



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019 - 2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: Adenocarcinoma de pulmón avanzado y/o metastásico sin mutaciones activadoras. Consenso sobre las opciones de tratamiento a la progresión de la inmunoterapia.

ALUMNO: Laura García Delgado

TUTOR: María Nélide Fernández Martínez

COTUTOR: María Belén Matilla Fernández

León, junio de 2020

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Introducción | 2 |
| 2.1 Epidemiología del cáncer de pulmón metastásico | 2 |
| 2.2 Diagnóstico | 3 |
| 2.3 Estadiaje | 3 |
| 2.4 Histología..... | 4 |
| 2.5 Características biológicas | 4 |
| 2.6 Factores a la hora de elegir tratamiento | 4 |
| 2.7 Tratamiento convencional en pacientes con CPNM sin mutaciones activadoras | 4 |
| 2.8 Inmunoterapia en primera o sucesivas líneas de tratamiento del CPNM metastásico o como mantenimiento de respuesta en localmente avanzado | 5 |
| 3. Justificación y objetivos | 10 |
| 4. Material y métodos | 11 |
| 5. Resultados | 12 |
| 5.1 Aspectos generales del tratamiento actual del adenocarcinoma de pulmón de tipo salvaje avanzado en primera línea de tratamiento | 12 |
| 5.2 Progresión al tratamiento de primera línea con inmunoterapia ± quimioterapia en adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras avanzado | 14 |
| 5.3 Tratamiento después de la quimioterapia basada en platino sin inmunoterapia en adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras..... | 16 |
| 5.4 Durvalumab como terapia de consolidación después de la quimiorradioterapia basada en platino en el adenocarcinoma de pulmón de tipo salvaje en estadio III | 18 |
| 5.5 Utilidad del retratamiento con inmunoterapia..... | 20 |
| 6. Discusión | 22 |
| 7. Conclusiones | 25 |
| 8. Bibliografía | 26 |

1.- RESUMEN

El cáncer de pulmón es el más común en los países desarrollados, además de ser el que más muertes produce. En España en 2019 se registraron 29.503 casos nuevos, siendo 3 de cada 4 en hombres. Su principal agente causal es el tabaquismo y, al igual que sucede en otras patologías, sus síntomas pueden ser muy inespecíficos, por lo que más del 65% de los casos se diagnostican en estadios avanzados o metastásicos. Puede presentar numerosas alteraciones genéticas por lo que es candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos.

Actualmente el estándar de tratamiento de primera línea para estas patologías es la inmunoterapia, por lo que surge incertidumbre acerca de cómo tratar los casos que progresan al tratamiento inicial. En este TFG analizaremos el consenso actual en España sobre las opciones post-inmunoterapia.

Para realizar esta revisión bibliográfica se emplearon bases de datos como Medline, EMBASE, Web of Science, la Agencia Europea del Medicamento, etc. Como criterios de inclusión se seleccionaron estudios primarios y revisiones sistemáticas que incluyesen pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzado y metastásico, tratados con inmunoterapia activa en el grupo experimental; y como criterios de exclusión, aquellos artículos publicados en otros idiomas que no fuesen inglés o español, con más de 7 años desde su publicación.

Se ha realizado una revisión de los diferentes ensayos clínicos y guías de tratamiento nacionales e internacionales con el objetivo de analizar las recomendaciones actuales para la primera línea y sucesivas de tratamiento con inmunoterapia y quimioterapia del adenocarcinoma de pulmón no microcítico sin mutaciones activadoras, el uso del durvalumab como terapia de consolidación y el retratamiento con inmunoterapia.

Las opciones de tratamiento a la progresión del adenocarcinoma de pulmón avanzado o metastásico sin mutaciones activadoras dependerán del tratamiento que haya recibido inicialmente, es por esto que el uso de la inmunoterapia en primera línea será fundamental para desarrollar el resto de líneas de tratamiento a partir de ella.

2.- INTRODUCCIÓN

2.1 Epidemiología del cáncer de pulmón metastásico

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer que más muertes produce a nivel mundial,¹ constituye el tercero más frecuente para ambos sexos en España, y vemos su mayor incidencia entre los 55 y los 77 años. A pesar de estos datos, sus cifras han disminuido desde el año 2012 hasta ahora. En Europa tiene una incidencia aproximada de 470.000 casos al año y, en España, se ha estimado que en el año 2019 ha habido 29.503 casos, el 77,2% de ellos en hombres. En las mujeres, por otra parte, ha aumentado su mortalidad en un 5,1% en los últimos años. Su aparición se debe, en el 71% de los casos, al tabaquismo, aunque también puede ser producido por otros agentes, como la inhalación de gases tóxicos como el radón.²

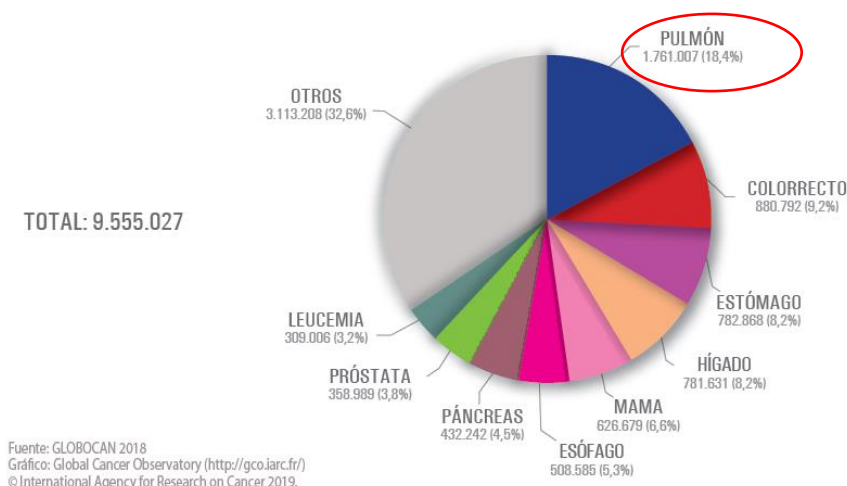


Figura 1: Estimación del número de fallecimientos por tumores en el mundo en el año 2018, ambos sexos¹

Al igual que sucede en otras patologías, los síntomas del cáncer de pulmón pueden ser muy inespecíficos, o bien aparecer en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que más del 65% de los pacientes son diagnosticados entre los estadios IIIB y IV, con un pronóstico muy desfavorable ya que no disponen de opciones de tratamiento potencialmente curativo. En aquellos con metástasis, la mediana de supervivencia ronda los 9-10 meses. La supervivencia a 5 años de los diagnosticados en estadio IIIB es del 5%, mientras que en la metástasis es en torno al 1%.³

2.2 Diagnóstico

Para poder diagnosticar el CPNM se requieren estudios a nivel histológico, morfológico y molecular, valorando también la posible afectación de otros órganos. Es fundamental tanto el perfil molecular como la citología del tumor para poder determinar cuál será el mejor tratamiento.³ Los procedimientos que se utilizan son: anamnesis, pruebas de laboratorio habituales, examen físico, radiografía del tórax, TC del tórax con contraste y tomografía por emisión de positrones con flúor F 18-fludesoxiglucosa (TEP con 18F-FDG).

