



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ONCOLOGIA MÉDICA

Inmunoterapia en Cáncer de pulmón no células pequeñas

Experiencia y evidencia en el hospital Médica Sur

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
Especialidad de medicina en Oncología médica.

PRESENTA:

Julio Eduardo Martínez Sámano

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Daniel Motola Kuba

Ciudad Universitaria. Cd Mx Octubre de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL	2
1. Introducción	4
2. Marco Teórico	4
2.1 Epidemiología	4
2.2 Factores de Riesgo	4
2.3 Patogenia	5
2.4 Evasión inmune por células tumorales	6
2.5 Efectividad de inmunoterapia en CPNCP	7
2.5.1 Segunda línea	7
2.5.2 Primera línea	8
2.5.3 Pacientes hiperprogresores	9
2.5.4 Quimio-inmunoterapia	9
2.6 Factores asociados con efectividad de inmunoterapia	10
3. Planteamiento de problema y Justificación	11
4. Objetivos	12
5. Hipótesis	13
6. Diseño	13
7. Materiales y Métodos	13
7.1 Criterios de selección	14
7.2. Definición de variables	14
7.3 Descripción de procedimiento	15

8. Análisis estadístico	16
8.1. Diagrama de flujo	16
8.2. Cronograma de actividades	18
9. Resultados	19
9.1 Supervivencia libre de progresión	19
9.2 Supervivencia global	20
10. Discusión	28
11. Conclusión	28
12. Consideraciones éticas	29
13. Consentimiento informado	29
14. Referencias	29

Inmunoterapia en Cáncer de pulmón no células pequeñas

Experiencia y evidencia en el hospital Médica Sur

1.- Introducción

El Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es uno de los tumores malignos más frecuentes a nivel mundial y tiene pobre pronóstico. Hoy en día es uno de los tumores en los cuales existen herramientas terapéuticas distintas que han permitido mejorar el pronóstico en los pacientes a los que se les diagnostica la enfermedad. En el año 2016 con los beneficios que mostraron los medicamentos anti-PDL1 de inmunoterapia, la supervivencia de los pacientes con CPCNP ha aumentado de manera significativo

2.- Marco Teórico

2.1 Epidemiología

El cáncer de pulmón representa 1.8 millones de casos nuevos por año y 1.6 millones de muertes anuales a nivel mundial (6). Es una de las principales causas de muerte por cáncer en hombres y en mujeres en Estados Unidos, reportándose 158,870 muertes y 222,500 nuevos casos en 2017 (2), mientras que en México representa la tercera causa de muerte por cáncer, con 66,000 muertes reportadas por esta causa de manera anual (31), detrás de cáncer de próstata y cáncer de cérvix (3). En las últimas décadas se ha observado una disminución de la incidencia en los países industrializados, mientras que, en los países en vías de desarrollo, ha surgido un incremento en la aparición de nuevos casos, siendo una posible explicación, la ausencia de regulación en el consumo de tabaco. El cáncer de pulmón de células no pequeñas representa el 85% de todos los casos de cáncer de pulmón, y previo a la era de la inmunoterapia el tratamiento estaba basado en quimioterapia con platino con supervivencia global media de 8 meses y supervivencia global a los 5 años de 1% (4). En México el 70% de los casos de CPCNP se diagnóstica en etapas avanzadas, por la poca realización de los programas de detección temprana para fumadores duros (32).

2.2 Factores de Riesgo

El principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón es el tabaquismo, se estima que aproximadamente el 80% de los hombres y el 50% de las mujeres con cáncer de pulmón, tienen antecedente de tabaquismo, siendo además la primera causa de muerte asociada a tabaquismo (9). En México se estima que el 19.8% de la población es fumador, mismo que ha disminuido a lo largo de los años por el incremento en el impuesto que se le ha consignado al mismo, recabándose de éste, alrededor de 2.2 billones de dólares (32). Existen por al menos 4000 componentes químicos en el tabaco que potencialmente pueden ser carcinógenos, incluidos los hidrocarburos aromáticos, las nitrosaminas, las aminas aromáticas y otros componentes orgánicos e inorgánicos como el benceno, clorhidrato de vinilo, el arsénico y el cromo (10). La suspensión del tabaquismo antes de los 50 años se ha asociado con una reducción de riesgo de 62% en la mortalidad por cáncer de pulmón (11)

El cáncer de pulmón de no células pequeñas (CPNCP) incluye Adenocarcinoma (formador de glándulas), carcinoma epidermoide y carcinomas de células grandes, con comportamientos biológicos variables entre el subtipo de cada uno de ellos. En los últimos treinta años, se ha documentado un cambio epidemiológico en incidencia de Carcinoma epidermoide a Adenocarcinoma, posiblemente explicado por el cambio en los hábitos de tabaquismo, con la aparición de cigarros con filtro y de sabores, que permiten que el fumador realice una inhalación más profunda, y el humo del tabaco ingrese a las partes más profundas de los bronquios y al alveolo. La exposición al humo genera cambios morfológicos en el epitelio bronquial de hiperplasia a metaplasia, posteriormente a displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma invasor; prototipo de aparición de la enfermedad en el carcinoma epidermoide (7), por el contrario, el Adenocarcinoma es la histología que de manera habitual se asocia a ausencia de tabaquismo y baja exposición carcinogénica, con lesiones pre malignas menos caracterizadas (8).

