de 5 puntos porcentuales –desde un 40% a un 45%–. No se vieron diferencias significativas entre los diferentes regímenes quimioterápicos (nº de fármacos antineoplásicos, uso de complejos de platino o de radioterapia complementaria, etc.) ni en función de otros factores (edad, sexo, estado funcional, estadio o histología tumoral). La SLP y el tiempo hasta recurrencia distal también mejoraron (RR= 0,69; p<0,001), pero no hubo cambios notables en el tiempo hasta recurrencia locorregional (RR= 0,88; p= 0,20).

³ Si Según el grado de diferenciación celular, los tumores que contienen células más inmaduras son los que tienen un peor pronóstico.

Tabla 3. Tratamiento inicial del CPNM por estadio clínico. Tomada de (Cerezo *et al.*, 2017).

Estadio	Clasificación TNM	Tratamiento inicial
IA	T1AN0M0 T1BN0M0	Resección quirúrgica RT en pacientes no candidatos a cirugía ^a
IB	T2aN0M0	Resección quirúrgica RT en pacientes no candidatos a cirugía ^a
IIA	T2bN0M0 T1a-bN1M0	Resección quirúrgica RT ± QT en casos seleccionados ^a
IIB	T2bN1M0 T3N0M0	Resección quirúrgica RT ± QT en casos seleccionados ^a
IIB	T3N0M0	QT + RT concurrente neoadyuvante y cirugía ^b
IIIA	T3N1M0 T4N0-1M0	Resección quirúrgica QT + RT neoadyuvante ^a y cirugía ^b en casos seleccionados
IIIA	T1-3N2M0	QT + RT neoadyuvante y cirugía ^b
IIIB	T4N2M0	QT + RT radical QT + RT concurrente neoadyuvante y cirugía ^b en casos seleccionados
IIIB	T1-4N3M0	QT + RT radical
IV	T1-4N0-3M1a-b	QT paliativa/terapias dirigidas

^a Pacientes inoperables; ^b Cirugía en función de la respuesta al tratamiento con quimiorradioterapia. QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Cáncer de pulmón microcítico

La mayoría –más de dos tercios de pacientes– de los pacientes con CPM presenta, en el momento del diagnóstico, una enfermedad diseminada, siendo muy sensible a la quimioterapia sistémica a base de platino y etopósido, de modo que ésta es parte integral del tratamiento inicial en este tipo de tumores.

En general, las recomendaciones de tratamiento de pacientes con enfermedad en estadio limitado (IIB-IIIC) no han cambiado sustancialmente en muchos años (Dómine *et al.*, 2020). Se tratan principalmente con una combinación de quimioterapia (platino-etopósido) y radioterapia torácica, ya que la adición de esta última modalidad terapéutica ha demostrado prolongar la supervivencia en comparación con el tratamiento aislado con QT; también se debe aplicar irradiación craneal de forma profiláctica en pacientes sin progresión, por su capacidad de disminuir la incidencia de metástasis cerebrales. La cirugía no se emplea en esos estadios, sino que se restringe a situaciones excepcionales en las que el tumor se presenta como un nódulo pulmonar solitario sin metástasis a distancia ni afectación de los ganglios linfáticos regionales (es decir, solo se operarán pacientes en estadios I-IIA), y

continuándose con una terapia adyuvante con platino y etopósido.

Para los pacientes con enfermedad diseminada (estadio IV), la terapia inicial consiste en la administración de QT aislada de platino-etopósido, a la cual se ha agregado la inmunoterapia en los últimos años, aumentando de forma importante la supervivencia global (SG) y constituyendo el nuevo estándar de tratamiento recomendado. La radioterapia, tanto la RT craneal profiláctica como la RT torácica, puede ser beneficiosa en aquellos sujetos que presentan una respuesta completa o parcial a la QT inicial, consiguiendo prolongar la supervivencia. En segunda línea se sigue usando topotecán, así como regímenes de reinducción con platino-etopósido en pacientes con recaídas de tumores (tras ≥ 3 meses) aún quimiosensibles, pudiéndose recurrir a otras opciones de inmunoterapia en líneas más avanzadas, si bien es cierto que, en comparación con lo que ocurre en el CPNM, se requiere un mayor esfuerzo investigador en la identificación de nuevos biomarcadores y el desarrollo de ensayos clínicos según los distintos perfiles citogenéticos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Cáncer de pulmón no microcítico

Como en muchos otros tipos tumorales, la quimioterapia es parte esencial del tratamiento del CPNM. Entre los agentes más usados en primera línea se encuentran los **complejos de platino**⁵ (cisplatino y carboplatino), los **taxanos** (paclitaxel y docetaxel), la **vinorelbina**, la **gemcitabina**, el **pemetrexed** y los **derivados de la camptotecina** (irinotecán, topotecán). La recomendación general hoy en día consiste en usar una combinación de 2 fármacos basada en platino (Tabla 4), dado que mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia: en diferentes meta-análisis se ha observado una mayor tasa de respuesta objetiva (TRO) con las combinaciones basadas en cisplatino respecto a aquellas basadas en carboplatino. La adición de un tercer fármaco no ha demostrado conseguir beneficios en supervivencia global (SG), ni se recomienda administrar más de 4-6 ciclos de la quimioterapia de 1ª línea.

En ausencia de alteración molecular, la histología es un factor determinante para la elección del tratamiento. Así, por ejemplo, se han obtenido mejores resultados con la combinación cisplatino-pemetrexed en los tumores no escamosos; o la asociación de bevacizumab a quimioterapia solo se recomienda en el carcinoma no escamoso, en el que la toxicidad es inferior.

Según se ha sugerido previamente, el tratamiento estándar de 1ª línea para el CPNM localmente avanzado y no operable es la quimiorradiación concurrente con intención curativa. La opción inicial general suele consistir en un esquema de quimioterapia basada en 2-4 ciclos de doblete a base de complejos con platino (fundamentalmente **cisplatino**) y radioterapia con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/día distribuidas en 30-33 sesiones; tal régimen se ha mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas. Cuando dicha opción no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una

alternativa válida. Estas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad y, posteriormente, debe hacerse un seguimiento activo (cada 6-12 semanas) para controlar la progresión tumoral. Se ha demostrado que otras opciones, como la quimioterapia neoadyuvante de inducción adicional o de consolidación posterior a la quimiorradiación, no mejoran los resultados de supervivencia global.

En relación a la comparativa de la elección del derivado del platino a emplear, siempre asociado a otro fármaco de 3ª generación, se realizó una amplia revisión sistemática incluyendo datos de 10 ensayos clínicos que totalizaban 5.017 pacientes con CPNM avanzado, sin que se registrasen diferencias entre carboplatino y cisplatino en la SG (cociente de riesgos instantáneo, CRI= 1,00; IC_{95%} 0,51-1,97), ni en la tasa de supervivencia al año (CRI= 0,98; IC_{95%} 0,88-1,09). En términos de seguridad, cisplatino se asoció con una mayor incidencia de náuseas, vómitos o ambos (CRI= 0,46; IC_{95%} 0,32-0,67) y el carboplatino causó más casos de trombocitopenia (CRI= 2,00; IC_{95%} 1,37-2,91) y neurotoxicidad (CRI= 1,55; IC_{95%} 1,06-2,27); no se vieron diferencias en la incidencia de anemia grave, neutropenia o toxicidad renal (de Castria *et al.*, 2013).

En los casos de CPNM avanzado que no hayan progresado después del tratamiento de 1ª línea, el tratamiento de mantenimiento consigue controlar los síntomas y mejorar la supervivencia, con independencia de la histología. Para ese mantenimiento, la combinación de fármacos no ha sido superior a la monoterapia, por lo que se recomienda recurrir a la monoterapia hasta la progresión o la aparición de toxicidad.

⁵ Su introducción supuso un avance importante frente a la terapia considerada estándar previamente. En monoterapia, ofrecen tasas de respuesta objetiva del 15-35%, con medianas de 3-6 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8-12 meses para la supervivencia global.

Tabla 4. Regímenes de quimioterapia usados con más frecuencia en CPNM. Adaptado de (Cerezo *et al.* 2017).

Régimen	Fármacos	Dosis y pauta posológica	Intervalo
PV	Cisplatino Vinorelbina	100 mg/m ² , día 1 25 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
PG	Cisplatino Gemcitabina	100 mg/m ² , día 1 1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
CT	Carboplatino Paclitaxel	ABC=6 día 1 225 mg/m ² , día 1	3 semanas
DP	Cisplatino Docetaxel	75 mg/m ² , día 1 75 mg/m ² , día 1	3 semanas
PT	Cisplatino Paclitaxel	75 mg/m ² , día 2 135 mg/m ² , día 1	3 semanas
PP	Cisplatino Pemetrexed	60 mg/m ² , día 1 500 mg/m ² , día 1	3 semanas
CTB	Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab	ABC= 6, día 1 200 mg/m ² , día 1 15 mg/kg, día 1	3 semanas
Monoterapia - regímenes de 2ª línea	Docetaxel	75 mg/m ² , día 1	3 semanas
	Vinorelbina ^a	30 mg/m ² , días 1 y 8	3 semanas
	Gemcitabina ^a	1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas

^a Régimen habitual en pacientes con mal estado funcional (ECOG \geq 2) o ancianos.
ABC: área bajo la curva calculada según la fórmula de Calvert.

No obstante, una mayoría (> 50%) de los pacientes progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40% puede experimentar una recurrencia local. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente 8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años está en torno al 15%. En caso de progresión, la 2ª línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en una monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (aporta valores de TRO de < 10% y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la SG). En general, la asociación de 2, 3 o 4 fármacos quimioterápicos ha demostrado tener una eficacia superior a la monoterapia em 2ª línea; en las pautas con 3 fármacos se recomienda que, además de contener platino, se incluya paclitaxel. Otros fármacos antineoplásicos utilizados en 2ª línea son la gemcitabina y la vinorelbina. **Erlotinib** también está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo a, al menos, un tratamiento quimioterapéutico anterior, cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

Es el contexto de cáncer localmente avanzado no operable y metastásico donde se han producido los progresos farmacoterapéuticos más significativos en los últimos años, con incorporación de distintas opciones de inmunoterapia y de terapias dirigidas (Tabla 5). Hasta un cuarto de los casos representan los subgrupos de pacientes que pueden recibir tratamientos específicos, en quienes es especialmente importante evaluar cada alternativa de acuerdo con la evidencia científica más actualizada.

La incorporación en la última década de los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 (pembrolizumab o nivolumab) o anti-PD-L1 (atezolizumab o durvalumab) –terapias que bloquean los puntos de control inmunitario y logran activar al sistema inmunitario frente al tumor– constituye una alternativa de tratamiento inmunoterápico beneficiosa para pacientes pretratados con CPNM metastásico que exprese fuertemente PD-L1. Así, frente a tumores sin mutaciones de *EGFR* o *ALK* la elección del tratamiento depende del grado de expresión de PD-L1, de la histología del tumor y del estado funcional de los pacientes. En quienes tengan buen estado funcional y expresen PD-L1 \geq 50%, con independencia de la histología escamosa o no, el tratamiento de elección es pembro-

lizumab en monoterapia, mientras que en pacientes con expresión de PD-L1 < 50% o desconocida dependerá del tipo de histología: si es no escamosa se prefiere –sobre el solo uso de quimioterapia– esquemas que combinan pembrolizumab o atezolizumab con quimioterapia a base de platino, mientras que en casos de histología escamosa, el tratamiento más utilizado en nuestro medio sigue siendo la quimioterapia con dobles de platino (AEMPS, 2022).

En relación con las mutaciones específicas del tumor, no existe un enfoque establecido para la inhibición específica de la señalización de KRAS. La mayor utilidad de las alteraciones del gen *KRAS* puede ser excluir la presencia de otras alteraciones, ya que dichas mutaciones se producen generalmente de una manera mutuamente exclusiva con otras alteraciones oncogénicas como las mutaciones de *EGFR* y los reordenamientos de *ALK*. En este sentido, las recomendaciones actuales no obligan a realizar la prueba para detectar mutaciones de *KRAS*.

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento del CPNM estadio IV. Adaptada de (Majem *et al.*, 2019).