Para obtener muestras de tejido, los procedimientos que se usan son la broncoscopia, la mediastinoscopia o la mediastinotomía anterior.⁴

2.3 Estadiaje

La determinación del estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es imprescindible ya que tiene consecuencias terapéuticas y pronósticas importantes. Por ello, se debe hacer una evaluación diagnóstica inicial exhaustiva para valorar tanto la localización como el grado de compromiso tumoral primario y metastásico, a fin de proporcionar a los pacientes una atención adecuada.

La forma más habitual de catalogar los tumores es el sistema TNM, que valora tamaño y localización del tumor (T), afectación de ganglios linfáticos (N) y afectación de otros órganos (márgenes de resección) (M). La combinación de estas variables da como resultado una clasificación basada en cuatro estadios y sus subclasificaciones.⁵

| | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|------|------|------|
| Grados de gravedad / Estadiaje | Para el correcto abordaje terapéutico de la enfermedad, es necesario conocer la extensión de la misma. El sistema reconocido en el cáncer de pulmón es el TNM y la agrupación por estadios. La clasificación actualmente vigente es la 8ª edición llevada a cabo por la IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer). Esta clasificación tiene en cuenta el tumor primario (T), la afectación ganglionar regional (N) y la diseminación a distancia (M). ⁷ | | | | | |
| | T/M | Subcategory | N0 | N1 | N2 | N3 |
| | T1 | T1a | IA1 | IIB | IIIA | IIIB |
| | | T1b | IA2 | IIB | IIIA | IIIB |
| | | T1c | IA3 | IIB | IIIA | IIIB |
| | T2 | T2a | IB | IIB | IIIA | IIIB |
| | | T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| | T3 | T3 | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T4 | T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| | M1 | M1a | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | | M1b | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | | M1c | IVB | IVB | IVB | IVB |

Figura 2: Clasificación TNM para cáncer de pulmón según el AJCC Cancer Staging Manual ,8th Ed⁵

2.4 Histología

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas, que representan aproximadamente el 15-20% de los casos; y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas, que representan el 80-85% del total. Se distinguen a su vez tres subtipos dentro del CPNM: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma de células grandes (10-18%) y carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%). La histología del tumor es fundamental por sus implicaciones en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. ⁴

2.5 Características biológicas:

En comparación con otros tipos de cáncer, el cáncer de pulmón es uno de los que más alteraciones genéticas presentan (EGFR, ALK, BRAF, HER2, ERBB2), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. ⁴

2.6 Factores a la hora de elegir tratamiento

Para seleccionar una estrategia de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, la edad, las comorbilidades, la patología molecular, el estado funcional y las preferencias del paciente. ⁴

2.7 Tratamiento convencional en pacientes con CPNM sin mutaciones activadoras:

Tradicionalmente, las opciones de tratamiento en pacientes con CNMP localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han basado en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino), con fármacos como vinorelbina, gemcitabina, pemetrexed, taxanos (paclitaxel, docetaxel) o bevacizumab.¹¹ En aquellos tumores que presentan translocaciones del gen que codifica ALK o mutación de EGFR, fármacos como erlotinib, afatinib o gefitinib en el primer caso o crizotinib, ceritinib o alectinib en el segundo, son

también una opción de tratamiento. En caso de positivo para ROS1, crizotinib es la opción de tratamiento.

Las terapias de elección para pacientes con CPNM que progresan tras una primera línea de tratamiento incluyen agentes como docetaxel, pemetrexed, erlotinib, afatinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en monoterapia, además de otros administrados en terapia combinada con docetaxel como son ramucirumab y nintedanib. ³

2.8 Inmunoterapia en primera o sucesivas líneas de tratamiento del CPNM metastásico o como mantenimiento de respuesta en localmente avanzado: Farmacología, eficacia e indicaciones aprobadas

En las siguientes iconografías se expresa la evidencia actual sobre el tratamiento con inmunoterapia según SEOM ⁶ y ESMO ⁷:

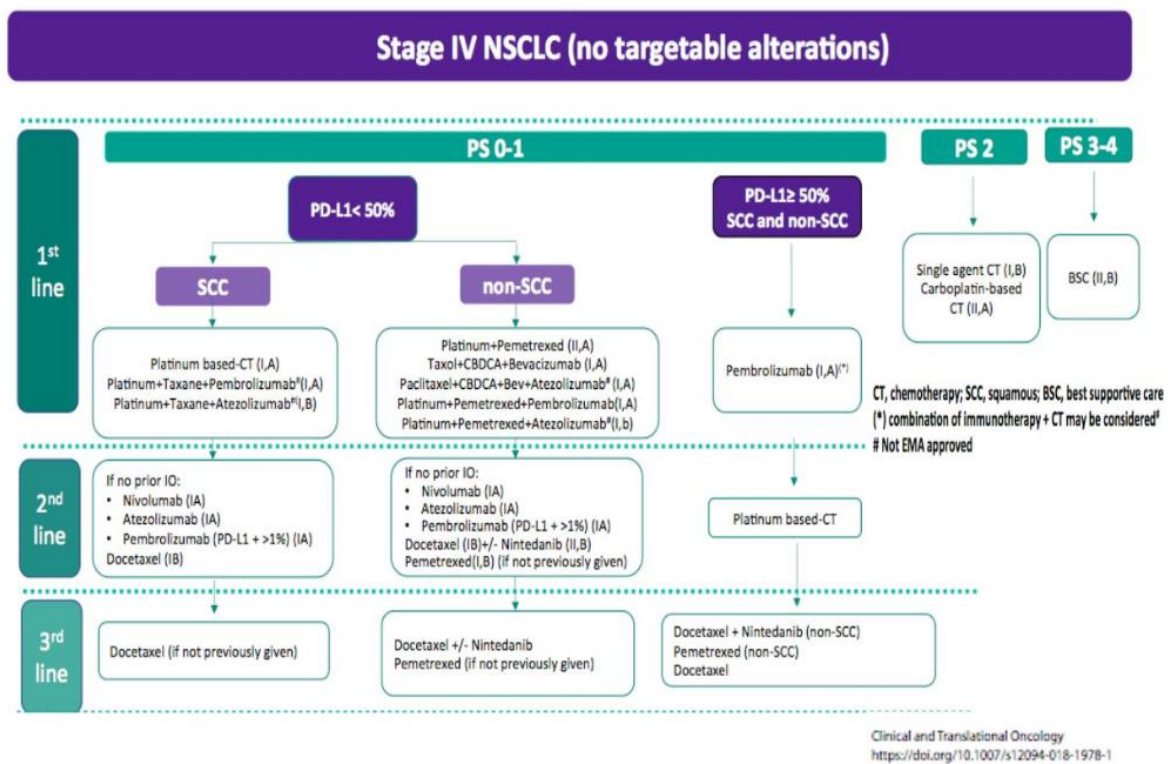


Figura 3: Guía clínica de tratamiento con inmunoterapia para el CPNM según SEOM ⁶

