



TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Facultad de Medicina – Universidad de Valladolid.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO. IMPACTO DE LA INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA.

Inés García González

TUTOR: Dr. Rafael López Castro

COTUTOR: Patricia Diezhandino García

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1. <u>RESUMEN</u> | 2 |
| 2. <u>PALABRAS CLAVE</u> | 2 |
| 3. <u>INTRODUCCIÓN</u> | 2 |
| 3.1 CÁNCER DE PULMÓN. DEFINICIÓN. | 2 |
| 3.2 EPIDEMIOLOGÍA..... | 3 |
| 3.3 FACTORES PREDISponentES Y FACTORES DE RIESGO..... | 3 |
| 3.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN..... | 4 |
| 3.5 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA..... | 5 |
| 3.6 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM). | |
| • CIRUGÍA..... | 6 |
| • QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE..... | 7 |
| • RADIOTERAPIA..... | 7 |
| • TERAPIA DIRIGIDA..... | 8 |
| • INMUNOTERAPIA..... | 8 |
| ➤ Fármacos que bloquean la vía PD-1..... | 9 |
| ➤ Fármacos que bloquean la vía CTLA-4..... | 9 |
| • ANTIANGIOGÉNICOS.. | 9 |
| 4. <u>OBJETIVOS</u> | 10 |
| 5. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> | 10 |
| 6. <u>RESULTADOS</u> | 12 |
| 6.1 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA CORTE ANALIZADA... 12 | |
| 6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA CORTE ANALIZADA..... | 13 |
| 7. <u>DISCUSIÓN</u> | 15 |
| 8. <u>CONCLUSIONES</u> | 17 |
| 9. <u>BIBLIOGRAFIA</u> | 18 |
| 10. <u>ANEXOS</u> | 21 |

1. RESUMEN:

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud a nivel global. Si nos centramos únicamente en países desarrollados supone el segundo tumor con mayor incidencia y el de mayor mortalidad en ambos sexos. Además, la mayoría de pacientes con cáncer de pulmón tienden a diagnosticarse tardíamente en estadios muy avanzados dada la poca especificidad de la clínica. Por este motivo, una gran parte de ellos se diagnostican en estadios no resecables. Este trabajo pretende analizar la supervivencia de aquellos pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado no abordable localmente y si existe una mayor tasa de supervivencia en aquellos tratados con inmunoterapia o quimio-inmunoterapia versus la utilización habitual de la quimioterapia en primera línea.

2. PALABRAS CLAVE:

Cáncer de pulmón, inmunoterapia, quimioterapia, quimioinmunoterapia y supervivencia.

1.ABSTRACT:

Lung cancer is a major global health problem. If we focus only on developed countries, it is the second tumor with the highest incidence and the one with the highest mortality in both sexes. In addition, most patients with lung cancer tend to be diagnosed late in very advanced stages due to the non-specificity of the clinical symptoms. For this reason, a large proportion of them are diagnosed in unresectable stages. This study aims to analyze the survival of patients with advanced lung cancer that cannot be treated locally and whether there is a higher survival rate in those treated with immunotherapy or chemo-immunotherapy versus the regular use of first-line chemotherapy.

2.KEY WORDS:

Lung cancer, immunotherapy, chemotherapy, chemoimmunotherapy and survival.

3. INTRODUCCIÓN:

3.1 CÁNCER DE PULMÓN. DEFINICIÓN

Según define la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es un conjunto de enfermedades que se basan en la proliferación descontrolada de células generada en prácticamente cualquier tejido y que puede llegar a invadir órganos adyacentes o incluso provocar enfermedad a distancia mediante la diseminación de dichas células produciendo metástasis. (1)

En nuestro caso concreto, podemos definir el cáncer de pulmón como un conjunto de células pertenecientes a diferentes tejidos pulmonares que crecen de manera descontrolada hasta malignizar. Inicialmente, comienza en las vías respiratorias, bronquios o alvéolos. (1)

3.2 EPIDEMIOLOGÍA.

Durante el año 2020, si observamos los datos aportados por el Observatorio Mundial del Cáncer (GLOBOCAN), 2.206.771 nuevos casos de cáncer de pulmón fueron diagnosticados, lo cual representa el 11% aproximadamente del total de casos nuevos de cáncer. Además, se ha convertido recientemente en la primera causa mortal por cáncer con 1.796.144 muertes, un 18% de los fallecidos totales por causa oncológica a nivel mundial.(2)

El cáncer de pulmón es un relevante problema sanitario a nivel global. Si nos centramos únicamente en países desarrollados supone el segundo tumor con mayor incidencia en ambos sexos, tanto en Europa como en EEUU. (3)

En España, se alza como el de mayor mortalidad para ambos sexos, aunque los tumores más prevalentes sean en hombre el cáncer de próstata y en mujer el cáncer de mama.(3)

En cuanto a la incidencia en España, en el año 2023 se diagnosticaron casi 31300 casos nuevos de carcinoma pulmonar con una tasa de supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 12% en hombres y del 17% en mujeres.(4)

3.3 FACTORES PREDISPONENTES Y FACTORES DE RIESGO.

Múltiples estudios señalan que factores externos como el tabaquismo, la contaminación atmosférica, la radiación o incluso la alimentación podrían contribuir en más del 90% a la etiopatogenia del cáncer de pulmón. Desarrollaremos los dos más relevantes que podrían determinar un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. (5)

Tabaco: es el factor de riesgo esencial en su etiopatogenia. Responsable de entre el 80-90% de su incidencia aumentando así 20-30 veces el riesgo de desarrollar carcinoma pulmonar entre los fumadores frente a los no fumadores. (5,6)

De hecho, en las últimas décadas se ha experimentado un cambio histológico en cuanto al cáncer de pulmón más frecuente, desplazando el adenocarcinoma al carcinoma de células escamosas como subtipo más frecuente.

Este cambio podría deberse a la incorporación de un filtro bajo en alquitrán a los cigarrillos que podrían exponer más a los carcinógenos al tejido periférico pulmonar.(6)

El multiplicar por 3 el consumo de tabaco se relaciona solo con un incremento de 3 veces el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Sin embargo, aumentar 3 veces el tiempo durante el cual se mantiene el hábito tabáquico se traduce en un incremento de 100 veces el riesgo de carcinoma pulmonar. De esta forma, es más determinante la duración del tiempo durante el cual se fuma que el número de cigarrillos consumidos. (7)

Tabaquismo pasivo: en el estudio citado anteriormente se definió también el incremento de riesgo producido en personas no fumadoras que habían sido expuestas al humo del tabaco. Demostrándose así, un exceso de riesgo del 24% asociado únicamente a la exposición pasiva, como consecuencia de los diferentes carcinógenos que se hallan en el humo: benceno, benzopireno o N-nitrosaminas.(7)

Radón: es un gas radiactivo que se libera por la descomposición del uranio encontrado de manera natural en las rocas y que se acumula en lugares cerrados como edificios y minas. Aunque es un gas inerte, al descomponerse se liberan sustancias activas que pueden unirse a las partículas del aire, pudiendo inhalarse y adherirse al epitelio pulmonar(8). Múltiples estudios epidemiológicos realizados en mineros y también en entornos residenciales, demuestran una clara relación entre los niveles de exposición al radón y el cáncer de pulmón. (9)

Por último, otros factores de riesgo que podrían contribuir a la proliferación descontrolada celular serían: el asbesto, sílice, amianto y metales como cadmio, cromo o arsénico. Además, influyen también en dicha contribución la dieta, las radiaciones ionizantes, los determinantes genéticos y la contaminación atmosférica. (9)

3.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.

Desafortunadamente, muchos cánceres de pulmón tienden a diagnosticarse tardíamente en estadios muy avanzados dada la ausencia de clínica del paciente en estadios iniciales. Debido a esto, una gran parte de ellos se diagnostican en estadios no resecables. (10)

La sintomatología es muy inespecífica en general y puede relacionarse con efectos a nivel local del tumor, con clínica derivada de las metástasis a distancia o incluso a síndromes paraneoplásicos. Entre la sintomatología más habitual: (11)

- Tos: el síntoma más típico, que observamos en un 70%.(11,12)
- Hemoptisis: Presenta el mayor valor predictivo positivo.(11,12)
- Disnea: muy inespecífico; aparece en un 30-50%. (11,12)
- Dolor torácico: se presenta con una incidencia del 25-50% y suele referirse en la misma región donde aparece el tumor. (11)
- Ronquera: se da en un 10% cuando el tumor infiltra al nervio laríngeo. (11)
- Pérdida de peso: aparece en un 30-40% de los pacientes (11,12)
- Acropaquias (0-20%) (12)

Una vez sospechamos un posible cáncer de pulmón debemos empezar realizando una tomografía computarizada (TC) de tórax para ver el tamaño, localización y afectación local que de manera conjunta con la tomografía por emisión de positrones (PET) detecta la diseminación a ganglios linfáticos. Finalmente, el diagnóstico de confirmación, se obtiene mediante confirmación histológica (biopsia o citología). (13)

En cuanto a la estadificación, es esencial para determinar hasta dónde se extiende el tumor y en función de ella, decidir el tratamiento más adecuado. La estadificación tiene esencialmente un valor pronóstico y ayuda a elaborar el plan terapéutico. Utiliza el sistema de estadiaje tumoral (TNM) cuyo sistema se basa en tres indicadores: T, que se corresponde con el tamaño del tumor primario (Tx, Tis, T0-T4); N, que determina la invasión a cadenas ganglionares locales y regionales (Nx, N0-N3); y por último: M, que refiere la existencia de metástasis a distancia (M0-M1c) (14)

3.5 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.