Contexto	Tratamiento recomendado
CPNM en estadio IV sin mutaciones específicas	
Primera línea	
PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab Se puede considerar también la combinación de inmunoterapia más quimioterapia estándar
PD-L1 < 50% o desconocido	Quimioterapia basada en platino según histología: <ul style="list-style-type: none"> - Tumor de células escamosas → hasta 4-6 ciclos de dobles de platino, o bien inmunoterapia (atezolizumab o pembrolizumab) más carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel. - Tumor de células no escamosas → dobles de platino# con posible adición de bevacizumab (si no hay contraindicación). Se puede valorar el uso de inmunoterapia más quimioterapia estándar y también un tratamiento de mantenimiento con premetexed.
Pacientes ancianos	Si tienen buen estado general, la decisión depende también de la histología y los niveles de expresión de PD-L1. En pacientes con mal estado general o comorbilidades, se debe usar una quimioterapia
Estado funcional ECOG= 2	Terapia de combinación o de agente único, más el mejor tratamiento de soporte
Estado funcional ECOG= 3-4	Exclusivamente tratamiento de soporte
Segunda línea	
Estado funcional ECOG= 0-2	No ha recibido inmunoterapia previa → pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1%), nivolumab o atezolizumab Sí ha recibido inmunoterapia previa → doblete de platino Si hay contraindicación para la inmunoterapia → docetaxel+nindetanib (en tumor no escamoso), pemetrexed en monoterapia (en tumor escamoso) o docetaxel en monoterapia (con independencia de la histología)
Estado funcional ECOG= 3-4	Exclusivamente tratamiento de soporte
CPNM en estadio IV con mutaciones específicas	
Mutación de EGFR	Primera línea: erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib u osimertinib. En caso de metástasis cerebrales → osimertinib
	Tras progresión a un EGFR-TKI: <ul style="list-style-type: none"> - Continuación con EGFR-TKI si hay beneficio clínico mantenido o la enfermedad progresa escasamente. - En caso de mutación T790M → osimertinib (si no se ha administrado antes) - Si no hay mutación T790M → quimioterapia basada en platino
Mutación de ALK	Primera línea: alectinib, brigatinib, crizotinib o ceritinib.
	Tras progresión a crizotinib: ceritinib, alectinib o brigatinib
	En caso de metástasis cerebrales → alectinib, brigatinib o lorlatinib
Otras alteraciones genéticas	ROS-1 → crizotinib
	B-RAF (V600) → dabrafenib+trametinib

Cisplatino/pemetrexed ha demostrado una mayor eficacia y menor toxicidad que cisplatino/gemcitabina.

Como se ha indicado previamente, en aquellos pacientes en que se identifican por técnicas genéticas mutaciones activadoras de *EGFR* (exones 19 o 21) o de *ALK* (asociada o no a mutación de *ROS1*), la terapia de primera línea recomendada por las principales guías de práctica clínica (Majem *et al.*, 2019) son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa, que han demostrado un beneficio clínico superior en términos de supervivencia a los regímenes basados en platino, además de aportar como ventajas su administración por vía oral (aunque diaria) y un perfil de toxicidad más tolerable que la quimioterapia convencional. Hasta ahora hay varios **inhibidores de tirosina cinasas** (TKI) disponibles en España para tratar el CPNM, concretamente cuatro inhibidores de EGFR (EGFR-TKI: **afatinib**⁶, **erlotinib**, **gefitinib** y **osimertinib**) y otros cinco dirigidos específicamente a formas mutantes de ALK (ALK-TKI: **alectinib**, **brigatinib**, **ceritinib**, **crizotinib**, y **lorlatinib**). También tienen indicación en CPNM metastásico la combinación de **trametinib/dabrafenib** (inhibidores de MEK y BRAF cinasas, respectivamente) y el **nintedanib** (inhibidor de múltiples tirosina cinasas).

Es preciso subrayar que la determinación de la mutación genética oncogénica concreta ha demostrado ser determinante para optimizar la respuesta terapéutica a los TKI en los pacientes con CPNM. Así, en pacientes con reordenamiento de *ALK* el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa EGFR no es eficaz. De forma similar, las tasas objetivas de respuesta (TRO) son bastante discretas con el uso de TKI-EGFR específicos en pacientes sin selección de mutaciones oncogénicas (TRO < 10%, con medianas de SLP de poco más de 2 meses y de SG de unos 7 meses). Pero cuando se emplean como 1ª línea en pacientes seleccionados con mutación sensibilizadora en el dominio tirosina cinasa del EGFR y en ausencia de mutaciones de *K-RAS*, se llegan a alcanzar TRO superiores al 50% y medianas de SLP de > 9-13 meses. A modo de ejemplo, afatinib se mos-

tró capaz de retrasar globalmente la progresión tumoral en estos pacientes, en comparación con la quimioterapia estándar, en una mediana de 5,5 meses; se observó que aquellos con genotipo tumoral *Del-19* en el gen *EGFR* responden mejor (diferencia de 8 meses) que aquellos con mutación *L858R* (diferencia de 3,3 meses), siendo las diferencias menos consistentes para otras mutaciones (Sequist *et al.*, 2013).

A partir también de comparaciones indirectas (de robustez limitada), el perfil toxicológico de los TKI usados en el CPNM (sobre todo, de los TKI-EGFR) se ha considerado durante mucho tiempo superponible. Se caracteriza fundamentalmente por efectos adversos de tipo digestivo y dermatológico, lo que es congruente con su potente e irreversible efecto inhibitorio sobre las cinasas asociadas al EGFR, de gran relevancia en la regulación de los epitelios. Los eventos adversos asociados al tratamiento con frecuentes y relativamente graves; entre ellos, los más relevantes y de mayor gravedad son diarrea, alteraciones en las uñas, estomatitis, exantema, anorexia, vómitos, fatiga, dermatitis acneiforme y náusea.

Una mención aparte –por su diferente naturaleza farmacológica– merece aquí **cetuximab** (aprobado en 2007) que es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor EGFR, al que se une con una afinidad 5-10 veces superior a la de los ligandos endógenos. Por consiguiente, bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, provocando la inhibición de la función del receptor y su internalización, lo que puede conllevar una disminución de la presencia de los receptores en la superficie celular. Asimismo, dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC). En una amplia revisión, que incluyó datos de 2.018 pacientes aleatorizados en 4 ensayos clínicos, se encontró que la adición de cetuximab al tratamiento quimioterápico estándar en 1ª línea del CPNM avanzado prolongó el tiempo de supervivencia de los pacientes en alrededor de 1,5 meses y postergó la progresión del cáncer en alrededor de 0,5 mes. Un año después del tratamiento, el 45% de los pacientes que recibieron tratamiento estándar más cetuximab y el 40% de los pacientes que recibieron solo trata-

⁶ En términos indirectamente comparativos a partir de estudios diferentes (con carácter meramente orientativo), los datos clínicos conducentes a la aprobación de afatinib en 2013 –frente a los registrados con erlotinib y gefitinib en tratamiento de 1ª línea– indicaron que la SLP era de 11,1 meses con afatinib vs. 9,5 meses con gefitinib y 9,7 con erlotinib, con porcentajes de supervivencia media a los 12 meses del 50%, 38% y 40%, respectivamente; las medianas de SG eran de 26 meses, frente a 21,6 con gefitinib y 19,3 con erlotinib (Cuéllar, 2015).

miento estándar todavía estaban vivos. Sin embargo, la magnitud del beneficio y los efectos dudosos de cetuximab en la calidad de vida de los pacientes han hecho que no se haya autorizado esa indicación en la UE (Yang *et al.*, 2014).

Cáncer de pulmón microcítico

Tanto los pacientes con enfermedad localizada como diseminada son candidatos a recibir **quimioterapia** como primera opción terapéutica, teniendo en consideración que estos tumores son muy sensibles a la quimioterapia y la radioterapia. Entre los agentes activos más usados se encuentran los **complejos de platino, podofilotoxinas, derivados de la camptotecina, agentes alquilantes, antraciclinas, taxanos y vincristina**. La asociación de 2, 3 o 4 fármacos quimioterápicos ha demostrado tener una eficacia superior a la monoterapia (en la que se han usado algunos como docetaxel, vinorelbina, gemcitabina y topotecán).

Los regímenes de quimioterapia con platino presentan una mayor efectividad que los que no incluyen este agente, habiendo demostrado reducciones de la mortalidad de entre 6 y 12 meses según el tipo de combinación. Por ello, como opción preferente se suele optar por una **asociación de cisplatino y etopósido**, que suele administrarse en ciclos de 3 semanas con cisplatino en el día 1 a la dosis de 80 mg/m² y etopósido los días 1, 2 y 3 a la dosis de 100 mg/m²/día. También se pueden valorar combinaciones de cisplatino con vinorelbina, gemcitabina, docetaxel o pemetrexed, así como recurrir a combinaciones de carboplatino con paclitaxel, ocasionalmente con bavacizumab. En las pautas con 3 fármacos se recomienda que, además de contener platino, se incluya paclitaxel. En segunda línea se valorará el uso de **topotecán** (1,5 mg/m² los días 1 al 5, en ciclos de 3 semanas), así como de regímenes de reinducción con platino-etopósido en casos quimiosensibles con recaídas (Dómine *et al.*, 2020).

Entre las opciones de inmunoterapia, hasta hace poco solo se disponía de **atezolizumab**, el cual se ha aprobado, en combinación con carboplatino y etopósido, para el tratamiento de 1ª línea por vía intravenosa de adultos con CPM en estadio extendido. En un ensayo pivotal de fase 1-3 (Mpower133, N= 403), doble ciego, comparado por placebo, aleatorizado y multicéntrico, la asociación de atezolizumab a carboplatino+etopósido en pacientes con CPM en estadio extendido y naïve para la quimioterapia demostró un beneficio significativo en términos de SG frente al solo uso de carboplatino+etopósido: prolongó en 2 meses la mediana (12,3 vs. 10,3 meses) y más de la mitad de los pacientes estaban vivos tras 12 meses (51,9% vs. 39,0%). Sin aumentar la TRO (que se situó en el 60%), también mejoró la mediana de SLP en un mes (mediana de 5,2 vs. 4,3 meses con solo quimioterapia).

Junto con atezolizumab, y compartiendo mecanismo de acción con él, **durvalumab** –del que también se hablará en el siguiente apartado– ha sido autorizado por vía intravenosa para el tratamiento de 1ª línea en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino de adultos con CPM en estadio extendido y conforma una alternativa del nuevo estándar de tratamiento en pacientes con buen estado funcional (**Figura 2**). Para medir ese estado se recurre ampliamente en oncología a la escala validada o índice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), que evalúa la calidad de vida de los pacientes según su *funcionalidad*, en términos de capacidad para el auto-cuidado, actividades diarias y capacidades físicas. La puntuación varía de 0 a 5, siendo 0 la puntuación que indica una actividad funcional completa (el paciente puede desarrollar sin restricciones las mismas actividades que en la etapa anterior a la enfermedad) y 5 la puntuación indicativa de muerte: la consideración de "buen estado funcional" se refiere normalmente a los valores de ECOG de 0 y 1.

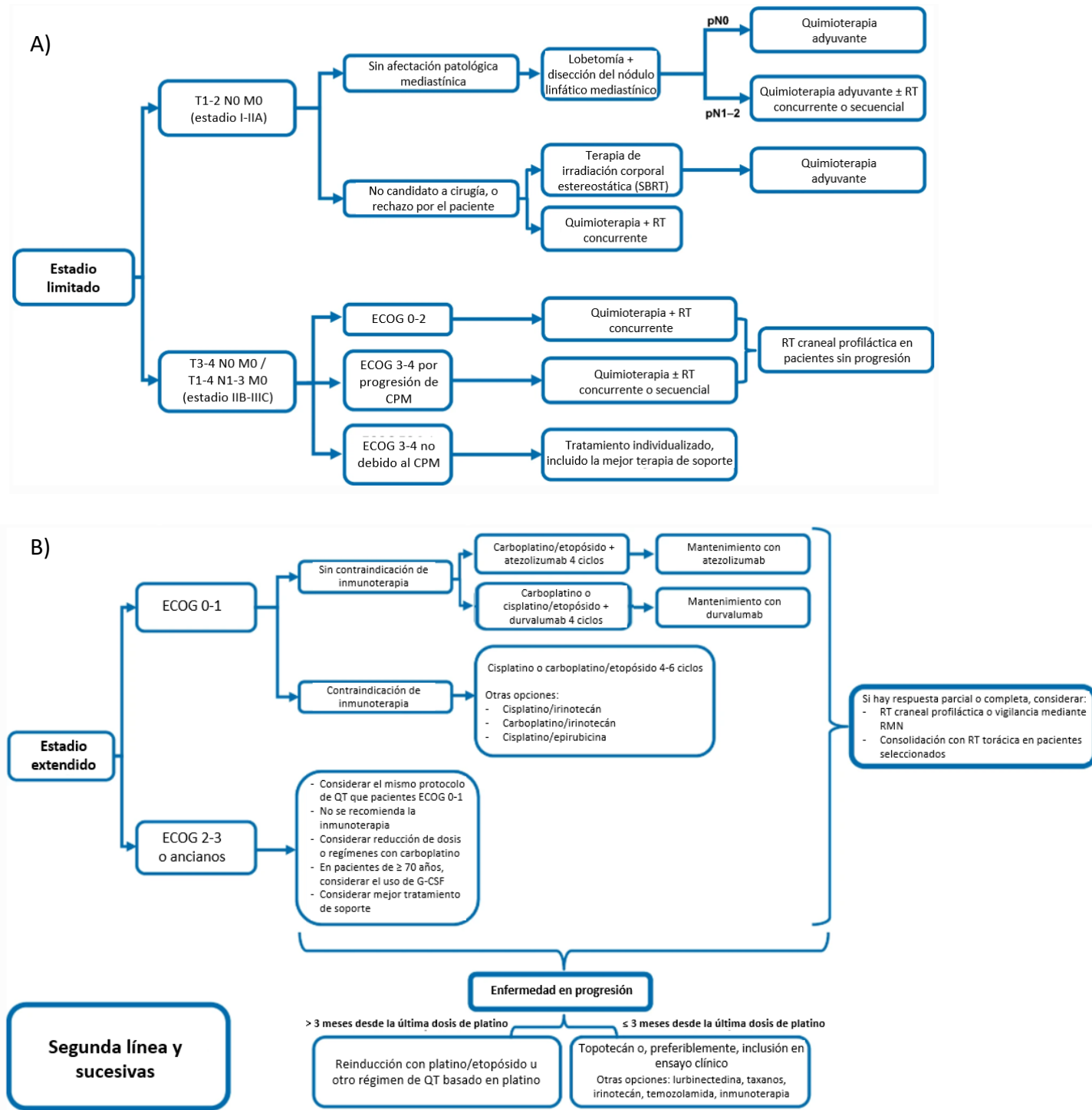


Figura 2. Recomendaciones de tratamiento del CPM según estadio al diagnóstico. A) Tumor en estadio limitado. B) CPM en estadio extendido. Adaptada de (Dómine *et al.*, 2020).