2.3 Patogenia

El mecanismo de aparición de cáncer de pulmón no está completamente definido, en aquellos pacientes fumadores, se encuentra más estudiado, encontrándose que la inflamación crónica genera una alteración estructural y estromal en las células del epitelio bronquial, condicionando posteriormente cambios celulares que condicionan la transformación maligna, es por eso que aquellas enfermedades pulmonares que generan alteraciones en la regulación del microambiente, como el Enfisema Pulmonar Obstructivo Crónico genera liberación de citosinas, factores de crecimiento y prostaglandinas, que al mismo tiempos produce una transición epitelio mesenquimatosa y una destrucción de las células que median las respuesta inflamatoria del hospedero contra los antígenos tumorales (12). El punto en común entre el tabaquismo, el EPOC y el cáncer de pulmón sin lugar a dudas, es la liberación masiva de radicales libres de oxígeno (ROS), aquellos que aparecen después de la exposición humo de tabaco principalmente, y que generan una inflamación de las células epiteliales y endoteliales, que en caso de suspensión del hábito, pueden revertirse a lo largo de los años, sin embargo en enfermedades como el EPOC, el deterioro es persistente y progresivo, incluso ante la suspensión del tabaquismo (13).

En un trabajo reportado por Auerbach y colaboradores (14), se documentó que aquellos pacientes con tabaquismo, el epitelio respiratorio se encuentra lleno de múltiples lesiones pre malignas que pueden ocurrir a lo largo de todo el epitelio bronquial, precedidas por la capacidad carcinogénica y mutagénica del tabaco sobre el epitelio respiratorio. Esta capacidad mutagénica se manifiesta por deleciones cromosómicas en alelos específicos, que genera pérdida de la heterocigocidad y focos clonales que pueden llevar a la transformación maligna, principalmente de cáncer epidermoide (15).

La transición epitelio mesenquimatosa, que en condiciones normales se encuentra claramente regulada para evitar el crecimiento descontrolado de las células del epitelio bronquial, en el tabaquismo, debido a múltiples sustancias, principalmente el benzopireno, se encuentra desregulada, por lo que existe una mayor capacidad de metástasis de las células que hiperproliferaron y adquirieron mutaciones (16)

La exposición crónica de las células epiteliales a los componentes del tabaco, generan mutaciones en p53 y en KRAS, que llevan a la inactivación de estos genes supresores de tumores, generando al mismo tiempo incremento de la angiogénesis e inflamación, respaldado este concepto, p53 suprime la actividad del factor de necrosis kappa beta, que sirve como modulador de la respuesta

inflamatoria (17). Mientras que las mutaciones en KRAS, generan la activación de citosinas pro angiogénicas como CXCL8, al mismo tiempo que produce elevación de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) con el subsecuente incremento de las prostaglandinas. (18)

La COX-2 se ha encontrado expresada en niveles altos en lesiones precursoras, así como en células tumorales de adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, también encontradas en estudios más recientes de enfermedad metastásica ganglionar, relacionándose el nivel de expresión, con un indicador de pobre pronóstico, al ser un determinante para la resistencia a la apoptosis, la inmunosupresión, la proliferación celular, la angiogénesis y la invasión. (19, 20, 21).

2.4 Evasión inmune por células tumorales

Los tumores suelen adquirir alteraciones genéticas que permiten que éstos mismos se protejan contra el sistema inmune, basándose principalmente en el mecanismo de evasión inmune, por medio de mutaciones o deleciones en el complejo de histocompatibilidad mayor, condicionando de esta manera la presentación de antígenos a las células T cito tóxicas. La mayoría de las células tumorales evitan el reconocimiento inmune por medio de dos mecanismos principales, mediado por CTLA4 y PD1.

Al comenzar a hablar de inmunoterapia es importante señalar la influencia que tiene el sistema inmune adaptativo por medio del efecto combinado de los linfocitos T CD4+ y CD8+ efectores, mismos que generan una respuesta inmune compleja al identificar antígenos extraños. Sin embargo, la tolerancia inmunitaria es un concepto interesante, que expone los mecanismos regulatorios que tienen las células para modular y ser selectivas en su acción inmune. Existen muchos mecanismos de regulación inmunitaria ante una agresión antigénica, los principales sistemas estimuladores son el complejo mayor de histocompatibilidad que interactúan con los receptores de células T, así como la co estimulación de CD28 en las células T y CD80 o CD86 en las células presentadoras de antígenos; mientras que los sistemas de regulación inhibitoria de la respuesta inmune esta mediada por el antígeno 4 de los linfocitos T cito tóxicos (CTLA 4), que compite con CD 28 por sus ligando CD80 o CD86 evitando la activación de la respuesta. La proteína 1 de muerte celular programada (PD1) se encuentra expresada durante la activación de las células T, interactuando con su ligando de muerte celular programada 1 o 2 (PDL1 o PDL2) expresadas en las células tumorales, inhibiendo así mismo la activación de la respuesta inmune contra la célula tumoral. Estos receptores de co inhibición (CTLA-4 y PD1), sirven como blancos terapéuticos a inhibir para generar la activación de la respuesta inmune (5).

