



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN
EL CÁNCER DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO**

Autor: Carlos González Corralejo

Fecha: 22 Julio de 2020

Tutor: María de la Paloma Bermejo Bescós

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	3
3. Objetivos.....	5
4. Material y métodos.....	6
5. Resultados y discusión.....	6
5.1 Abordaje terapéutico según estadio clínico.....	6
-Estadio clínico 0.....	7
-Estadio clínico I.....	7
-Estadio clínico II.....	8
-Estadio clínico III.....	8
-Estadio clínico IV.....	9
5.2 Protocolos y tratamientos clínicos disponibles.....	10
-Intervenciones quirúrgicas.....	10
-Intervenciones basadas en radioterapia.....	11
-Intervención farmacológica.....	12
A. Tratamientos quimioterápicos de primera y segunda línea.....	13
B. Terapia biológica dirigida.....	14
C. Inmunoterapia.....	15
D. Tratamientos quimioterápicos alternativos.....	15
5.3 Terapia de mantenimiento y control de recurrencias.....	16
5.4 Alternativas en desarrollo.....	17
1. Fármacos testados en ensayos clínicos para CPNM.....	17
2. Pruebas diagnósticas de detección precoz.....	18
3. Bioingeniería molecular y terapias avanzadas.....	19
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	20

1.RESUMEN

El cáncer de pulmón continúa siendo uno de los cánceres más frecuentes diagnosticados mundialmente. En España, se estima que el número de casos nuevos para el año 2020 sea de aproximadamente 29.650, siendo entorno al 85% de los mismos, cáncer de pulmón no microcítico. El avance en la terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad ha sufrido un gran ascenso en los últimos años lo que supondrá un aumento en la supervivencia y la mejora en el pronóstico de la misma, tanto en la actualidad como de cara al futuro. La aparición de un amplio abanico de alternativas terapéuticas, pruebas de diagnóstico precoz y terapias avanzadas, ha permitido una mayor individualización del tratamiento, consiguiendo así, un abordaje para este tipo de cáncer más completo y eficaz.

2.INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón sigue manteniéndose entre las primeras posiciones (tanto en hombres como en mujeres) de cánceres más frecuentemente diagnosticados en España junto con el cáncer colorectal, de próstata, mama o vejiga urinaria. Este tipo de cáncer presenta una elevada mortalidad (22.153 casos en 2019). La tasa de supervivencia a 5 años tras el diagnóstico se encuentra entre el 10-20% con variabilidad entre sexos¹. Esta cifra viene directamente relacionada con el hecho de que la mayoría de los casos se detectan en estadios avanzados. Sin embargo, se estima que en los próximos años este valor de supervivencia se coloque por encima del 50% con motivo de la aplicación de nuevas terapias y prácticas clínicas que contribuyan a mejorar el estado del paciente. Para el año 2020, se prevee que el número de casos nuevos ascienda hasta 29.650, siendo en torno al 85% de los mismos, debidos a Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)¹.

El tabaquismo es considerado como el principal agente causal relacionado con el cáncer de pulmón. Como consecuencia, este tipo de cáncer, suele ser diagnosticado en mayor número en varones fumadores. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento progresivo de esta patología en mujeres. Este hecho podría venir explicado debido a la incorporación más tardía de la mujer al hábito del consumo de tabaco, en comparación con los hombres². Se estima que existe un tiempo de latencia, de aproximadamente 20 años, desde que un individuo se expone a los carcinógenos del tabaco de forma continuada hasta el desarrollo de esta enfermedad¹. Existen otros factores de riesgo, principalmente ambientales como por ejemplo el asbesto, el arsénico, la exposición al radón, la contaminación ambiental, el humo de leña y los cromados de níquel, pero sin tanta relevancia epidemiológica en comparación con el tabaco². Este hecho explica que una de las intervenciones de prevención de esta patología sea la educación sanitaria en deshabituación tabáquica. La exposición a este tipo de sustancias, junto con otros factores (edad, estado inmunitario, carga genética, patologías concomitantes o exposición a fuentes de radiación), promueven la aparición de alteraciones en el crecimiento celular normal del tejido pulmonar². De este proceso, derivará la formación de masas celulares de tamaño aumentado (hiperplasia), con capacidad de formar epitelios diferentes al original (metaplasia), de aspecto anómalo (displasia), con crecimiento no regulado. Esto puede dar paso a la aparición de un tejido maligno conocido como carcinoma o cáncer pulmonar, que puede progresar a estadios invasivos³.

Existen principalmente dos tipos de cáncer de pulmón: no microcítico (de células no pequeñas) responde aproximadamente al 85% de los casos, y microcítico (de células pequeñas) entorno al 14% de los casos totales de cáncer de pulmón⁴. Esta diferenciación viene determinada por el aspecto celular que adquieren las células tumorales vistas al microscopio y es importante

conocer la diferencia entre ellos dado que el abordaje terapéutico es diferente entre ambos³. El 1% restante de los casos de cáncer de pulmón corresponde a un conjunto de neoplasias de pulmón poco frecuentes⁴. El CPNM comprende un grupo heterogéneo de variedades histológicas, que pueden englobarse, en cuanto a aspectos clínicos, en tres subtipos principales³:

1. Carcinoma epidermoide o escamoso: subtipo más vinculado con el tabaquismo, con afección de células epiteliales de revestimiento de las vías aéreas, generalmente localizada en la parte central de los bronquios de mayor calibre. Puede presentarse como carcinoma papilar, de células claras o basaloide.

2. Carcinoma de células grandes: incluye a su vez variantes (neuroendocrino, basaloide, de células claras, de tipo linfopitelioma, de fenotipo rabdoide o combinado) que comparten un aspecto celular hiperplásico con algunas características particulares.

3. Adenocarcinoma: caracterizado por englobar una gran variabilidad de tipos histológicos que suelen surgir en la zona periférica del pulmón. Puede manifestarse como una variante de aspecto definida (de tipo acinar, papilar, bronquioalveolar, mucinoso o no, de células en anillo de sello, entre otros) o mixta.

Esta última división también es importante en cuanto a la decisión terapéutica que se llevará a cabo, junto con el estadio detectado en el diagnóstico, la presencia o no de otras enfermedades concomitantes, la edad del paciente y las características bioquímicas que presenta el tumor^{2,3}.

En cuanto a la detección del CPNM, es importante un diagnóstico temprano que facilite la instauración del tratamiento de forma precoz. Esto contribuye a un mejor pronóstico de la enfermedad y a aumentar la tasa de supervivencia del paciente⁵. Sin embargo, en la mayoría de casos pasa inadvertida hasta que alcanza un estadio avanzado (incluso con metástasis) debido a que se manifiesta con una sintomatología inespecífica caracterizada por tos persistente con dolor torácico, que en algunos casos viene acompañada de disnea y hemoptisis³. Además, puede quedar enmascarado bajo otras patologías concomitantes como procesos asmáticos, bronquitis, bronquiectasia o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Esto supone una traba importante que dificulta la detección de la patología en estadios tempranos⁵.

El diagnóstico se recomienda iniciarlo ante cualquier sospecha de alteración en la capacidad respiratoria que no venga explicado por patologías convencionales, infecciones o procesos autolimitados⁶. Tras evaluar la historia clínica junto con una exploración física, el especialista deberá confirmar el estado pulmonar con pruebas de imagen del tipo de la Tomografía Axial Computerizada (TAC) o radiografía torácica, complementadas con una analítica rutinaria que ponga de manifiesto el estado de salud del paciente⁶. Si tras obtener los resultados, se sospecha de posible cáncer de pulmón, podrán aplicarse técnicas de confirmación, como por ejemplo, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) conjuntamente con una biopsia del tejido/ganglio sospechoso. La biopsia será la responsable de informar si el cáncer de pulmón es microcítico o no, y si es en este último caso, de qué subtipo se trata. Del tejido obtenido en la biopsia, se realizará un estudio de biomarcadores con el fin de ir orientando el tratamiento hacia una terapia más individualizada⁶.

A continuación, se muestran algunos genes que actúan como biomarcadores frecuentes (pueden aparecer de forma individual o en combinación) detectados en biopsias pulmonares malignificadas, cuya presencia será clave en el empleo de terapias biológicas dirigidas^{3,7}:

- Oncogén homólogo de la kinasa viral del sarcoma de rata Kirsten: “*Kirsten RAt Sarcoma viral oncogene homolog*” (KRAS).

- Gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico: “*Epidermal Growth Factor Receptor*” (EGFR).
- Gen del receptor de la tirosina kinasa del linfoma anaplásico: “*Anaplastic Lymphoma Kinase*” (ALK).
- Gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: “*Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2*” (HER2).
- Homólogo B del oncogén vírico del sarcoma de ratón que codifica para la proteína serina/treonina kinasa B-raf: “*serine/threonine-protein kinase B-Raf of murine sarcoma viral oncogene homolog B*” (BRAF).
- Gen de la serina/treonina kinasa B, conocida como AKT1 (AKT1).
- Gen del receptor de tirosina kinasa neutrófico subtipos 1-3: “*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1-3*” (NTRK 1-3).
- Protooncogén del receptor de tirosina kinasa ROS 1 (ROS 1).
- Gen de la subunidad α de la proteína catalítica PI3K (PI3KCA).
- Gen de la kinasa MAPK1 (o MEK1): “*Mitogen-Activated Protein Kinase 1*”.
- Gen MET que codifica para el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.
- Protooncogén RET “*REarranged during Transfection gene*”.

También pueden analizarse otros parámetros, como el nivel de expresión de la **proteína PD-L1** “*Programmed Death-Ligand 1*” como marcador pronóstico de eficacia de ciertos medicamentos biológicos basados en inmunoterapia^{3,6}.

Hasta este punto, se ha mostrado la pauta general que se suele poner en marcha para el diagnóstico, sin embargo, en muchos casos se requieren otras pruebas complementarias que permitan informar sobre la situación del paciente como por ejemplo: espirometría (mide la capacidad de flujo ventilatorio del paciente, dando idea de su capacidad pulmonar), broncoscopia (exploración guiada por el interior de las vías respiratorias inferiores con/sin toma de muestras), muestras de esputo o lavados bronquioalveolares, mediastinoscopia (con el fin de obtener una biopsia de las adenopatías mediastínicas), toracentesis (punción torácica con toma de muestra de líquido, en pacientes que acumulan líquido en la pleura) y/o gammagrafía ósea (permite poner de manifiesto presencia de metástasis óseas cercanas o alejadas de la zona pulmonar)⁸. Una vez obtenida la información aportada por las pruebas clínicas y analíticas se pondrá en marcha el proceso de estadificación del paciente y el inicio del tratamiento más adecuado a su situación. El tratamiento actual se basa en tres pilares fundamentales: Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia (incluyendo terapias biológicas e inmunoterapia)^{2,3,5}.

El abordaje terapéutico del CPNM en función del estadio clínico se muestra como una herramienta potencial para la promoción de un tratamiento individualizado de mayor eficacia. Esto es posible gracias al gran avance que ha surgido en técnicas de cirugía, radioterapia y quimioterapia en los últimos años.

3.OBJETIVOS

Con la finalidad de dar a conocer la situación actual de la terapéutica y prácticas clínicas disponibles en el tratamiento del CPNM, en la actualidad y en desarrollo para su posible implantación futura, se pretende perseguir los siguientes objetivos:

- I. Conocer los aspectos patológicos, clínicos y bioquímicos del CPNM.
- II. Informar sobre el abordaje y criterios clínicos empleados para la implantación terapéutica, según la magnitud y gravedad de esta patología pulmonar .

- III. Recopilar el arsenal terapéutico disponible y su aplicación en función del estadio detectado tras el diagnóstico.
- IV. Mostrar las diferentes vertientes en investigación y desarrollo, de posible implantación futura.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo está fundamentado en una revisión bibliográfica sobre la información disponible hasta la fecha de su creación, con la finalidad de recopilar la información presente y unificarla de una forma general. Como motor principal de búsqueda de información se ha empleado la plataforma de Internet PubMed bajo criterios definidos: periodo 2015-2020, artículos de libre acceso y palabras clave en inglés (*Non-small cell lung cancer, treatment, personalized therapy, clinical stratification*). Además, contiene información aportada por Comunidades Científicas como: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), guías clínicas actualizadas, revisiones de prácticas clínicas hospitalarias y terapias de reciente implantación, estudios sobre ensayos clínicos vigentes, datos proporcionados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) e información sobre medicamentos autorizados presentes en el Centro de Información de Medicamentos Autorizados de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS) y libros especializados, entre otros.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ABORDAJE TERAPÉUTICO SEGÚN ESTADIO CLÍNICO

Una vez que se ha identificado la enfermedad en el paciente, tras obtener los resultados de las pruebas de imagen y analíticas se procederá a evaluar el estadio en el que se encuentra.

El estadio viene definido por 3 variables: **T** (de “*Tumor*”), **N** (de “*Nodes*”, traducido como “ganglios” de la lengua inglesa) y **M** (de “*Metástasis*”) ^{8,9}. Existen:

- 4 niveles de T: T1(1a,1b,1c), T2 (T2a,T2b), T3 y T4. El valor de T marca el tamaño del tumor, siendo T1 tumores de pequeño calibre (<3cm), T2 (5-7cm), T3 (>7cm) y T4 tumores de mayor extensión (afectando a vasos sanguíneos, traquea y/o invasión del mediastino).
- 4 niveles de N: hacen referencia a la afectación de ganglios, siendo N0 (no hay ganglios afectados), N1 (ganglios afectados próximos al tumor, sin afectación del mediastino), N2 (ganglios afectados en el mediastino por el lado del tumor) y N3 (ganglios afectados en zonas más alejadas independientemente de si están en el mismo lado o no del tumor).
- 2 niveles de M: siendo M0 (cuando no hay metástasis), M1 (si hay metástasis), subgrupos: M1a (metástasis en pleura o pulmón contralateral), M1b (metástasis única en órgano distinto del pulmón) y M1c (presencia de metástasis en diferentes órganos).

Aplicando esta clasificación según lo observado en el paciente, se puede englobar a su vez en 4 estadios:

A. Estadio Clínico 0 (EC 0)

Cuando el tejido afectado se limita a la capa que tapiza las vías respiratorias, es de tamaño reducido (T1a-b), sin invasión hacia profundidades, sin metástasis (M0) ni ganglios afectados (N0)⁹. Resulta difícil detectar la enfermedad en este estadio dado que la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos. Sin embargo, en pacientes sometidos a control radiológico regular, puede detectarse precozmente y poner en marcha un tratamiento¹⁰. La **terapia de elección es la cirugía**, es decir, la resección de la zona afectada. En principio, no es necesaria ni quimioterapia ni radioterapia. Sin embargo, en algunos casos puede emplearse como **terapia coadyuvante** o incluso como **alternativas a la cirugía: terapia fotodinámica, terapia láser, braquiterapia**, o incluso formar parte de un ensayo clínico vigente^{3,5,8} (**Figura 1**).

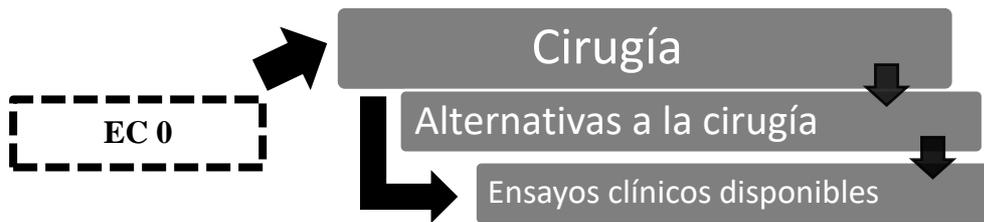


Figura 1. Esquema de abordaje terapéutico para CPNM en EC 0. Fuente: elaboración propia.

B. Estadio Clínico I (EC I)

Si el tejido afectado se presenta de forma superficial, poco profunda, de tamaño reducido (T1a-c), con posible afectación de ganglios (N0-1) y sin metástasis (M0)⁹. **La cirugía se presenta como el tratamiento de primera elección.** Independientemente del tipo de metodología empleada para llevar a cabo la resección quirúrgica, se tomarán muestras de ganglios linfáticos próximos, y de la zona interpulmonar con la finalidad de estudiar el pronóstico de la situación del paciente³. A la muestra de tejido tumoral resecado se le aplicará un estudio genético para ver el tipo de mutación y asegurarse de que en los extremos de la masa celular eliminada no queden células tumorales. En caso de que queden células cancerosas próximas a los límites de la masa extirpada (conocido como “márgenes positivos”), puede considerarse una segunda cirugía, la aplicación de radioterapia o incluso la instauración de medicamentos citostáticos^{3,5}. Antes de poner en marcha la cirugía, deben valorarse los siguientes aspectos¹¹:

- Localización del tumor, tamaño, zona afectada y estado de salud general.
- Se aplicarán pruebas de función pulmonar para pronosticar la capacidad y funcionalidad del tejido que quedará vigente tras la cirugía.