El cáncer de pulmón se divide en 2 grupos: en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que supone un 85% y cáncer de pulmón microcítico (CPM) que representaría un 15% de tumores pulmonares.(15)

El CPNM engloba una serie de tumores entre los que se incluyen: el adenocarcinoma de pulmón con una incidencia aproximada del 50%. El carcinoma de células escamosas supone un 30% de los carcinomas pulmonares. El carcinoma de células grandes pulmonares supone otro 10% y, diferentes combinaciones de fenotipos histológicos como el carcinoma adenoescamoso y otras entidades a nivel histológico más raras, como el tumor carcinoide atípico, el carcinoma de glándulas bronquiales y el carcinoma sarcomatoide representarían el 10% restante. (15)

La mayoría de los carcinomas pulmonares se diagnostican mediante microscopía óptica, con ayuda de paneles de inmunohistoquímica (IHQ). A estos pacientes se les realiza una biopsia en un primer momento para determinar si existen características

histológicas en hematoxilina-eosina, que puedan distinguir entre los dos tipos principales: CPNM y CPN. (16)

Una vez confirmado que se trata de CPNM, a través de la IHQ se puede diferenciar el adenocarcinoma (positivo para CK7, TTF1 o NAPSIN-A) del carcinoma escamoso (positivo para p40). Adicionalmente, es preciso un análisis de biomarcadores para determinar el subtipo de tumor que se trata para seleccionar tratamiento sistémico.(10)
Los principales biomarcadores de CPNM empleados en práctica asistencial: (10,15)

- PD-L1: la proporción tumoral en la que hallamos el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) determinada por inmunohistoquímica (IHQ) permite predecir la capacidad de respuesta a una determinada inmunoterapia.(15)
- EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) se determina por diferentes técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa)(15)
 - Con deleciones del exón 19 o las mutaciones del exón 21 L858R.
 - Inserciones en el exón 20 del EGFR y la mutación T790M.
- BRAF y KRAS (por PCR).(15)
- ALK (gen de la cinasa del linfoma anaplásico); reordenamientos cromosómicos detectados mediante PCR, FISH (inmunofluorescencia por hibridación *in situ*) o bien IHQ de la proteína de fusión. (15)
- ROS1 (ROS proto-oncogen 1); también por PCR, FISH o IHQ. (15)
- MET: La determinación de mutación *skipping* en exón 14 (PCR)
- NTRK y RET: Mediante PCR y FISH. (15)

Con la adopción habitual de terapias dirigidas se han incrementado el número de respuestas frente a la quimioterapia, así como un impacto significativo en tiempo sin progresión tumoral y supervivencia global, avanzando en algunas dianas como ALK medianas superiores a los 6 años aun en tumores avanzados. No obstante, el porcentaje de pacientes que presentan alguna alteración diana tratable todavía está en torno al 25-30%. Para el resto de pacientes, la inmunoterapia ha supuesto el mayor avance terapéutico en décadas.(10)

3.6 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM).

El tratamiento de CPNM depende del estadio de clasificación del tumor. Aquellos tumores diagnosticados en estadios iniciales I o II son susceptibles de tratamiento quirúrgico. Aquellos que, aunque se encuentren en estadios iniciales, sean inoperables por criterio médico utilizamos la radioterapia (RT) como tratamiento de elección. (17)

- CIRUGÍA.

La lobectomía o resección quirúrgica de un único lóbulo, es el tratamiento considerado *gold standard* en CPNM en estadios I o II (estadios iniciales) o incluso en estadios III A en los que con quimioterapia neoadyuvante previa se consigue una disminución del tamaño tumoral que a veces permite la resección quirúrgica. (18,19)

Hay que comprobar siempre de manera exhaustiva el criterio de operabilidad y las condiciones de salud en las que se encuentra nuestro paciente. Se valora de manera minuciosa la capacidad de reserva pulmonar, ya que nos indica el beneficio riesgo de la intervención porque, aunque la tasa de mortalidad postcirugía inmediata tiene una gran relación con la edad, esta es de entre un 3-5%. (19)

Sin embargo, muchos de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, sobre todo en estadios IIA, IIB y IIIA requieren radioterapia, quimioterapia o terapia dirigida adyuvante para disminuir el riesgo de recurrencia a nivel local o de metastatizar a distancia. (19)

- QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE.

La quimioterapia adyuvante postoperatoria basada en cisplatino sería el tratamiento principal de elección tras cirugía en pacientes con CPNM en estadios II y III (y en estadio IB seleccionados). La magnitud de beneficio de quimioterapia adyuvante es similar al que podemos encontrar en contexto neoadyuvante preoperatorio (limitado el uso a estadios IIIA). No obstante, el papel de la quimioterapia neoadyuvante frente a adyuvante no estaba hasta la fecha bien establecido.

- QUIMIOTERAPIA PALIATIVA.

Por último, la quimioterapia es el tratamiento principal del CPNM en estadio IV, habitualmente combinada con inmunoterapia, en pacientes con enfermedad sin diana molecular.(18,20)

- RADIOTERAPIA

La radioterapia utilizada sola como tratamiento principal de tumores irresecables localmente avanzados en estadios IIIA ha demostrado beneficiar a los pacientes paliando sus síntomas y provocando un aumento de los años de supervivencia a largo plazo en un 5-10% de los pacientes. Se administra en dosis tradicionales o sesiones fraccionadas en las que se aplican 1,8–2,0 Gy diarios hasta 60–70 Gy durante aproximadamente 6 o 7 semanas. La combinación de radioterapia con quimioterapia permite mejorar las tasas de respuesta tumoral, incrementar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Además, en tumores PD-L1 positivos, asociar

inmunoterapia tras la radio-quimioterapia ha permitido las mejores tasas de supervivencia permitiendo hasta un 50% de pacientes vivos a 5 años en estadios irresecables tratados con dicha secuencia (18).

También se utiliza como tratamiento paliativo en aquellos pacientes con clínica de compromiso local sintomático, sobre todo en aquellos con: síndrome de vena cava superior, obstrucción a nivel de la tráquea o del esófago, dolor, afonía por parálisis de las cuerdas vocales o hemoptisis.(18)

- TERAPIA DIRIGIDA

Estos tratamientos van dirigidos contra alteraciones moleculares definidas de la célula tumoral adquiridas por mutaciones o translocaciones y que llevan a la célula a la transformación maligna. Esta estrategia es muy selectiva y permite tratar solamente las células transformadas sin afectar apenas las células sanas.

Entre ellos encontramos fármacos contra las dianas moleculares previamente descritas en el apartado 3.5 de “Clasificación histopatológica”: Inhibidores de mutaciones EGFR, de la translocación ALK, de la fusión ROS1, mutación KRAS G12C, BRAF V600, mutación METex14, fusión RET o NTRK. Este listado de alteraciones moleculares se prevé que se incremente en los próximos años por los avances en la investigación.(19)

- INMUNOTERAPIA.

La inmunoterapia está cambiando de manera profunda el enfoque del tratamiento del cáncer de pulmón. Primero, porque genera una respuesta que perdura en el tiempo debido a la generación de memoria inmunológica lo que permite obtener respuestas muy prolongadas no vistas antes con terapias citotóxicas. Segundo, por su buen perfil de seguridad y su relativo mejor perfil de efectos secundarios, aunque algunos de ellos pueden ser irreversibles. (21)

El objetivo de esta terapia es potenciar las defensas propias de nuestro sistema inmune contra las células tumorales. Para ello se utilizan fármacos utilizados de manera única o combinados con quimioterapia dirigidos a intervenir en la interacción del sistema inmune con las células tumorales. Esta inmunoterapia podría ser beneficiosa incluso de manera independiente al estado mutacional del tumor. Actualmente se dispone de anticuerpos monoclonales frente a PD-1, PD-L1 y CTLA-4.(19)

Existen múltiples evidencias en la literatura científica sobre el beneficio de la inmunoterapia frente a quimioterapia con docetaxel. Por ejemplo, los estudios CheckMate 017 y 057 con nivolumab (un inhibidor de PD-1) evidenciaron una superioridad en el tratamiento del CPNM metastásico refractario a quimioterapia con platinos(22). Los datos de supervivencia encontraron una mejora en la supervivencia global con nivolumab frente a docetaxel multiplicando la tasa de supervivientes x5, lo que llevó a su aprobación por parte de las agencias reguladoras. (23)

Fármacos que bloquean la vía PD-1

La vía PD-1 es una de las vías más importantes para que nuestro sistema inmunológico bloquee la progresión del tumor. Los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 aprobados por la FDA son para enfermedad avanzada son atezolizumab (TECENTRIQ), nivolumab (OPDIVO) y pembrolizumab (KEYTRUDA).(19)

Atezolizumab está aprobado en segunda línea de tratamiento del CPNM sin restricciones por la expresión de PD-L1, en primera línea en caso de expresión elevada de PD-L1 $\geq 50\%$ y en combinación con paclitaxel-carboplatino y bevacizumab en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 en el rango 0-49%.

Nivolumab está aprobado para la segunda línea de tratamiento del CPNM independientemente del nivel de expresión de PD-L1, y en primera línea en combinación con ipilimumab con y sin asociación de quimioterapia basada en platinos.(22,23)

La aprobación de pembrolizumab para pacientes con CPNM está condicionada para pacientes cuyos tumores expresen un porcentaje de PD-L1 $>50\%$ en estadios irresecables o ampliamente avanzados en monoterapia, y en combinación con inmunoterapia en los demás casos de expresión de PD-L1.(24)

Fármacos que bloquean la vía CTLA-4.

La otra vía que más se utiliza en inmunoterapia es la de CTLA-4, para la cual encontramos fármacos como ipilimumab (YERVOY), fármaco aprobado por la FDA ya que se ha comprobado que impide la progresión del CPNM. La combinación de ipilimumab con nivolumab, se pueden utilizar de manera conjunta al tratamiento con quimioterapia.(19)

- ANTIANGIOGÉNICOS:

La angiogénesis es un evento fundamental en el crecimiento tumoral y posee un papel controvertido en inmunidad tumoral. Por un lado, los mecanismos antiangiogénicos

pretenden fortalecer el sistema inmune, por el otro, la inmunoterapia contra el cáncer se convierte en antiangiogénica. Una combinación sinérgica de ambos dos puede tener un importante impacto en la inhibición la proliferación tumoral.(21)

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un modulador importante de esta respuesta inmune que ayuda a las células tumorales a la evasión del sistema inmunológico. Impide el paso de linfocitos a través del endotelio tumoral activado al provocar alteraciones del agrupamiento en la superficie celular endotelial. Además, inhibe la llegada de las células T al tumor mediante la activación del ligando Fas. (21,25)

La terapia antiangiogénica impide la neoformación de vasos sanguíneos del tumor, disminuyendo la presión del líquido intersticial y aumentando la cantidad de fármaco que penetra a nivel intratumoral fomentando esa sinergia entre la quimioterapia y la inmunoterapia. El principal anti-VEGF es Bevacizumab (AVASTIN, ALMYSYS, MVASI, ZIRABEV).(21,25)

4. OBJETIVOS

El cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte en hombres y mujeres por detrás de las enfermedades cardiovasculares, asociándose los estadios metastásicos a un peor pronóstico.