Las observaciones antes comentadas, extrapoladas a la clínica, por medio de la elaboración de anticuerpos monoclonales con la capacidad de inhibir CTLA4 Y PD1, fueron llevados a la realidad por Merck y Bristol inicialmente con el desarrollo de Pembrolizumab y Nivolumab respectivamente, ambos anti PD1, y más tarde Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab, todos éstos anti PDL1, que valió rápidamente de la aprobación de FDA por su respuesta exitosa y sostenida en tumores como cáncer de pulmón no células pequeñas y melanoma principalmente.

2.5 Efectividad de inmunoterapia en CPNCP

El tratamiento con inmunoterapia llegó para cambiar el mundo de la oncología, con efectividad probada, ante ausencia de mutaciones driver en el contexto de la enfermedad metastásica, con utilidad demostrada en neoadyuvancia y controversial en la presencia de una mutación puntual. En la última década con el estudio de la inmunooncología y el desarrollo de la inmunoterapia, ha llegado una revolución en el tratamiento de la oncología y principalmente del cáncer de pulmón de no células pequeñas, donde el mayor número de estudios e indicaciones, respaldan esta nueva modalidad de tratamiento.

Se revisará la evidencia actual anti PD1, inicialmente en segunda línea de tratamiento

2.5.1 Segunda línea

Nivolumab

Los primeros en demostrar efectividad fueron los anti PD-1, con Nivolumab, la compañía Bristol se lanzó al mercado, presentando un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que inhibe específicamente el receptor PD-1, evitando de manera competitiva la unión de PD L1 y PD-L2; con dos estudios publicados en 2015, el CHECKMATE 017 demostró por medio de un diseño fase III con 272 pacientes, en segunda línea de carcinoma epidermoide que progresaron a tratamiento con platino, impacto en supervivencia global media (SGm) de 9.2 meses Vs 6 meses de tratamiento con Docetaxel como objetivo primario del estudio, mientras que en los objetivos secundarios hubo también beneficio en supervivencia libre de progresión media (SLPm) de 3.5 meses vs 2.8 meses, así como en tasa de respuesta objetiva (TRO) 20 vs 9%, y cuando se estratifica por subgrupos por expresión de PD L1, con puntos de corte de 1,5 y 10%, hubo impacto en los mismos desenlaces sin importar el subgrupo estudiado (22). En el CHECKMATE 057 se estudiaron los mismos desenlaces, en enfermedad metastásica que progresan a primera línea con platino, con otro subgrupo de pacientes, aquellos con Cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) no epidermoide, demostrándose en 582 pacientes impacto en SGm 12.2 meses vs 9.4 meses comparado con Docetaxel, con TRO 19 vs 12%, sin diferencia en SLPm estadísticamente significativa, con tendencia a beneficio del brazo de Docetaxel 4.2 vs 2.3 meses, con duración media de la respuesta 17 vs 5.6 meses, por subgrupos de PD L1 (1, 5 y 10%) se demostraron los mismo desenlaces, sin embargo, en aquellos pacientes con PDL1 <1% no hubo diferencia en SGm. (23)

Pembrolizumab

Un anticuerpo monoclonal humanizado selectivo anti PD-1, desarrollado por Merck, publicando su evidencia en diciembre de 2015 con el estudio KEYNOTE 010 fase II/III se analizaron 1,034 pacientes con CPNCP independientemente del tipo de histología con enfermedad metastásica, con expresión de PD L1 mayor a 1% que progresaron a primera línea basada en platino, evaluándose la dosis de 2mg/kg, 10mg/kg vs Docetaxel, impactando el objetivo primario de SGm con 10.4m para la dosis de 2mg/kg, 12.7 meses para 10mg/kg y 8.5 meses para docetaxel, estadísticamente significativo para los brazos de inmunoterapia Vs Docetaxel, y no significativo en ambas dosis de inmunoterapia; cuando se evaluó SLPm no se encontró beneficio, probablemente por el grupo de pacientes hiperprogresores que representa el 9%, en el estudio por subgrupos, los pacientes con PD L1 > 50% se beneficiaron en SLPm (5.2 vs 5 vs 4.1 meses) y en SGm (24)

2.5.2 Primera línea

Pembrolizumab

Un año más tarde a la publicación de los estudios en segunda línea, también en New England Journal of Medicine se publica el estudio KEYNOTE 024, fase III con 305 pacientes con CPNCP enfermedad metastásica sin mutaciones, con expresión de PD L1 > 50%, se incluyeron pacientes de ambas histologías, 18% con carcinoma epidermoide, el resto de Adenocarcinoma, se aleatorizaron a recibir pembrolizumab vs quimioterapia elegida por el investigador, en el objetivo primario de SLPm fue estadísticamente significativo para pembrolizumab con 10.3 meses vs 6 meses en el brazo de quimioterapia, dentro de los objetivos secundarios se revisó SG a los 6 meses siendo de 80% para el brazo de pembrolizumab y 72% en el brazo de quimioterapia, la TRO 44% para el tratamiento con pembrolizumab y 27% para el grupo de quimioterapia; en la actualización de 2017 se encontró una SGm 30 meses vs 14 meses, a favor de inmunoterapia (25).

