

**TRATAMIENTO
PERSONALIZADO DEL
CÁNCER DE PULMÓN
AVANZADO Y LA
IMPORTANCIA DE LAS
DETERMINACIONES
MOLECULARES PARA
OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO**





22

oncoactiv@



oncoactiv@

- 
- 1 Qué es el cáncer de pulmón y cuales son sus causas
 - 2 Tipos de cáncer de pulmón
 - 3 Estadios del cáncer de pulmón de célula no pequeña y su importancia en el tratamiento
 - 4 Tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio avanzado: regímenes de quimioterapia
 - 5 Avances en el conocimiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña: perfil molecular y nuevas terapias dirigidas
 - 6 Perspectivas de futuro
- 



1 Qué es el cáncer de pulmón y cuales son sus causas

El término cáncer de pulmón hace referencia a todo proceso maligno que se origina inicialmente en el pulmón. En España, el cáncer de pulmón es el segundo tumor más frecuente en hombres después del cáncer de próstata y el tercero en mujeres, por detrás del cáncer de mama y colon. Sin embargo, en España el cáncer de pulmón supone la primera causa de mortalidad por cáncer en hombres y la segunda en las mujeres y a nivel mundial, el cáncer de pulmón supone la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos. Su incidencia ha venido marcada por su estrecha relación con el hábito tabáquico. En torno al 85% de los cánceres de pulmón están causados por el tabaco. El humo del tabaco contiene una multitud de agentes tóxicos que provocan daños en el material genético de las células que recubren las vías respiratorias. Estos daños genéticos o mutaciones causadas por el humo del tabaco son los responsables en última instancia de que una célula se transforme en una célula tumoral con capacidad ilimitada para dividirse y originar un cáncer de pulmón. En un 15% de los casos el cáncer de pulmón no guarda una relación directa con el tabaquismo y se asocia a exposiciones ambientales como gases (radón) entre otros.



2 Tipos de cáncer de pulmón

Es importante poder establecer las características histológicas del cáncer de pulmón, ya que permite establecer dos grandes grupos de cáncer de pulmón que condicionan la actitud terapéutica y el pronóstico.

En términos histológicos, tras una revisión detallada del tumor al microscopio por un médico especialista en anatomía patológica, se establecen los dos tipos principales de cáncer de pulmón:


- Carcinoma pulmonar de célula pequeña o carcinoma microcítico (CPCP). Supone entre un 10-15% del total de cánceres de pulmón, muy relacionado con la exposición tabáquica y su incidencia está disminuyendo de forma paulatina
- Carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP). Dentro de este subgrupo se encuentran distintas categorías:
 - Adenocarcinoma. Es el tipo más frecuente.
 - Carcinoma escamoso.
 - Carcinoma de célula grande.
 - Carcinoma neuroendocrino.
 - NOS (acrónimo del inglés Non Otherwise Specified), e incluye aquellos tumores no microcíticos que no cumplen criterios de ninguna de las otras categorías.

Esta sub-clasificación histológica de los tumores CPCNP es muy relevante actualmente, ya que puede condicionar la elección de tratamientos específicos o ayudar a decidir en qué casos debemos realizar exploraciones complementarias, para valorar si el tumor tiene o no alguna mutación específica que permita un tratamiento más personalizado. El médico responsable de su caso es quién valorará de forma individualizada la necesidad o no de solicitar estas pruebas complementarias.

3 Estadios del cáncer de pulmón de célula no pequeña y su importancia en el tratamiento

Para poder decidir la mejor estrategia de tratamiento, a parte de conocer el subtipo histológico de cáncer de pulmón, es necesario establecer su estadio a partir de la clasificación TNM:

- T de tumor en inglés: establece el tamaño del cáncer de pulmón y si está en contacto o no con otras estructuras vecinas. Existen 4 niveles de T: T1 (1a(mi), 1a, 1b, 1c), T2a/T2b, T3, T4, en función de la extensión.
- N de nodos en inglés: describe si en las pruebas radiológicas existe o no afectación de los ganglios linfáticos alrededor del tumor. Existen 4 categorías: N0 a N3.
- M de metástasis: identifica si hay o no metástasis en el otro pulmón y/o la pleura, así como si hay metástasis a distancia en otros órganos como: hígado, hueso, cerebro y glándulas suprarrenales. Existen 2 grandes categorías: M0 cuando no hay metástasis, M1 cuando sí las hay.



La combinación de la T, N y M con los diferentes números establece el estadio de la enfermedad, que puede ser desde estadio I y II que se considera enfermedad localizada; estadio III o enfermedad localmente avanzada y estadio IV o enfermedad metastásica.

Para todos los pacientes con cáncer de pulmón se decide el tratamiento dentro de un comité multidisciplinar. La reunión multidisciplinar o comité de tumores torácicos es una reunión de médicos expertos de diferentes especialidades e implicados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Después de revisar todas las pruebas realizadas, deciden la mejor opción de tratamiento para los pacientes en función del estadio, edad, estado general del paciente y otras enfermedades acompañantes que pueda presentar el paciente.