Progreso y últimos avances farmacoterapéuticos

Como se ha venido apuntando, y a pesar de que los agentes quimioterápicos “clásicos” tienen aún un gran papel en la terapéutica de cáncer de pulmón, las proteínas *tirosina cinasas* se han convertido en dianas farmacológicas de primera línea, como también en multitud de tipos de cáncer y en otras indicaciones terapéuticas no cancerosas. Los inhibidores de tales dominios enzimáticos en diversos receptores ejercen su acción antitumoral mediante la atenuación de los procesos de crecimiento celular neoplásico mediados por la fosforilación de otras proteínas señalizadoras, incluyendo, entre otros, la proliferación celular incontrolada, la migración celular, la invasión del estroma, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis.

Así, por ejemplo, los inhibidores potentes (en términos de actividad y afinidad), selectivos e irreversibles de determinadas cinasas ligadas al receptor EGFR se han erigido como tratamientos de referencia en monoterapia de adultos con **cáncer de pulmón no microcítico** localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del *EGFR*. Los TKI-EGFR de 1ª o 2ª generación (afatinib, erlotinib, gefitinib) se consideraban de primera elección para pacientes con mutaciones activadoras en el gen *EGFR*, ofreciendo tasas de respuesta del 60-70% y medianas de SLP de 9 a 14 meses. Sin embargo, en aquellos pacientes con CPNM que progresan tras ese primer tratamiento, las tasas de supervivencia son muy bajas, con una mediana de SG de 1 a 2 años. Si bien hasta en un 30% de los casos las causas de la progresión son desconocidas, otros muchos son debidos a mecanismos de resistencia neoplásica, entre los que destaca por su frecuencia (cerca de un 60%) la aparición de una nueva mutación de resistencia, que la mayoría de las veces es la *T790M*.

Si consideramos el último lustro (2016-2021) como periodo para describir las más recientes innovaciones farmacológicas, en el grupo de los EGFR-TKI se ha incorporado **osimertinib** (Tagrisso®): un fármaco que inhibe con especificidad las formas del EGFR que albergan determinadas mutaciones sensibilizantes del receptor. Así, ha sido autorizado para el tratamiento de 1ª línea por vía oral de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutacio-

nes activadoras del gen *EGFR* y, como principal novedad terapéutica, también para aquellos pacientes con tumores que expresan la mutación *T790M* en *EGFR*, asociada con la resistencia a otros inhibidores de tirosina cinasas.

Su autorización inicial frente a ese subtipo de tumores avanzados/metastásicos resistentes a otros EGFR-TKI se sustentó en los datos clínicos procedentes de tres ensayos abiertos, dos de fase 2 y uno de fase 3 (AURA3), en los cuales el fármaco en monoterapia mostró una mejora estadística y clínicamente significativa en términos de la variable primaria SLP, cuya mediana se prolongó en 5,7 meses respecto a los registros obtenidos con quimioterapia estándar a base de platino –cisplatino o carboplatino– y pemetrexed (10,1 vs. 4,4 meses), según los investigadores; el aumento de SLP fue incluso mayor –6,8 meses– según la evaluación por un comité independiente (11,0 vs. 4,2), si bien los datos de SG eran inmaduros. Otro aspecto interesante es la relevante actividad antitumoral de osimertinib en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, que alcanzaba tasas de respuesta del 70% (frente al 31% con quimioterapia).

Adicionalmente, según los resultados del estudio de fase 3 FLAURA, la monoterapia con osimertinib se probó superior a gefitinib/erlotinib en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del *EGFR* y naïve a fármacos EGFR-TKI, con una ganancia en la mediana de SLP de 8,7 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 54%. El beneficio fue consistente en los diferentes subgrupos estudiados, incluyendo los pacientes con y sin metástasis cerebrales⁷ no sintomáticas al inicio del tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de osimertinib es el esperado para un EGFR-TKI, con un porcentaje de eventos adversos graves similar a gefitinib/erlotinib, pero favorable frente a los ellos en cuanto a eventos de grado ≥ 3 y suspensiones del tratamiento. Los efectos adver-

⁷ El tratamiento con osimertinib redujo significativamente la incidencia de nuevas lesiones del SNC, independientemente de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio (3,9% vs. 12,3% con gefitinib/erlotinib).

Los más frecuentes con osimertinib en comparación con gefitinib/erlotinib fueron estomatitis, disminución del apetito, disnea, pirexia, efectos cardíacos, neumonitis y prolongación del intervalo QT del ECG. En resumen, su IPT (AEMPS, 2019a) lo considera como tratamiento preferente entre las opciones del grupo para pacientes con tumores *EGFR*+ no pretratados, buen estado funcional y expectativa de supervivencia ≥ 3 meses, aunque subraya que aún se debe determinar la mejor secuencia de tratamiento cuando se disponga de datos del cruce de tratamientos.

Estrechamente relacionado desde el punto de vista farmacológico –no tanto estructural (Figura 3)– con el anterior, **dacomitinib** (Vizimpro®) es otro inhibidor universal, selectivo, irreversible y competitivo con el ATP, del dominio tirosina cinasa del receptor *EGFR/HER1*, pero también de *HER2* y *HER4*, con actividad contra el *EGFR* mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución *L858R* en el exón 21. Comercializado por primera vez en España en 2020, ha sido autorizado, en monoterapia por vía oral para el tratamiento diario de 1ª línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del *EGFR*.

En el ensayo pivotal de fase 3 y multicéntrico (ARCHER-1050; N= 452), el tratamiento con dacomitinib a la dosis diaria autorizada demostró una capacidad de prolongar en 5,5 meses la mediana de SLP frente al comparador activo gefitinib (14,7 vs. 9,2 meses), beneficio que se observa a partir del 6º mes de tratamiento. Sin diferencias destacables en la tasa de respuesta (75% vs. 72%), el nuevo fármaco también aporta mejoras en la mediana de duración de la respuesta (14,8 vs. 8,3 meses) y en el tiempo hasta el fallo del tratamiento (11,1 vs. 9,2 meses), lo

cual se traduce en un aumento significativo de la SG, con una prolongación de la mediana de 7,3 meses (34,1 vs. 26,8 meses con gefitinib; $p < 0,05$), si bien estos resultados se consideran exploratorios. Su eficacia se mostró consistente en todos los subgrupos de pacientes con independencia de la edad (salvo > 75 años), el sexo, el hábito tabáquico, el tipo de mutación de *EGFR* o el estado funcional; la excepción de los pacientes de raza no asiática, en que no se verificó mejora de SLP, es considerado por la EMA como un hallazgo debido al azar. Además, un estudio de soporte de un solo brazo corroboró los interesantes resultados con dacomitinib en pacientes con mutación activadora de *EGFR* (mediana de SLP de 18,2 meses y de SG de 42,3 meses).

El perfil toxicológico del fármaco es importante y desfavorable en comparación con gefitinib (aumento de la diarrea y de toxicidades cutáneas), pero clínicamente manejable, en línea con lo esperado por los resultados de seguridad de afatinib, otro *EGFR*-TKI de 2ª generación disponible. Casi todos los pacientes reportan algún evento adverso durante el tratamiento (de grado 3-4 en más de la mitad), destacando por su frecuencia las reacciones adversas del tracto gastrointestinal (diarrea y estomatitis), de la piel (dermatitis, sequedad, rash o prurito), de las uñas (paroniquia) y una reducción del apetito. La tasa de eventos adversos graves relacionados con dacomitinib alcanzó el 7% (sobre todo, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis cutánea y reducción del apetito), lo cual se asocia con una tasa de discontinuación permanente por toxicidad a tener en cuenta (10%); también notable es la proporción de pacientes que requiere reducciones de dosis (52%).

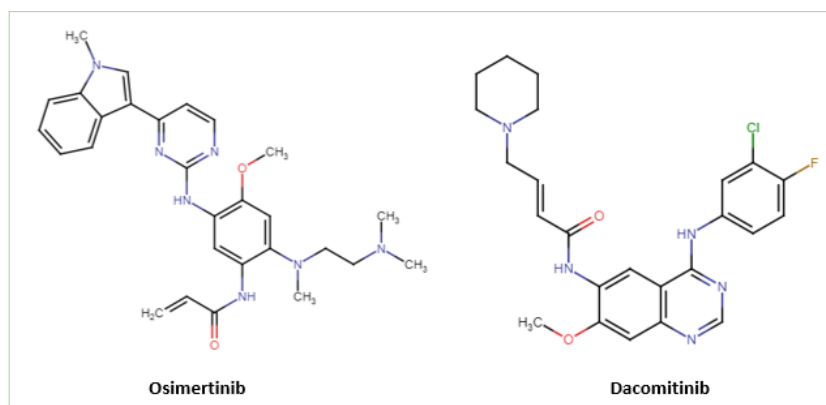


Figura 3. Estructuras químicas de los *EGFR*-TKI de más reciente autorización.

El retraso en la progresión del tumor que aporta dacomitinib se considera clínicamente relevante, especialmente por demostrarlo frente a gefitinib, un fármaco comúnmente empleado en la práctica clínica en primera línea de CPNM avanzado o metastásico con mutaciones de *EGFR*. A pesar de un peor perfil de seguridad, éste se considera manejable, y los aspectos de eficacia pueden convertirlo en una alternativa interesante (a afatinib, erlotinib y gefitinib) para el tratamiento de pacientes no pre-tratados. Sin embargo, no implica novedad mecanística ni es una opción curativa, y los más favorables resultados divulgados para osimertinib en este escenario clínico sugieren que dacomitinib no sería la opción preferente en la mayoría de pacientes, por lo que no parece aportar una innovación sustancial (Fernández-Moriano, 2020a).

Por otra parte, crizotinib⁸ fue el primer fármaco en estar disponible en la UE para el tratamiento de la subpoblación de pacientes con CPNM avanzado/metastásico y mutaciones activadoras de *ALK*, en base a los resultados de dos estudios de un solo brazo en que demostró una mayor prolongación de la SLP en comparación con los regímenes estándar basados en platino. Después se autorizó otro ALK-TKI de 2ª generación: ceritinib. Y, más recientemente, se han incorporado a este grupo tres nuevos fármacos en el último lustro (Figura 4): alectinib (Alecensa®), brigatinib (Alunbrig®) y lorlatinib (Lorviqua®). Los dos primeros también se consideran fármacos de 2ª generación, mientras que lorlatinib se reconoce como el primer ALK-TKI de 3ª generación.

Alectinib es un inhibidor específico y selectivo de la tirosina cinasa de *ALK* y sus variantes oncogénicas *EML-ALK* y *NPM-ALK*, así como del receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales (*RET*), que ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral en monoterapia de pacientes adultos con CPNM positivo para *ALK*, tanto en 1ª línea como en pacientes pretratados con crizotinib. Es preciso subrayar que los fracasos

terapéuticos y la progresión del tumor a metástasis cerebrales son comunes a pesar del uso de crizotinib. Con una incidencia de eventos adversos superponible, los datos clínicos confirmaron una superioridad de alectinib sobre crizotinib en pacientes naïve, incluyendo aquellos con metástasis cerebrales, así como sobre la quimioterapia estándar en pacientes refractarios a una 1ª línea de crizotinib (Cuéllar, 2018).

En su desarrollo, a pesar de que no se vieron mejorías en las tasas de respuesta, la monoterapia con alectinib indujo, frente al tratamiento con crizotinib, una ganancia en la mediana de SLP según evaluación del comité de revisión independiente de 15,3 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 50% en los pacientes respondedores; también destaca una reducción del 84% del riesgo de que el tumor crezca o se disemine al SNC comparado con crizotinib. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de alectinib (vs. crizotinib) fueron el aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de peso, anemia y mialgia, pero su perfil puede considerarse favorable frente a crizotinib en cuanto a eventos adversos no graves como náuseas, diarrea y vómitos. En base a lo anterior y con los datos disponibles hasta el momento (las comparaciones indirectas ajustadas también sugieren su superioridad sobre ceritinib), alectinib se puede considerar como tratamiento preferente – hasta progresión o toxicidad inaceptable– para pacientes naïve con CPNM avanzado positivo para *ALK*, con buen estado funcional y una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses.