Nivolumab

En 2017 se publica el estudio CHECKMATE 026, con el objetivo de comparar el tratamiento de primera línea con Nivolumab vs quimioterapia basada en platino en 423 pacientes con CPNCP enfermedad metastásica con expresión de PD L1 > 1%, el objetivo primario fue SLP en la población global y por expresión de PD L1 > 5% o < 5%, e incluyeron 24% con carcinoma epidermoide y únicamente 32% de los pacientes tenían PD L1 > 50%. En los resultados se encontraron resultados poco alentadores, con SLPm 4.2 meses en el brazo de nivolumab vs 5.9 meses para el brazo de quimioterapia con p 0.25, mientras que en SGm fue de 14.4 meses con el tratamiento de Nivolumab y 13.2 meses para el brazo de quimioterapia para población con PD L1 > 5%. Estudio negativo en primera línea por el poco porcentaje de pacientes con PD L1 mayor a 50%, teniendo incluso tendencia a la inferioridad de Nivolumab, surgiendo como probable explicación, el porcentaje de pacientes hiperprogresores que no se beneficiaron de inmunoterapia (26)

2.5.3 Pacientes hiperprogresores

Definida como aquella progresión tumoral rápida, que puede ser durante tratamiento oncológico, y con el advenimiento de la inmunoterapia se han documentado casos relacionados, por lo que se revisó un estudio retrospectivo de 218 pacientes tratados con inmunoterapia basada en anti PD1 o anti PDL1 monodroga, el 10% de los mismos tuvieron una progresión clínica rápida antes de la primera evaluación, mostrando un rango de crecimiento tumoral del 76%, pese que al estudio incluyó únicamente 10% de pacientes con cáncer de pulmón, y el 0% de ellos tuvieron este fenómeno, se encontró una correlación en SGm de 7.6 meses vs 4.6 meses para aquellos pacientes que hiperprogresaron, vs aquellos que no lo hicieron (27), dejando la interrogante del beneficio real en este subgrupo de pacientes en CPNCP y la búsqueda de estrategias para beneficiar a los pacientes hiperprogresores, sirviendo como punto de inflexión para el estudio de combos de quimio-inmunoterapia.

2.5.4 Quimio-inmunoterapia

Los estudios con combos de quimio-inmunoterapia fase III, en primera línea son dos, el KEYNOTE 189 y el KEYNOTE 407, el primero exclusivamente para población no epidermoide, mientras que el segundo para población epidermoide. Cabe resaltar que ambos estudios incluyeron un porcentaje

similar de pacientes con PD L1 <1%, PD L1 1-50% y PD L1 > 50%, demostrando efectividad en esos tres escenarios, con mayor beneficio en el subgrupo de PD L1 > 50%. Se comenzará mencionando el estudio KEYNOTE 189, publicado en abril de 2018 en NEJM, se incluyeron a 616 pacientes, con enfermedad metastásica, sin mutaciones driver, en primera línea de tratamiento, en donde se comparó Carboplatino o Cisplatino /Pemetrexed/Pembrolizumab, seguido de mantenimiento con Pemetrexed y Pembrolizumab por 35 ciclos Vs Carboplatino o Cisplatino/Pemetrexed seguido de mantenimiento de Pemetrexed por los mismos 35 ciclos. En el objetivo primario de SG a los 12 meses, fue del 69% para el brazo de quimio inmunoterapia vs 49% para el brazo de quimioterapia sola con HR 0.49, y por análisis por subgrupos se identifica beneficio en todos los niveles de PD L1, directamente proporcional con la expresión del mismo marcador, con una diferencia absoluta de 9% para PD L1 <1%, con HR 0.59 para muerte, 21% para PD L1 1-50% con HR 0.55 y 25% para PD L1 > 50% con HR 0.42; la SLPm fue de 8.8 vs 4.9 meses con HR 0.52 para el brazo de combo, y TRO de 47% vs 18% con p 0.001 en la población general, con TRO 61% para el subgrupo de pacientes con PD L1 > 50% (28).

El segundo estudio a revisar es el KEYNOTE 407, fase III, con 559 pacientes, en primera línea de enfermedad metastásica de carcinoma epidermoide con PD L1 <1%, PD L1 1-50% y PD L1 > 50%, se comparó Nab Paclitaxel o Paclitaxel/Carboplatino/Pembrolizumab vs Nab Paclitaxel o Paclitaxel/Carboplatino, se demostró el objetivo primario en la población general, demostró impacto en SG de 15.9 meses del brazo de quimio-inmunoterapia vs 11.3 meses para el brazo de quimioterapia, por subgrupos se encuentra beneficio en todos los niveles de expresión de PDL1 con un porcentaje absoluto de 20.9% para PD L1 <1% con HR 0.61, 25.9% para PD L1 1-50% con HR 0.57 y 22.4% para PD L1 > 50% con HR 0.64, con impacto además en SLPm de 6.4 meses para el combo y 4.8 meses para quimioterapia en la población general, y por subgrupos en PD L1 <1% de 6.3 meses vs 5.3 meses con HR 0.68 en favor de quimio inmunoterapia, en PD L1 1-50% 7.2 meses del combo vs 5.2 meses de brazo de quimioterapia con HR 0.56 y en PD L1 > 50% de 8 meses vs 4.2 meses con HR de 0.37 para muerte en combinación de quimio inmunoterapia, con TRO de 57% para combinación y 38% para quimioterapia (29).