En esta línea, el siguiente trabajo pretende analizar la supervivencia de aquellos pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado y si existe una mayor tasa de supervivencia en aquellos tratados con inmunoterapia versus la utilización habitual de la quimioterapia en primera línea.

Objetivo principal:

1. Evaluar la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con inmunoterapia (en monoterapia o en combinación) frente aquellos tratados con quimioterapia.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de un conjunto de pacientes con cáncer de pulmón avanzado, no abordable localmente, tratados en las consultas de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que se les ha iniciado tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia o ambas en el periodo

comprendido entre el 1 de enero de 2017 (fecha de autorización de inmunoterapia en primera línea) y el 31 de diciembre de 2023.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes en seguimiento por carcinoma de pulmón no microcítico en estadio avanzado a los que se les ha prescrito inmunoterapia en primera línea o quimioterapia de manera asistencial en el servicio de oncología médica.

Criterios de exclusión:

- No cumplimiento de los criterios de inclusión

Serán incluidos todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión en el ámbito de realización del estudio.

Para la recogida de los datos se ha tomado una población de 501 pacientes cuyos datos se almacenaban en la base de datos local del Registro de Tumores Torácicos del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP-RTT) autorizada en el Clínico de Valladolid desde julio de 2016 con el código EPA 16-215.

Las variables recogidas han sido: edad al diagnóstico, sexo, antecedente de tabaquismo, histología, estadificación tumoral, esquema de tratamiento empleado, mejor respuesta obtenida al tratamiento de primera línea, duración del tratamiento, análisis de su mejor respuesta y supervivencia global.

Se ha revisado el estado del arte actual de la patología a estudio en las bases de datos de UpToDate y Cochrane, revisando las últimas publicaciones a través del buscador PubMed.

Las variables cuantitativas se presentan con la media, la mediana y la amplitud intercuartil y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante la utilización de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En aquellos casos en los que el número de celdas con valores esperados inferiores a 5 es mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

La supervivencia de los pacientes y el tiempo hasta la progresión del tumor se ha realizado con las curvas de Kaplan Meier y la comparación de los grupos con el test de Log Rank.

Para el análisis de estos datos se ha utilizado el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 29.0 para Windows. Considerándose los valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

El trabajo se ha realizado de acuerdo con todas las leyes y normativas vigentes, en base a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y las normas de Buena Práctica Clínica de la ICH (International Conference of Harmonization).

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA COHORTE ANALIZADA (501 pacientes):

- Hábito tabáquico: Fumadores activos 48,1%, exfumadores 46,9% y nunca fumadores 5%.
- Edad al diagnóstico: Mediana de edad al diagnóstico 66 años (amplitud intercuartil: 13 años).
- Histología: Adenocarcinoma 60,3%; carcinoma escamoso 27,5%; carcinoma indiferenciado de células grandes 7,4%; carcinoma neuroendocrino de célula grande 4%; carcinoma adenoescamoso 0,6% y carcinoma no diferenciado 0,2%. (ANEXO 9: Figura 6)
- Sexo: Hombres 79,2% y mujeres 20,8%. (ANEXO 10: Figura 7)
- Tratamiento 1ª línea: Quimioterapia basada en platino 59,7%; quimio-inmunoterapia 27,3% e inmunoterapia en monoterapia 13%.
 - Mejor respuesta en 1ª línea: Obtuvieron respuesta parcial (RP) un 48,7% de la muestra; progresión el 13,6% (PR); estabilidad tumoral (EE) el 11,6% y un 11,6% no evaluados (NE), respuesta completa (RC) el 2,8% y el 1,4% de la muestra tuvo no respuesta (NR). (ANEXO 11: Figura 8)
- Situación en el último contacto: Al momento del análisis de la muestra un 51,5% de la población estudiada había fallecido, un 46,7% seguía vivo y con un 1,8% de pérdida de seguimiento.

6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA CORTE ANALIZADA:

- De la muestra total de 501 pacientes finalmente solo se pudo analizar la respuesta en primera línea de 449 pacientes, obteniéndose unas diferencias en la mejor respuesta obtenida mediante inmunoterapia, quimio-inmunoterapia y quimioterapia que analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado dan un p valor de 0,004 considerándose, por tanto, como estadísticamente significativas. Se demuestra así la asociación de la variable de la mejor respuesta al tipo de terapia asignada en 1ª línea.

➤ Los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia tienen un porcentaje de respuesta parcial y completa superior a los tratados con inmunoterapia o con quimioterapia. Los pacientes con quimioterapia presentan la tasa mayor de no beneficio.

○ Mejor respuesta en 1ª línea por subgrupos: (ANEXO 12: Tabla 4)

- Rama inmunoterapia: RP:51,1% NE:17%, PR:17% EE:12,8% RC: 2,1% NR:0%
- Rama quimio-inmunoterapia: RP:65%, PR:13,3%, EE:9,2% RC:6,7% NE:5,8% NR:0%
- Rama quimioterapia: RP:50,4%, PR:15,6% NE:15,2% EE:14,5 % NR:2,5% RC: 1,8%.

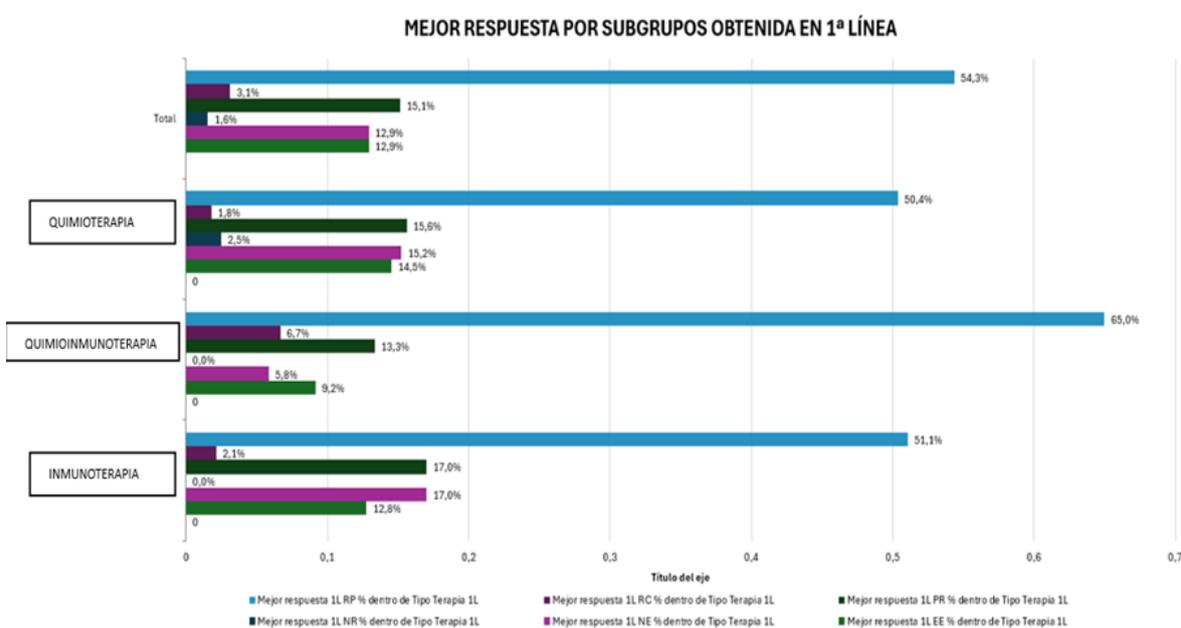


Figura 1: Gráfico de barras que representa la mejor respuesta por subgrupos de quimioterapia, inmunoterapia y quimioinmunoterapia en 1ª línea.

➤ La supervivencia libre de progresión global (SLP) de la muestra se pudo calcular y representar con la realización de la curva de Kaplan-Meier, donde se pudieron analizar los datos de SLP de 495 pacientes con un número de pacientes que progresan de 325 mientras que 170 pacientes representan el número de censuras. Se obtuvo una mediana de SLP de 7 meses (Intervalo de confianza al 95%: 6,03-7,96 meses) (ANEXO 13: Tabla 5 y ANEXO 14: Tabla 6.)