En un mismo supuesto terapéutico se ha incorporado en el último año 2021 el brigatinib, un nuevo inhibidor selectivo frente a las tirosina cinasas *ALK*, del oncogén *C-ROS1* y del receptor 1 del factor insulínico de crecimiento (*IGF-1R*), que bloquea las vías de señalización descendentes e induce la muerte de la célula tumoral. Ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con CPNM avanzado *ALK+* que no han sido pretratados con un ALK-TKI o bien que han recibido previamente una línea de crizotinib. No parece aportar ninguna novedad en el plano mecanístico ni incorpora ningún aspecto de mejora terapéutica sobre otras opciones disponibles, siendo su potencial utilidad en la práctica clínica similar a las de otros fármacos ya autorizados (Fernández-Moriano, 2021a).

⁸ Con crizotinib se obtuvieron valores de TRO del 53-65%, una mediana de SLP 7,7 a 9,2 meses y de SG entre 20,3-29,6 meses. Si bien las cifras de SG eran similares a los obtenidos con la quimioterapia de referencia (pemetrexed o docetaxel), crizotinib mejoró notablemente la SLP frente a la quimioterapia (vs. 3,0 meses) y la TRO (vs. 20%). No obstante, parece algo más tóxico que la quimioterapia, al menos en 2ª línea de tratamiento (tras terapia con complejos de platino), en lo referente a toxicidad hepática, pulmonar, cardíaca y digestiva; por contra, parece ser mejor tolerado a nivel hematológico.

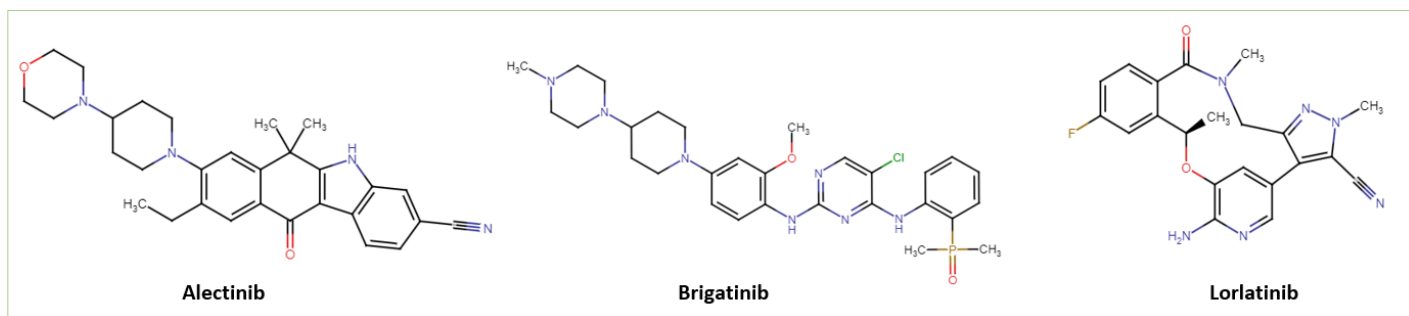


Figura 4. Estructuras químicas de los tres ALK-TKI de reciente comercialización.

Los datos que sustentan su autorización en 2ª línea en pacientes que progresan o no toleran crizotinib derivan de un ensayo aleatorizado y abierto de fase 2 (N= 222), de un solo brazo, en que la pauta autorizada del fármaco ha demostrado una TRO del 56%, una mediana de SLP de 15,6 meses y una mediana de duración de la respuesta de 13,8 meses, mientras que los datos de SG –no considerados maduros– sugieren una mediana de 34 meses; además, la TRO intracraneal alcanzó el 67% y la mediana de SLP intracraneal, los 18 meses. No se dispone de comparaciones directas con ceritinib ni con alectinib en esa indicación y, aunque los resultados de eficacia con el nuevo fármaco parecen mejores, brigatinib puede considerarse por ahora una alternativa de tratamiento comparable a las anteriores y se requieren futuros estudios para establecer la mejor secuencia terapéutica.

La aprobación de su uso en 1ª línea en pacientes sin tratamiento previo con un ALK-TKI derivó de los datos de un ensayo pivotal abierto de fase 3 (N= 275), en que el tratamiento con brigatinib prolongó 13 meses la mediana de SLP frente a crizotinib (de 11 a 24 meses) y mejoró la TRO (74% vs. 62%); no se tienen todavía datos maduros favorables al nuevo fármaco en términos de SG. Su eficacia se corroboró a nivel del SNC, con una reducción del riesgo de progresión tumoral intracraneal del 70% y una multiplicación por 3 de la TRO (78% vs. 26%). En esta indicación tampoco se dispone de comparaciones directas frente a ceritinib o alectinib, si bien se ha postulado que brigatinib aportaría un beneficio similar a alectinib (considerado el tratamiento de elección en 1ª línea), y se posiciona como una opción preferente como alternativa a éste.

Desde el punto de vista de la seguridad, brigatinib tiene una toxicidad importante que puede

afectar a la calidad de vida (más de la mitad de los pacientes reporta algún evento adverso grave relacionado con el tratamiento), pero manejable clínicamente. Su perfil toxicológico es consistente tanto para su uso en 1ª como en 2ª línea, y se caracteriza por efectos gastrointestinales, tos, aumento de niveles plasmáticos de creatinín-fosfofosinasa y de enzimas hepáticas, cefalea, fatiga y disnea; o sea, en línea con lo descrito para otros inhibidores de ALK de 2ª generación. La hipertensión y los eventos pulmonares tempranos (enfermedad intersticial/neumonitis) parecen los aspectos exclusivos de brigatinib a tener en cuenta.

A pesar de todo lo anterior, la resistencia relativamente frecuente del CPNM avanzado/metastásico ALK+ a este tipo de fármacos, consecuencia de la aparición de varias mutaciones de resistencia de dominios de *ALK* (las que más comúnmente aparecen tras el tratamiento con ceritinib y alectinib son, respectivamente, las mutaciones sin sentido *G1202R* e *I1171T*) o la activación de mecanismos de *bypass*, sigue representando un reto terapéutico. En pacientes que han progresado tras una 1ª o 2ª línea con un ALK-TKI, solo parece quedar la opción del tratamiento paliativo con quimioterapia, con modestos resultados esperables: no se han publicado datos clínicos de su eficacia antitumoral en esta situación, siendo la mejor aproximación algunos estudios con pacientes pre-tratados con crizotinib y un doblete a base de platino, que han revelado tasas de respuesta del 7-11% y mediana de SLP de 1,4-1,6 meses, con escaso efecto sobre las metástasis intracraneales. Por tanto, habida cuenta de que no existía ningún tratamiento aprobado con eficacia demostrada, los pacientes con CPNM ALK+ avanzado o metastásico pre-tratados y refractarios a uno o más ALK-TKI de 2ª generación representaban una necesi-

dad médica no cubierta, frente a la cual se necesitan fármacos que superen los mecanismos de resistencia e impacten positivamente en las tasas de respuesta, supervivencia y actividad intracraneal.

En dicho contexto se aprobó y comercializó recientemente (2021) **lorlatinib**, específicamente para el tratamiento por vía oral, en monoterapia, de pacientes adultos con CPNM avanzado y positivo para *ALK* cuya enfermedad ha progresado tras recibir alectinib o ceritinib como primer ALK-TKI, o bien con crizotinib y al menos otro ALK-TKI. Se trata de un fármaco de 3ª generación que ha mostrado un amplio espectro de inhibición de formas mutantes de *ALK* (y de *C-ROS1*) y capacidad de penetrar en el SNC, ejerciendo una eficacia antitumoral global e intracraneal clínicamente relevantes, con una respuesta rápida, profunda y duradera.

Su autorización se apoyó en los resultados de un ensayo pivotal de fase 1/2, de un solo brazo, no aleatorizado ni controlado, que incluyó pacientes adultos con CPNM y afectación tumoral del SNC asintomática. En el conjunto de pacientes con ≥ 1 línea previa con un ALK-TKI de 2ª generación (N= 139), el tratamiento con lorlatinib mantenido hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad indujo una TRO global del 39,6%, que a nivel intracraneal ascendió hasta el 56,1% (mayor que la respuesta extracraneal, del 36,7%). El efecto antitumoral fue rápido (mediana de tiempo hasta respuesta de 1,4 meses) y duradero (mediana de duración de la respuesta de 9,6 meses), lo que permitió alcanzar una SLP de 6,6 meses, siendo la mediana de SG de 20,7 meses. El beneficio fue consistente e independiente de la edad, el género, la raza o el estado funcional basal, e implicó una mejora significativa de la calidad de vida reportada por los pacientes. Además, se trata de un fármaco relativamente bien tolerado, con un perfil de toxicidad manejable y en línea con los descritos para otros ALK-TKI: se caracteriza por una alta incidencia eventos adversos, pero en su mayoría leves-moderados, entre los que sobresalen por su mayor frecuencia la hipercolesterolemia (84%), hipertrigliceridemia (67%), edema (55%), neuropatía periférica (48%) y alteraciones cognitivas (29%). Entre los eventos adversos de grado ≥ 3 destacan la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. Las reducciones de dosis fueron necesarias en un 23% de los pacientes, pero la

tasa de discontinuación por eventos adversos asociados al fármaco fue baja (3%, sobre todo por efectos cognitivos).

Aunque con una estructura cíclica única entre los ALK-TKI, lorlatinib no aporta un grado de innovación destacable en el plano mecanístico ni supone una opción curativa. Se posicionará como una alternativa interesante en 2ª línea o posteriores de farmacoterapia, puesto que ningún fármaco tiene autorizada exactamente la misma indicación e incluso los ALK-TKI de 2ª generación difieren en sus condiciones de uso. Las principales guías clínicas europeas (Planchard *et al.*, 2018) lo consideran como uno de los tratamientos de elección tras la progresión a un ALK-TKI de 2ª generación (alectinib o ceritinib). Hasta que se pudiera concluir sobre el posible beneficio derivado de su uso en 1ª línea, lorlatinib solo beneficiaría a una pequeña proporción de pacientes⁹ y no supondría una modificación sustancial de la terapéutica estándar (Fernández-Moriano, 2021b).

Un mayor beneficio representa, precisamente, el constatado para su uso en 1ª línea en CNMP avanzado/metastásico ALK+, y que a inicios del año 2022 ha recibido la opinión positiva por parte del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) de la EMA. Tal decisión se ha basado en los resultados derivados del análisis intermedio del ensayo pivotal de fase 3 CROWN (N= 296), aleatorizado, abierto y de brazos paralelos, el cual evaluó el uso de lorlatinib en monoterapia frente a crizotinib en adultos naïve a tratamientos sistémicos, con buen estado funcional y confirmación citogenética de mutación de *ALK*. El nuevo fármaco aumentó hasta el 78% la proporción de pacientes que estaban vivos sin progresión de la enfermedad a los 12 meses, frente al 39% en el brazo de crizotinib; o sea, redujo en un 72% el riesgo de progresión o muerte por cáncer. También indujo una TRO significativamente superior en el conjunto de pacientes con metástasis (76% vs. 58%), más notable si solo se consideraban aquellos con

⁹ En base a la incidencia en España de los casos de CPNM avanzado con traslocación *ALK+* (3-5% de los pacientes), la SEOM estima que en torno a 500 pacientes serían susceptibles de recibir un tratamiento con un inhibidor de ALK en 1ª línea. Dado que a una 2ª o 3ª líneas llegan un menor número de pacientes, la cifra de pacientes que se podrían beneficiar de lorlatinib por ahora sería menor a 350 pacientes anuales, aunque no hay cifras exactas.

metástasis cerebrales (82% vs. 23%), entre quienes lorlatinib se asoció con un 71% de respuestas intracraneales completas (Shaw *et al.*, 2020). De nuevo, se vio que con su uso en 1ª línea los eventos adversos más comunes eran la hiperlipidemia, edema, aumento de peso, neuropatía periférica y alteraciones cognitivas, pero con una tasa de discontinuaciones por problema de seguridad menor que con crizotinib (7% vs. 9%).

Por otra parte, es preciso recordar que también ha recibido indicación –en 2019– en CPNM metastásico la combinación de trametinib (Mekinist®) con dabrafenib (Tafinlar®), una asociación que ya tenía uso activo en el abordaje de casos de melanoma. Se trata de un fármaco inhibidor de cinasas RAF (incluida BRAF), el trametinib¹⁰, y otro inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de las cinasas MEK1 y MEK2, el dabrafenib (Figura 5). Habida cuenta de que las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK (MAP cinasas), y favorecen el crecimiento y la proliferación tumoral, la combinación de estos inhibidores de cinasas proporciona una doble inhibición de enzimas de la misma vía, MEK y RAF, que presenta la ventaja de que permite superar la posible resistencia tumoral a la monoterapia con inhibidores BRAF.

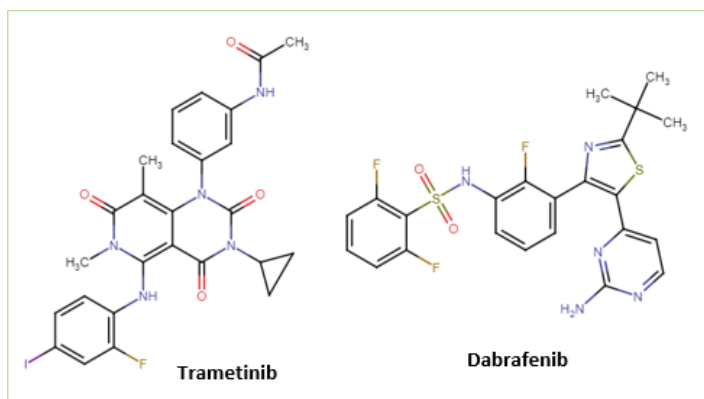


Figura 5. Estructuras químicas de trametinib y dabrafenib.