2.6 Factores asociados con efectividad de inmunoterapia

Como ya se revisó con anterioridad la efectividad de la inmunoterapia depende de diversos factores que llevan a la mejor selección de los pacientes que se benefician de este tratamiento, otro de los factores determinantes es el tabaquismo. En una revisión de la literatura de ESMO recientemente publicado, se revisan las consecuencias del impacto del tabaquismo antes y durante la inmunoterapia, en la efectividad de la misma. Se revisaron nueve estudios y las conclusiones fueron las siguientes: 1) En tres estudios se correlaciono el incremento en la expresión de PD L1 \geq 50% con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo 2) Incremento en Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) de 20 vs 4%, pero no estadísticamente significativa (p 0.123) de los fumadores duros. 3) Impacto en Supervivencia libre de progresión de 4.2m vs 2.1m, con disminución de riesgo de progresión de 57%. 4) Supervivencia global 14.3m vs 8.8 meses para los fumadores duros, con una disminución de riesgo de muerte de 30%. Los autores concluyen la presencia de una correlación entre la historia de tabaquismo y la mayor expresión de PDL1, así como una mejora en SG y SLP para

los fumadores duros cuando reciben tratamiento de inmunoterapia, probablemente relacionado con la presencia de carga mutacional alta en este grupo de pacientes. (10)

Otro factor determinante para la efectividad de este tipo de tratamientos, es el uso de esteroide concomitante con los ciclos de inmunoterapia, en estudio retrospectivo realizado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, se revisaron 640 pacientes con CPNCP metastásico en tratamiento con anti PD 1, de los cuales el 14% recibieron más de 10mg de prednisona al día de manera continua, encontrándose una disminución de SLP con HR 1.3 y SG con HR 1.7 (31).

Cuando se revisa particularmente la población con mutaciones driver, se documenta desde los estudios iniciales de inmunoterapia, con el KEYNOTE 010 que incluyó un 8% de pacientes con EGFR mutado y 1% con traslocación de ALK, una ausencia de beneficio de la misma, con intervalos de confianza que cruzan la unidad en el análisis por subgrupo en SG (24), mismo que se corrobora con el resto de estudios que incluyeron esta población de pacientes. El estudio más puro en evaluar la efectividad de Pembrolizumab en población con mutaciones driver, es un estudio fase 2, que buscaba reclutar 25 pacientes, sin embargo se reclutaron únicamente 11 pacientes con enfermedad metastásica EGFR mutados y PDL1 mayor a 1%, de los cuales 73% tenían PD L1 mayor a 50%, demostrándose ausencia de efectividad, con únicamente 1 paciente con respuesta objetiva, siendo la TRO de 9% (30).

3.- Planteamiento de problema y Justificación

Dados los estudios en primera y en segunda línea en CPNCP, así como su impacto en Supervivencia global media (SGm), Supervivencia libre de progresión media (SLPm), así como en duración de la respuesta, se ha convertido en un estándar de tratamiento en las principales guías internacionales, por lo que se infiere, que en aquellos pacientes que tiene accesibilidad a este tratamiento, ha repercutido de manera positiva en SG y SLR en población mexicana.

La experiencia en países latinoamericanos con tratamiento de inmunoterapia, que incluye alrededor de 600 millones de personas, donde dos terceras partes de ésta población pertenecen principalmente a Brasil, México y Argentina, está limitada por diferentes factores; socioeconómicos, étnicos y geográficos principalmente, que hace difícil la accesibilidad a ésta modalidad de tratamiento para el grueso de los pacientes, únicamente beneficiándose un pequeño grupo de los mismos.

Todos los estudios prospectivos antes comentados, de efectividad de inmunoterapia, están realizados en población occidental, con un pequeño porcentaje de pacientes latinoamericanos, y siendo que la población latinoamericana tiene una mezcla genética de nativos americanos, europeos y africanos, revisado por un estudio donde se analizó información del genotipo de 678 microsatélites autosómicos en población homogénea de toda Latinoamérica, encontrándose que los ancestros americanos nativos proporcionan cerca del 80% de la carga genética de la población mexicana, mientras que la predominancia genética europea radica en los Argentinos y en los colombianos de Medellín, y por último la predominancia africana en Centroamérica, en todos los países caribeños y en el sureste de Brasil (33). En otro estudio realizado por Arrieta y colaboradores se analizó las muestras de 1150 pacientes de Argentina, México, Colombia y Perú, y se encontró presencia de mutación EGFR en 33.2% de todos los casos, particularmente en Argentina 19.3%, Colombia 24.8%, México 31.2% y Perú 67%, por la influencia de la migración asiática a Perú en el

siglo XIX (34). Demostrando la clara heterogeneidad genética que existe entre las poblaciones latinoamericanas, poniendo en claro que la población mexicana es la que más predominancia americana nativa y menos influencia genética europea tiene. Cuestionando de esta manera la efectividad bien demostrada en otro tipo de poblaciones, de la inmunoterapia, no respaldada por ningún estudio con población mexicana.

Por lo que es determinante revisar los desenlaces de los pacientes con CPNCP enfermedad metastásica que han recibido tratamiento de inmunoterapia, así como su impacto en SG y SLP en población mexicana, con características raciales diferentes a las publicadas en los estudios, y particularmente, en un hospital de tercer nivel privado.