A continuación, detallamos cada estadio y el tratamiento general en función del mismo:


- I. Entre un 5-15% de los pacientes son diagnosticados en esta situación. El tumor está localizado solo en el pulmón. El tratamiento fundamental es intentar una cirugía que permita la extirpación completa del tumor junto con los ganglios o adenopatías de la zona de entrada pulmonar (hilio) y el mediastino (parte medial del tórax localizada entre ambos pulmones) del mismo lado. Si por las características del paciente la cirugía no se considera oportuna, su médico puede valorar un tratamiento con radioterapia para intentar eliminar las células tumorales.
- II. El tumor es de mayor tamaño que en el estadio I y/o puede afectar a estructuras que rodean el pulmón o algún bronquio o ganglio en la zona hiliar. Entre un 5-15% de pacientes tienen este estadio al diagnóstico. El planteamiento es el mismo que para el estadio I. A veces es necesario el uso de quimioterapia antes o después de la cirugía para garantizar un mayor éxito de la misma y/o disminuir el riesgo de recaída o recidiva de la enfermedad.
- III. El tumor es de mayor tamaño y puede afectar a estructuras fuera de la cavidad pulmonar como tráquea, corazón, grandes vasos y ganglios en mediastino o zona supraclavicular. Supone un 20-30% de los nuevos pacientes con CPCNP. En esta situación suele ser necesaria una detallada discusión de cada caso por un equipo multidisciplinar, ya que suele ser preciso combinar: cirugía, quimioterapia y/o radioterapia en algún momento del tratamiento. En estos estadios, en algunas circunstancias también se emplea el uso de la inmunoterapia, especialmente entre aquellos pacientes que hacen un tratamiento de quimioterapia más radioterapia sin cirugía.

- IV. El tumor, independientemente del tamaño, localización o ganglios afectados, afecta a estructuras fuera del pulmón en que se originó (cavidad pleural, pulmón opuesto, pericardio o cualquier otro órgano o estructura fuera del tórax como hueso, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales). Más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico se diagnostican en este estadio. En este estadio, la quimioterapia, la inmunoterapia, la combinación de quimioterapia e inmunoterapia o la terapia personalizada (en un 20% de los casos) son las posibles estrategias terapéuticas. La radioterapia o cirugía pueden tener un papel para la solución de problemas localizados o agudos, como por ejemplo, una lesión ósea metastásica dolorosa o con fractura asociada, pero en ningún caso son el tratamiento inicial en estos pacientes. A veces los pacientes con metástasis cerebrales y síntomas relacionados con estas metástasis se benefician de iniciar con un tratamiento de radioterapia en el cerebro. En los pacientes con estadio IV o avanzado, es muy importante que antes de iniciar el tratamiento su oncólogo disponga de los biomarcadores (información que puede predecir la respuesta a un tratamiento), ya que estos son necesarios para decidir la actitud terapéutica. Para ello, su oncólogo de forma habitual, va a solicitar en su biopsia la realización de la determinación de PD-L1 (biomarcador predictivo de la eficacia de la inmunoterapia), mutación de EGFR, y determinación de ALK y ROS1. En algunos casos su oncólogo puede solicitar otros biomarcadores.

4 Tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio avanzado: Regímenes de Quimioterapia e inmunoterapia


Más de un 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón de célula no pequeña presentan enfermedad metastásica al diagnóstico. De forma general, el tratamiento debe ser sistémico para alcanzar todas las zonas donde el paciente presenta enfermedad, y consiste fundamentalmente en el uso de: quimioterapia, inmunoterapia (medicamentos que se administran por la vena para estimular el sistema inmunitario del paciente para que actúe contra el cáncer) o la combinación de quimio-inmunoterapia en función de los resultados de los biomarcadores.

En los pacientes con: EGFR, ALK, ROS1 negativo (su tumor no expresa estos biomarcadores), pero el tumor expresa PD-L1 elevado ($\geq 50\%$, esto ocurre en un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña) en la biopsia, estos pacientes pueden recibir tratamiento de inmunoterapia sola (sin quimioterapia) si no



existe contraindicación. En pacientes cuyos tumores expresan el PD-L1 < 50% y en algunas ocasiones cuando el PD-L1 \geq 50%, el tratamiento de elección es una combinación de quimioterapia conjuntamente con inmunoterapia. Después de 4 ciclos de tratamiento combinado si no existe crecimiento del tumor, recibirá un tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia acompañada de un tratamiento de mantenimiento de quimioterapia (en el caso de los adenocarcinoma, si usted padece un carcinoma escamoso, sólo recibirá la inmunoterapia de mantenimiento). En aquellos pacientes con, EGFR, ALK, ROS1 negativo pero con contraindicación a la inmunoterapia, el tratamiento de elección es la quimioterapia, basada en el uso de agentes de platino en combinación con un segundo agente. Se realizan 4 ciclos de tratamiento de quimioterapia y si no existe crecimiento del tumor y en el caso de ser un subtipo adenocarcinoma se continúa con un tratamiento de mantenimiento. En pacientes frágiles se puede administrar un solo medicamento de quimioterapia

El objetivo de estos tratamientos es, no sólo prolongar la supervivencia del paciente con cáncer de pulmón, sino mejorar su calidad de vida y retrasar el momento en que la enfermedad progresa. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con CPCNP finalmente la progresión ocurre. En este momento también existen tratamientos de quimioterapia o inmunoterapia que han demostrado aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.