¹⁰ En la UE se dispone de 3 fármacos capaces de inhibir la cinasa BRAF: sorafenib (1ª generación), dabrafenib y vemurafenib (2ª generación). Los dos últimos han probado su eficacia en el tratamiento del melanoma, un tipo de cáncer con elevada incidencia mutaciones de BRAF. Sorafenib, debido a que también inhibe receptores como VEGFR y PDGFR, se utiliza mayoritariamente en otras patologías, como carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales y carcinoma diferenciado de tiroides.

Un pequeño estudio de fase 2, abierto, no aleatorizado y de un único brazo (BRF113928; N= 57, divididos en 3 cohortes), reveló que en pacientes con CPNM avanzado con mutación V600 del gen BRAF, buen estado funcional (ECOG 0-2) y pretratados con entre 2 y 4 líneas, la tasa de respuesta con la combinación fue del 63,2% (prácticamente en su totalidad fueron respuestas parciales). Usada en 2ª o posteriores líneas, la nueva terapia permitió que la mediana de SLP fuera de 9,7 meses y la de SG de 18,2 meses. Cuando se empleó en pacientes naïve, dabrafenib+trametinib en 1ª línea permitió alcanzar una TRG del 64%, con medianas de SLP de 10,9 meses y de SG de 24,6 meses. Sin embargo, la ausencia de datos comparativos tanto con primeras como con subsiguientes líneas de terapia actualmente utilizadas en este grupo de pacientes con mutación BRAF y la falta de evidencia de un beneficio relevante en SG de un estudio de cohortes, unidos al hecho de que el significado pronóstico en supervivencia de la mutación de BRAF no está del todo claro, hacen que los datos carezcan de la certidumbre necesaria como para constatar un beneficio clínico relevante en eficacia sobre las terapias actuales.

Las conclusiones sobre la seguridad de la combinación se limitan por el bajo número de pacientes con CPNM incluidos en el ensayo pivotal, aunque con los datos disponibles se considera que el perfil de toxicidad es similar al descrito en los estudios de pacientes con melanoma, siendo los eventos adversos más frecuentes: pirexia, náuseas, vómitos, diarrea y sequedad de la piel. Más de la mitad de los pacientes (56%) presenta algún evento adverso, y hasta un 22% suspendió el tratamiento cuando se daba en 1ª línea (se reducía al 12% en 2ª línea o posterior). Parece que la combinación de dabrafenib-trametinib reduce la incidencia de carcinoma cutáneo de células escamosas. En definitiva, el IPT de la AEMPS concluye que dabrafenib y trametinib podrían ser de elección en pacientes cuando las terapias que han demostrado mejoras en SG frente a un brazo control (quimioterapia basada en platino, inmunoterapia y combinaciones de ambos) no se puedan recibir o hayan fracasado. Persisten incertidumbres sobre su efecto en pacientes con metástasis cerebrales activas, con peor estado funcional (ECOG > 2), con riesgo cardiovascular elevado, antecedentes de oclusión venosa retiniana o enfermedad pulmonar intersticial (AEMPS, 2019b).

Dentro del creciente arsenal de **inmunoterapia**, en el abordaje del cáncer de pulmón no microcítico también ha habido avances en el último lustro, que vienen a sumarse a los fármacos **pembrolizumab** (agente anti-PD1), y los antiangiogénicos **bevacizumab** (anti-VEGF) y **ramucirumab** (anti-VEGF-R2¹¹), que estaban disponibles previamente. Este último no ofrece ventajas sobre los agentes que bloquean la vía de PD-1/PD-L1, por lo que su uso en la práctica es muy limitado (véase **Tabla 5**).

En pacientes con CPNM metastásico no tratados previamente con fuerte expresión de PD-L1, pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia consiguió una mejora de 4,3 meses en la SLP frente a la quimioterapia estándar (con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 50%) y una TRG del 45%. El beneficio en SG también fue estadísticamente significativo, disminuyendo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 37%, con un mejor perfil de seguridad: la incidencia de eventos adversos graves (grado 3-5) fue inferior en el brazo de pembrolizumab que en el de quimioterapia (27% vs. 53%). De forma similar, la combinación de pembrolizumab con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM metastásico no tratados previamente, investigada en el ensayo pivotal de fase 3 KEYNOTE-189, obtuvo beneficio estadísticamente significativo en SG frente a la quimioterapia (HR: 0,49) con independencia de los niveles de expresión de PD-L1, no alcanzándose la mediana tras 11 meses; además, se verificó una mejora de 3,9 meses en la SLP (HR= 0,52) y una TRO del 48% (se reduce hasta el 19% si solo se usa quimioterapia basada en platino), si bien con un peor perfil de seguridad que la quimioterapia sola.

Con un perfil farmacológico muy similar, **nivolumab** (Opdivo®) es otro anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG₄ que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2 (expresados en las

células presentadoras de antígenos), favoreciendo la regulación positiva de la actividad de los linfocitos T en la respuesta antitumoral. Fue inicialmente aprobado (2016) para el tratamiento en monoterapia, por vía intravenosa, de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. En pacientes con tumores de histología no escamosa y sin mutaciones específicas (de *EGFR* o *ALK*) que guiaran al uso de fármacos dirigidos, el fármaco demostró aumentar la SG frente a la quimioterapia con docetaxel (terapia estándar tras la progresión posterior a una 1ª línea basada en un doblete de platino): prolongación de la mediana en 2,8 meses (12,2 vs. 9,4 meses con docetaxel) y tasa de SG a los 12 meses del 51% (vs. 39%). El aumento de supervivencia era claro y muy relevante en pacientes que expresan el marcador PD-L1, superando los 8 meses de beneficio, si bien el punto de corte óptimo no se ha determinado aún.

En pacientes con expresión de PD-L1 reducida (< 1%) o nula no se confirma, en cambio, ningún beneficio en supervivencia, pudiendo ser los resultados incluso desfavorables en pacientes con peor pronóstico, por lo que parece recomendable determinar la expresión PD-L1 en los pacientes candidatos al tratamiento con nivolumab. Además, el beneficio con el uso de nivolumab –frente a quimioterapia– puede tardar 2-3 meses en hacerse patente, lo cual debe ser tenido en cuenta antes de iniciar el tratamiento en pacientes cuya enfermedad progresa rápidamente o en los que la expectativa de vida sin tratamiento no es claramente superior a 3 meses. Los pacientes con peor pronóstico serían aquellos sugestivos de enfermedad agresiva: ECOG 1, < 3 meses desde el último tratamiento y progresión como mejor respuesta al tratamiento previo.

En cuanto a seguridad y tolerabilidad, los datos de nivolumab son claramente superiores a la quimioterapia de referencia, docetaxel, independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

¹¹ El receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el mediador clave de la angiogénesis inducida por VEGF. Ramucirumab es un anticuerpo humano que se une específicamente a ese receptor 2 del VEGF (VEGF-R2) bloqueando la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. En consecuencia, inhibe la activación ligando-dependiente del VEGF-R2 y sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo las proteínas cinasas activadas por mitógeno p44/p42, la proliferación inducida por ligando y la migración de las células endoteliales humanas.

Más recientemente, nivolumab se ha autorizado en combinación con ipilimumab (Yervoy®) –un anticuerpo monoclonal inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4¹²– y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de 1ª línea del CPNM metastásico en adultos con tumores sin mutaciones sensibilizantes de *EGFR* o *ALK*. El doble bloqueo de PD-1 y CTLA-4, que ya había mostrado una actividad antitumoral sinérgica en modelos de otros tipos de cáncer, demostró que su asociación a quimioterapia prolonga notablemente la supervivencia en comparación con el uso exclusivo de 4 ciclos de quimioterapia: la mediana de SG aumentó en 4,7 meses (15,6 vs. 10,9 meses), lo que suponía una reducción de un 34% del riesgo de muerte, con resultados también favorables al brazo de inmunoterapia en términos de SLP (mediana 6,7 vs. 4,9 meses), TRO (37% vs. 25%) y duración de respuesta (11,3 vs. 5,6 meses).

La combinación nivolumab/ipilimumab/quimioterapia se acompaña de un peor perfil de seguridad que la quimioterapia sola, especialmente en lo referente a la frecuencia de eventos adversos graves (grado 3-4) relacionados con el tratamiento (25% vs. 15%), o las suspensiones por motivos de seguridad (28% vs. 17%), destacando por su frecuencia la neutropenia, la anemia, la diarrea y la elevación de lipasa. Sin haberse determinado el beneficio de mantener dicho tratamiento más allá de la progresión radiológica o clínica, pembrolizumab en monoterapia se mantendría como opción preferente en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 50%, excepto en pacientes con rápida progresión o extensión de la enfermedad, en quienes se puede considerar la combinación de la quimioterapia convencional basada en platino con inmunoterapia (atezolizumab, pembrolizumab o nivolumab en combinación con ipilimumab) (AEMPS, 2022).

Como se ha indicado anteriormente, los únicos agentes inmunoterápicos que tienen autorizado

su uso frente a los dos tipos principales de **cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico)** son **atezolizumab** y **durvalumab**, comercializados por primera vez en España en 2018 y 2020, respectivamente. Se diferencian de otros anticuerpos monoclonales usados en cáncer de pulmón en que actúan sobre la vía PD-1/PD-L1 –nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1)– en que se unen a PD-L1 (un ligando de PD-1) y bloquean de manera selectiva su interacción con PD-1 y CD80 (B7.1): si bien no inducen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, el bloqueo selectivo de las citadas interacciones potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T. No obstante, se conserva la interacción de PD-L2 con PD-1 y las señales inhibitorias que media, lo cual es una ventaja potencial que puede minimizar la autoinmunidad.

El primero de ellos, **atezolizumab** (Tecentriq®), es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ que fue autorizado en primera instancia para su uso en pacientes adultos con CPNM, teniendo ahora varias indicaciones: uso en 1ª línea en tumores no escamosos metastásicos asociado a bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (esta combinación puede usarse en pacientes con mutaciones de *EGFR* o *ALK* solo tras el uso de terapias dirigidas) o en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino (en este caso solo en pacientes sin mutaciones de *EGFR* o *ALK*); su uso en monoterapia se ha aprobado en cánceres localmente avanzados o metastásicos después de quimioterapia previa.

A modo de ejemplo, su aprobación inicial en CPNM se sustentó fundamentalmente en los datos clínicos de un ensayo de fase 3 (estudio OAK), en el que atezolizumab se mostró superior en eficacia a docetaxel, ambos en monoterapia, en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados con un esquema con platino. Con un beneficio relevante que se hace patente a partir de los 3 meses de tratamiento, prolongó la mediana de SG en 4,2 meses (13,8 vs. 9,6 meses), lo que supone una reducción del riesgo de muerte del 27%. Aunque las tasas de respuesta fueron similares –bajas– en ambos brazos (14% vs. 13%), las respuestas fueron más duraderas en el de atezolizumab (13,6 vs. 6,2 meses). La eficacia del fármaco es mayor cuanto más elevado es el nivel de expresión de PD-L1 en la célula tumoral y en

¹² El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T, de modo que, al bloquearlo, ipilimumab reduce las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para la respuesta frente al tumor; el fármaco podría selectivamente disminuir las células T-reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células T efectoras/células T-reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.

las células inmunes que infiltran el tumor, con independencia de la histología tumoral, pero no se confirma en pacientes con mutación *EGFR*.

En este escenario, atezolizumab presenta una mejor seguridad y tolerabilidad que la quimioterapia, aunque su perfil toxicológico no es para nada desdeñable. Globalmente, las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) son fatiga, disminución del apetito, náuseas, disnea, diarrea, erupción cutánea, pirexia y vómitos, y se ha descrito una incidencia de eventos adversos severos emergentes durante el tratamiento elevada (41%) que obliga a la suspensión del tratamiento en hasta un cuarto de los pacientes. Entre los efectos adversos clínicamente más relevantes de los inhibidores de PD-1/PD-L1 destacan aquellos específicamente relacionados con mecanismos inmunológicos (*IRAE; immune related adverse side effects*), destacando en este caso la incidencia ($>1\%$) de hipotiroidismo, neumonitis o colitis. En resumen, el perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab en CPNM no parece diferente al de los inhibidores de PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, por lo que en líneas generales todos ellos podrían considerarse alternativas válidas de tratamiento (AEMPS, 2018).