Algunas de las intervenciones quirúrgicas más empleadas en etapa temprana (EC 0-I) son: **segmentectomía (“resección en cuña”), resección en manga, lobectomía, cirugía torácica asistida por vídeo o toracoscopia**¹⁰. En caso de que la cirugía resulte incompleta o no pueda ser aplicada en el paciente en este estadio, pueden contemplarse las siguientes alternativas: **ablación por radiofrecuencia o cualquier modalidad de radioterapia**^{3,5}.

En caso de que los procesos anteriores tanto de cirugía como de radioterapia, tras varias sesiones, no muestren mejoría, pueden asociarse medicamentos citostáticos con el fin de potenciar la actividad destructora de células tumorales o formar parte de un ensayo clínico vigente adecuado a su situación (**Figura 2**).

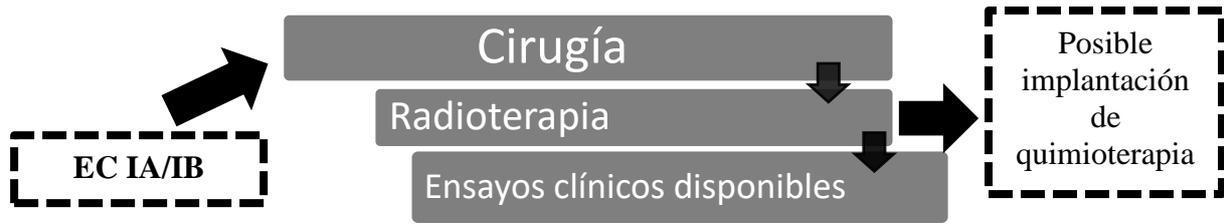


Figura 2. Esquema de abordaje terapéutico para CPNM en EC IA/IB. Fuente: elaboración propia.

C. Estadio Clínico II (EC II)

Si el tejido malignificado presenta masas celulares de tamaño comprendido entre 5 y 7cm (T2a-b), sin afectación ganglionar (N0); o por el contrario, con evidencias de implicación de ganglios próximos sin alcanzar el mediastino (N1) o con afectación de éste (N2), sin presencia de metástasis (M0), puede clasificarse como EC II⁹. De forma general, si el estado de salud del paciente lo permite, se pondrá en marcha la valoración de un procedimiento quirúrgico (lobectomía, resección en manga o neumonectomía). En este estadio, es importante la toma de muestras de ganglios linfáticos de las inmediaciones, el estudio de los márgenes del tumor y la localización, con el fin de evaluar el camino que se llevará a cabo tras la cirugía^{3,10}. La forma de abordaje más frecuente tras la cirugía, consiste en someter al paciente a varias sesiones de radioterapia o incluso poner en marcha el tratamiento quimioterápico oral/intravenoso adyuvante como apoyo a la intervención quirúrgica o alternativo a los ciclos de radioterapia³ (Figura 3).

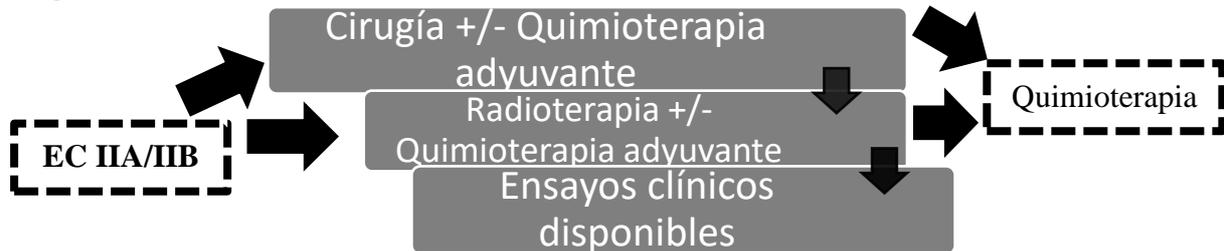


Figura 3. Esquema de abordaje terapéutico para CPNM en EC IIA/IIB. Fuente: elaboración propia.

D. Estadio Clínico III (EC III)

Si en el momento del diagnóstico la presentación del tejido afectado implica masas tumorales de calibre comprendido entre 5 y 7 cm (T2a-b) o incluso superior (T3), generalmente con afectación de ganglios próximos (N1-2) o en zonas más alejadas (N3) sin presencia de metástasis en otros órganos (M0), puede clasificarse como EC III⁹. Los subtipos IIIA-C hacen referencia principalmente a la gravedad y extensión de los ganglios linfáticos implicados, siendo el subtipo IIIC el que mayor afectación ganglionar presenta. La planificación para la puesta en marcha del tratamiento de un CPNM en etapa IIIA, IIIB y IIIC puede requerir la combinación de: cirugía, radioterapia y/o quimioterapia³. Para ello, es importante la opinión de un cirujano torácico, de un oncólogo médico y de un especialista médico en radiación. Debe valorarse, como en casos anteriores, el estado del paciente, tamaño, localización del tumor, ganglios afectados, y magnitud de la intervención quirúrgica¹⁰. La decisión de la utilización de quimioterapia debe venir apoyada por el juicio de un experto en oncología médica. Puede ponerse en marcha incluso en etapas tempranas, en caso de que la situación lo requiera^{3,11}.

El tratamiento quimioterápico, independientemente del estadio, puede iniciarse^{11,12}:

- **Antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante)**, con la finalidad de reducir el tamaño del tumor antes de la intervención. Puede asociarse a radioterapia.
- **Después de la cirugía (quimioterapia adyuvante)**, para tratar de eliminar posibles células malignificadas que pudiesen quedar remanentes tras la cirugía o incluso para afianzar el resultado de la intervención.
- **Cuando no pueda emplearse la cirugía.**

En ocasiones especiales, la quimioterapia se coloca en cabeza del arsenal terapéutico como por ejemplo, para el **tratamiento del CPNM localmente avanzado sin metástasis (EC IIIA-C)**³, como tratamiento de primera línea asociado o no a ciclos de radioterapia, cuando la masa tumoral presenta un aspecto difuso de difícil intervención quirúrgica (no resecable) o no se pueda someter al paciente a la misma por edad, estado de salud o por función pulmonar alterada (**Figuras 4 y 5**). No obstante, puede emplearse la cirugía con fines paliativos o considerar la inclusión del paciente en un ensayo clínico adaptado a su situación^{3,13}.



Figura 4. Esquema de abordaje terapéutico para CPNM en EC IIIA resecable y no resecable mediante cirugía.

Fuente: elaboración propia.

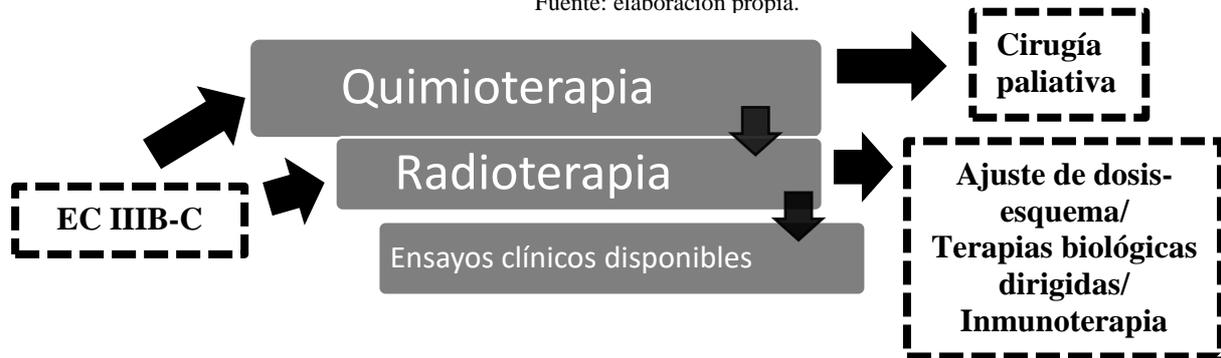


Figura 5. Esquema de abordaje terapéutico para CPNM en EC IIIB-C. Fuente: elaboración propia.