- En la curva que representa la SLP global observamos como al principio la supervivencia cae de manera muy brusca. Sin embargo, una vez han pasado los primeros 36 meses, esta tiende a estabilizarse. (ANEXO 15: Figura 9)
- Los resultados que se objetivaron en el análisis del tiempo de SLP por subgrupos de tratamiento mostraron una media de SLP de 37,2 meses con inmunoterapia, 18 meses con quimio-inmunoterapia y 14 meses con quimioterapia considerándose dichos resultados como estadísticamente significativos con un p valor < 0,0001. (ANEXO 16: Tabla 6)
- La curva de Kaplan-Meier que representa la SLP por subgrupos de tratamiento en 1ª línea, nos permite observar mayor progresión inicial con inmunoterapia frente a quimioterapia, situación que se invierte a partir de los 12 meses. El seguimiento a largo plazo es menor con inmunoterapia por su menor tiempo de existencia en práctica asistencial, por lo que los datos a largo plazo deberán esperar más para ser analizados. (ANEXO 17: Figura 10)
- En la observación de la supervivencia en función del tiempo hasta la defunción estudiada mediante el método de Kaplan-Meier el número de eventos (fallecimiento) fue de 252 y el número de censuras cuyos datos pudieron examinarse fue de 231 que representa un 47,8%. De estas 231 censuras: 97 con quimioinmunoterapia (72,9%), 44 con inmunoterapia (69,8%) y 90 con quimioterapia (31,4%). La mediana del tiempo de SG fue de 18 meses (IC del 95%: 15,48-20,51 meses). (ANEXO 18: Tabla 7. ANEXO 19: Tabla 8 y ANEXO 20: Figura 11.)
- Por último, se comparó la supervivencia hasta la defunción analizada por subgrupos de tratamiento en 1ª línea cuyos resultados fueron una media de supervivencia de 39,6 meses para inmunoterapia, 34,95 meses para quimioinmunoterapia y 31,8 meses para quimioterapia. Estos resultados fueron estadísticamente significativos con un p valor < 0,0001.
- En la representación de dicha supervivencia por subgrupos de tratamiento en 1ª línea interpretamos que los pacientes tratados con inmunoterapia, aunque hay más exitus al principio, luego se mantienen estables más tiempo sin defunciones. También sucede algo similar con el uso de quimio-inmunoterapia.
- Por otro lado, si bien la supervivencia observada en el grupo tratado con quimioterapia en 1ª línea llega hasta los 144 meses, la proporción de supervivencia acumulada es inferior a 0,1. Esto sucede porque llevamos un seguimiento mucho mayor de los pacientes a los que se asignó quimioterapia en 1ª línea.

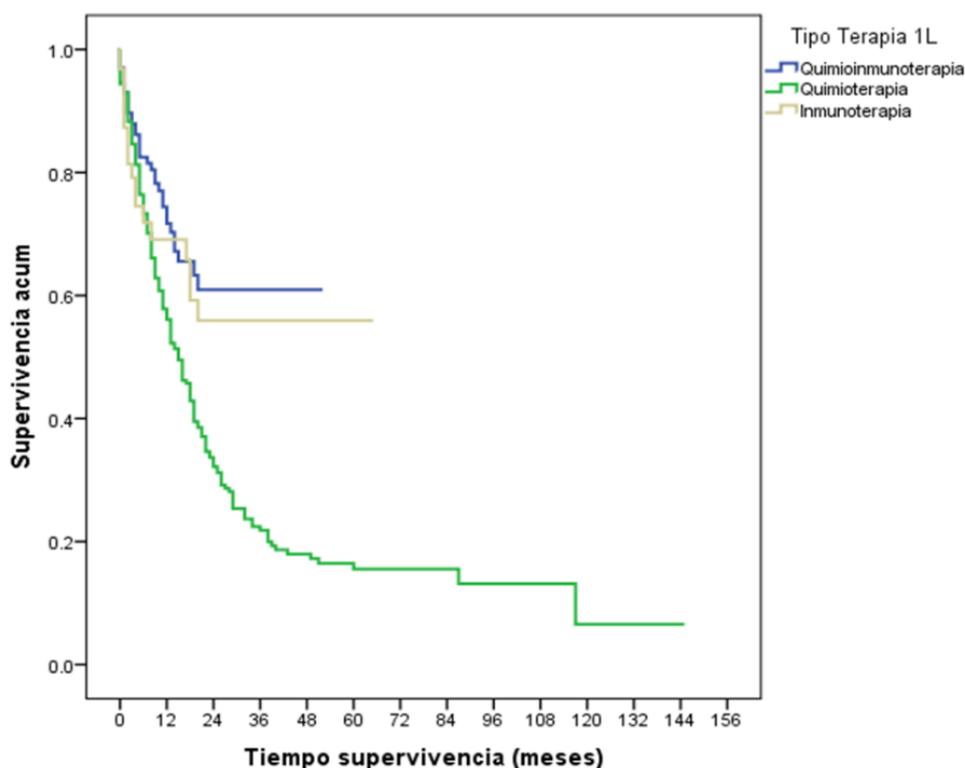


Figura 2: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier que representa la probabilidad de supervivencia por subgrupos de quimioterapia, inmunoterapia y quimio-inmunoterapia en 1ª línea.

7. DISCUSIÓN

Mediante la revisión de la bibliografía existente sobre el uso de inmunoterapia en 1ª línea en pacientes CPNM avanzado, no abordable localmente, he contrastado los resultados obtenidos en mi estudio con los resultados hallados en otras publicaciones.

Los estudios CheckMate 017 y 057, tenían como objetivo evaluar la supervivencia general ofrecida por nivolumab, frente a la objetivada con docetaxel. Para ello, dos estudios independientes en fase III fueron realizados en pacientes que habían sido tratados anteriormente con enfermedad escamosa avanzada (CheckMate 017) o no escamosa (CheckMate 057).

Los resultados en el carcinoma escamoso alumbraron unas tasas de supervivencia general a los dos años con nivolumab del 23% frente al 8% obtenido con docetaxel mientras que los resultados en el no escamoso fueron del 29% versus 16% respectivamente. (19,26) Estos resultados se corresponden con los encontrados en nuestro estudio con una SG a los 2 años con quimio-inmunoterapia del 60% e inmunoterapia del 56% frente al 35% de la quimioterapia, siendo las diferencias encontradas en nuestro estudio mayores a las referidas por CheckMate.

Otros estudios también realizados a través de ensayos aleatorizados en fase III como KEYNOTE 0-10, que permitió la aprobación de pembrolizumab, y OAK que postuló el uso atezolizumab como tratamiento de 1ª línea. Ambos estudios evaluaron la respuesta frente al uso de docetaxel.

Herbst R, Garon et al. propusieron un estudio que actualizara la supervivencia a cinco años de KEYNOTE-010. Se examinaron los pacientes tratados con pembrolizumab versus aquellos a los que se asignó docetaxel en pacientes con CPNM avanzado PD-L1 positivo que habían sido tratados previamente. (27)

Los resultados arrojados del conjunto de pacientes tratados con pembrolizumab corroboraron la mejoría clínicamente significativa entre los pacientes del grupo de pembrolizumab cuyas tasas de SG a 5 años representaban un 25,0 % mientras que los tratados con quimioterapia un 8,2% en pacientes con PD-L1 \geq 50 %. En pacientes con PD-L1 \geq 1 % se continuó demostrando la superioridad de pembrolizumab con una tasa de SG del 15,6 % versus al 6,5 % de la quimioterapia. En nuestro trabajo, estos porcentajes representan una tasa de SG a 5 años del 60% para el uso de quimio-inmunoterapia en 1ª línea, del 56% en inmunoterapia y de sólo el 17% para quimioterapia, defendiéndose así nuestros hallazgos pues son consistentes con lo encontrado por otros estudios. (27)

Finalmente, el estudio OAK que permitió la aprobación de atezolizumab como una nueva opción de tratamiento para pacientes con CPNM cuya enfermedad progresó después o durante la administración de la quimioterapia basada en platino. Comparó los resultados de atezolizumab ofrecido de manera aleatoria a 425 pacientes (previamente tratados) y de docetaxel asignado a otro grupo de 425 pacientes. (28)

La supervivencia general encontrada volvió a hablar en favor de la inmunoterapia, siendo esta esencialmente mayor con atezolizumab en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 analizados por intención de tratar. En esta población, la supervivencia general mejoró significativamente con atezolizumab en comparación con docetaxel demostrándose una mediana de supervivencia general de 13,8 meses frente a 9,6 meses. Incluso en el subgrupo de PD-L1 bajo o indetectable se halló una mejor supervivencia con atezolizumab con una mediana de supervivencia general de 12,6 meses frente a 8,9 meses en el grupo de quimioterapia. (28)

En nuestro caso no pudieron hallarse las medianas de SG en los casos de inmunoterapia y quimio-inmunoterapia, pero sí para quimioterapia con una mediana de SG de 15 meses.

No obstante, en las medias obtenidas de SG sí encontramos las mismas diferencias a favor de la inmunoterapia con una media de SG de 39,6 meses para inmunoterapia, 34,9 meses para quimio-inmunoterapia y 31,8 meses para quimioterapia.

Sin embargo, si comparamos la mediana de SLP encontrada de 2,8 meses (IC 95%: 2,6–3,0) para atezolizumab y de 4,0 meses (IC 95%: 3,3–4,2) con docetaxel, nuestro trabajo ofrece unos resultados distintos. La mediana de SLP encontrada fue de 10 meses para la quimio-inmunoterapia y de 6 meses para quimioterapia.

8. CONCLUSIONES

- ✓ La inmunoterapia y la quimio-inmunoterapia utilizadas en 1ª línea demuestra diferencias estadísticamente significativas tanto en SLP como en SG frente al uso de quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado.
- ✓ Se demuestra estadísticamente significativa la asociación de la variable de la mejor respuesta al tipo de terapia asignada en 1ª línea obteniendo la mejor respuesta la quimio-inmunoterapia frente a inmunoterapia y quimioterapia.
- ✓ Se observa una estabilización mayor de la progresión a partir de los 12 meses de tratamiento en los pacientes tratados con inmunoterapia que en los tratados con quimioterapia en 1ª línea.
- ✓ Se necesitan más estudios a largo plazo sobre el uso de inmunoterapia en 1ª línea que permitan comparar la supervivencia con un seguimiento similar al de los pacientes tratados con quimioterapia.
- ✓ La inmunoterapia está cambiando profundamente el enfoque del tratamiento del cáncer de pulmón al generar una respuesta que perdura en el tiempo debido a la generación de memoria inmunológica.