Pregunta de investigación ¿Existe impacto en supervivencia global y supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento con inmunoterapia o quimioinmunoterapia así como en segunda línea de tratamiento con inmunoterapia en CPNCP en Adenocarcinoma y Carcinoma epidermoide en población mexicana de un hospital de tercer nivel privado?

4.- Objetivos:

Determinar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión del tratamiento con inmunoterapia en un hospital de tercer nivel, en pacientes con CPNCP enfermedad metastásica en primera y segunda línea, así como la correlación que existe entre estos objetivos en diferentes subpoblaciones particulares, como el nivel de expresión de PD L1, el consumo crónico de esteroides y el tabaquismo. También se pretende estimar el porcentaje de pacientes que ingresa a una segunda, tercera y cuarta línea de tratamiento, independientemente de si este es con inmunoterapia o con quimioterapia.

Objetivos primarios

- Determinar la Supervivencia global (SG) en primera línea y segunda línea de tratamiento con inmunoterapia y quimio inmunoterapia de CPNCP vs quimioterapia
- Determinar la Supervivencia libre de progresión (SLP) en primera y segunda línea de tratamiento con inmunoterapia y quimio inmunoterapia de CPNCP vs quimioterapia
- Determinar la Supervivencia global (SG) en tercera línea y cuarta línea de tratamiento con inmunoterapia y quimio inmunoterapia de CPNCP vs quimioterapia
- Determinar la Supervivencia libre de progresión (SLP) en tercera y cuarta línea de tratamiento con inmunoterapia de CPNCP vs quimioterapia

Objetivos secundarios

- Impacto en SG por nivel de expresión de PD L1
- Impacto en SG del uso de esteroides durante el uso de inmunoterapia
- Impacto en SG en pacientes con uso de antibioticoterapia durante inmunoterapia

- Estimación porcentual de pacientes que ingresa a una segunda, tercera y cuarta línea de tratamiento independiente del tipo de tratamiento sistémico utilizado
- Análisis descriptivo de total de la muestra

5.- Hipótesis

- Impacto en supervivencia global en primera y segunda línea de tratamiento con inmunoterapia y quimio inmunoterapia de CPNCP en Adenocarcinoma y Carcinoma epidermoide.
- Impacto en supervivencia libre de progresión en primera y segunda línea de tratamiento con inmunoterapia y quimio inmunoterapia de CPNCP en Adenocarcinoma y Carcinoma epidermoide.

6.- Diseño

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, no aleatorio, abierto y retrospectivo por medio de una cohorte retrospectiva, con revisión de expedientes clínicos.

7.- Materiales y Métodos

Se realizará una revisión de expedientes de toda la prevalencia de casos reportados de enero de 2016 a diciembre de 2018 de pacientes con CPNCP enfermedad metastásica que haya recibido tratamiento de inmunoterapia o quimioinmunoterapia en primera o segunda línea en el Hospital médica sur. Se revisarán fechas de diagnóstico de la enfermedad, fecha de inicio de tratamiento, así como fechas de progresión, para estimar SG y SLP, así como de manera porcentual el grupo de pacientes que pasan a una segunda, tercera y cuarta línea de tratamiento. No se realizará cálculo de tamaño de muestra.

7.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión: Mayores de 18 años, Cáncer de Pulmón de Células No pequeñas diagnosticado por patología, estadio IV, inmunoterapia en primera o segunda línea, hasta 4 líneas de tratamiento, tratamiento de enfermedad oligometastásica, enfermedad en SNC tratada, uso de esteroide.

Criterios de exclusión: Menores de 18 años, Cáncer de Pulmón Células pequeñas, estadio I-III, más de 4 líneas de tratamiento, enfermedad en SNC no tratada.

Criterios de eliminación: Suspensión de inmunoterapia por más de 3 meses

7.2. Definición de variables:

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
1.- Número de expediente	Ordinal	1.- Primera línea con inmunoterapia	Ordinal
2.- Sexo	Ordinal	2.- Primera línea con quimio inmunoterapia	Ordinal
3.- Histología	Ordinal	3.- Primera línea con quimioterapia basada en platino	Ordinal
4.- Fecha de diagnóstico	Ordinal	4.- Fecha de progresión a primera línea de tratamiento.	Ordinal
5.- Estadio	Ordinal	5.- Fecha de inicio de segunda línea de tratamiento.	Ordinal
6.- Porcentaje de PD L1.	Ordinal	6.- Segunda línea con inmunoterapia.	Ordinal
7.- ECOG	Ordinal	7.- Segunda línea con quimio inmunoterapia.	Ordinal
8.- Uso de más de 10mg de Prednisona por más de 7 días.	Nominal	8.- Segunda línea con quimioterapia basada en platino.	Ordinal
9.- IT mayor a 30.	Nominal	8.- Segunda línea con quimioterapia basada en taxano.	Ordinal
10.- EGFR mutado.	Nominal	9.- Fecha de progresión a segunda línea de tratamiento.	Ordinal
11.- ALK traslocado.	Nominal	10.- Fecha de inicio de tercera línea de tratamiento.	Ordinal
12.- ROS-1 mutado.	Nominal	11.- Tercera línea con inmunoterapia.	Ordinal
13.- Enfermedad en SNC.	Nominal	12.- Tercera línea con quimio inmunoterapia.	Ordinal
14.- Uso de antibioticoterapia durante tratamiento de inmunoterapia.	Nominal	13.- Tercera línea con quimioterapia basada en platino.	Ordinal
15.- Primera línea de tratamiento.	Ordinal	14.- Tercera línea con quimioterapia basada en taxano.	Ordinal
16.- Segunda línea de tratamiento.	Ordinal	15.- Fecha de progresión a tercera línea de tratamiento.	Ordinal
17.- Tercera línea de tratamiento.	Ordinal	16.- Fecha de inicio de cuarta línea de tratamiento.	Ordinal
18.- Cuarta línea de tratamiento.	Ordinal	17.- Cuarta línea con inmunoterapia.	Ordinal
		18.- Cuarta línea con quimioterapia basada en platino.	Ordinal
		19.- Cuarta línea con quimioterapia basada en taxano.	Ordinal
		20.- Cuarta línea basada en antiangiogénico.	Ordinal
		21.- Fecha de progresión a cuarta línea de tratamiento.	Ordinal
		22.- Enfermedad en SNC tratada con gammaknife.	Nominal
		23.- Enfermedad en SNC tratada con RT holocraneo.	Nominal