Su papel en la práctica clínica es quizás más relevante en CPM (indicación autorizada en 2021), situándose como una opción preferente –y alternativa a la quimioterapia– en primera línea para el tratamiento, en combinación con carboplatino y etopósido, de pacientes adultos con tumores en estadio extendido y buen estado funcional (ECOG 0-1) que no tengan contraindicado el uso de inmunoterapia. En ese perfil de pacientes, el ensayo pivotal aleatorizado de fase 1-3 (IMpower133), doble ciego y controlado con placebo, reveló que la combinación experimental induce una mejora modesta pero significativa de la SG (mediana de 12,3 meses vs. 10,3 meses con el tratamiento estándar de quimioterapia a base de platino), reduciendo el riesgo de muerte en un 24%. Las mejoras en SLP (mediana de 5,2 meses vs. 4,3 meses) y en las tasas de respuesta (64% vs. 60%) fueron incluso más modestas, pero la eficacia en supervivencia se mantuvo constante en todos los subgrupos de pacientes. El perfil de seguridad no es diferente del esperado para una inmunoterapia anti-PD-L1, destacando los eventos adversos inmunorrelacionados, una frecuencia importante de ciertas reacciones adversas (sobre todo, anemia, náuseas, fatiga y neutrope-

nia) y de abandonos por problemas de seguridad. Hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento (AEMPS, 2021).

Para terminar, **durvalumab** (Imfinzi®) ha sido la última opción de inmunoterapia en llegar al mercado (en 2020). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado IgG_{1k} anti-PD-L1 que continúa la vía mecanística inaugurada por atezolizumab y se ha autorizado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyas células tumorales expresan PD-L1 $\geq 1\%$ y que no ha presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino; a diferencia con atezolizumab y nivolumab, no ha recibido aprobación en CPNM metastásico. Además, en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido.

En el ensayo pivotal PACIFIC con pacientes con CPNM, durvalumab demostró prolongar la SLP en 11,6 meses frente a placebo (mediana de 17,2 vs. 5,6 meses), reduciendo el riesgo de progresión en un 49%. Tras más de 2 años de seguimiento, los resultados de SG (mediana no alcanzada vs. 28,7 meses con placebo) también alcanzaron significación estadística, con una reducción de riesgo de muerte del 32%; la tasa de SG a los 24 meses fue del 66% en el grupo de durvalumab en comparación con el 56% en el grupo de placebo. La eficacia del nuevo fármaco se confirmó con independencia de factores como raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado mutacional del EGFR e histología del tumor, pero parece que es considerablemente menor en pacientes con niveles de PD-L1 $< 1\%$ que en aquellos con PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana de SLP de 10,7 y de 17,8 meses, respectivamente). En cuanto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico de durvalumab es importante (toxicidad superior a placebo) pero clínicamente manejable y está en línea con lo esperado a la vista de la seguridad clínica mostrada por otros inhibidores de PD-L1. Entre las reacciones adversas más frecuentes destaca la tos (35%), neumonitis o neumonitis por radiación (34%), fatiga (24%) y disnea (22%); también se describió alta incidencia de pirexia, neumonía, prurito y alteraciones tiroideas. La tasa de eventos de grado 3-4 relacionados con el fármaco fue del 8%, destacando por

su gravedad los casos de neumonía. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron raras.

Por tanto, en CPNM durvalumab se puede considerar como una opción de tratamiento preferente en estadio avanzado no metastásico –durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable– frente al seguimiento clínico activo (sin farmacoterapia) como terapia de consolidación en pacientes que no progresan y no muestran toxicidades acumulativas tras quimiorradiación

con intención curativa. No se dispone de evidencia de beneficio en el mantenimiento del tratamiento más allá de los 12 meses, pero, por tratarse de una necesidad médica no cubierta (la mayoría de pacientes con CPNM no operable recaen relativamente rápido y tienen mal pronóstico, con tasas de supervivencia a los 5 años en torno al 15%), los resultados se consideran clínicamente relevantes (Fernández-Moriano, 2020b).

TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES SECUNDARIAS

A pesar de los avances en el tratamiento, las neoplasias malignas del pulmón continúan siendo una de las causas más importante de muerte relacionada con el cáncer, esencialmente debido a que dos terceras partes de los pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Ello refuerza la necesidad de establecer una estrategia de cuidados paliativos para controlar la enfermedad, minimizar en lo posible los síntomas y aumentar la calidad de vida de los enfermos. En este sentido, además de la cirugía o los agentes inmunoterápicos, los pacientes con cáncer de pulmón pueden requerir la administración de otros fármacos para ayudar a combatir los síntomas y signos secundarios al desarrollo del tumor y la posible afectación de estructuras adyacentes.

Los derrames pleurales malignos, los derrames pericárdicos, la obstrucción de la vía aérea (por lesiones endobronquiales o compresión extrínseca del tumor), la fístula traqueoesofágica, la hemoptisis grave y el síndrome de vena cava superior son situaciones que requieren tratamiento paliativo urgente. El abordaje quirúrgico paliativo en el cáncer de pulmón avanzado se limita actualmente al manejo de los derrames pleurales o pericárdicos malignos.

El derrame pleural puede tratarse con toracocentesis repetidas si los pacientes presentan mejoría clínica, especialmente en aquellos que tienen una enfermedad muy avanzada y una expectativa de vida limitada a corto plazo. La pleurodesis con instilación de talco por cirugía torácica videoasistida (VATS) es una intervención mínimamente invasiva que permite explorar la cavidad pleural e instilar el talco bajo vi-

sión directa. En caso de no poder realizarse por un mal estado general del paciente, corta esperanza de vida o falta de reexpansión pulmonar postevacuación, podría colocarse un catéter permanente, que permite un manejo ambulatorio. Por su parte, la estenosis bronquial o traqueal y la fístula traqueoesofágica pueden tratarse –con fines también paliativos– por vía endoscópica con éxito, no siempre sin complicaciones (Tabla 6).

En el caso del cáncer de pulmón en estadio avanzado con una obstrucción de la vía aérea se aconseja recurrir al tratamiento broncoscópico, bien mediante desbridamiento mecánico, ablación tumoral o la colocación de una endoprótesis/stent. En la fístula traqueoesofágica está indicada la colocación doble de endoprótesis metálicas autoexpandibles en el esófago y en la vía aérea o únicamente en el esófago. Si hubiera una hemoptisis masiva, la broncoscopia permite identificar la fuente de sangrado e incluso, si se visualizan lesiones, se puede complementar con técnicas como la coagulación con plasma de argón, el láser Nd:YAG, la braquiterapia y el electrocauterio. El tratamiento broncoscópico endobronquial está indicado en el caso de hemoptisis leves o moderadas con lesiones visibles en las vías aéreas centrales (en lesiones distales o parenquimatosas se recomienda la radioterapia de haz externo).

Tabla 6. Indicaciones y complicaciones de los tratamientos endoscópicos paliativos (Cerezo et al., 2017).

PROCEDIMIENTO	INDICACIONES	COMPLICACIONES
Prótesis traqueobronquiales o <i>stent</i>	Estenosis por compresión extrínseca Fístulas traqueobronquiales Fístulas traqueoesofágicas	Obstrucción Inflamación local Migración Perforación de la vía aérea Infección de la vía aérea Hemoptisis
Coagulación con plasma de argón	Estenosis por lesiones exofíticas Hemostasia	Quemaduras Perforación de la vía aérea Embolia gaseosa
Resección con láser	Estenosis por lesiones exofíticas	Hemorragia Perforación de la vía aérea Necrosis de la vía aérea Fístulas Embolia gaseosa
Braquiterapia	Recidiva tumoral tras dosis plena de RT Intolerancia a la RT	
Electrocoagulación	Estenosis por lesiones exofíticas Más barato que el láser	Fuego intrabronquial Hemoptisis Perforación Neumonía
Terapia fotodinámica	Estenosis por lesiones exofíticas en bronquios distales	Fotosensibilidad Perforación Hemoptisis Fiebre Disnea por edema

La disnea debida a la obstrucción de las vías aéreas, la disfagia, la hemoptisis o las atelectasias por compresión se pueden controlar mediante ciclos cortos de radioterapia. Por otro lado, para el abordaje de la tos sin una causa tratable puede recurrirse a los opiáceos (de forma coherente con la analgesia), mientras que la tos molesta, ya sea por la quimioterapia o por la neumonitis inducida por radioterapia, puede tratarse con fármacos antiinflamatorios como los corticosteroides. En caso de la detección de metástasis a nivel óseo o del SNC, puede recurrirse a la radioterapia, e incluso, si son aisladas, a la cirugía (siempre que exista un buen control del tumor primario pulmonar); frente a metástasis del SNC pueden emplearse también los corticoides sistémicos.

tes según el grado del dolor. También puede emplearse la radioterapia en el caso de metástasis dolorosas o incluso técnicas anestésicas si el dolor es persistente.

Por último, algunas situaciones específicas, como la compresión medular o el síndrome de vena cava superior (SVCS), requieren la aplicación de radioterapia local urgente, además de la colocación de un *stent* endovascular en el caso del SVCS. Al igual que otras medidas paliativas, también pueden realizarse técnicas locales como la broncoscopia (láser, crioterapia, braquiterapia) para eliminar el tejido tumoral que condiciona un mayor grado de disnea al paciente, dentro de las vías aéreas principales.

Uno de los síntomas más frecuentes del paciente oncológico es la presencia de **dolor**, para cuyo manejo suele recurrirse a la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, modificada desde su inicial planteamiento en 1986 (Carlson, 2016) –para excluir medicamentos no seguros en insuficiencia renal e incluir las novedades terapéuticas– y reflejada en la **Figura 6**, que contempla el uso tanto de fármacos analgésicos no opioides (por ejemplo, AINEs o paracetamol) como el de analgésicos opioides débiles o poten-

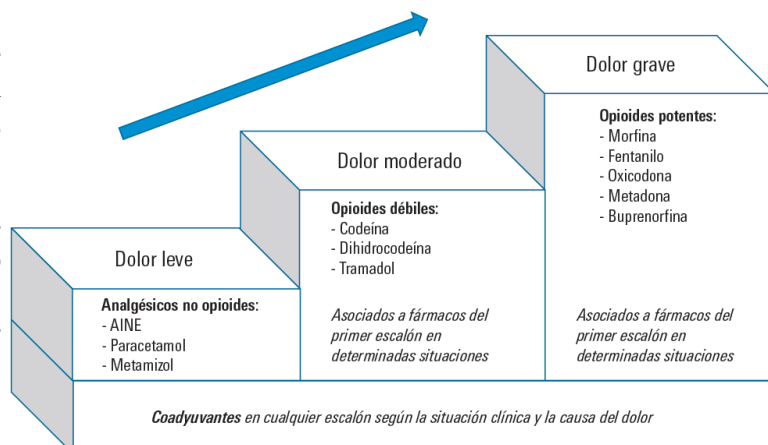


Figura 6. Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud modificada. Tomada de (Cerezo et al. 2017).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, contribuyen al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y a pacientes con cáncer de pulmón. La práctica totalidad de los medicamentos empleados en el tratamiento de esta enfermedad son de dispensación y/o uso hospitalario¹³, por lo que el papel del farmacéutico especialista a nivel hospitalario tiene una indudable influencia en la consecución de los mejores resultados en salud de la farmacoterapia de este tipo de cáncer, desde la participación y coordinación con los equipos multidisciplinares que establecen los protocolos farmacoclinicos (los cuales rigen la selección y ajustes de las pautas óptimas de tratamiento) hasta la vigilancia de la efectividad y seguridad de los medicamentos oncológicos y otros tratamientos concomitantes.

En líneas generales, se trata de pacientes adultos mayores polimedicados que acudirán cíclicamente al hospital a recibir los tratamientos quirúrgicos, de radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia, y posiblemente requerirán ingresos por agudizaciones de su enfermedad. Pero desarrollarán la mayoría de su vida diaria –incluida la toma de la medicación oral antineoplásica, en su caso– en el ámbito ambulatorio, donde también recibirán otros tratamientos farmacológicos concomitantes para hacer frente a manifestaciones secundarias de la patología o abordar la toxicidad del tratamiento antitumoral (por ejemplo, analgésicos opioides, antieméticos, etc.). Es decir, acudirán con frecuencia a la farmacia comunitaria, desde donde el farmacéutico también puede desarrollar una crucial labor asistencial.

Los antineoplásicos son en su mayoría medicamentos de estrecho margen terapéutico y toxicidad potencialmente alta (que requieren ajustes frecuentes de dosis en función de la evolución y tolerabilidad por el paciente), por lo que el seguimiento por el equipo de atención especializada resulta clave, así como su continuación en la atención primaria. Teniendo en cuenta lo anterior, la coordinación asistencial entre los farmacéuticos especialistas de hospital, que tienen una alta capacitación y trabajan en los equipos multidisciplinares (junto a oncólogos y hematólogos), y los farmacéuticos comunitarios, como los expertos en el medicamento más accesibles a la población, es de extraordinaria importancia en los pacientes con cáncer de pulmón, pues contribuye a facilitar y mejorar la monitorización de los tratamientos y revisar la adherencia a los mismos.