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Cáncer de pulmón [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
2. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol*. 2022;
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30.
4. Las cifras del cáncer en España. 2023.
5. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*. 2016 Jan 7;529(7584):43–7.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*. 2003 Jan 1;123(1):21S-49S.
7. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4).
8. Tirmarche M, Harrison JD, Laurier D, Paquet F, Blanchardon E, Marsh JW. Part 1: Lung Cancer Risk from Radon and Progeny. *Ann ICRP*. 2010 Feb;40(1):11.
9. Hauptmann M, Daniels RD, Cardis E, Cullings HM, Kendall G, Laurier D, et al. Epidemiological Studies of Low-Dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis. [cited 2024 Feb 11]; Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2020/56/188/5869934>
10. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct 1;52:103–9.
11. Bradley Martyn P T Kennedy Richard D Neal SH. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther* [Internet]. 36. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
12. Arroyo-Hernández M, Alva-López LF, Rendón A, Barroso-Villafuerte FR, Báez-Saldaña R, Corona-Cruz JF, et al. Clinical Practice Guideline for the early detection and timely referral of lung cancer patients. *Salud Publica Mex*. 2022;64(5):530–8.
13. LATIMER KM, MOTT TF. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2024 Mar

17];91(4):250–6. Available from:
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0215/p250.html>

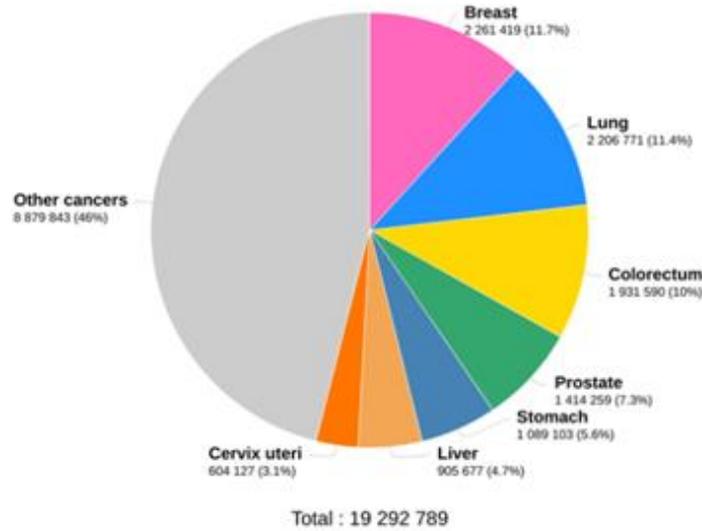
14. Detterbeck FC, Nishimura KK, Cilento VJ, Giuliani M, Marino M, Osarogiabon RU, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Methods and Guiding Principles for the Development of the Ninth Edition TNM Classification the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Boards j. 2022 [cited 2024 Mar 17]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.008>
15. Saller JJ, Boyle TA. Molecular Pathology of Lung Cancer. 2022 [cited 2024 Mar 17]; Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>
16. Fulden Yumuk P, Mohammed N, Maat APWM, Fink C, Marchal B, O'brien MER. Current Perspective How do lung cancer specialists follow their patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) after definitive treatment?-A short report. *Eur J Cancer [Internet]*. 2012 [cited 2024 Mar 12];48:2163–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.006>
17. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. CHEST Supplement Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES. *Chest*. 2013;143:e278S-e313S.
18. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®) - NCI [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#_544
19. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (United States)*. 2023 Feb 22;102(8):E32899.
20. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2022 Feb 2 [cited 2024 Apr 11];40(6):546. Available from: </pmc/articles/PMC8853628/>
21. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer [Internet]*. 2023 Dec 1 [cited 2024 Mar 17];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810079/>
22. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated

- Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 27];35:3924–33. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
23. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, M Chow LQ, Angelo Burgio M, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 27];39:723–33. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
 24. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
 25. Padda SK, Reckamp KL. Combination of Immunotherapy and Antiangiogenic Therapy in Cancer—a Rational Approach. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Feb 1;16(2):178–82.
 26. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 22];35:3924–33. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
 27. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. [cited 2024 May 22];16(10):1718–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.001>
 28. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *www.thelancet.com* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 22];389. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 29. Poce RM. CAPÍTULO 6 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN 6.4 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Sumario Rev Esp Patol Torac*. 2017;29(2):63–5.

10. ANEXOS:

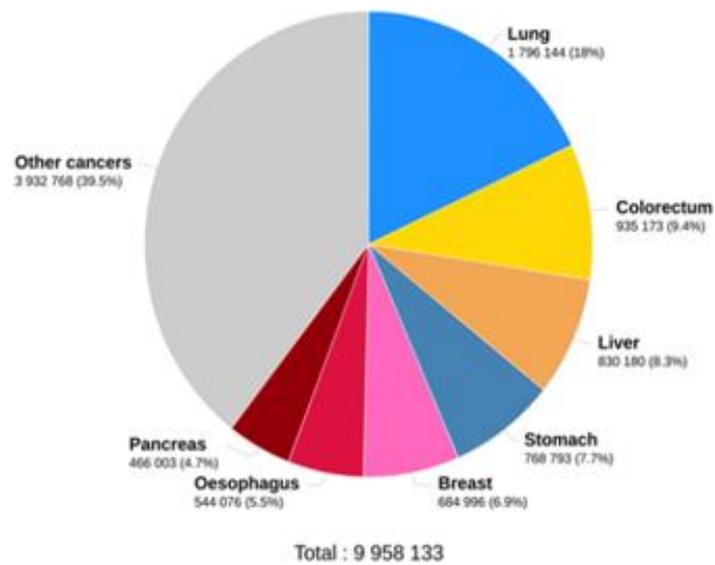
ANEXO 1: Figura 1. Incidencia de todos los cánceres 2020 (adaptada de Ferlay et al., 2019).(2)

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages



ANEXO 2: Figura 2. Mortalidad de todos los cánceres (adaptada de Ferlay et al., 2019). (2)

Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages



ANEXO 3: Figura 3. Recomendaciones para la detección temprana y referencia oportuna. México, 2022 (Arroyo-Hernández M y col.)(12)

532

salud publica de méxico / vol. 64, no. 5, septiembre-enero de 2022

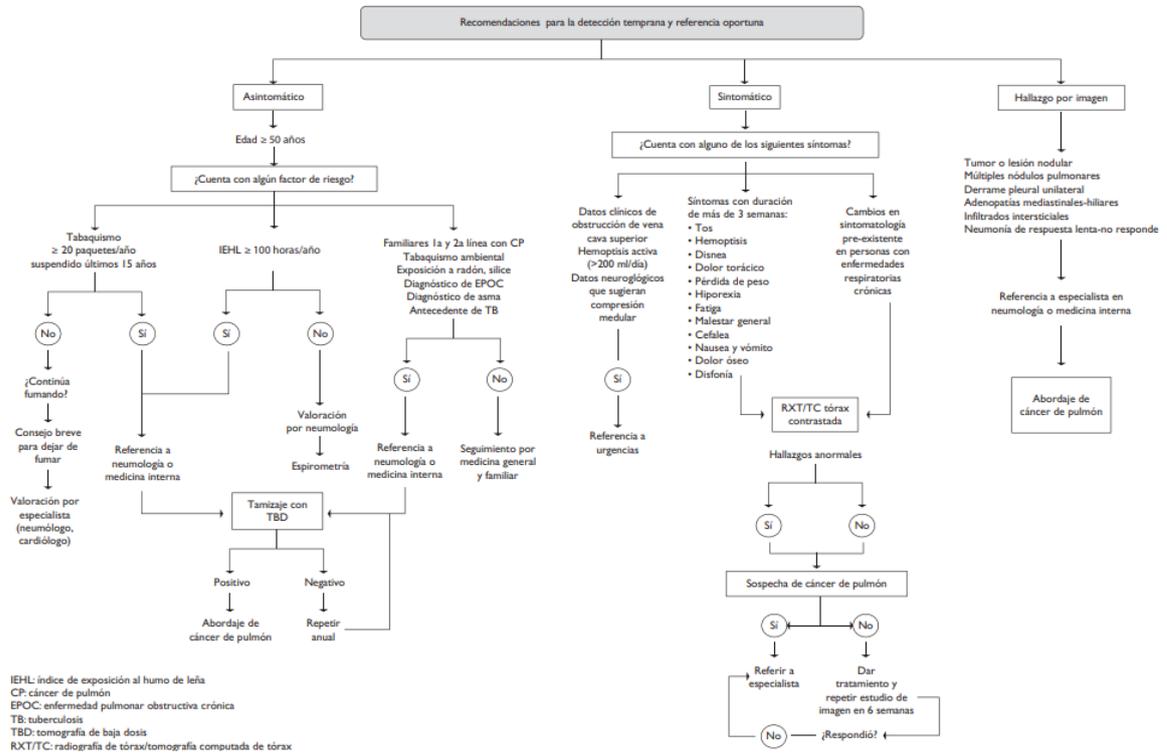


FIGURA 1. RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA Y REFERENCIA OPORTUNA. MÉXICO, 2022

ANEXO 4: Figura 4. Valores predictivos positivos (%) para el cáncer de pulmón para marcadores de riesgo individuales y para pares de marcadores de riesgo en combinación.(11)

Adv Ther (2019) 36:19–30

23

| | Cough | Fatigue | Dyspnoea | Chest pain | Loss of weight | Loss of appetite | Thrombocytosis | Abnormal spirometry | Haemoptysis | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| | 0.40 0.3, 0.5 | 0.43 0.3, 0.6 | 0.66 0.5, 0.8 | 0.82 0.6, 1.1 | 1.1 0.8, 1.6 | 0.87 0.6, 1.3 | 1.6 0.8, 3.1 | 1.6 0.9, 2.9 | 2.4 1.4, 4.1 | PPV as a single symptom |
| | 0.58 0.4, 0.8 | 0.63 0.5, 0.9 | 0.79 0.6, 1.0 | 0.76 0.6, 1.0 | 1.8 1.1, 2.9 | 1.6 0.9, 2.7 | 2.0 1.1, 3.5 | 1.2 0.6, 2.6 | 2.0 1.1, 3.5 | Cough |
| | | 0.57 0.4, 0.9 | 0.89 0.6, 1.3 | 0.84 0.5, 1.3 | 1.0 0.6, 1.7 | 1.2 0.7, 2.1 | 1.8 1.1, 2.5 | 4.0 2.6, 5.6 | 3.3 2.1, 4.5 | Fatigue |
| | | | 0.88 0.9, 1.8 | 1.2 0.9, 1.8 | 2.0 1.2, 3.8 | 2.0 1.2, 3.8 | 2.0 1.4, 3.4 | 2.3 1.4, 3.2 | 4.9 3.1, 6.7 | Dyspnoea |
| | | | | 0.95 0.7, 1.4 | 1.8 1.0, 3.4 | 1.8 0.9, 3.9 | 2.0 1.4, 3.4 | 1.4 0.9, 2.9 | 5.0 3.1, 7.1 | Chest pain |
| | | | | | 1.2 0.7, 2.3 | 2.3 1.2, 4.4 | 6.1 3.1, 9.1 | 1.5 0.9, 2.1 | 9.2 6.1, 13.3 | Loss of weight |
| | | | | | | 1.7 0.9, 2.5 | 0.9 0.5, 1.3 | 2.7 1.4, 4.0 | >10 6.1, 10.1 | Loss of appetite |
| | | | | | | | 3.6 2.1, 5.1 | >10 6.1, 10.1 | >10 6.1, 10.1 | Thrombocytosis |
| | | | | | | | | >10 6.1, 10.1 | >10 6.1, 10.1 | Abnormal spirometry |
| | | | | | | | | 17 10, 24 | 17 10, 24 | Haemoptysis |