E.Estadio Clínico IV (EC IV)

El CPNM en estadio IV supone que la patología tumoral se ha propagado ampliamente, incluso a lugares distantes (procesos metastásicos)⁹. La forma de abordaje de esta situación depende de las zonas donde se haya propagado el cáncer (M1a-c), número de tumores, estado de salud del paciente, grado de afectación ganglionar (N1-3) y tamaño de las masas tumorales (T1-4), entre otras variables a considerar.

La combinación de radioterapia junto con quimioterapia (incluyendo terapias biológicas dirigidas e inmunoterapia) y cirugía (con finalidad paliativa principalmente), supone el tratamiento de primera línea (**Figura 6**), se realizará de forma individualizada y tendrá el objetivo de prolongar la vida del paciente y mejorar su situación en la medida de lo posible^{3,13}. Las metas propuestas vendrán encaminadas a: reducir el tamaño de los tumores, paliar la sintomatología, evitar complicaciones derivadas del avance tumoral y aumentar la esperanza

de vida del paciente. En cuanto a la aparición de metástasis, dependiendo de la magnitud y gravedad pueden darse los siguientes casos^{9,13}:

- **CPNM que se ha propagado a un solo lugar (M1a-b):** generalmente a zonas circundantes del pulmón afectado, matriz ósea, tejidos subyacentes o incluso a nivel cerebral. En esta situación, debe valorarse la aplicación de un procedimiento quirúrgico o radioterapia dirigida para tratar la zona donde se propagó el cáncer. Sin olvidar, que sigue en marcha el tratamiento del CPNM a la par que el tratamiento para reducir o incluso eliminar las metástasis acontecidas. Con el fin de asegurar la eliminación de las células malignificadas, es posible, que el oncólogo médico acompañe la cirugía y/o radioterapia con quimioterapia, terapias biológicas dirigidas o inmunoterapia³.
- **CPNM que se ha propagado ampliamente (M1c):** a zonas variadas del cuerpo, la **terapia biológica dirigida se muestra como el tratamiento de primera línea**³, manteniendo la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia convencional e inmunoterapia como herramientas coadyuvantes para eliminar masas tumorales localizadas.

En EC IV, la participación del paciente en ensayos clínicos suele ser una herramienta frecuentemente usada para complementar el plan de tratamiento establecido por el especialista.

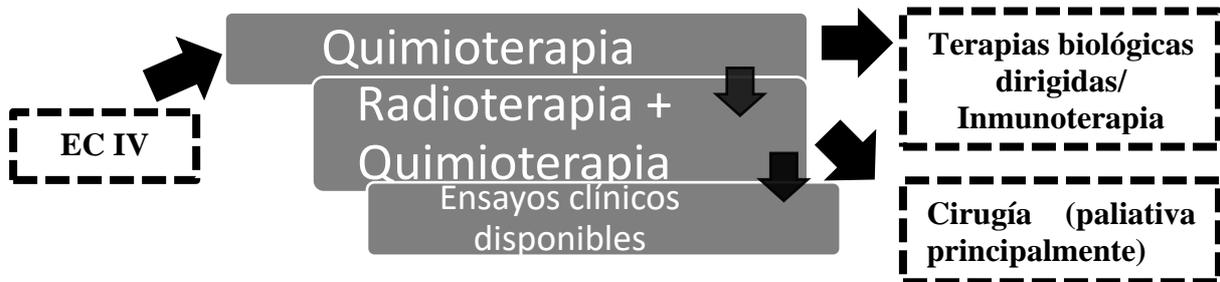


Figura 6. Esquema de abordaje terapéutico para CPNM en EC IV. Fuente: elaboración propia.

Es importante mencionar que la situación individual de cada paciente y cómo avanza ésta, suponen una gran parte en la toma de decisiones sobre el tipo de tratamiento a escoger y el tiempo que se debe mantener antes de pasar a otro esquema de abordaje. Los esquemas de tratamiento generales propuestos no son estáticos, sino que tienen la capacidad de poder ser adaptados en el momento en que no se ajusten con la situación esperada por el especialista.

5.2 PROTOCOLOS Y TRATAMIENTOS CLÍNICOS DISPONIBLES

Una vez que se ha estadificado un caso específico de CPNM, debe ponerse en marcha el tratamiento con la mayor rapidez posible, con el fin de controlar la situación y mejorar el pronóstico. Para el tratamiento, aparecen **tres pilares básicos: cirugía, radioterapia y quimioterapia (incluyendo terapia biológica e inmunoterapia)**^{3,5}. A continuación, se muestran las modalidades terapéuticas empleadas con mayor frecuencia en el CPNM:

Intervenciones quirúrgicas:

La cirugía se muestra como la base del tratamiento en la mayoría de los estadios clínicos del CPNM, tanto en finalidad curativa como paliativa de la sintomatología del paciente¹³. Sin embargo, no siempre puede aplicarse, y deberá considerarse la aplicación de radioterapia y/o quimioterapia. Seguidamente, se muestran algunos tipos de intervenciones quirúrgicas frecuentemente empleadas^{3,8,13}:

- **Cirugía torácica asistida por video o toracosopia:** opción a considerar en etapas tempranas del cáncer pulmonar¹⁴. Permite retirar la masa tumoral sin necesidad de apertura de grandes cavidades en el pecho. Actualmente, la sonda introducida en la zona afectada, además de estar dotada de una cámara de imagen, puede estar asociada a un sistema robótico informatizado controlado por el cirujano mediante un sistema remoto. En cuanto a capacidad, el sistema robótico presenta una mayor precisión en comparación con la cirugía manual convencional, además, permite un mayor grado de maniobra. La destreza y experiencia del cirujano marcarán la cercanía al éxito, tanto en la toracosopia convencional como en la robotizada¹⁵.
- **Segmentectomía o resección en cuña:** permite la eliminación de parte del lóbulo afectado. Suele emplearse cuando la zona afectada está bien limitada. Puede llegar a utilizarse cuando el paciente no pueda mantener una función pulmonar normal con un lóbulo extirpado, aunque los límites de la masa cancerosa no estén bien marcados. En este último caso, debe asociarse a radioterapia o quimioterapia¹⁵.
- **Resección en manga:** es una técnica de corte por los extremos de la zona afectada, donde finalmente quedan unidas las zonas sanas próximas tras la eliminación de la masa tumoral. Se muestra como opción ideal cuando la masa tumoral se encuentra localizada sobre, o cerca de los conductos respiratorios internos principales.
- **Neumonectomía:** consiste en la extirpación total de un pulmón. Suele aplicarse en estadios avanzados (EC III-IV), sin embargo, en algunos casos si el estado de salud del paciente lo permite y la afectación es considerable, esta opción puede contemplarse como alternativa incluso en estadios clínicos tempranos¹⁴.
Cuando la eliminación del pulmón completo no sea viable, podrá extirparse únicamente el lóbulo mayoritariamente afectado, procedimiento conocido como **Lobectomía**.

Cuando la intervención quirúrgica no se pueda llevar a cabo (o incluso, como terapia coadyuvante a la cirugía), pueden emplearse las siguientes alternativas^{3,5}:

Terapia Fotodinámica: consiste en la administración de un medicamento de activación lumínica, por ejemplo: ácido 5-aminolevulínico o su éster metílico. Tras su administración intravenosa, se concentra principalmente en el tejido canceroso de alta proliferación. Tras la espera de unas 48h aproximadamente, se procederá a activar el profármaco con ayuda de un broncoscopio dotado de un láser. La luz láser convierte al profármaco en una especie química muy reactiva que destruye la masa tumoral. Se puede emplear en estadios iniciales de afectación bronquial superficial.

Terapia Láser: indicada en la eliminación de pequeñas masas tumorales localizadas, o la apertura de vías respiratorias obstruidas. La luz emitida por el láser quema las células tumorales a su paso guiado por el broncoscopio.