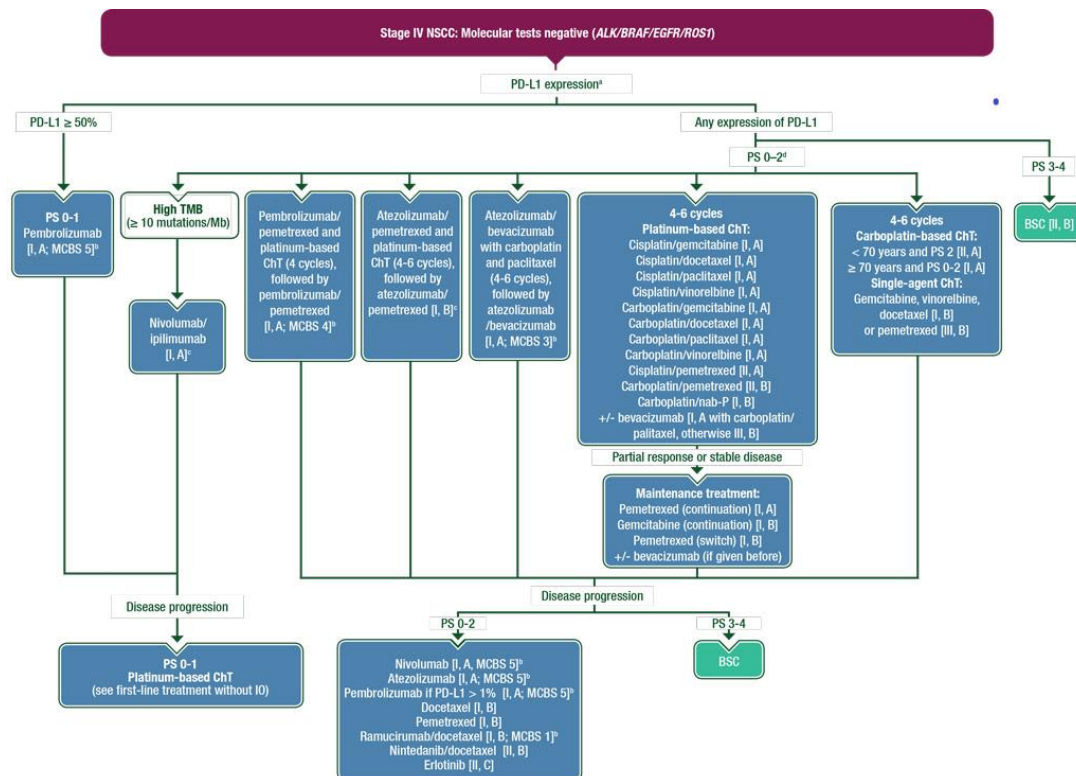


Figura 4: Guía clínica de tratamiento con inmunoterapia para el CPNM según ESMO⁷

2.8.1 Nivolumab

Es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que, unido al receptor de muerte programada 1 (PD-1), bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de su respuesta inmunitaria. Los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que pueden ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, al acoplarse con PD-1, producen la secreción de citoquinas y la inhibición de la proliferación de los linfocitos T. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.⁸

Los datos de eficacia de nivolumab en el tratamiento del CPNM no escamoso avanzado se basan fundamentalmente en un ensayo pivotal de fase III, el estudio CA209057.

Indicaciones aprobadas en base a la evidencia: en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico en adultos, después de quimioterapia previa. ⁸

2.8.2 Pembrolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que, unido al receptor de muerte programada 1 (PD-1), bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T, siendo así fundamental en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. Pembrolizumab potencia la respuesta de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, los cuales se encuentran en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. ⁹

Datos de eficacia:

- Los datos de eficacia de pembrolizumab en primera línea en CPNM proceden del ensayo clínico KEYNOTE -024. Se trata de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, fase III, controlado con quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM metastásico (estadio IV) que no habían sido tratados previamente. ⁹
- Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en primera línea en CPNM no escamoso metastásico EGFR o ALK no mutado, independientemente del nivel de expresión del tumor de PD-L1 proceden del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-189. ⁹
- Los datos de eficacia de pembrolizumab en CPNM proceden del ensayo clínico fase III KEYNOTE-010. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados. ⁹

Indicaciones aprobadas en base a la evidencia

- Pembrolizumab en monoterapia está indicado para tratar en primera línea el cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales conductoras de EGFR o ALK. ⁹
- Pembrolizumab, combinado con pemetrexed y un agente quimioterápico basado en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. ⁹
- Pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico en adultos. ⁹
- Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 1\%$, habiendo recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK también deben recibir terapia dirigida previa al pembrolizumab. ⁹

2.8.3 Atezolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que, uniéndose directamente a PD-L1, proporciona un doble bloqueo de los receptores PD-1 y B7.1, provocando así la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, que incluye la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 y permite que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1. PD-L1 puede expresarse en células tumorales y/o en células inmunitarias que infiltran tumores, además de contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La interrupción de las vías PD-L1 / PD-1 y PD-L1 / B7.1 anula la inhibición de la actividad de las células T antitumorales e incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. ¹⁰

Datos de eficacia:

- Los datos de eficacia de atezolizumab en CPNM a la progresión proceden del ensayo clínico fase III OAK (GO28915). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB/IV) previamente tratados con un esquema con platino.
- Los datos de eficacia de atezolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab en primera línea del CPNM no escamoso metastásico, proceden del ensayo clínico IMpower150.

Indicaciones aprobadas en base a la evidencia:

- Atezolizumab en monoterapia está indicado para tratar pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Aquellos con mutaciones de EGFR o ALK positivo deberán haber sido tratados además con terapias dirigidas previamente. ¹⁰
- Atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que cumplan los siguientes requisitos: pacientes con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia y pacientes cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK ante la existencia de otras alternativas de terapias dirigidas más coste-efectivas. ¹⁰

2.8.4 Durvalumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ (IgG1κ), que bloquea selectivamente la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1). Este bloqueo potencia la respuesta inmunitaria antitumoral e incrementa la activación de las células T. PD-L1 también se expresa en células T efectoras y estudios recientes han demostrado que los anticuerpos bloqueadores PD-L1 pueden desencadenar la vía de señalización intracelular PD-L1 en células T CD8 + además de su papel en el bloqueo de PD-L1/ PD-1. ¹¹

Los principales datos de eficacia de durvalumab en CPNM localmente avanzado, no resecable se basan principalmente en los resultados del estudio Fase III PACIFIC (NCT0212546). Es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en pacientes con CPNM localmente avanzado y no resecable que no han progresado después de quimioterapia con platino y radioterapia concurrente.