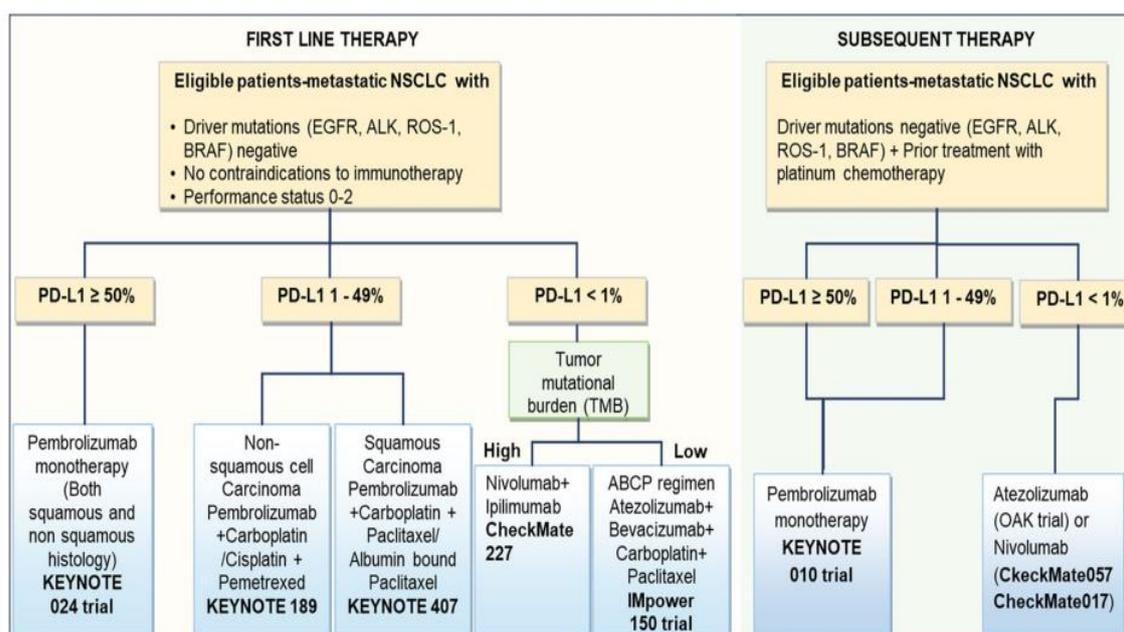
ANEXO 5: Tabla 1. Estadificación TNM del cáncer de pulmón, 8ª edición.(14,29)

| Tabla 1. Propuesta de descriptores T, N y M para la 8ª edición de la clasificación TNM del Cáncer de Pulmón. Los cambios sobre la 7ª edición están en negrita | |
|---|---|
| T: Tumor primario | |
| Tx | El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia |
| T0 | Sin evidencia de tumor primario. |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobara. |
| T1a (mi) | Adenocarcinoma mínimamente invasivo^b. |
| T1a | Tumor < o igual a 1 cm en su diámetro mayor. |
| T1b | Tumor > 1cm pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor. |
| T1c | Tumor > 2cm pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor^c. |
| T2 | Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal. - Invade pleura visceral. - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o todo el pulmón. |
| T2a | Tumor > 3cm pero < o igual a 4 cm en su diámetro mayor. |
| T2b | Tumor de >4 cm pero < o igual a 5 cm en su diámetro mayor. |
| T3 | Tumor de > 5 cm pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal. |
| T4 | Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma , mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina. |
| N: afectación de ganglios linfáticos regionales. | |
| Nx | No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales |
| N0 | No existe afectación de ganglios linfáticos regionales. |
| N1 | Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hilares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa. |
| N2 | Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales. |
| N3 | Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales. |
| M: metástasis a distancia | |
| M0 | No existen metástasis a distancia. |
| M1 | Presencia de metástasis a distancia. |
| M1a | Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos ^d . |
| M1b | Metástasis única extratorácica^e. |
| M1c | Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos. |

ANEXO 6: Tabla 2. Estadios para la 8ª edición de la clasificación TNM del Cáncer de Pulmón. (Los cambios con respecto a la 7ª edición están subrayados en negrita.)(29)

| Tabla 2. Propuesta de agrupación por estadios para la 8ª edición de la clasificación TNM del Cáncer de Pulmón. Los cambios con respecto a la 7ª edición están subrayados en negrita | | | |
|---|-----------------|-------------|-----------|
| Carcinoma Oculoto | Tx | N0 | M0 |
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio IA1 | T1a (mi) | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| Estadio IA2 | T1b | N0 | M0 |
| Estadio IA3 | T1c | N0 | M0 |
| Estadio IB | T2a | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T2b | N0 | M0 |
| Estadio IIB | T1a-c | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Estadio IIIA | T1a-c | N2 | M0 |
| | T2a-b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| Estadio IIIB | T1a-c | N3 | M0 |
| | T2a-b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| Estadio IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| Estadio IVA | Cualquier T | Cualquier N | M1a |
| | Cualquier T | Cualquier N | M1b |
| Estadio IVB | Cualquier T | Cualquier N | M1c |

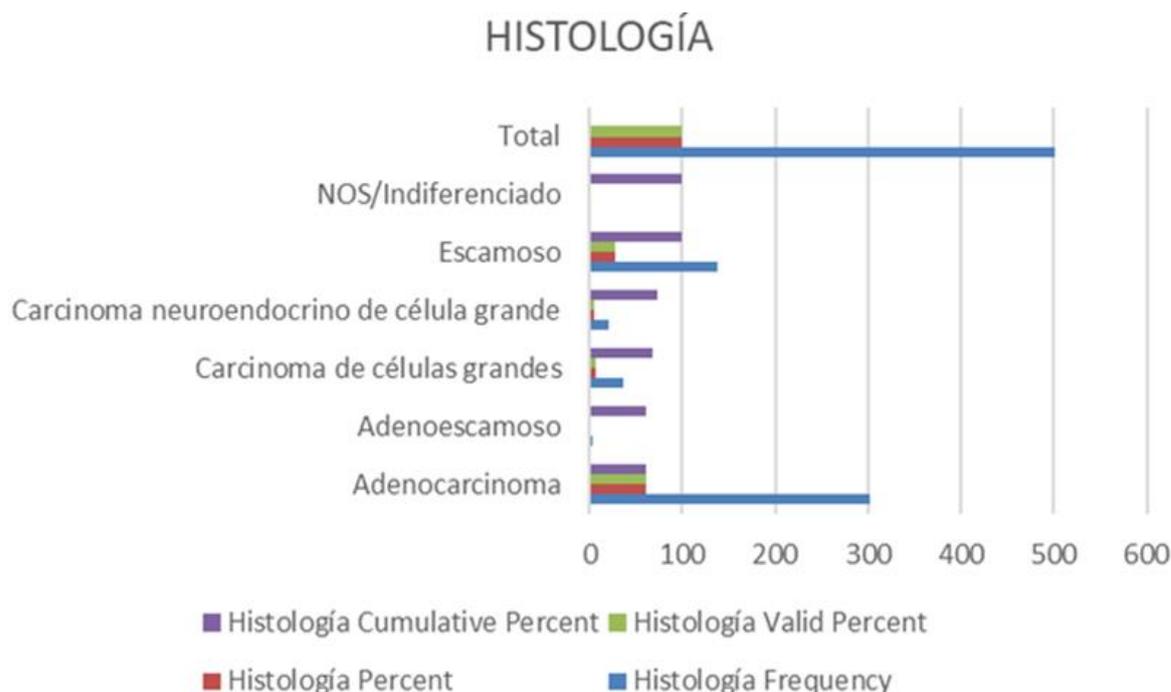
ANEXO 7: Figura 5. Esquema de tratamiento con inmunoterapia en CPNM.(21)



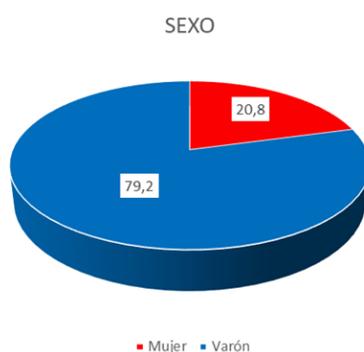
ANEXO 8: Tabla 3. Anticuerpos dirigidos a la terapia del cáncer de pulmón(21)

| Targeted Antibodies | Lung cancer type | Related Molecule | Target / Bioactivity |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------|----------------------|
| Monoclonal Antibodies (MABs) | NSCLC | Cetuximab | Anti-EGFR |
| | | Necitumumab | Anti-EGFR |
| | | Nimotuzumab | Anti-EGFR |
| | | Ficlatuzumab | Anti-EGFR |
| | | Bevacizumab | Anti-VEGF |
| | | Ramucirumab | Anti-VEGF/VEGFR2 |
| | | Nivolumab | Anti-PD-1 |
| | | Pembrolizumab | Anti-PD-1 |
| | | Ipilimumab | Anti-CTLA-4 |
| | | Tremelimumab | Anti-CTLA-4 |
| | | Denosumab | Anti-RANKL |
| | | Figitumumab | Anti-IGF-1R |
| | | SCLC | Tarextumab |
| Tucotuzumab | Anti-EpCAM | | |
| Bec2 | Anti-GD3 | | |
| Antibody-Drug Conjugate (ADC) | SCLC | Rovalpituzumab tesirine | Anti-DLL3 |
| | | Sacituzumab govitecan | Anti-Trop-2 |
| | | Lorvotuzumab mertansine | Anti-CD56 |
| | NSCLC | Ado-Trastuzumab emtansine | Anti-HER2 |
| | | Telisotuzumab vedotin | Anti-cMET |
| | | Enapotamab vedotin | Anti-AXL |
| Bispecific antibodies | NSCLC | Amivantamab | Anti-EGFR, Anti-MET |

ANEXO 9: Figura 6. Gráfico de barras que representa la histología de los diferentes cánceres de pulmón diagnosticados expresada como proporciones (n=501).