Intervenciones basadas en radioterapia:

La radioterapia supone una alternativa en el tratamiento de neoplasias, tanto bien delimitadas como aquellas difusas, donde la cirugía no se muestra como opción viable¹⁰. Esta técnica se basa en la generación de especies radicalarias de oxígeno en el interior celular como resultado de la exposición de moléculas de agua a la radiación. Los radicales generados son altamente reactivos y tenderán a unirse a estructuras celulares y material genético promoviendo la muerte de la célula. Dado que el proceso no es selectivo para destruir sólo tejido malignificado, las modalidades de radioterapia de la actualidad pretenden focalizar lo máximo posible en las zonas

afectadas, evitando la destrucción de tejido sano¹³. Este hecho supone una gran meta en el ámbito de la radioterapia que ha desembocado en el desarrollo de prácticas dirigidas de mayor eficacia. Entre las intervenciones de radioterapia más comúnmente empleadas en el tratamiento del CPNM pueden encontrarse^{3,10,13}:

A. Radioterapia de rayo interno: Técnica también conocida bajo el nombre de “**Braquiterapia**”. Este proceso emplea radiación de alta energía dirigida de forma interna con el apoyo de una sonda bronquial hacia la zona afectada. De este modo, se promueve la destrucción del tejido tumoral localizado. Generalmente, está indicada en estadios tempranos donde la cirugía no pueda emplearse, si la masa tumoral está bien definida, o cuando el tejido malignificado se presente obstruyendo las vías respiratorias⁵.

B. Radioterapia de rayo externo: Esta técnica se fundamenta en la emisión de radiación de alta energía desde fuera del cuerpo hasta la zona afectada consiguiendo así la destrucción de las células malignificadas. Deben tomarse algunas medidas de seguridad como la limitación de la zona irradiada con el fin de reducir efectos secundarios no deseados¹⁵. El médico especialista, deberá elegir la pauta de radioterapia y el número de sesiones que se le aplicarán al paciente de forma individualizada a su situación. Algunas de sus variantes son^{3,5}:

1B. Radioterapia ablativa estereotáctica: Utilizada frecuentemente en estadios tempranos, esta técnica permite la emisión de radiación enfocada a la zona afectada en una dosis elevada, en tratamientos temporales más reducidos. Los rayos emitidos, se dirigen al tumor en diversas direcciones. Para poder realizar esta maniobra con precisión, el cuerpo del paciente será colocado en un armazón que reduce el movimiento del tumor durante la sesión¹³.

2B. Radioterapia conformada en 3D: Mediante un sistema informatizado de alta precisión, la radiación emitida puede ser enviada de forma específica a la zona afectada desde varias direcciones, de este modo, se reduce la exposición de la radiación al tejido sano.

3B. Radioterapia de intensidad modulada: Esta técnica además de permitir configurar la radiación y dirigirla al tumor desde varios ángulos, presenta la posibilidad de modificar su intensidad, para limitar la dosis que llega a tejido sano. Este procedimiento se utiliza con mayor frecuencia cuando la masa tumoral se localiza en las proximidades de estructuras vitales como médula espinal, corazón, o en estadios avanzados donde aparecen metástasis cerebrales.

4B. Terapia de arco de volumen modulado: Para llevar a cabo esta terapia, debe disponerse de maquinaria especial que emite rápidamente radiación a medida que rota por el cuerpo del paciente. Este hecho, permite que la sesión se limite a unos pocos minutos y la radiación se dirija de forma localizada a la zona deseada, reduciendo posibles efectos no deseados derivados de largos tiempos de exposición¹⁶.

La **ablación por radiofrecuencia**, puede considerarse como una técnica con similar fundamento a la radioterapia. Indicada en la eliminación de tumores de pequeño calibre localizados en la zona externa de los pulmones con límites definidos⁵. Requiere de una sonda introducida a través de la piel, dirigida hasta el tumor. Una vez allí, en su extremo, dispone de un emisor electromagnético de ondas de alta energía que calienta la masa tumoral y destroza las células malignificadas.

Intervención farmacológica:

Las finalidades de la quimioterapia son principalmente dos: acción curativa (tratar de eliminar la enfermedad) y paliativa (pretende controlar los síntomas producidos por el tumor, mejorando la calidad de vida del paciente)⁶. Esta recopilación bibliográfica va a centrarse en el tratamiento quimioterápico con potencial finalidad curativa. Puede establecerse en cualquier estadio, tanto como terapia de primera línea, así como tratamiento coadyuvante en intervenciones quirúrgicas o de radioterapia. Será responsabilidad del equipo médico oncológico la elección del uso de fármacos en monoterapia o combinación, según la situación acontecida, tolerabilidad y estado de salud del paciente¹⁰. A continuación, se muestran algunos fármacos empleados con frecuencia para combatir el CPNM y algunas características de los mismos, que les convierten en una de las mejores opciones respecto a otros tratamientos, en determinadas situaciones.

El tratamiento con estos fármacos se establece en esquemas semanales conocidos como “ciclos de quimioterapia” donde se alternan días de tratamiento oral, intravenoso o ambos, con periodos de descanso¹⁷. Los periodos de descanso tienen la finalidad de permitir al organismo eliminar parte del fármaco. De este modo se reducen las reacciones adversas (mielosupresión, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, náuseas, vómitos...) para permitir que el paciente llegue al siguiente ciclo con el grado de bienestar más alto posible. La aparición de mielosupresión es de las reacciones adversas más comunes de la quimioterapia antitumoral, lo que implica que durante el tratamiento se debe monitorizar rigurosamente el estado medular para evitar poner en compromiso la salud del paciente¹⁷.

La administración de quimioterapia puede requerir medicación de apoyo para aliviar síntomas derivados de reacciones adversas propias de los fármacos citostáticos. Generalmente la quimioterapia intravenosa suele asociarse a una premedicación que reduzca posibles efectos adversos. Entre los componentes de la premedicación, cabe destacar el uso de antieméticos y suero salino/glucosado, para evitar náuseas y deshidratación en el paciente¹⁸.

A. Tratamientos quimioterápicos de primera y segunda línea

Agentes alquilantes (Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino) se presentan como los fármacos de primera elección en el tratamiento de diversas neoplasias incluyendo el CPNM^{3,17}. Se trata de agentes bifuncionales con intermedios reactivos alquilantes del material genético celular, en especial del Ácido Desoxirribonucleico (ADN). Son agentes de administración intravenosa en perfusión durante un tiempo y dosis determinados, durante los ciclos establecidos por el oncólogo (inicio general de 4-6 ciclos). En algunos pacientes puede considerarse la implantación de un difusor en una vía central que libere el fármaco lentamente¹⁹. Pueden presentarse en monoterapia o combinación (con fármacos del mismo grupo terapéutico de los platinos, en el mundo sanitario conocido como “doblete de platinos”, o de otros agentes antineoplásicos). Presentan compatibilidad con el tratamiento oral de algunos fármacos de terapia biológica dirigida²⁰.

Inhibidores de los microtúbulos De la familia de los Taxanos: **Cabazitaxel, Docetaxel, Paclitaxel o Paclitaxel unido a albúmina** (presenta menor neurotoxicidad unido a la albúmina) los cuales estabilizan los microtúbulos e inhiben su desensamblaje, induciendo la detención del ciclo celular en fase G2 tardía-mitótica¹⁷. Con este mecanismo de acción, también están presentes en el arsenal terapéutico los alcaloides de la Vinca: **Vinblastina, Vinorelbina y Vincristina**, que inhiben la formación de microtúbulos y alteran la formación del huso mitótico en la fase M/S del ciclo celular. Pueden asociarse ambos grupos de fármacos, con el fin de potenciar la actividad antitumoral, por ejemplo: paclitaxel + vinorelbina, o en especial docetaxel + vinblastina en estadios IIIA-C no resecable o IV^{3,10}.

Agentes antimetabolitos

Forman parte del arsenal de primera y segunda línea en CPNM^{3,17}. Su mecanismo de acción se basa en la interferencia de síntesis del material genético celular: ADN y/o Ácido Ribonucleico (ARN) formando especies inestables que derivan en muerte celular. Pueden asociarse agentes antimetabolitos en combinación con cisplatino o carboplatino¹⁹. Algunos de lo más usados en CPNM son:

- Análogos de la citidina (**Gemcitabina, Citarabina**) inhiben la polimerasa de ADN al incorporarse al ADN y terminar la elongación. La gemcitabina también dispone de la capacidad de inhibir a la enzima ARN reductasa.
- Antagonistas del folato (**Pemetrexed, Pralatrexato, Metotrexato**) inhiben la enzima dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, de este modo se suprime la síntesis de folatos reducidos y purinas específicos de la fase S del ciclo celular necesarios en la replicación.