El complicado diagnóstico precoz del cáncer de pulmón –por su debut clínico muy frecuentemente en estadios avanzados– y su alta mortalidad, a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años, ponen de manifiesto la necesidad de expandir el conocimiento científico sobre la enfermedad y sus factores de riesgo para contribuir en la medida de lo posible a la prevención primaria; igualmente, para una mejor comprensión de las necesidades de los pacientes. En la necesaria coordinación de todos los farmacéuticos con otros profesionales sanitarios de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias vías de actuación –a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**– para con los pacientes de cáncer de pulmón y toda la población.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención

Por el momento, no existe ninguna prueba de cribado de cáncer de pulmón que disminuya efectivamente la mortalidad ni aumente la proporción de curaciones: no se recomienda actualmente realizar un programa de cribado general para el cáncer de pulmón, salvo que se realizara en poblaciones seleccionadas de fumadores. De todas las pruebas disponibles, las

¹³ De las más de 320 presentaciones de medicamentos autorizadas a día de hoy en España con indicación en cáncer de pulmón (independientemente de su tipo histológico y estadio), más del 80% son calificadas como de Uso Hospitalario por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La práctica totalidad de las restantes (≈20%) se califican como Diagnóstico Hospitalario (*a priori* dispensables en farmacia comunitaria) pero, en la práctica, su dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud se limita a los servicios de farmacia de los hospitales al haberseles establecido reservas singulares en su dispensación por parte del Ministerio de Sanidad; este es el caso, por ejemplo, de los inhibidores de tirosina cinasas de uso por vía oral frente a tumores con mutaciones de *EGFR* o *ALK*.

de imagen son las más adecuadas con tal fin y, en particular, la tomografía axial computarizada (TAC) es la que ofrece mayor sensibilidad y especificidad, pero debe tenerse presente que esta prueba supone exposición a la radiación ionizante.

En la educación sanitaria que puede desarrollar el farmacéutico en torno al cáncer de pulmón, el pilar básico será la **recomendación** enérgica y sistemática **de abandonar el tabaco**, medida que también será imperativa para los pacientes diagnosticados, con independencia de cuál sea el abordaje terapéutico seleccionado por el oncólogo. Promover y facilitar ese abandono constituye **una de las intervenciones sanitarias preventivas más eficaces y con un mayor coste-efectividad** que se pueden desarrollar desde la farmacia. Baste recordar a la población, entre otras consecuencias negativas, que el tabaquismo activo es responsable de hasta el 90% de los cánceres de pulmón que ocurren en la población masculina y del 60-80% de los que suceden en la femenina, habiéndose asociado también a un incremento de la incidencia de muchos otros cánceres de órganos sólidos (orofaringe, laringe, esófago, estómago, vejiga, etc.) y de diversas formas de leucemia. Además, es un factor independiente de riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, acortando la vida –según mortalidad cardiovascular– en más de 5 años. Según datos de la OMS, se estima que globalmente más de 8 millones de personas fallecen cada año a causa del tabaco, de las cuales más de 1 millón de muertes se consideran consecuencia de la exposición de personas no fumadores al humo del tabaco ajeno.

La cesación del hábito tabáquico¹⁴ se asocia a una disminución progresiva del riesgo de aparición de cáncer de pulmón. Lo ideal sería que los fumadores abandonasen el hábito antes de los 50 años, ya que esto reduciría a la mitad

¹⁴ La OMS define como fumador a todo individuo que fume a diario durante el último mes, al menos un cigarrillo; la situación se agrava con el tiempo, pues es común el desarrollo de tolerancia y el individuo habitualmente incrementa el número de cigarrillos diarios. Se considera no fumador al individuo que jamás ha fumado, y ex-fumador a aquella que se mantiene al menos 12 meses sin fumar. La última Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad (2020) apunta a que en España la prevalencia de fumadores diarios continúa descendiendo –muy lentamente– en las últimas décadas, pero se mantiene elevada: fuma de forma continuada el 19,8% de la población de ≥ 15 años (el 23,3% de los varones y el 16,4% de las mujeres).

de riesgo de muerte en los siguientes 15 años en comparación relación a aquellos que continúan fumando. No obstante, también los ancianos fumadores pueden obtener beneficios con el abandono del tabaquismo, aunque sean menores cuanto más tarde se produce el cese del hábito.

El farmacéutico, como el profesional sanitario más accesible a la población, tiene un papel relevante en la implementación de medidas farmacológicas y no farmacológicas para la deshabitación tabáquica. Junto a las preguntas oportunas a todos los usuarios para conocer su hábito, el farmacéutico puede acompañar el consejo antitabáquico con información oral o escrita, ofrecer folletos, guías, manuales de autoayuda e informar sobre los recursos disponibles con el fin de fomentar la motivación para dejar de fumar. Conviene hacerles ver –con rigor científico– que el consumo de tabaco produce rápidamente dependencia tanto física como psíquica: de ello es responsable fundamentalmente la nicotina, cuya capacidad adictiva ha sido comparada con la de la heroína, hasta el punto de que pueden bastar 3 semanas de consumo continuado para provocar un cuadro de abstinencia provocado por el cese repentino del consumo de nicotina, caracterizado en los casos más pronunciados por trastornos del estado de ánimo (generalmente, depresión), insomnio, irritabilidad, ansiedad y, frecuentemente, bradicardia y aumento del apetito. Su intensidad depende en buena manera del nivel de consumo de tabaco (se considera que éste es intenso a partir de 25 cigarrillos/día).

Entre otros beneficios destacables descritos con el cese del hábito tabáquico destaca el hecho de que mejoran sustancialmente los síntomas relacionados con la existencia de enfermedad péptica, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica, con independencia de la edad. A los 30 min de haber consumido el último cigarrillo, se normaliza la frecuencia cardiaca y la ligera elevación de la presión arterial. Varios meses sin fumar consiguen un incremento en las concentraciones de HDL colesterol, lo que se halla claramente relacionado con una disminución de la progresión de la placa de ateroma. A los 5 años de abstinencia, el riesgo de infarto agudo de miocardio del exfumador es similar al del individuo que nunca fumó; también se reduce el riesgo de ictus conforme se

incrementa el tiempo de abandono del tabaquismo, equiparándose al de un no fumador a los 10 años de la desaparición del hábito.

El tratamiento de deshabituación del tabaquismo tiene dos partes complementarias, una psicológica (en no pocos pacientes se hace preciso recurrir a técnicas específicas de psicoterapia por parte de profesionales especializados) y otra farmacológica, siendo la primera igual de importante que la segunda y ambas recomendables desde la farmacia: es fundamental una convicción absoluta y la fuerza de voluntad mantenida en el tiempo, para hacer frente a las posibles recaídas en los primeros meses. Se debe recordar a los pacientes decididos a dejar de fumar que el proceso de deshabituación es complicado y puede requerir la realización de varios intentos antes de alcanzar el éxito deseado en el cambio de conducta, el cual se considera como tal a partir de los 6 meses sin consumo de tabaco. Por otro lado, conviene dejar claro a los ciudadanos que la seguridad y eficacia de los cigarrillos electrónicos o dispositivos de vapeo como ayuda para dejar de fumar no han sido demostradas, no pudiendo descartarse que comporten riesgos importantes para la salud.

Desde el punto de vista de la farmacoterapia, la dificultad para cesar el tabaquismo se ilustra fácilmente por el hecho de que es el que tiene peor índice de eficacia entre los tratamientos de deshabituación de drogas de abuso, como alcohol, opiáceos, cocaína, etc. El principal escollo que encuentra el fumador con intención de abandonar su hábito es la aparición de un síndrome de abstinencia a la nicotina al poco tiempo de suspender el consumo de tabaco. El proceso se complica, entre otras causas, por la condición de hábito social de su consumo (compartido, público, ligado a condicionante psicológicos placenteros, etc.) y, en algunos casos, por la preocupación sobre el aumento de peso. Para contrarrestar este punto se debe recomendar una dieta equilibrada, con reducción del consumo de grasas, e incidir en la idea de que un aumento temporal de peso (se normaliza a los 6-12 meses de deshabituación) no supone ningún riesgo para la salud si se compara con el riesgo de morbilidad y mortalidad prematura por el uso continuado del tabaco (Cuéllar, 2015).

Los fármacos indicados en las terapias de deshabituación tabáquica se basan en desensibilizar el sistema nervioso frente a los efectos de la nicotina, sustituyendo gradualmente su aporte para minimizar el riesgo de síndrome de abstinencia. Se dispone actualmente de varias opciones:

- > **Terapia sustitutiva de nicotina (TSN):** se puede usar en fumadores con dependencia moderada o alta (no en aquellos que fumen < 10 cigarrillos diarios), y siempre que estén debidamente motivados para el abandono del hábito. Está disponible en forma de chicles medicamentosos (Nicokern®, Nicorette®, Quitt®) y de comprimidos para chupar (Niquitin®, Nicotinell®) de distintos sabores, que están dosificados para aportar algo más de la mitad de la nicotina procedente del consumo de un cigarrillo, y cuyo objetivo es anular la necesidad aislada de un cigarrillo más que su utilización de forma continuada. También se formula en forma de parches transdérmicos (Nicorette Clear®, Nicotinell®, Niquitin Clear®) y de un aerosol bucal (Nicorette Bucomist®).
- > **Bupropión (Zyntabac®):** se trata de un fármaco antidepresivo –inhibidor de la recaptación de dopamina y serotonina– que permite el mantenimiento de mayores niveles dopaminérgicos en el sistema límbico y asegura la estimulación de las áreas de respuesta aún en ausencia de nicotina. Formulado en comprimidos de liberación prolongada, se debe utilizar en sujetos con elevada motivación y alta dependencia de la nicotina, debiéndose fijar una fecha de abandono del tabaco dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La duración total del mismo no debe superar las 9 semanas.
- > **Vareniclina (Champix®):** es un agonista parcial colinérgico, que se une de forma selectiva a los receptores neuronales nicotínicos de tipo $\alpha_4\beta_2$, provocando su estímulo con menor intensidad que la nicotina. Pero presenta una mayor afinidad que ésta, de modo que impide su acceso y, en consecuencia, bloquea la capacidad de la nicotina para activar el sistema mesolímbico dopaminérgico cerebral, inhibiendo la liberación de diversos neurotransmisores, como noradrenalina y, especialmente, dopamina en el “sistema de recompensa” del

nucleus accumbens. Es decir, bloquea la reacción placentera que el sujeto experimenta al fumar (efecto antagonista) y alivia los síntomas de abstinencia nicotínica (efecto agonista) para favorecer la deshabituación del tabaquismo.

Tanto bupropión como vareniclina se incluyen en medicamentos sujetos a prescripción médica, en tanto que las terapias de sustitución de la nicotina no la precisan y podrían ser recomendados por el farmacéutico en el servicio de Indicación farmacéutica. Para una mayor información sobre la eficacia y seguridad de las distintas alternativas se recomienda consultar el artículo monográfico publicado en la revista *Panorama Actual del Medicamento* (Mateos et al., 2019).

Adicionalmente, el pasado año 2021 se autorizó en España la indicación en deshabituación tabáquica de adultos para la **citisina** (Todacitan®, sujeto a prescripción médica), un alcaloide vegetal de estructura química similar a la de la nicotina que se encuentra, por ejemplo, en las semillas de los árboles del género *Laburnum*. La citisina compite con la nicotina por los mismos receptores nicotínicos de la acetilcolina (su efecto agonista parcial se produce principalmente sobre los del subtipo $\alpha_4\beta_2$) y la desplaza gradualmente (por enlazarse más fuertemente), provocando una acción farmacológica similar pero más débil; también provoca que pase menos nicotina al SNC. En definitiva, su uso por vía oral permite una reducción gradual de la dependencia de la nicotina mediante el alivio de los síntomas de abstinencia, probablemente por su capacidad de prevenir la plena activación dependiente de nicotina del sistema dopaminérgico mesolímbico y aumentar moderadamente el nivel de dopamina en el cerebro.

En todo caso, cualquier persona que refiera cualquier patología de las vías respiratorias o tratamiento de carácter crónico, estén o no típicamente asociados al tabaquismo (bronquitis, EPOC, etc.), deberá ser remitido al médico para su evaluación y establecimiento del tratamiento más idóneo. Igualmente, deberá procederse con la **derivación al médico** a las embarazadas o madres lactantes, así como a aquellas personas que refieran conductas psicológicas compulsivas o ansiedad

generalizada, a fin de que sean sometidos a un exhaustivo estudio clínico.

II. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de pulmón, como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico, con independencia de su ámbito de ejercicio, debe velar por el uso racional de los mismos (que se emplearán fundamentalmente en patología avanzada/metastásica), para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Los farmacéuticos conocerán toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente al tumor, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. En líneas generales, las instrucciones dadas por el médico respecto a un tratamiento prescrito deben ir siempre reforzadas con recomendaciones relativas a las medidas preventivas generales por parte del farmacéutico.