Indicaciones aprobadas en base a la evidencia: Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPNM localmente avanzado y no resecable, cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión tras la quimiorradioterapia basada en platino. ¹¹

3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los tratamientos basados en inmunoterapia son en la actualidad el estándar de primera línea para el cáncer de pulmón avanzado / metastásico sin mutaciones activadoras o para consolidación de quimiorradioterapia en enfermedad localmente avanzada.

La incertidumbre sobre cómo tratar a los pacientes en la progresión de la enfermedad ha hecho que nos planteemos analizar el consenso actual sobre las opciones de post-inmunoterapia en España en el momento actual para pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado sin mutaciones activadoras.

1. Revisar las opciones del tratamiento actual para la primera línea del adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras avanzado o metastásico.
2. Si se ha prescrito inmunoterapia de primera línea \pm quimioterapia en adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras avanzado: evaluar las opciones de tratamiento posteriores y secuenciación terapéutica óptima, así como su impacto sobre la supervivencia global.
3. Si no se ha utilizado la inmunoterapia en primera línea de tratamiento basada en platino en adenocarcinoma de pulmón de tipo salvaje avanzado: evaluar las opciones de tratamiento y secuenciación terapéutica óptima y su impacto sobre la supervivencia global.

4. Si se prescribe Durvalumab como terapia de consolidación después de la quimiorradioterapia basada en platino en el adenocarcinoma de pulmón de tipo salvaje en estadio III: evaluar su impacto en las líneas de tratamiento posteriores respecto al tiempo a la recaída y en supervivencia global.
5. Evaluar la utilidad del retratamiento con Inmunoterapia.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y sus opciones a la progresión de la inmunoterapia.

Se consultaron bases de datos referenciales como Medline, EMBASE, Web of Science; también se consultaron fuentes de información como la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías a través de la base de datos del Centre for Reviews and Dissemination The Cochrane Library, la Agencia Europea del Medicamento, la Food and Drug Administration y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov.

Como criterios de inclusión se seleccionaron estudios primarios y revisiones sistemáticas que incluyesen pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzado y metastásico, en los que se administrara en el grupo experimental inmunoterapia activa como tratamiento. Solo se tuvieron en cuenta aquellos trabajos que recogieran resultados sobre efectividad, como la supervivencia global y el tiempo libre progresión. Los artículos fueron seleccionados para su inclusión en la revisión sistemática de la evidencia basada en los siguientes criterios:

- Pacientes con CPNM en estadios IIIB y IV sin mutaciones activadoras.
- Informes de ECA de fase II o III, realizados rigurosamente, revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- Reunir resúmenes con esta población con total disponibilidad de presentaciones: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 a 2019, y Asociación Internacional para el Estudio del cáncer de pulmón 2018-19.

- Tamaño de muestra mínimo de 20 pacientes para inmunoterapia y 50 pacientes para quimioterapia.
- Los resultados incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Como criterios de exclusión se descartaron editoriales, comentarios, artículos de noticias, informes de casos o revisiones narrativas, además de aquellos artículos publicados hace más de 7 años o que no estuviesen redactados en inglés o español.

5.- RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica, un total de 7 ECA cumplieron con los criterios de elegibilidad. El resultado primario para todos los ensayos fue la eficacia terapéutica, analizada a través de parámetros como la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

5.1 Aspectos generales del tratamiento actual del adenocarcinoma de pulmón de tipo salvaje avanzado en primera línea de tratamiento

Las recomendaciones para el adenocarcinoma de pulmón avanzado o metastásico sin mutaciones activadoras en su primera línea de tratamiento se basan en la histología, la expresión de PD-L1 y/o la presencia o ausencia de contraindicaciones.

Para pacientes con alta expresión de muerte programada del ligando 1 (PD-L1) (≥50%) e histología no escamosa, el consenso internacional actual es:

- Un agente único pembrolizumab.
- Las opciones de tratamiento adicionales incluyen:
 - Pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed.
 - Atezolizumab + carboplatino + paclitaxel + bevacizumab.
 - Atezolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel.

Para la mayoría de los pacientes con histología no escamosa y PD-L1 negativo (0%) o positivo bajo (1% a 49%), el consenso internacional actual es:

- Pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed.

- Las opciones adicionales son:
 - Atezolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel.
 - Atezolizumab + carboplatino + paclitaxel + bevacizumab.
 - Quimioterapia combinada de dos fármacos a base de platino.
 - Quimioterapia combinada de dos fármacos que no sean a base de platino.
 - El agente único pembrolizumab es una opción para PD-L1 de baja positividad.

Hay un alto grado de consenso (92-100%) en la incorporación de tratamientos nuevos altamente eficaces basados en inmunoterapia como tratamiento de primera línea del adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras avanzado; sin embargo, ha generado incertidumbre respecto al tratamiento óptimo sobre la progresión de la enfermedad.¹²

No es posible generar evidencia científica de alto nivel para las líneas posteriores porque los estudios de Fase III de segunda línea que llevaron a las aprobaciones regulatorias no se repetirán con poblaciones de pacientes que han recibido el estándar actual de inmunoterapia de primera línea. En este caso, la opinión de expertos y la experiencia clínica es necesaria para definir cuál es la mejor secuencia terapéutica para ofrecer a los pacientes que presentan enfermedad a la progresión.^{12,13}

Tabla 1: datos de eficacia de los ensayos clínicos para el tratamiento del CPNM en primera línea

| ENSAYO CLÍNICO | COMPARACIÓN | MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (en meses) (95% CI) | | MEDIANA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (en meses)(95% CI) | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| KEYNOTE-024 ¹⁴ | Pembrolizumab | 30.0 (18.3 to N/R) | 15,8 meses HR = 0.63 (95% CI, 0.47 – 0.86) p=0,002 | 10,3 (6,7 to N/R) | 4,3 meses HR= 0,5 (95% CI, 0,37-0,68) p=0,001 |
| | Quimioterapia basada en platino | 14.2 (9.8 to 19.0) | | 6,0 (4,2 to 6,2) | |
| KEYNOTE-189 ¹⁶ | Pembrolizumab + Pemetrexed/platino | 22,0 (19,5 to 25,2) | 11,3 meses HR= 0,56 (95% CI, 0,45 – 0,70) | 9,0 (8,1 to 9,1) | 4,1 meses HR = 0,48 (95% CI, 0,40 – 0,58) |
| | Placebo + Pemetrexed / platino | 10,7 (8,7 to 13,6) | | 4,9 (4,7 to 5,5) | |
| IMpower 150 ¹⁷ | BRAZO A: Atezolizumab + paclitaxel + carboplatino | 19.5 (16,3 to 21,3) | HR = 0,85 (95% CI, 0,71 – 1,03) p= 0,0983 | 6,7 (5,7 to 6,9) | HR = 0,91 (95% CI, 0,78 - 1,06) p= 0,2194 vs. |
| | BRAZO B: Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino | 19,8 (17,4 to 24,2) | HR= 0,76 (95% CI, 0,63 – 0,93) p= 0,006 | 8,4 (8,0 to 9,9) | HR= 0,59 (95% CI, 0,50 - 0,69) p= <0,0001 |
| | BRAZO C: bevacizumab + paclitaxel + carboplatino | 14,9 (13,4 to 17,1) | | 6,8 (6,0 to 7,0) | |