B. Terapia biológica dirigida

Este tipo de fármacos también suponen parte del tratamiento de primera línea del CPNM en estadios localmente avanzados o metastásicos. Sólo se puede aplicar en aquellos casos donde el tumor exprese ciertas mutaciones, dado que, de no ser así, este tipo de terapia no resultará efectiva^{3,6,20}. A continuación, se muestran algunos de los fármacos usados con mayor frecuencia en función del marcador genético expresado:

I. Gen ALK: Puede emplearse un inhibidor de la enzima codificada por el gen *ALK* con el fin de reducir su actividad alterada, por ejemplo: **Alectinib** como tratamiento inicial, (puede asociarse a Pemetrexed)³. En caso de pérdida de efectividad, puede sustituirse por: **Ceritinib** (opción a considerar en presencia de mutaciones de *ALK* de resistencia a algunos inhibidores de tirosina kinasa o en presencia de metástasis cerebrales), incluso **Brigatinib, Lorlatinib o Crizotinib** (todos ellos con capacidad inhibidora de *ALK* y de otras kinasas)^{17,19}. Tanto Brigatinib como Lorlatinib están autorizados por la AEMPS, pero no se comercializan en España, su obtención está regulada bajo criterios de solicitud de medicamentos extranjeros²¹.

II. Gen EGFR: Cuando aparece el gen *EGFR* mutado puede emplearse uno de los siguientes inhibidores de tirosina kinasa: **Erlotinib, Afatinib o Gefitinib** asociado a terapia intravenosa con cisplatino o carboplatino. Cuando se trata de la mutación específica **T790M** en este gen, será de elección **Osimertinib**. En el caso de aparecer mutación en gen *EGFR*, que la histología del tumor no sea de tipo epidermoide y que el paciente no tenga alto riesgo de sangrado, puede valorarse la aplicación de **Bevacizumab**^{3,17}. También, podría emplearse Bevacizumab en histología epidermoide del CPNM siempre y cuando no esté localizado cerca de los grandes vasos sanguíneos del pecho. Como alternativa al caso anterior, puede emplearse en pacientes con histología epidermoide **Necitumumab, o Cetuximab** como fármaco de uso fuera de indicación aprobada en ficha técnica (uso “*off-label*”)⁵.

III. Gen ROS1: En el caso de detectar en la masa tumoral la mutación en el protooncogén *ROS1* que codifica para un receptor de tirosina kinasa, puede emplearse **Crizotinib** como inhibidor de tirosina kinasa que limite cascadas sobreactivadas de crecimiento celular descontrolado^{17,19}.

IV. Gen BRAF: Este gen codifica para la proteína *B-Raf* (enzima con actividad serina/treonina kinasa). Para el caso especial de la mutación **V600E** (detectada en 2% de adenocarcinomas pulmonares no microcíticos)³ puede emplearse cualquiera de los inhibidores de tirosina kinasas: **Dabrafenib o Trametinib**, solos o en combinación^{17,19}.

V. Gen *NTRK*: Se han detectado alteraciones en pacientes con CPNM en el gen *NTRK1*. En este caso, puede emplearse **Larotrectinib**, asociado a quimioterapia intravenosa con platinos. Este fármaco es un inhibidor de tirosina kinasa de la vía del receptor de tropomiosina sobreexpresado en alteraciones del gen *NTRK1*¹⁸. Está autorizado por la AEMPS como medicamento huérfano, no comercializado en España, pero puede solicitarse mediante el cumplimiento de la normativa de medicamentos extranjeros²¹.

VI. Gen *KRAS*: Este oncogén puede aparecer afectado con frecuencia en el CPNM subtipo adenocarcinoma. Su alteración conlleva la expresión aumentada de la proteína K-Ras, una kinasa implicada en la ruta de RAS/MAPK de crecimiento celular. Diversas combinaciones de fármacos han ido testándose en ensayos clínicos, con el fin de encontrar aquella de mayor respuesta, por ejemplo: el tratamiento con **Sorafenib** (inhibidor multi-kinasa frecuentemente empleado en el cáncer de células renales) en pacientes con mutación en *BRAF* y/o *KRAS*, obteniendo una tasa de control de la enfermedad del 79%²². Sin embargo, la mayoría de estas combinaciones no han superado la tasa de control de enfermedad obtenida con tratamiento basado en platinos o taxanos asociados a antimetabolitos¹⁸. Actualmente, existe un tratamiento de terapia dirigida específica contra *KRAS* en ensayo clínico (**fármaco AMG 510**).

VII. Gen *RET*: La alteración de este oncogén sobreexpresado en CPNM está asociado a la aparición de metástasis cerebrales en estadios avanzados. Se han utilizado inhibidores de tirosina kinasa para frenar su expresión aumentada con fármacos inhibidores multikinasa de uso *off-label* como: **Cabozantinib**, **Alectinib**, **Sunitinib** y **Regorafenib**, asociados a quimioterapia intravenosa con platinos. Recientemente, en mayo de 2020, la Agencia Americana del Medicamento: *Food and Drugs Administration* (FDA) ha aprobado **Selpercatinib** como inhibidor específico de la alteración de este gen en CPNM metastásico²³.

También existen tratamientos de uso *off-label* disponibles para la alteración de genes que codifican para la tirosina kinasa del gen *MET* en especial **Crizotinib**. En el caso de alteración del gen que codifica para el receptor *HER2*, suelen utilizarse **Afatinib o Trastuzumab**^{17,20}, siendo este último, un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor *HER2* impidiendo la proliferación de células malignificadas que sobre expresan este receptor¹⁹.

C. Inmunoterapia

De reciente incorporación, hay disponibles tratamientos de inmunoterapia basados en la potenciación de la actividad antitumoral del sistema inmunitario del paciente. **Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab o Ipilimumab** (uso *off-label*), son fármacos potenciadores de la actividad antitumoral mediada por linfocitos T. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales con actividad inhibidora de puntos de control inmunitario, en específico **bloquean el receptor de muerte programada PD-1**¹⁹. Al bloquearlo, no pueden reconocer sus ligandos (las proteínas PD-L1 y PD-L2) expresados por células presentadoras de antígenos y por algunos tumores (para evadir la respuesta inmunitaria) impidiendo la inhibición de la proliferación de linfocitos T. De este modo se potencia la actividad citotóxica del sistema inmunitario sobre células tumorales. Pueden establecerse como terapia coadyuvante durante, o tras el tratamiento con quimioterapia de primera o segunda línea, especialmente en estadios avanzados^{3,15}.

D. Tratamientos quimioterápicos alternativos

Cuando el tratamiento de primera y segunda línea no responde según lo esperado, se ponen en marcha opciones de tratamiento de tercera línea, si a su vez éstos fallan pasarán a la siguiente línea hasta encontrar el esquema de tratamiento que mejore la situación del paciente. Antes de

pasar de un esquema al siguiente, deben valorarse cambios de dosis y diferentes combinaciones de fármacos hasta agotar las posibilidades. Entre los tratamientos disponibles para el CPNM, cuando el esquema de 1ª y 2ª línea no es efectivo, pueden encontrarse los siguientes^{10,17,19}, a pesar de su diferente mecanismo de acción, todos ellos conducen a la muerte celular:

1. Tiopurinas (Mercaptopurina, Tioguanina) son falsos metabolitos que se incorporan al ADN/ARN e inhiben su síntesis.
2. Inhibidores de la topoisomerasa I (Irinotecán, Topotecán) su presencia induce la estabilización del complejo de ADN, impide el relanzamiento de la hebra escindida, además promueve la aparición de roturas monocatenarias. Las antraciclinas (**Doxorrubicina, Daunorrubicina e Idarrubicina**) son inhibidores de la topoisomerasa II que se intercalan en el ADN, produciendo su ruptura con liberación de radicales libres.
3. Análogo de la halicondrina B (Eribulina) inhibe la fase de elongación de los microtúbulos, bloqueando de este modo el ciclo celular en fases G2-M.
4. Otros agentes alquilantes (unión al ADN impidiendo su replicación y favoreciendo su escisión): **Busulfán, Trabectedina, Procarbazina, Carmustina, Iomustina, Ifosfamida, Tiotepa, Clorambucilo o Temozolomida** (éste último es generalmente empleado cuando el CPNM presenta metástasis a nivel neuronal³).
5. Agentes hipometilantes (Decitabina, Azacitidina) y análogos de pirimidinas (Capecitabina, Fluorouracilo) interfieren con la síntesis de ADN y ARN al incorporarse en sus cadenas impidiendo la replicación celular.