A un ciudadano fumador que acuda a la farmacia comunitaria, a pesar de no tener patologías diagnosticadas, se le puede ofrecer –a través del Servicio de **indicación**–, si no existe ninguna contraindicación, un **tratamiento sustitutivo con nicotina (TSN)**. Para ello, es importante individualizarlo según la cantidad de nicotina que consume al día y su grado de dependencia, por ejemplo, mediante el valor obtenido con el *test de Fagerström*¹⁵; el resultado de este test condicionaría el tipo de tratamiento, mientras que la dosis dependerá de la cantidad de nicotina absorbida. En ningún caso se podrá fumar concomitantemente a la aplicación de la TSN, ya que la pauta de tratamiento se ajusta según el número de cigarrillos diarios y, en

¹⁵ El *test de Fagerström* permite medir el grado de dependencia al tabaco a través de 6 preguntas a contestar por el propio sujeto, oscilando los posibles resultados entre 0 puntos (dependencia nula) y 10 (dependencia extrema). Si la puntuación del test es < 6 puntos, el farmacéutico puede recomendar chicles o comprimidos de nicotina para usar a demanda, es decir, en el momento que tiene ganas de fumar (sin esperar a la urgencia y/o deseo fuerte de fumar). Si el resultado del test es ≥ 6 puntos, se debe preguntar a la persona si padece de insomnio en caso de que la recomendación sean los parches: si la respuesta es negativa, en función de cuánto tiempo transcurre desde que se levanta de dormir hasta que fuma el primer cigarrillo, se recomendará el parche de 16 h cuando el tiempo es > 30 min o bien el parche de 24 h cuando el tiempo sea < 30 min.

consecuencia, existiría riesgo de sobredosis por nicotina. Es conveniente que los pacientes que experimentan varios fracasos consecutivos con la TSN sean remitidos desde la farmacia comunitaria a centros médicos especializados (generalmente asociados a unidades de neumología en hospitales) para una evaluación más detallada.

El tiempo de utilización de TSN no debe ser nunca inferior a 8 semanas (en ocasiones se requieren > 12), y en fumadores con alta dependencia física puede prolongarse el tratamiento hasta 6 meses. A modo de recomendaciones generales, se puede puntualizar lo siguiente:

- Los parches transdérmicos permiten obtener unos niveles estables de nicotina en plasma y se recomiendan para fumadores con baja y moderada dependencia nicotínica. Hay que ponerlo todos los días al levantarse en cualquier zona de la piel (limpia, seca, sin pelo y sin heridas), preferiblemente cubierto por la ropa (glúteos y muslos pueden ser zonas adecuadas, por ejemplo). Se retira al acostarse (parche de 16 h), o al día siguiente (parche de 24 h).
- Los chicles están formados por un complejo resinoso de nicotina, la cual se libera al masticar gracias al pH alcalino salivar, absorbiéndose rápidamente a través de la mucosa orofaríngea. Su administración puede realizarse a demanda o bien de forma pautada (más recomendable): las presentaciones de 4 mg se pueden usar cada 1-1,5 h por fumadores con moderada-alta dependencia nicotínica y las de 1, 1,5 o 2 mg cada 1,5-2 h para fumadores con baja dependencia. Cada chicle libera la mayor parte de su contenido en nicotina en unos 30 min. Se deben masticar hasta sentir un fuerte sabor amargo en la boca, parar para que la nicotina se absorba en la mucosa bucal (y no se degluta) y, cuando desaparezca el sabor, volver a masticar y repetir el proceso. La dosis máxima es de 60 mg/día, y en la fase inicial no se deben superar los 30 mg/día.

En el momento de la **dispensación** de éstos o cualquier otro medicamento frente al cáncer o usado el contexto del progreso de la patología, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Se debe

averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial (por ejemplo, embarazo o lactancia). Si es la primera vez que el paciente va a usar un medicamento, la labor se centrará en asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso. Si se trata de una dispensación de continuación, el farmacéutico evaluará si el beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable en un paciente concreto, verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad que pudiera hacer sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Ante el perfil de paciente oncológico polimedcado es muy aconsejable la evaluación y **promoción de la adherencia** al tratamiento prescrito durante el proceso terapéutico, como uno de los pilares de la actuación asistencial farmacéutica. Hay que cerciorarse de que el paciente se involucra decidida y voluntariamente en su tratamiento y toma la medicación de manera correcta para minimizar el grado de incumplimiento terapéutico y asegurar su efectividad. Además de la anotación de las fechas de dispensación de los medicamentos, se dispone de diversas pruebas para determinar la adherencia: entre de los test autocomunicados, el más utilizado es probablemente el *cuestionario de Morisky-Green-Levine*. Aunque hay revisiones posteriores ampliadas, en su versión original consistía en 4 preguntas con respuesta dicotómica (sí/no), que pretenden registrar la conducta del paciente respecto al cumplimiento; de forma simplificada, son las siguientes: “¿olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?”, “¿toma los medicamentos a las horas indicadas?”, “cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?”, y “si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?”. Se considera buen cumplidor a aquél que contesta correctamente a las 4

preguntas, mientras que a partir de una respuesta –o actitud– incorrecta se califica como incumplidor.

A partir de este tipo de pruebas, parece necesario desarrollar estrategias individualizadas, valorando las causas de la no adherencia (visión subjetiva de pobre eficacia, tolerabilidad, etc.) y fomentando la confianza en los fármacos administrados, que pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos. Si bien es cierto que el nivel de adherencia a la pauta prescrita suele ser elevada en los pacientes con este tipo de patologías, por lo general conscientes de su gravedad, podría perderse la adherencia a largo plazo, por lo que desde la farmacia se debe reincidir en las consecuencias sobre la salud, que pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o comorbilidades. Todo ello supone ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que implicarán ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Por otra parte, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá maximizar los beneficios de la farmacoterapia, así como detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la medicación. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los medicamentos antineoplásicos revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón. Con este fin, es fundamental instruir al paciente acerca de los signos y síntomas de los efectos adversos más relevantes del tratamiento (y favorecer que los comunique a su médico), así como concienciarle sobre la conveniencia de evitar el consumo innecesario de medicamentos que no hayan sido prescritos por el oncólogo, aunque sean de uso habitual. Además, una actitud vigilante desde la farmacia comunitaria, enfocada a la detección precoz de los signos y

síntomas sugerentes de una posible refractariedad a una línea de tratamiento (empeoramiento del dolor, disnea, hemoptisis, incremento de la fatiga o un peor estado general del paciente) también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio temprano.

Para todo ello, complementariamente a lo especificado en este informe y a la recomendación de consultar las fichas técnicas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente y se van incorporando novedades terapéuticas, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información farmacológica actualizada y pormenorizada. Es el caso, por ejemplo, de BOT PLUS (disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>), un aplicativo informático que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar tratamientos. En particular, el **riesgo de interacciones** no debe minusvalorarse, como lo demuestra un estudio llevado a cabo sobre 302 pacientes holandeses a quienes se había instaurado un nuevo tratamiento anticanceroso (Van Leeuwen *et al.*, 2015): tras analizar en profundidad sus tratamientos, se encontraron hasta 603 interacciones farmacológicas, de las que 120 –en un total de 81 pacientes (27%)– fueron valoradas como clínicamente relevantes, obligando a intervenir modificando los tratamientos. No es menos importante el hecho de que muchas de las interacciones más notables se observaron entre los agentes antineoplásicos y medicamentos que no requerían receta médica. Este es uno de los motivos por lo que es especialmente recomendable a los pacientes oncológicos no hospitalizados la oferta de un **servicio personalizado de dosificación** (SPD).

También fue reseñable la publicación del estudio EPIC (*Evaluation of Pharmaceutical Intervention in Cancer Care*), de 3 años de duración y cuyo objetivo era recoger y analizar las intervenciones farmacéuticas en oncología (Vantard *et al.*, 2015). En total, se analizaron 29.589 tratamientos oncológicos (totalizando 77.004 prescripciones de medicamentos) y se registraron 894 intervenciones farmacéuticas

(en tan solo el 3% de los tratamientos), identificando el 54% de los problemas relacionados con medicamentos (PRM) como sobre- o infradosificación. Las tres principales causas de los problemas de dosificación fueron debidos a errores de cálculo (50%), omisión de ajuste de la dosis (20%) y mala elección del régimen antineoplásico (12%). Alrededor del 14% de los PRM fueron efectos adversos y un 4% fueron interacciones fármaco-fármaco. Asimismo, el 22% de los eventos adversos podría haberse evitado sustituyendo simplemente un fármaco por otro de su misma familia y el 72% de las interacciones farmacológicas habría dado lugar a un aumento de la toxicidad neoplásica. En opinión de los autores de este amplio estudio, el farmacéutico tiene un papel crucial que desempeñar en la optimización de la gestión de los pacientes con cáncer en términos de ajuste de la dosis, la gestión de la toxicidad del fármaco, la mejora de la administración y de las interacciones entre medicamentos.

Cabe hacer referencia a una serie de medidas dietéticas que pueden ayudar al paciente a controlar las náuseas en los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico, tales como seguir una dieta blanda y poco condimentada, y distribuir la ingesta de agua y alimentos en pequeñas porciones a lo largo del día. Igualmente, la diarrea puede ser relativamente común en estos pacientes, incluso tras la finalización del ciclo antineoplásico. La primera opción es adecuar la dieta y la ingesta de líquido para no contribuir al proceso y compensar la pérdida hídrica. El paciente debe evitar los lácteos y los alimentos grasos y especiados, los ricos en fibra y los flatulentos, la cafeína (o teína) y las bebidas con gas. Por el contrario, son recomendables el arroz, la manzana o el plátano, pollo, pavo o pescado hervido o asado, patatas cocidas, huevos o yogur natural desnatado; las verduras se deben comer siempre guisadas (las envasadas son una buena opción). Debe insistirse en la necesidad de ingerir una cantidad adecuada de líquido (agua, té descafeinado, sopas, gelatinas) y, si fuera necesario, soluciones de rehidratación oral.

Finalmente, aunque hay tratamientos específicos, la forma más habitual de prevenir la mucositis oral asociada a algunos antineoplásicos es mediante una higiene bucal

escrupulosa y, si el paciente manifiesta dolor, puede hacer enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína, benzocaína) o recurrir a comprimidos de disolución oral o geles que los contengan. Las sustancias demulcentes y los analgésicos orales como la bencidamina también pueden aliviar parcialmente las molestias. Para minimizar las molestias al comer, debe recomendarse a los pacientes con estomatitis tomar alimentos blandos o triturados y evitar los alimentos muy calientes, ácidos o muy condimentados y las bebidas gaseosas. Si la ingesta es reducida, la dieta debe incluir alimentos con alto contenido en proteínas (huevo, queso, pollo), grasas (nata, mantequilla) e hidratos de carbono (miel).

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea. IPT 61/2021. V1. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_61-2021-Opdivo.pdf.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de Trametinib-Dabrafenib (Mekinist®-Tafinlar®) en cáncer de pulmón no microcítico con mutación V600 de BRAF. IPT 54/2019. V1. 2019b. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trametinin-dabrafenib-Mekinist.pdf?x71902>.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. IPT 25/2019. V1. 2019a.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea. IPT 41/2021. V1. 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_41-2021-Tecentriq.pdf?x59481.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico en primera línea. IPT 25/2018. V1. 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-cancer-pulmon.pdf>.
- **Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U et al.** Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria - What has changed and why? *Virchows Arch.* 2018; 472(4): 519-31. DOI: 10.1007/s00428-017-2276-y.
- **Carlson CL.** Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res.* 2016; 9: 515-34. DOI: 10.2147/JPR.S97759.
- **Cerezo Lajas A, de Miguel Díez J.** Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón. En: *Trastornos oncológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 381-394.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Alectinib (Alecensa®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(413): 425-30.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Cáncer de pulmón. *Panorama Actual Med.* 2015; 39(385): 553-71.
- **de Castria T, da Silva E, Gois A, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; 8: CD009256. DOI: 10.1002/14651858.CD009256
- **Dómine M, Moran T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M et al.** SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020; 22(2): 245-55. DOI: 10.1007/s12094-020-02295-w.
- **Feng SH, Yang ST.** The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol.* 2019; 25(4): 270-9. DOI: 10.5152/dir.2019.18458.
- **Fernández Moriano C.** Brigatinib (Alunbrig®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2021a; 45(445): 764-76.
- **Fernández Moriano C.** Dacomitinib (Vizimpro®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2020a; 44(436): 932-43.
- **Fernández Moriano C.** Durvalumab (Imfinzi®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2020b; 44(431): 222-3.
- **Fernández Moriano C.** Lorlatinib (Lorviqua®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2021b; 45(441): 211-21.
- **Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD et al.** Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2021; e216987. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.
- **Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E et al.** SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(1): 3-17. DOI: 10.1007/s12094-018-1978-1.
- **Martínez J, González T.** Cáncer de pulmón: clínica, diagnóstico precoz, síndromes paraneoplásicos. En: *Enfermedades respiratorias.* Madrid: Grupo Aula Médica. 2009; 468-77.
- **Mateos Sánchez P, Espada Ibáñez I.** Deshabitación tabáquica. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(429): 1362-70.
- **Midthun DE.** Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. *UpToDate.* 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer>.
- **NSCLC Meta-analysis Collaborative Group.** Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014; pii: S0140-6736(13)62159-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
- **Plancharde D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al.** Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2018; 29(Supplement_4): iv192-237.
- **Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al.** Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl. 4): iv1-21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222.
- **Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al.** Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31(27): 3327-34. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
- **Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G et al.** CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2018-29. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf
- **Van Leeuwen RW, Jansman FG, van den Bemt PM, de Man F, Piran F, Vincenzen I et al.** Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol.* 2015; 26(5): 992-7. DOI: 10.1093/annonc/mdv029.
- **Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N et al.** EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *J Clin Pharm Ther.* 2015; 40(2): 196-203. DOI: 10.1111/jcpt.12242.
- **Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF et al.** Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (11): CD009948. DOI: 10.1002/14651858.CD009948.pub2.
- **Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D et al.** The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(48): 78985-93. DOI: 10.18632/oncotarget.12587.