5.2 Progresión al tratamiento de primera línea con Inmunoterapia ± quimioterapia en adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras avanzado: impacto en la secuenciación óptima del tratamiento, líneas posteriores y su impacto en supervivencia libre de progresión, tiempo a la recaída y en supervivencia global

En los ensayos clínicos fase III KEYNOTE 024 ¹⁴ (pembrolizumab en PD-L1 ≥ 50%), KEYNOTE 042 ¹⁵ (pembrolizumab en PD-L1 ≥ 1%), KEYNOTE 189 ¹⁶ (pembrolizumab y quimioterapia), IMpower 150 ¹⁷ (atezolizumab, bevacizumab

y quimioterapia) y Check-Mate 227 ¹⁸ (nivolumab e ipilimumab en TMB \geq 10 mut / MB) se valoró el uso de inmunoterapia \pm quimioterapia en primera línea de tratamiento en aquellos pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado, con resultados positivos en todos ellos.

Esto significa que el uso de la inmunoterapia ha pasado a primera línea, por lo que se reducirá su uso en líneas posteriores y que, además, calcular la carga mutacional en pacientes utilizando técnicas de secuenciación (NGS) se convertirá en rutina, ya que su valor como biomarcador predictivo de eficacia para la inmunoterapia ha sido confirmado.

Un dilema que surge con este nuevo uso de la inmunoterapia es el impacto económico resultante de una utilización más habitual de la misma, por lo que será necesaria la implementación de medidas que aseguren el acceso de los pacientes a estos medicamentos y la sostenibilidad del sistema de salud.

Las opciones terapéuticas más adecuadas serían:

- Después de la progresión a una primera línea con quimioterapia basada en platino, pemetrexed y pembrolizumab, la administración de docetaxel + nintedanib puede ser la opción terapéutica más adecuada. ^{19,20,21}
- Después de la progresión a una primera línea con carboplatino, paclitaxel, bevacizumab y atezolizumab, la combinación de docetaxel + nintedanib podría ser una opción terapéutica. ^{19,20,21}
- Pemetrexed en monoterapia también es una opción terapéutica razonable ya que ha demostrado eficacia en el escenario de segunda línea, pero con un perfil de seguridad más favorable que docetaxel solo, y puede ser una opción adecuada para enfermedades con baja agresividad. ²²
- En pacientes con progresión temprana de la enfermedad al tratamiento de primera línea y/o una alta carga tumoral sintomática, la combinación de docetaxel + nintedanib puede ser más apropiada. ^{19,20,21}
- Por otro lado, después de la progresión a un régimen de inmunoterapia de primera línea sin quimioterapia (pembrolizumab o nivolumab + ipilimumab), la opción terapéutica de segunda línea más apropiada sería una quimioterapia basada en platino. Tras la progresión a quimioterapia de segunda línea a base de platino después de la inmunoterapia de primera línea, un régimen de

tercera línea debe considerar el tratamiento con la combinación de docetaxel + nintedanib, o bien docetaxel o pemetrexed en monoterapia. ^{19,20,21}

Cuanto más agresiva la progresión de la enfermedad (progresión temprana y carga tumoral sintomática), lo más recomendable es utilizar la combinación de docetaxel + nintedanib en lugar de docetaxel o pemetrexed solo. Esta administración de docetaxel y nintedanib se consideraría quimioterapia de segunda línea (según la ficha técnica, la combinación de docetaxel y nintedanib está aprobada "después de la quimioterapia de primera línea") aunque el paciente recibirá su tercera línea de tratamiento. ^{19,20,21}

Para seleccionar una tercera línea de tratamiento se tendrán en cuenta tratamientos previos, agresividad de la enfermedad, progresión (progresión temprana y una alta carga tumoral sintomática) y toxicidad acumulada. Mayor agresividad de la enfermedad favorecería el uso de docetaxel + nintedanib. ^{19,20}

En este contexto clínico, no hay evidencia científica de que la reintroducción de un tratamiento basado en inmunoterapia es eficaz, por lo que debe considerarse su uso solo en ensayos clínicos.

5.3 Tratamiento después de la quimioterapia basada en platino sin inmunoterapia en adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras: opciones y secuenciación terapéutica óptima y su impacto sobre la supervivencia global.

Las siguientes variables deben considerarse a la hora de decidir el tratamiento de segunda línea después de un régimen de quimioterapia de primera línea: agresividad de la progresión de la enfermedad (progresión precoz y una alta carga tumoral sintomática), tratamiento previo, toxicidad acumulada de tratamientos anteriores y expresión tumoral de PD-L1 (esta última será un criterio fundamental para la toma de decisiones terapéuticas debido a su importante relación con la eficacia de la inmunoterapia en el paciente).

En aquellos con una expresión baja o nula de PD-L1 será un factor determinante la forma en que progrese la enfermedad: con una progresión agresiva la combinación de docetaxel y nintedanib será la opción terapéutica más razonable,^{19,20,21} mientras que en los pacientes que muestren una

progresión lenta de la enfermedad estaría recomendado el uso de inmunoterapia en segunda línea, a pesar de la baja, nula o desconocida expresión de PD-L1 en el tumor. ^{23,24,25}

Tras esto, en el momento de la progresión a la inmunoterapia de segunda línea, la combinación de tercera línea de docetaxel y nintedanib (quimioterapia de segunda línea) puede ser considerada y, del mismo modo, después de una progresión a una segunda línea de quimioterapia, la administración de inmunoterapia de tercera línea debe evaluarse considerando la agresividad de la progresión a quimioterapia previa y la expresión tumoral de PD-L1, ya que en estos casos solo estaría indicado el uso de la inmunoterapia en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$. Muchos expertos están en desacuerdo con el hecho de que esto se limite a aquellos con expresión positiva del ligando a pesar de tener una progresión lenta.