La aplicación de los fármacos descritos debe estar reforzada por el juicio clínico de un oncólogo médico que valore la relación riesgo-beneficio, dado que la mayoría de ellos no tienen indicación específica reconocida por la AEMPS para el CPNM. Son medicamentos aprobados en otras indicaciones, pero pueden llegar a utilizarse, bajo juicio del oncólogo sobre medicina basada en la evidencia clínica¹⁰. Sin embargo, con frecuencia, antes de recurrir a este tipo de fármacos, el oncólogo puede informar al paciente de la posible participación en un ensayo clínico donde se estén evaluando fármacos para el tratamiento de su condición.

5.3 TERAPIA DE MANTENIMIENTO Y CONTROL DE RECURRENCIAS

El tratamiento de mantenimiento será seleccionado de forma individualizada por el oncólogo acorde a la evolución y la magnitud de la situación del paciente. Éste se establece cuando, tras un tiempo de tratamiento, la enfermedad se muestra estable sin empeoramiento de la situación. Pueden encontrarse los siguientes casos generales de decisión^{5,13}:

- **Mantenimiento de la posología tolerada por el paciente que haya resultado eficaz hasta el momento**, mientras las pruebas analíticas-radiológicas muestren que la situación está controlada.
- **Reducción de la dosis de quimioterapia**: en función de la tolerabilidad del paciente y/o aumento del periodo de descanso entre ciclos. La reducción de dosis puede venir marcada por aparición de toxicidad o como una pauta profiláctica tras obtener resultados clínicos de remisión de la enfermedad.
- **Cambio de la pauta intravenosa a la vía oral**, con el objetivo de facilitar la incorporación a la vida rutinaria al paciente, para que la administración sea domiciliaria.
- **Limitación de la radioterapia** como tratamiento coadyuvante a la quimioterapia en enfermedad inicialmente mostrada como no recurrente.

- **Asociación de fármacos**, con el fin de reducir la dosis y potenciar el efecto antitumoral.

Aunque las pruebas clínicas manifiesten una potencial curación, el paciente estará obligado a someterse de forma periódica (generalmente cada 6-12 meses los dos primeros años) a controles radiológicos y analíticos que consoliden su estado⁸. En el caso de que durante el periodo de mantenimiento, la situación se agrave o aparezcan síntomas de recaída, se pondrá en marcha un plan de ataque que vuelva a poner de inicio las prácticas que se llevaron a cabo anteriormente, evaluando un posible cambio en el tratamiento. A continuación se muestran algunas de las actitudes terapéuticas a considerar ante un caso de recurrencia de CPNM^{5,13}:

- **Aumento de la dosis de quimioterapia establecida**, incluyendo la posibilidad de asociar fármacos que ya se hubiesen empleado en el tratamiento anterior, o nuevos esquemas de líneas distintas.
- **Evaluar una posible nueva intervención quirúrgica**.
- **Restablecimiento del esquema de radioterapia**.

Tanto si el cáncer continúa creciendo durante el tratamiento como si reaparece tras cierto tiempo, el tratamiento adicional debe tener en cuenta: la localización y extensión, el estado de salud general, y las terapias empleadas anteriormente que no hayan dado resultado. Con todo ello, se establece de nuevo un plan de ataque. Puede incluir cualquiera de los tres pilares básicos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) solos o en combinación.

5.4 ALTERNATIVAS EN DESARROLLO

La investigación en el ámbito del CPNM sigue en marcha, apareciendo de este modo, nuevas alternativas farmacológicas, quirúrgicas y modalidades de radioterapia. Especialmente, el ámbito de la quimioterapia sufre innovaciones de la mano del descubrimiento de nuevas dianas moleculares, desconocidas hasta la fecha¹². Además, la propia presencia de ensayos clínicos supone una oportunidad terapéutica para pacientes con situaciones especiales que no han respondido a los esquemas de tratamiento convencionales¹⁸. Esta situación implica que los ensayos clínicos pueden considerarse propiamente como una alternativa terapéutica.

Todo esto, supone una ampliación en el arsenal terapéutico para mejorar aún más el abordaje del CPNM. A continuación, se presentan algunas novedades en ensayos clínicos que muestran potencial, para su posible implantación futura en los esquemas de abordaje terapéutico.

1. Fármacos testados en ensayos clínicos para CPNM

A continuación, se muestran algunos ensayos clínicos vigentes (hasta la fecha de elaboración del trabajo). Puede observarse que el ámbito de la inmunoterapia abarca casi la totalidad de estudios presentes. Esto puede deberse a que la actividad de estos fármacos es considerada como una barrera de lucha más específica y dirigida contra las células tumorales, suponiendo ventajas frente a otros fármacos.

- **Inhibidor de terapia dirigida del oncogén KRAS (AMG 510)**

La mutación en el oncogén KRAS es detectada aproximadamente en el 13% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón. En 2019, se presenta la entrada en un ensayo clínico del fármaco AMG 510. Este fármaco, es considerado como el primer inhibidor de KRAS de administración oral, que ha conseguido llegar a pruebas clínicas en humanos. Actualmente, se encuentra en fase I/II²². El desarrollo de fármacos para frenar

la actuación de este gen mutado está limitado por requerimientos específicos de estructura química de una de las proteínas que codifica este gen, dado que dicha proteína (**KRAS G12**) dispone de una superficie esférica que imposibilita la adherencia de muchos fármacos⁷.

- **Avelumab**: es un anticuerpo monoclonal humanizado con capacidad de unirse al ligando de muerte programada 1 (PD-L1) bloqueando su interacción con los receptores de éste¹⁹. Esto provoca la restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T, junto con la inducción de lisis directa mediada por linfocitos Natural Killer, de células tumorales. En un ensayo clínico iniciado en 2018 (actualmente en fase IIa)²², se ha testado la eficacia de avelumab en combinación con cetuximab, gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de CPNM epidermoide en estadio IV.
- **Pembrolizumab + fármaco IO102**: en estudio en fase I/II, testando la capacidad del fármaco IO102 para mejorar la actividad del pembrolizumab (anticuerpo que bloquea el receptor del ligando PD-L1) en CPNM en estadio IV avanzado²².
- **Telisotuzumab vedotina**: anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor c-MET, conjugado a un fármaco citotóxico con acción selectiva antimicrotúbulos. Actualmente, se encuentra en un ensayo clínico en fase II, en pacientes con CPNM con mutación en c-MET cuyo tratamiento previo no haya resultado eficaz²².
- **Fármaco M7824 (Bintrafust alfa)**: con capacidad inmunomoduladora al unirse al ligando PD-L1, y con capacidad de bloquear la unión de TFG- β a su receptor²⁴. Presenta una actividad potente antineoplásica. Está incluido en un ensayo, donde se evalúa su eficacia con quimioterapia convencional (etopósido, pemetrexed, carboplatino, cisplatino) y ciclos de radioterapia en pacientes con CPNM en estadio III irreseccable²².
- **Fármaco BIBF1120**: como inhibidor oral del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos, *Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR-1)* mutado, en ensayo clínico en fase II, como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM que presenten esta mutación²².
- **Fármaco MEDI4736**: en ensayo en fase III, dado en monoterapia o en combinación con Tremelimumab (bloquea el receptor CTLA-4, potenciando la acción inmunitaria), en comparación con tratamiento estándar de CPNM localmente avanzado o metastático (estadios IIIB-IV)²² que hayan recibido al menos dos líneas previas y no mostrar mutación en el gen *EGFR* ni en *ALK*.
- **Fármacos AZD3759 y Efitinib en el tratamiento de metástasis cerebrales en CPNM**. El fármaco AZD3759 se está probando en los primeros estudios clínicos (fase I/II), mostrando resultados prometedores en los pacientes con CPNM con alteración en el gen *EGFR* que se ha propagado a nivel cerebral²². Este fármaco tiene la ventaja de poder atravesar la barrera hematoencefálica, ya que la mayoría de los fármacos de terapia dirigida contra el gen *EGFR* no son capaces de atravesarla²⁵. A su vez, Efitinib, inhibidor selectivo de tirosina kinasa del gen *EGFR*, también ha mostrado algunos resultados alentadores en el tratamiento de metástasis cerebrales en CPNM.

Anteriormente se han mostrado algunas de las propuestas en investigación para combatir el CPNM mediante quimioterapia. Incluyendo nuevos fármacos y otros ya existentes, pero con otras indicaciones aprobadas. Esto supone obtener conocimiento sobre nuevas moléculas farmacológicamente activas, pero también permite poner de manifiesto la posibilidad de instauración de nuevas combinaciones de fármacos con actividad sinérgica antitumoral.