		24.- Tratamiento local de enfermedad oligometastásica.	Nominal
--	--	--	---------

7.3 Descripción de procedimientos:

Se realizará recolección de datos de expedientes de toda la prevalencia de pacientes con CPNCP en tratamiento con inmunoterapia o quimioinmunoterapia en primera, segunda, tercera y cuarta línea en una base de datos.

8. Análisis estadístico

Supervivencia global

Se evaluó la supervivencia global en nuestra cohorte utilizando curvas de Kaplan-Meier. Para este análisis, primero comparamos por línea de tratamiento en la que la inmunoterapia comenzó, por medio de las pruebas de log-rank. También agrupamos las modalidades de tratamiento en cuatro categorías, incluidos regímenes de quimioterapia, inmunoterapia anti-PD1, combinación de quimioterapia e inmunoterapia y otras modalidades de tratamiento. Evaluamos la supervivencia media global en meses, en cada modalidad de tratamiento, según la línea de tratamiento en la que se inició. El tiempo hasta el evento se evaluó desde el diagnóstico, hasta la muerte o la última evaluación hasta la inclusión, lo que ocurrió primero. Para evaluar el papel de los factores de riesgo independientes, en la respuesta condicionante a la terapia y su efecto sobre la mortalidad, se ajustaron varios modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustados por ECOG, edad y sexo. Se realizó un diagnóstico modelo evaluando los residuos de Schönfeld y las pruebas de desviación residual.