5 Avances en el conocimiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña: perfil molecular y nuevas terapias dirigidas

El mayor conocimiento biológico del cáncer de pulmón, ha permitido averiguar que aproximadamente un 20-25% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón pueden tener alguna alteración específica como la mutación en EGFR o alteración en ALK o ROS1, que permite prescribir tratamiento personalizados orales (fármacos inhibidores de la tirosina kinasa) que bloquean la activación de estas alteraciones. Los ITK son el tratamiento inicial de elección ya que comparado con quimioterapia aumentan las

respuestas y logran un mayor retraso de la progresión de la enfermedad. Además el tratamiento personalizado aumenta la esperanza de vida de los pacientes con estas alteraciones comparado con la esperanza de vida de pacientes que no tienen dichas alteraciones.

La mutación de EGFR aparece en un 15-20% de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña. Esta frecuencia se eleva hasta el 40-60% en el caso de pacientes mujeres, no fumadoras, asiáticas. En caso de existir una mutación activadora de EGFR el tratamiento de elección es un fármaco ITK de EGFR.

Los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña ALK positivos, suponen aproximadamente un 5% del total. Los pacientes con tumores ALK positivos son frecuentemente no fumadores y presentan tumores tipo adenocarcinoma. De nuevo los ITK de ALK tienen una mayor eficacia que la quimioterapia como tratamiento inicial y reducen el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales.

Los pacientes ROS1 suponen un 2% de todos los pacientes con adenocarcinoma pulmonar y también existen tratamientos dirigidos ITK de ROS1 que son el tratamiento de elección cuando se diagnostica dicha alteración.





6

PERSPECTIVAS DE FUTURO

En última instancia la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadios avanzados, presentarán progresión de su enfermedad a pesar del uso de las diferentes terapias. Por lo tanto, la búsqueda y el desarrollo de nuevos tratamientos y alteraciones moleculares en los tumores es crucial en la lucha para aumentar la supervivencia de estos pacientes. En este sentido hay diversas alteraciones que parecen ser importantes en la biología de la célula tumoral como BRAF, KRAS, MET, NTRK, RET, HER2, etc. y diversos fármacos dirigidos contra dichas alteraciones han demostrado ya eficacia, algunos en vías de aprobación en España.

Un aspecto crucial en el hallazgo de nuevas y mejores terapias es la investigación clínica (ensayos clínicos) y la básica (estudios en el laboratorio). En ambos casos el análisis de las alteraciones que se producen en el tejido tumoral, es extraordinariamente relevante para poder encontrar nuevos tratamientos eficaces. Por tanto, es posible que en algún momento a lo largo de su proceso de diagnóstico y/o tratamiento, su médico le pueda plantear la opción de participar en un estudio clínico o realizarse una nueva biopsia tumoral. El estudio de estas nuevas biopsias tumorales podría permitir identificar alteraciones moleculares presentes en su tumor, que le permitan recibir un posible tratamiento específico en el momento de la progresión o aportar información que aumente el grado de conocimiento sobre la enfermedad, facilitando así el desarrollo de nuevos fármacos.



oncoactiv@

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) agrupa a los especialistas españoles en el tratamiento médico del cáncer y es el principal referente de la Oncología en España. La SEOM vela para que desde los Servicios de Oncología Médica se ofrezca una calidad asistencial de excelencia, estimulando el estudio y la investigación sobre el cáncer y homologando criterios clínico-terapéuticos en su diagnóstico y tratamiento. Respecto a la educación sanitaria en lo que concierne al cáncer, la SEOM participa activamente mediante la promoción de iniciativas de divulgación sanitaria y proyectos en favor de los pacientes oncológicos y sus familiares.

La SEOM considera fundamental insistir en la importancia de la prevención primaria del cáncer, el diagnóstico precoz y el papel de los test genéticos en familias susceptibles de padecer cáncer y mantiene un compromiso con los enfermos de cáncer en todas las fases de su enfermedad, incluso después de la finalización de los tratamientos médicos.

Desde aquí solicitamos el apoyo de toda la sociedad para seguir contribuyendo a la formación e información de todos frente al cáncer.



www.seom.org

Con el apoyo de:



AEACaP
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE AFECTADOS DE
CÁNCER DE PULMÓN



grupo español de
pacientes de cáncer



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ENFERMERÍA ONCOLÓGICA**
www.seeo.org