2. Pruebas diagnósticas de detección precoz

La falta de diagnóstico precoz de esta enfermedad supone una traba en el tratamiento del paciente y contribuye a que sea detectada en estadios avanzados de difícil abordaje.

Recientemente se han presentado algunas metodologías que permitirán detectar un CPNM en etapa temprana, mejorando así el pronóstico del paciente:

A. Broncoscopia de autofluorescencia: esta técnica consiste en insertar un broncoscopio dotado de una luz fluorescente que permite visualizar con mayor facilidad las áreas anormales de las vías respiratorias, en comparación con la luz blanca de la broncoscopia convencional. Por otro lado, la **broncoscopia guiada por navegación electromagnética** permite realizar biopsias en cualquier zona del pulmón o en sus proximidades, con mayor alcance que la broncoscopia convencional^{6,8}.

B. Técnicas de detección de biomarcadores tempranos y diagnóstico genético avanzado: basados en secuenciación masiva o microarrays de ADN que posibilitan la detección específica de los genes alterados en CPNM presentes en las muestras de biopsia con mayor sensibilidad, especificidad y rapidez²⁶.

3. Bioingeniería molecular y terapias avanzadas

La bioingeniería molecular estudia y diseña nuevas entidades como alternativa en la obtención de respuestas terapéuticas antitumorales difíciles de conseguir mediante métodos farmacológicos o quirúrgicos convencionales²⁷. Permite la obtención de sistemas de alta complejidad aplicables al CPNM. En su mayoría, son modelos de laboratorio en investigación que podrían incorporarse al arsenal terapéutico en los próximos años:

A. Radioinmunoterapia: anticuerpo asociado a elemento emisor de radiación.

B. Vacunas anticancerosas: basadas en bacterias modificadas genéticamente como el caso de una cepa de *Listeria monocytogenes*, diseñada para codificar antígenos específicos de tumores. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos el fármaco **Pemlimogene merolisbac**, basado en esta técnica, en adenocarcinoma de CPNM en estadio avanzado.

C. Cronofarmacología anti-oncogénica: atiende a la obtención de mejores respuestas de la quimioterapia en función del momento del día en que se administra.

D. Virus oncolíticos: son virus modificados genéticamente que se replican específicamente en células tumorales, provocando su muerte selectiva²⁸.

6. CONCLUSIONES

El CPNM se presenta como una enfermedad de elevada letalidad, debido principalmente a un diagnóstico tardío, la complejidad y la diversidad de presentaciones. En los últimos años el desarrollo de alternativas terapéuticas para frenar su avance ha ascendido exponencialmente. El conocimiento del estadio puede emplearse como una herramienta para elaborar esquemas eficaces de abordaje donde la cirugía, radioterapia y quimioterapia ocupan distintos puestos adecuándose de forma individualizada y dinámica. Este hecho, junto con las alternativas en desarrollo, la terapia de mantenimiento y el control de recurrencias suponen un amplio abanico terapéutico de combate. El empleo de fármacos de terapia biológica dirigida e inmunoterapia como parte de la medicina de precisión, supone un punto crítico en el aumento de la esperanza de vida del paciente y una oportunidad personalizada de tratamiento en estadios avanzados, donde el alcance de la quimioterapia convencional está limitado. Las claves del éxito de la terapia empleada en el CPNM abarcan inmensidad de factores, sin embargo, podrían considerarse la estadificación, la personalización, la combinación terapéutica, la medicina basada en la evidencia clínica y la constante investigación, como aquellas de mayor importancia.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Cifras del Cáncer en España 2020 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020 [citado 27 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/dmcanr/cifras-del-cancer/>
2. Tratamiento e información sobre cáncer de pulmón [Internet]. Aecc.es. 2019 [citado 4 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/secuelas-tratamientos-cancer-pulmon>
3. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas–Versión para profesionales de salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020 [citado 24 abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>
4. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer-Cáncer de pulmón [Internet]. Redecan.es. 2020 [citado 27 febrero 2020]. Disponible en: <https://redcan.es/redcan.org/es/index.html>
5. Guía Cáncer de Pulmón-American Cancer Society [Internet]. Cancer.org. 2020 [citado 4 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon.html>
6. Duma N et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. National Library of Medicine [Internet]. 2019 [citado 6 marzo 2020];94(8):1623-1640. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31378236>
7. Del Prete C, Azzoli GC, Fasco MD. Non-Small Cell Lung Cancer in the Era of Personalized Medicine: Molecular test that Matter. Rhode Island Medical Journal [Internet]. 2020 [citado 4 abril 2020];103(3):28-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236158>
8. Matilla JM et al. Monografía 4 Cáncer de Pulmón: SEPAR [Internet]. 1 ed. España: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2020 [citado 8 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/568>
9. Sánchez J, Hernández J, Jiménez M, Padrones S, Rosell A, Rami R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2011 [citado 8 marzo 2020];47(9):454-465. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-separ-sobre-estadificacion-del-articulo-S0300289611002262>
10. Keith R.L. Manual MERCK vers. Profesionales Carcinoma Pulmonar [Internet]. 2020 [citado 11 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/SearchResults?query=Cirug%C3%ADA+oncol%C3%B3gica+cancer+de+pulmon>
11. Herrera Gómez A, Ñamendys Silva S, Meneses García A. Manual de Oncología. 6 ed. México: McGraw-Hill; 2017.
12. Majem M, Insa A, Reguart N, Trigo J.M, Carcereny E, García-Campelo et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer. Clinical and Translational Oncology [Internet]. 2019 [citado 9 marzo 2020];21(1): 3-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446985>
13. Granados M, Arrieta O, Hinojosa J. Tratamiento del Cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 2 ed. México: Manual Moderno; 2016. p.138-1045.
14. Subramanian M, Meyers B. Surgical Resection Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I NSCLC: Can Randomized Trials Provide the Solution?. Cancers [Internet]. 2018 [citado 11 marzo 2020];10(9):310. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181523/>

15. Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM: Italian Association of Medical Oncology. Clinical practice guidelines. Critical Reviews in Oncology/Hematology [Internet]. 2020 [citado 25 marzo 2020]; 148: 1-32. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S1040842819302483>
16. Giuliani M, Ashwathy M., Bahig H, Warner A, Yau V, Palma D et al. SUNSET: Stereotactic Radiation for Ultracentral Non-Small-Cell Lung Cancer- A Safety and Efficacy Trial. Clinical Lung Cancer Journal [Internet]. 2018 [citado 26 marzo 2020];19(4): 529-532. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S1525730418300731>
17. Vasan N, Carlo M, Drilon A, Postow M. Oncología de bolsillo. 2 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018.
18. Ettinger S, Wood E., Aisner L, Akerley W, Bauman J, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Vers. 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Journal [Internet]. 2017 [citado 2 abril 2020]; 15(4): 504-535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404761>
19. CIMA-AEMPS. Centro de información de medicamentos autorizados [Internet]. España: 2020 [citado 10 abril 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
20. Shroff G, de Groot P, Papadimitrakopoulou V, Truong M, Carter B. Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. NCBI. [Internet] 2020 [citado 15 abril 2020]; 114:1-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409126/>
21. REAL DECRETO 1015/2009, de 19 de junio. Regulación de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. B.O.E.: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine; Clinicaltrials.gov. 2020 [citado 7 mayo 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
23. FDA.gov. FDA approves Selpercatinib for Lung and Thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. [Internet]. Food and Drugs Administration: 2020. [citado 24 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions>
24. Drugs Data Base [Internet]. Drugbank. Canadá: Universidad de Alberta [citado 24 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/>
25. Liang H, Wang M. Prospect of immunotherapy combined with anti-angiogenic agents in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Management and Research [Internet]. 2019 [citado 24 abril 2020];11(1):7707-7719. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616186>
26. Goebel C, Loudon C, McKenna R, Onugha O, Wachtel A, Long T. Diagnosis of Non-small Cell Lung Cancer for Early Stage Asymptomatic Patients. Cancer Genomics - Proteomics. [Internet]. 2019 [citado 11 mayo 2020];16(4):229-244. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243104>
27. AseBio. Medicina personalizada y diagnóstico avanzado. [Internet]. Asociación Española de Bioempresas; 2019 [citado 10 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.asebio.com/areas-de-trabajo/salud/medicina-personalizada>
28. Raja J, Ludwig J, Gettinger S, Schalper K, Kim H. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. [Internet] 2018 [citado 12 mayo 2020];6(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514385>