En clínica se usa frecuentemente una combinación de quimioterapia de primera línea basada en platino combinada con bevacizumab ²⁹ para lograr una supervivencia libre de progresión prolongada, especialmente cuando la expresión de PD-L1 es negativa. Esto es importante ya que cuando esa SLP supera los 18 meses, debido al beneficio antiangiogénico anterior, la segunda línea de tratamiento podría ser una combinación de docetaxel y nintedanib, ^{19,20,21} continuando así el tratamiento en el momento de la progresión con un antiangiogénico, pero con un mecanismo de acción diferente. Sin embargo, no existe consenso sobre este aspecto aún, ya que aquellos clínicos sin amplia experiencia en la importancia del bevacizumab para lograr esta SPL tan elevada consideran que el tratamiento terapéutico más razonable en la segunda línea es la inmunoterapia, independientemente de la expresión negativa de PD-L1.

Tabla 2: datos de eficacia de los ensayos clínicos para el tratamiento de la progresión del CPNM a la quimioterapia

| ENSAYO CLÍNICO | COMPARACIÓN | MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (en meses) (95% CI) | MEDIANA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (en meses)(95% CI) |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| CheckMate CA 209057 ²³ | Nivolumab | 12,19 (.66 to 14,98) | 2,83 meses HR= 0,73 (95% CI, 0,59 – 0,89) p= 0,0015 |
| | Docetaxel | 9,36 (.05 to 10,68) | 2,33 (2,17 to 3,32) 4,21 (3,45 to 4,86) HR= 0,92 (95% CI, 0,77 – 1,11) p= 0,3932 |
| OAK GO 28915 ²⁴ | Atezolizumab | 13,8 (11,8 to 15,7) | 4,2 meses HR= 0,73 (95% CI, 0,62 – 0,87) p= 0,0003 |
| | Docetaxel | 9,6 (8,6 to 11,2) | 2,8 (2,6 to 3,0) 4,0 (3,3 to 4,2) HR= 0,95 (95% CI, 0,82 – 1,10) |
| KEYNOTE-010 ²⁵ | Pembrolizumab | 16,9 (12,3 to 21,4) | 8,7 meses HR= 0,53 (95% CI, 0,42 – 0,66) p= <0,00001 |
| | Docetaxel | 8,2 (6,4 to 9,8) | - |

Los resultados del estudio LUME-Lung 1 de docetaxel + nintedanib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado apoyan la eficacia en todos los pacientes con adenocarcinoma; sin embargo, hay menor beneficio en progresores a largo plazo, particularmente aquellos pacientes que progresaron al menos 12 meses después del inicio de terapia de primera línea.^{19,20,21}

5.4 Durvalumab como terapia de consolidación después de la quimiorradioterapia basada en platino en el adenocarcinoma de pulmón de tipo salvaje en estadio III: impacto en las líneas de tratamiento posteriores, en tiempo libre de progresión (TLP) y en supervivencia global (SG)

Existe un alto acuerdo (85-96%) en la comunidad científica sobre que las siguientes variables pueden determinar el uso de durvalumab en el entorno localmente avanzado: intervalo libre de progresión, agresividad clínica de la progresión (progresión temprana y alta carga tumoral sintomática), toxicidad

acumulada de anteriores tratamientos, expresión de PD-L1 tumoral y TMB (carga mutacional).^{26,27,28}

En aquellos que progresen durante la terapia de consolidación, o bien una vez esta haya finalizado, el intervalo libre de progresión condicionará cual deberá ser el tratamiento de rescate posterior:

- Cuando un paciente que está recibiendo terapia de consolidación con Durvalumab progresa antes de 6 meses tras haber recibido una primera línea de tratamiento con quimiorradioterapia basada en platino, se puede considerar refractario al platino. En ese caso la opción terapéutica más adecuada será la combinación de docetaxel + nintedanib.^{19,20,21,26}
- Cuando el tiempo libre de progresión es superior a 12 meses, durante el tratamiento con durvalumab o incluso finalizado este ya, el tratamiento adecuado será una quimioterapia basada en platino.^{26,29}
- Cuando el tiempo libre de progresión sea de entre 6 y 12 meses, la decisión podría basarse en la proximidad a 6 vs. 12 meses, la agresividad clínica de la progresión (alta carga tumoral sintomática) y la toxicidad previamente acumulada.

Tabla 3: datos de eficacia del ensayo PACIFIC sobre la terapia de consolidación con durvalumab

| ENSAYO CLÍNICO | COMPARACIÓN | MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (en meses) (95% CI) | | MEDIANA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (en meses)(95% CI) | |
|-----------------------|-------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| | | | | | |
| PACIFIC ²⁶ | Durvalumab | N/R (34,7 to N/R) | HR= 0,68 (95% CI, 0,53 – 0,87) | 17,2 (13.1 to 23,9) | HR= 0,51 (95% CI, 0,41 – 0,63) |
| | Placebo | 28,7 (,9 to N/R) | p= 0,00251 | 5,6 (4,6 to 7,7) | p= <0,0001 |

No existen evidencias fiables sobre que el retratamiento de estos pacientes con un protocolo basado en inmunoterapia sea efectivo. Tampoco hay evidencia sobre el retratamiento de pacientes después de la consolidación de quimiorradioterapia con durvalumab, por lo tanto, se debe alentar a los pacientes a participar en ensayos clínicos. En cualquier caso, un retratamiento con inmunoterapia podría justificarse si existiese un intervalo largo entre el final de

durvalumab y la progresión de la enfermedad y con una gran expresión PD-L1 tumoral y alta TMB.

5.5 Utilidad del retratamiento con inmunoterapia

No existe consenso actualmente sobre si el retratamiento con inmunoterapia es eficaz y por lo tanto no forma parte de la práctica clínica habitual.

Recientemente, se ha informado de la eficacia del retratamiento con inmunoterapia una vez que el paciente progresa a una primera línea de inmunoterapia y ha recibido quimioterapia o quimiorradioterapia como segunda opción o se plantea otra inmunoterapia sin quimioterapia previa. Dado que el retratamiento con inmunoterapia podría proporcionar un beneficio clínico en pacientes seleccionados, es importante determinar en qué pacientes el retratamiento podría ser efectivo. A partir de los informes previos, hay tres posibles predictores de la efectividad del nuevo retratamiento con ICI (immune checkpoint inhibitors).^{30,31,32}

1. La expresión de PD-L1 podría ser uno de los biomarcadores para predecir la eficacia del retratamiento con inmunoterapia. En un gran ensayo clínico (KEYNOTE-010), los pacientes con una expresión de PD-L1 alta (TPS \geq 50%) mostraron una buena respuesta. Los pacientes con una expresión PD-L1 muy alta (TPS \geq 80%) mostraron la eficacia del retratamiento con pembrolizumab y, por tanto, podrían beneficiarse del retratamiento con inmunoterapia.³²
2. El desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) también se menciona como un predictor de la eficacia del retratamiento con inmunoterapia (nivolumab). Los estudios aleatorizados de ipilimumab en melanoma han demostrado que los pacientes con irAE tienen altas tasas de respuesta y excelentes resultados clínicos solo con observación. En estudios realizados a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico 4 de cada 6 (67%) que habían desarrollado irAE en el tratamiento inicial lograron una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad con el retratamiento con inmunoterapia, frente a los 3 de cada 5 (60%) que también lo lograron pero que no habían desarrollado irAE inicialmente.^{30,31,32}