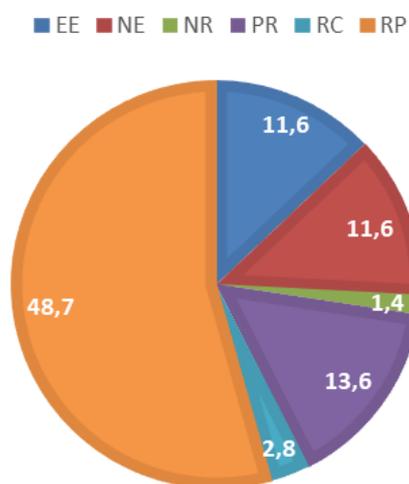


ANEXO 10: Figura 7. Representación del porcentaje de cáncer de pulmón por sexo.



ANEXO 11: Figura 8. Gráfico circular que representa las proporciones de la mejor respuesta de la 1ª línea.

MEJOR RESPUESTA 1ª LINEA



ANEXO 12: Tabla 4. Tabla de contingencia de la mejor respuesta en función de la terapia recibida en 1ª línea.

| | | | Tipo Terapia 1L | | | Total |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|---------------|-------|
| | | | Inmunoterapia | Quimioinmunoterapia | Quimioterapia | |
| Mejor respuesta 1L | EE | Recuento | 6 | 11 | 41 | 58 |
| | | % dentro de Tipo Terapia 1L | 12,8% | 9,2% | 14,5% | 12,9% |
| | NE | Recuento | 8 | 7 | 43 | 58 |
| | | % dentro de Tipo Terapia 1L | 17,0% | 5,8% | 15,2% | 12,9% |
| | NR | Recuento | 0 | 0 | 7 | 7 |
| | | % dentro de Tipo Terapia 1L | 0,0% | 0,0% | 2,5% | 1,6% |
| | PR | Recuento | 8 | 16 | 44 | 68 |
| | | % dentro de Tipo Terapia 1L | 17,0% | 13,3% | 15,6% | 15,1% |
| | RC | Recuento | 1 | 8 | 5 | 14 |
| | | % dentro de Tipo Terapia 1L | 2,1% | 6,7% | 1,8% | 3,1% |
| | RP | Recuento | 24 | 78 | 142 | 244 |
| | | % dentro de Tipo Terapia 1L | 51,1% | 65,0% | 50,4% | 54,3% |
| Total | Recuento | 47 | 120 | 282 | 449 | |
| | % dentro de Tipo Terapia 1L | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

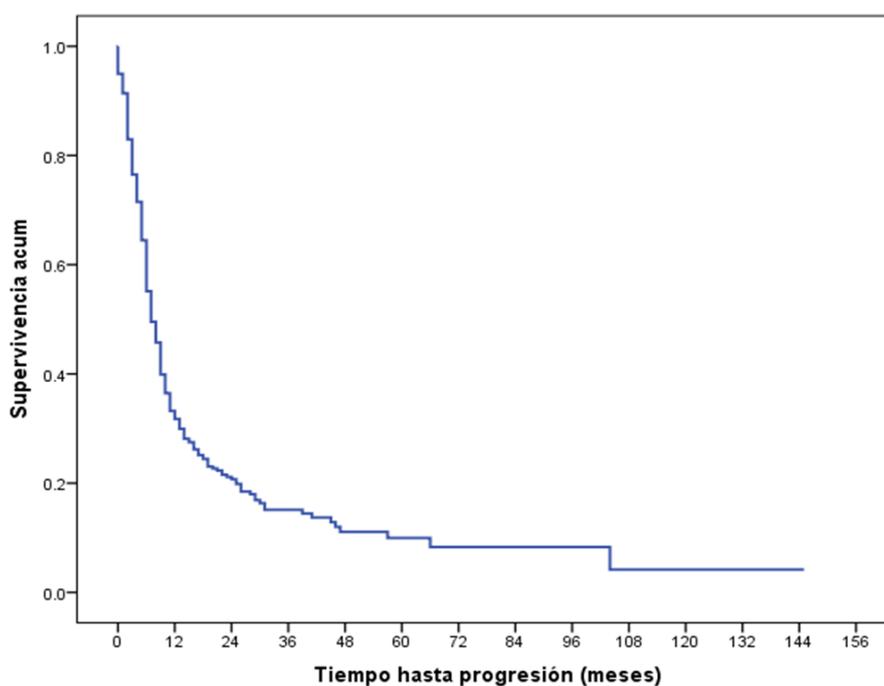
ANEXO 13: Tabla 5. Resumen procesamiento de los casos para el cálculo de la supervivencia libre de progresión global.

| Resumen del procesamiento de los casos | | | |
|--|---------------|-----------|------------|
| Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
| | | Nº | Porcentaje |
| 495 | 325 | 170 | 34,3% |

ANEXO 14: Tabla 6. Medias y medianas de tiempo de supervivencia libre de progresión.

| Medias y medianas del tiempo de supervivencia | | | | | | | |
|---|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| Media ^a | | | | Mediana | | | |
| Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 20,901 | 2,590 | 15,824 | 25,977 | 7,000 | ,491 | 6,038 | 7,962 |

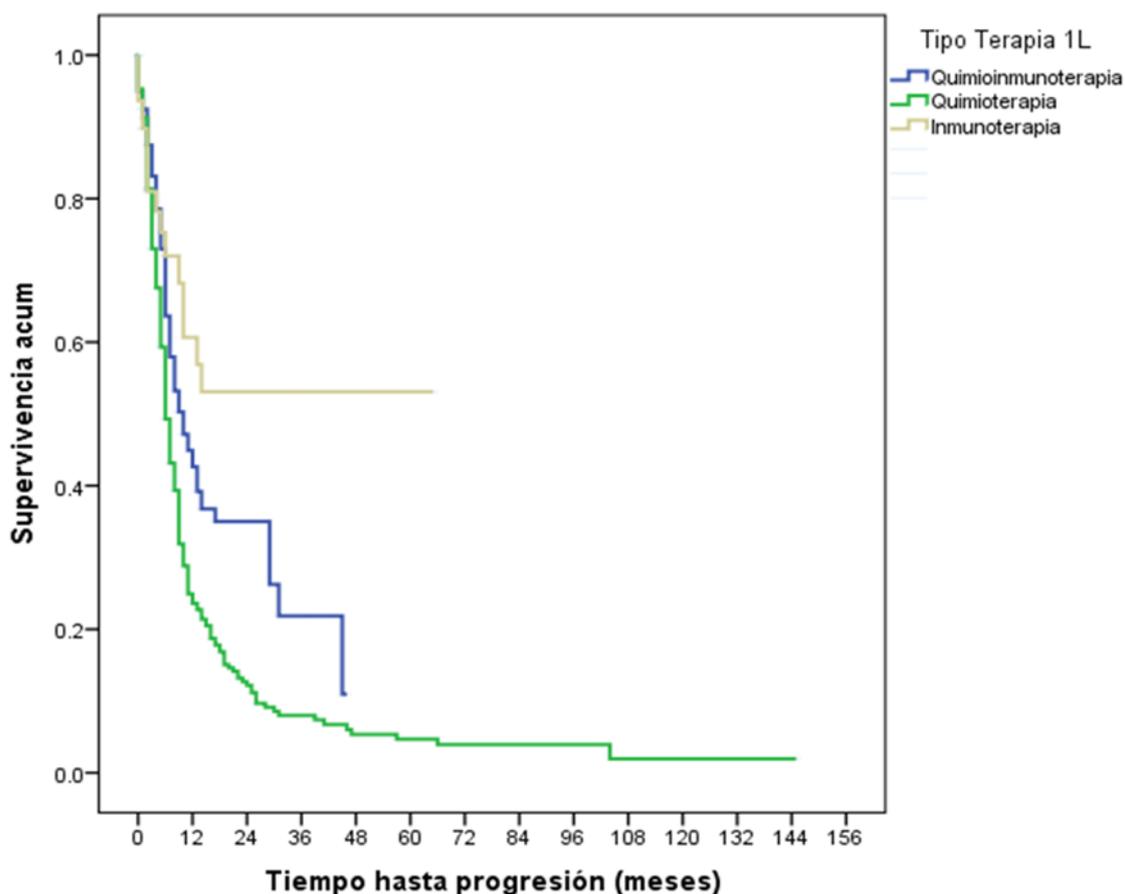
ANEXO 15: Figura 9. Curva de Kaplan Meier: Supervivencia libre de progresión global.