3. La respuesta al tratamiento inicial con un ICI podría ser uno de los parámetros que reflejen la eficacia del nuevo retratamiento. En otras publicaciones de retratamiento con inmunoterapia, la mayoría de los respondedores a la primera línea con inmunoterapia mostraron una buena respuesta al retratamiento. Por el contrario, en otro informe relacionado con cáncer de pulmón no microcítico, la duración de la SLP después del primer tratamiento con inmunoterapia no mostró relación con la eficacia del retratamiento.^{30,31,32}

Aunque un cambio en la antigenicidad del tumor secundario a la administración de quimioterapia citotóxica podría inducir una respuesta terapéutica a la inmunoterapia, el mecanismo no está claro. Incluso si el tratamiento inicial es ineficaz, la quimioterapia citotóxica y la radioterapia pueden inducir una respuesta terapéutica al retratamiento. Se ha descrito un caso de un paciente con CPNM avanzado que, siendo tratado previamente sin éxito con nivolumab, luego desarrollo una respuesta clínica a largo plazo tras el retratamiento con nivolumab después de la quimioterapia citotóxica y la radioterapia. Es deseable determinar los biomarcadores y las características clínicas de los pacientes que faciliten la predicción de la eficacia de la reexposición de ICI.^{30,31,32}

La duración entre el tratamiento inicial y el retratamiento podría estar relacionada con la efectividad del segundo. Se considera que la construcción de la respuesta inmune podría haber comenzado con el tratamiento inicial y aun así seguir creciendo incluso después del fracaso del primero. Por lo tanto, cuando comienza el retratamiento, la construcción de la respuesta inmune podría haberse completado y esta podría ocurrir rápidamente. Sin embargo, después de un intervalo sin inmunoterapia, la respuesta inmune podría restablecerse y, por tanto, ser peor si ha transcurrido mucho tiempo entre la inmunoterapia inicial y el retratamiento con inmunoterapia. Se sugiere que puede ser factible reiniciar el nuevo desafío dentro de los tres meses posteriores al último tratamiento inicial.

^{30,31,32}

6.- DISCUSIÓN

Tradicionalmente, las opciones de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) no escamoso, sin mutaciones oncogénicas conductoras (como en EGFR, ALK o ROS1), se han centrado en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel, con o sin bevacizumab.³³

En los últimos años se han producido cambios significativos en el tratamiento del CPNM, tanto por la autorización de terapias selectivas y dirigidas contra dianas que se encuentran en las células tumorales como son los inhibidores de EGFR o de la ALK, como por las de terapias que logran activar al sistema inmune frente al tumor, como son las terapias que bloquean el punto de control inmunitario representado por el receptor de muerte programada y su ligando PD-1/PD-L1 (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab) y los inhibidores del punto de control inmunológico del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos o CTLA-4 (ipilimumab).³³

Para determinar el tratamiento óptimo para cada tipo de adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras deberán valorarse por tanto aspectos como la histología (escamoso o no escamoso), la expresión de PD-L1 (0%, entre 1% y 49%, o bien $\geq 50\%$) y las contraindicaciones asociadas a ello.¹²

Para aquellos con una expresión de PD-L1 elevada ($\geq 50\%$), independientemente de la histología, el consenso internacional recomienda el uso exclusivo de pembrolizumab, existiendo otras opciones adicionales. Para aquellos con una baja o nula expresión de PD-L1 podrá usarse inmunoterapia como pembrolizumab o atezolizumab en combinación de otros agentes quimioterapéuticos +/- bevacizumab, con base de platino o no, siendo el consenso internacional para el tipo no escamoso la combinación de pembrolizumab, carboplatino y pemetrexed.^{6,7,12}

Surgen dudas a la hora de definir un tratamiento apropiado para la progresión de estos tumores, ya que la inmunoterapia solía formar parte de las segundas líneas de tratamiento, pero debido a que en la última década ha comenzado a emplearse también en primera línea, no existen ensayos clínicos

que avalen cual debería ser el nuevo tratamiento para estas progresiones que han recibido inmunoterapia previamente. Como respuesta a esta situación, la experiencia y conocimiento de los expertos en este campo es fundamental para valorar cual es la opción más apropiada.

La combinación de docetaxel + nintedanib ha demostrado ser la mejor opción tras la progresión del tumor a una primera línea de tratamiento en la que ya se haya empleado inmunoterapia previamente, incluso en aquellos tumores que progresan rápidamente. Esto cambia el uso de la inmunoterapia que se hacía hasta ahora, ya que al pasar a ser empleada en primera línea en vez de en segunda deben buscarse alternativas viables.^{19,20,21}

En aquellos tumores que no presenten una alta agresividad, el uso de pemetrexed en monoterapia en una segunda línea de tratamiento a la progresión sería apropiado al presentar una mayor seguridad.²²

Cuando se haya empleado inmunoterapia en primera línea de manera exclusiva estará indicado el uso de quimioterapia en base a platino³³ en una segunda línea de tratamiento tras su progresión y, en caso de una nueva progresión, pasaría a usarse la opción terapéutica de docetaxel+nintedanib^{19,20,21} como tercera línea, o bien pemetrexed o docetaxel²² en monoterapia. Para la elección de esta tercera línea de tratamiento deberán ser evaluadas antes variables mencionadas previamente como el tiempo libre de progresión, la carga tumoral sintomática, la toxicidad acumulada, el tratamiento previo y la agresividad de la nueva progresión.

Existen múltiples opciones de tratamiento para aquellos adenocarcinomas de pulmón sin mutaciones activadoras que no hayan recibido inmunoterapia en su primera línea de tratamiento.^{23,24,25} Cabe destacar la importancia de la agresividad de la progresión y la presencia de PD-L1 ya que, en una elevada agresividad, independientemente de PD-L1, se aplicará la combinación de docetaxel+nintedanib.^{19,20,21} En caso de tratarse de una agresividad más lenta podría estudiarse el uso de inmunoterapia en función de PD-L1.^{23,24,25}

Tras la progresión de estas segundas líneas de tratamiento se evaluaría el uso de inmunoterapia si antes se ha aplicado quimioterapia y viceversa, siempre contando con los demás factores implicados.¹²

Hay desacuerdo entre los expertos en este campo a la hora de estudiar el uso de la terapia antiangiogénica docetaxel+nintedanib tras la progresión de un tumor tratado con quimioterapia basada en platino + bevacizumab en primera línea. Aquellos con más experiencia defienden su uso, valorando la importancia del bevacizumab en el tratamiento previo, sin embargo, algunos expertos con menos experiencia consideran que es más apropiado el uso de inmunoterapia en los tumores que progresan pasado un amplio periodo de tiempo, independientemente de la positividad de PD-L1. ²⁹

Durvalumab se emplea como terapia de consolidación en aquellos adenocarcinomas de pulmón sin mutaciones activadoras avanzados no metastásicos que muestren variables favorables como la toxicidad acumulativa de tratamientos previos, intervalos libres de progresión, elevada expresión tumoral de PD-L1, etc. ^{26,27,28}

En todos aquellos que progresen durante el tratamiento de consolidación, o bien una vez este haya finalizado, deberá valorarse el camino a tomar, dependiendo del tiempo transcurrido desde la finalización de la quimiorradioterapia. En los casos inferiores a 6 meses sería conveniente iniciar un nuevo tratamiento con docetaxel y nintedanib;^{19,20,21} en los superiores a 12 meses se iniciaría la quimioterapia basada en platinos,³³ y en el resto de los casos entre ambas posibilidades se valorarán distintos aspectos como la agresividad de la progresión, toxicidad acumulada, tiempo libre de progresión, etc.