ANEXO 16: Tabla 6. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) analizado por subgrupos de tratamiento en 1ª línea.

| Tipo Terapia 1L | Medias y medianas del tiempo de supervivencia | | | | | | | |
|---------------------|---|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|--------|
| | Media ^a | | | | Mediana | | | |
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| Límite inferior | | | Límite superior | Límite inferior | | | Límite superior | |
| Quimioinmunoterapia | 18,083 | 1,866 | 14,425 | 21,741 | 10,000 | 1,478 | 7,103 | 12,897 |
| Quimioterapia | 14,083 | 1,821 | 10,514 | 17,653 | 6,000 | ,384 | 5,248 | 6,752 |
| Inmunoterapia | 37,288 | 5,137 | 27,220 | 47,357 | | | | |
| Global | 20,901 | 2,590 | 15,824 | 25,977 | 7,000 | ,491 | 6,038 | 7,962 |

ANEXO 17: Figura 10. Curva de Kaplan-Meier: Supervivencia libre de progresión por subgrupos de tratamiento en 1ª línea.



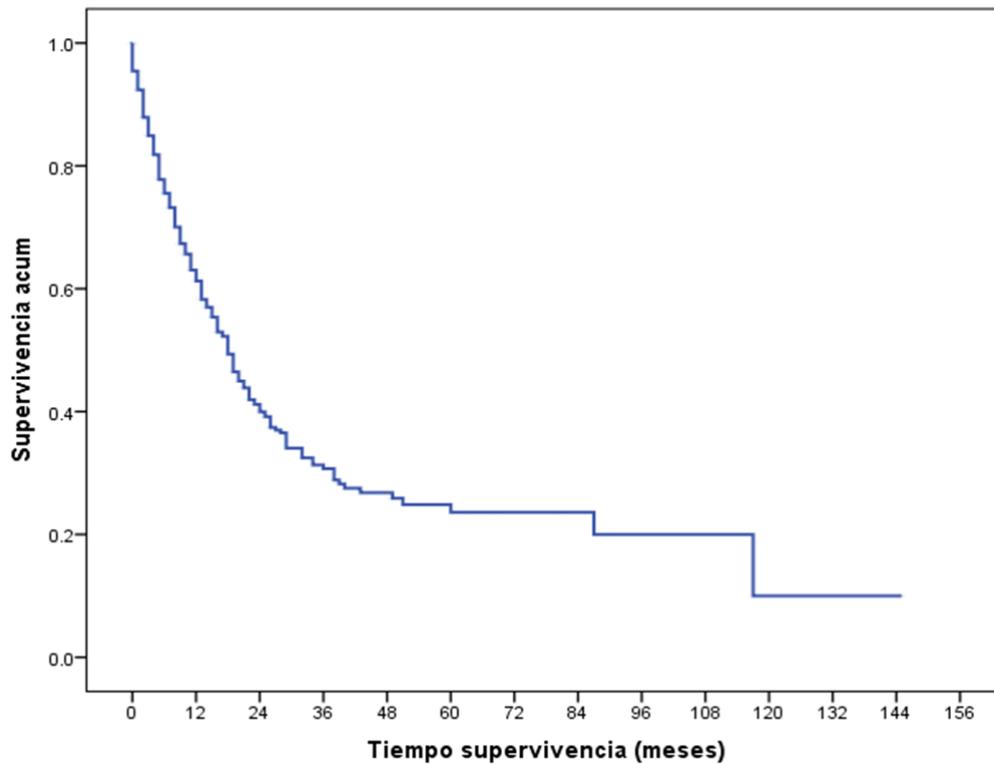
ANEXO 18: Tabla 7. Resumen procesamiento de los casos para el cálculo de la supervivencia (meses) hasta la defunción (252 eventos).

| Resumen del procesamiento de los casos | | | | |
|--|----------|---------------|-----------|------------|
| Tipo Terapia 1L | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
| | | | Nº | Porcentaje |
| Quimioinmunoterapia | 133 | 36 | 97 | 72,9% |
| Quimioterapia | 287 | 197 | 90 | 31,4% |
| Inmunoterapia | 63 | 19 | 44 | 69,8% |
| Global | 483 | 252 | 231 | 47,8% |

ANEXO 19: Tabla 8. Medias y medianas tiempo de supervivencia global (meses) hasta la defunción.

| Medias y medianas del tiempo de supervivencia | | | | | | | |
|---|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| Media ^a | | | | Mediana | | | |
| Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 41,145 | 3,792 | 33,713 | 48,578 | 18,000 | 1,284 | 15,483 | 20,517 |

ANEXO 20: Figura 11. Curva de Kaplan-Meier que representa la probabilidad de supervivencia en función del tiempo hasta la defunción (meses)



ANEXO 21: Tabla 9. Medias y medianas tiempo de supervivencia (meses) hasta la defunción analizadas por subgrupos de tratamiento en 1ª línea.

| Medias y medianas del tiempo de supervivencia | | | | | | | | |
|---|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| Tipo Terapia 1L | Media* | | | | Mediana | | | |
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Quimioinmunoterapia | 34,951 | 2,359 | 30,327 | 39,575 | | | | |
| Quimioterapia | 31,802 | 3,271 | 25,390 | 38,213 | 15,000 | 1,439 | 12,180 | 17,820 |
| Inmunoterapia | 39,607 | 4,556 | 30,677 | 48,536 | | | | |
| Global | 41,145 | 3,792 | 33,713 | 48,578 | 18,000 | 1,284 | 15,483 | 20,517 |

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO. IMPACTO DE LA INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA.



AUTORA: Inés García González. TUTOR: Dr. Rafael López Castro. COTUTORA: Patricia Diezhandino García

INTRODUCCIÓN

El **cáncer de pulmón** es un importante problema de salud a nivel global. Supone el **2º tumor con mayor incidencia** y el **más mortal** en ambos sexos. Además, dada la inespecificidad de la clínica, la mayoría son diagnosticados tardíamente en estadios muy avanzados no abordables localmente.

La **inmunoterapia** está cambiando de manera profunda el enfoque del tratamiento del cáncer de pulmón avanzado frente a la utilización habitual de la quimioterapia en estadios irreseccables.

Los más importantes serían los anticuerpos monoclonales frente a: **PD-1 y PD-L 1: pembrolizumab, atezolizumab y nivolumab** y **CTLA-4: ipilimumab**

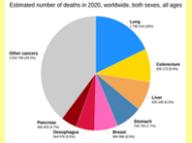
OBJETIVOS

- Evaluar la tasa de **supervivencia libre de progresión (SLP)** y la **supervivencia global (SG)** de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado tratados con **inmunoterapia (en monoterapia o en combinación)** frente aquellos tratados con quimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio **observacional, retrospectivo, descriptivo**
- 501 pacientes con CPNM avanzado, tratados en Oncología Médica del HCUV, **con quimioterapia, inmunoterapia o quimio-inmunoterapia.**
- Análisis estadístico: test Chi-cuadrado de Pearson, test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud. Para la SG y la SLP: curvas de Kaplan Meier y la comparación de los grupos con el test de Log Rank.
- IBM SPSS Statistics versión 29.0 para Windows. Valores de $p < 0,05$ estadísticamente significativos.

Fig 1. Mortalidad cánceres (Ferlay et al., 2019).



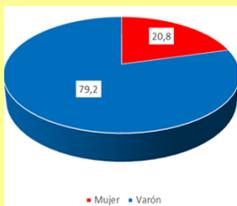
RESULTADOS

N=501

Mediana: 66 años

Características descriptivas cohorte:

1. Sexo:

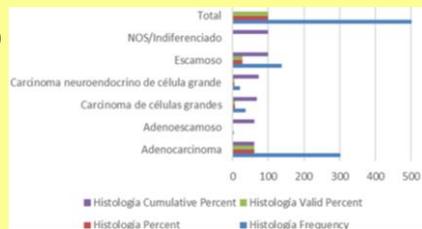


2. Hábito tabáquico:

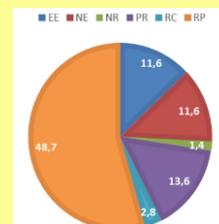
48,1% 51,9%
(5% nunca fumó)



3. Histología:



4. Mejor respuesta:



5. Situación último contacto:



Análisis estadístico

1. Mejor respuesta:

Quimio-inmunoterapia RP:65% y RC:6,7%

$p < 0,004$



3. Media de SLP por subgrupos:

- Inmunoterapia: **37,2 meses**
- Quimio-inmunoterapia: **18 meses**
- Quimioterapia: **14 meses**

$p < 0,0001$

4. Mediana de supervivencia global (SG): **18 meses**

5. Media de SG por subgrupos:

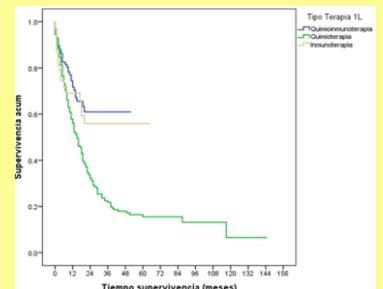
- Inmunoterapia: **39,6 meses**
- Quimio-inmunoterapia: **34,95 meses**
- Quimioterapia: **31,8 meses**

$p < 0,0001$

2. Mediana de supervivencia libre de progresión global (SLP): **7 meses**

6. Curva de Kaplan-Meier SLP por subgrupos: mayor progresión inicial con **inmunoterapia** invertida a partir de los **12 meses**

7. Curva de Kaplan-Meier SG por subgrupos: **inmunoterapia**, hay más éxitos al principio, luego se **mantienen estables más tiempo sin defunciones.**



CONCLUSIONES

- ✓ La **inmunoterapia y la quimio-inmunoterapia** en 1ª línea demuestran **diferencias estadísticamente significativas** tanto en SLP como en SG frente a quimioterapia.
- ✓ Se demuestra **estadísticamente significativa** la asociación de la variable de la **mejor respuesta** al tipo de terapia asignada en 1ª línea obteniendo la mejor respuesta la **quimio-inmunoterapia** frente a inmunoterapia y quimioterapia.
- ✓ Se observa una estabilización mayor de la progresión **a partir de los 12 meses** en los pacientes tratados con **inmunoterapia** que en los tratados con quimioterapia.
- ✓ Se necesitan más **estudios a largo plazo** sobre el uso de inmunoterapia en 1ª línea que permitan comparar la supervivencia con un seguimiento similar al de los pacientes tratados con quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