Actualmente se está estudiando la idoneidad del retratamiento con inmunoterapia, ya que no existe un consenso acerca de su uso, pero sí diversos estudios que avalan su utilidad en ciertos casos. Su uso podría ser efectivo tras una primera línea de tratamiento de inmunoterapia y una segunda línea de quimioterapia o quimiorradioterapia en aquellos pacientes que:

- Presentasen una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, a más respuesta más efectividad.
- Durante la primera línea de inmunoterapia desarrollasen efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario, lo cual aseguraría una mayor respuesta en un posible retratamiento.

- Presentasen una buena respuesta a la primera línea de tratamiento con inmunoterapia, con un elevado tiempo libre de progresión.^{30,31,32}

Finalmente, otro aspecto que se debe tener en cuenta es el tiempo transcurrido entre el primer tratamiento con inmunoterapia y el retratamiento con la misma, ya que se considera que la respuesta inmune podría estabilizarse sin haberse completado y por tanto presentar peores resultados en el retratamiento, siendo de esta forma también un agente determinante de la indicación de inmunoterapia o no. Aún falta tiempo hasta llegar a una conclusión fehaciente acerca del uso de la inmunoterapia para retratar, sin embargo, son muchos los que ya la usan debido a la falta de alternativas para pacientes que progresan en la enfermedad, formando parte pues, de ensayos clínicos que nos darán las respuestas en un futuro, esperemos, no muy lejano.

7.- CONCLUSIONES

- Las opciones de tratamiento para el adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones activadoras avanzado o metastásico varían en función de su histología y expresión de PD-L1, entre otros factores, por lo que el consenso actual recomienda el uso de inmunoterapia en primera línea, bien combinada con quimioterapia o en monoterapia.
- Numerosos ensayos han demostrado la utilidad de la inmunoterapia en primera línea de tratamiento, por lo que se prevé un descenso de su uso en líneas posteriores. Para determinar las opciones de tratamiento a esta progresión se valorará el tiempo libre de progresión y la carga tumoral sintomática, principalmente.
- En aquellos pacientes que hayan recibido una primera línea de tratamiento con quimioterapia, la decisión de tratamiento a la progresión dependerá, fundamentalmente, de la agresividad de esta: con una progresión agresiva la combinación de docetaxel + nintedanib será la opción terapéutica más razonable, mientras que con una progresión más lenta estará indicado el uso de inmunoterapia, independientemente de la expresión de PD-L1.

- El tratamiento de consolidación con durvalumab ha demostrado ser efectivo en el entorno localmente avanzado. En caso de una progresión posterior a su inicio, la elección del tratamiento dependerá del tiempo libre de progresión (<6 meses, 6-12 meses, >12 meses).
- No existe actualmente evidencia científica que avale el retratamiento con inmunoterapia, aun así, existen algunos posibles predictores de la efectividad del nuevo tratamiento como son la expresión elevada de PD-L1, el desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) y la respuesta inicial al tratamiento con inmunoterapia.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Datos y cifras sobre el cáncer. 2020. Acceso febrero 2020. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cifras del cáncer en España 2020. Madrid. Último acceso en abril 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en primera línea IPT, 46/2019. V1 Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019
4. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®) – Versión para profesionales de salud. EEUU. 2020. Acceso en abril de 2020. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#_359
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th Edition of TNM in Lung Cancer. Standard of non-small cell lung cancer staging since January 1st, 2017.

6. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, G, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol, 2018.
7. Planchard S, Popat K, Kerr S, Novello E. F, Smit C, Faivre-Finn T. S, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018.
8. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Opdivo® (Nivolumab). 19 de junio 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Keytruda® (Pembrolizumab). 17 de julio 2015. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024001/FT_1151024001.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Tecentriq® (Atezolizumab). 21 de septiembre 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
11. Ministerio de sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico IPT, 1/2020. V1. 31 de enero de 2020.
12. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr, Brahmer S, Ellis R, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol. 28 de enero 2020.
13. Isla D, de Castro J, Garcia-Campelo R, Lianes P, Felip E, Garrido P, et al. Treatment options beyond immunotherapy in patients with wild-type lung adenocarcinoma: a Delphi consensus. Clinical and Translational Oncology. 2019.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 2019.

15. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, Castri Jr G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. 2019; 393: 1819–1830.
16. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. J Clin Oncol 2019; 39 (Suppl): abstr 9013.
17. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Respir Med 2019; 7: 387–401.
18. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Minenza E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 31 de mayo 2018; 378(22):2093-2104.
19. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143–55.
20. Corral J, Majem M, Rodriguez-Abreu D, Carcereny E, Cortes AA, Llorente M, et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. Clin Transl Oncol. 2019.
21. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143–155.
22. Nasser H, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F, Pawel J, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With

- Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. 2004. J Clin Oncol 22:1589-1597
23. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39
24. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255-265.
25. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia J, Molina J, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. 2016; 387: 1540–1550.
26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, David V, Shuji M, Rina H, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2342-50.
27. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Indicación de Durvalumab (Imfinzi™) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio III localmente avanzado no resecable como terapia de consolidación en pacientes que no progresan tras tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia basada en platino. Enero de 2018. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Durvalumab.pdf.
28. Ministerio de sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Durvalumab (Imfinzi®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. IPT, 1/2020. V1. Fecha de publicación: 31 de enero de 2020
29. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-smallcell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.

30. Niki M, Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, Kaneda T, Kibata K, et al. Immune checkpoint inhibitor re-challenge in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9(64):32298–30404.
31. Spigel DR, Couture F, Chandler J, Goss G, Keogh G, Garon EB, et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5): abstract 12970.
32. Herbst RS, Monnet I, Novello S, Szalai Z, Gubens MA, Su W-C, et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_10):abstract LBA4.
33. Ministerio de sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico o tras fallo de terapias dirigidas en pacientes con mutaciones EGFR o ALK positivo. IPT, 5/2020. V1. Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020.