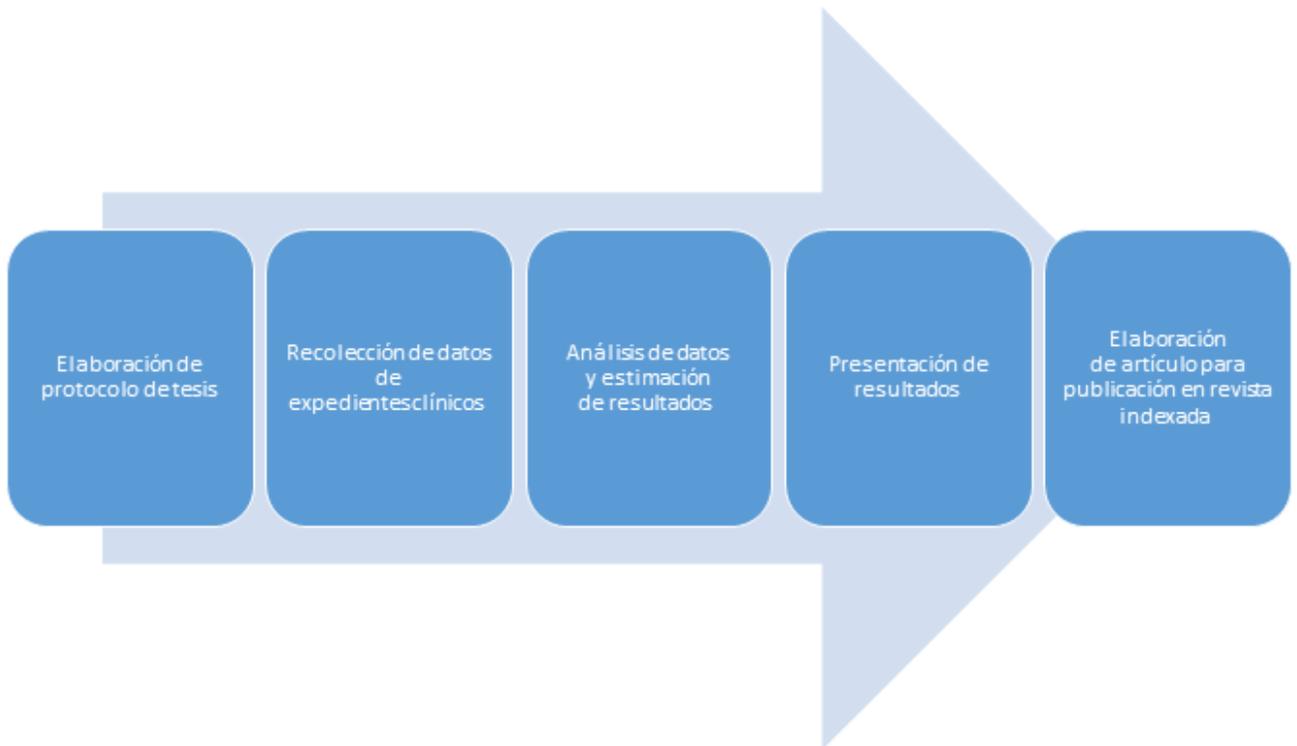
Supervivencia libre de progresión

Evaluamos el papel de las modalidades de tratamiento, según la línea, en la supervivencia libre de progresión. El tiempo total libre de progresión se calculó a partir de la inclusión de los sujetos hasta la primera progresión o censura, lo que ocurriera primero. La supervivencia libre de progresión por línea de tratamiento se evaluó desde la inclusión o la fecha de la progresión anterior hasta la siguiente progresión o censura, lo que ocurra primero. El efecto independiente de la modalidad de tratamiento y la línea se compararon utilizando los estimadores de Kaplan-Meier comparados con las pruebas de log-rank y estos se ajustaron utilizando los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustados para la puntuación ECOG, edad y sexo.

La distribución de frecuencias de las variables categóricas se reportan como frecuencias y porcentajes. Para los resultados continuos, los datos se presentan como media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartil. Se consideró la significación estadística si el valor de p era <0.05 o si los intervalos de confianza del 95% cruzaron la unidad o cero. Todos los análisis

estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS), versión 21.0 y R versión 3.5.1.

8.1 Diagrama de flujo:



Hoja de captura de datos:

	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida
1	EXPMEDSYS	Numérico	8	0		Ninguno	Ninguno	7	Derecha	Nominal
2	EXPCOI	Numérico	8	0		Ninguno	Ninguno	7	Derecha	Nominal
3	NOMBRE	Cadena	35	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Nominal
4	SEXO	Numérico	8	0	1 MASCULINO...	{1, MASCU...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
5	NACIMIENTO	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
6	HISTOLOGIA	Numérico	8	0	1 ADENOCAR...	{1, ADENO...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
7	DIAGNOSTICO	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
8	ESTADIO	Numérico	8	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
9	PDL1	Numérico	8	0	:1 MENOR A 1...	{1, MENOR ...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
10	MUTACIONESD...	Numérico	8	0		{1, EGFR m...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
11	ECOG	Numérico	8	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
12	TRATAMIENTO1	Numérico	8	0		{1, NIVOLU...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
13	PROGRESION1	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
14	SLP1CONFIRM	Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Nominal
15	TRATAMIENTO2	Numérico	8	0		{1, NIVOLU...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
16	PROGRESION2	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
17	TRATAMIENTO3	Numérico	8	0		{1, NIVOLU...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
18	PROGRESIÓN3	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
19	TRATAMIENTO4	Numérico	8	0		{1, NIVOLU...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
20	PROGRESION4	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
21	ESTEROIDE	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
22	PREDNISONA2...	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
23	TABAQUISMO	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
24	TABAQUISMOIT30	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
25	ENFERMEDAD...	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
26	SNCGAMMAKNI...	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
27	SNCRESECCION	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
28	SNCHOLOCRA...	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
29	TXOLIGOMETA...	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
30	TXOLIGORT	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
31	TXOLIGOQTRT	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
32	TXOLIGOQX	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
33	ANTIBIOTICOEN...	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal
34	ULTIMAFECHA...	Fecha	10	0		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Ordinal
35	MUERTE	Numérico	8	0		{1, S}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal

8.2.- Cronograma de actividades

1 de enero de 2019 a 25 de enero de 2019: Realización de proyecto de investigación

28 enero de 2019 a 26 de abril de 2019: Revisión de expedientes clínicos y llenado de base de datos. Se proyecta revisar dos expedientes al día, de Lunes a Viernes, con la posibilidad de inclusión y revisión de 90 a 110 expedientes en este periodo de tiempo.

29 de abril de 2019 a 31 de mayo de 2019: Revisión estadística de los objetivos, estimación de los resultados y conclusiones de la tesis.

3 de junio de 2019 a 21 de julio de 2019: Finalización de proyecto de tesis escrita,

1 de julio de 2019 a 29 de julio de 2019: Realización de artículo para publicación en revista científica.

9. Resultados:

Se incluyeron 101 sujetos con cáncer de pulmón no células pequeñas en estadio IV, que recibieron inmunoterapia en cualquier etapa del tratamiento. Con una edad media de 62.25 ± 10.58 años, con una distribución por sexo similar y predominio del diagnóstico de carcinoma epidermoide (54.5%). Los sujetos fueron seguidos durante una mediana de 1.71 años (1.09-2.46).

Se revisó la expresión de PD L1, en donde se encontró que 55.4% tuvieron $PDL1 \leq 1\%$, el 26.7% de 1-50% y el 8.9% $PD L1 \geq 50\%$, además del estatus mutacional, con presencia de mutación driver en EGFR en 10.9% de los pacientes, de los cuales el 5.9% fueron mutaciones puntuales en el exón 19 y 5% en el exón 21. La traslocación ALK se identificó en 4% y la presencia de la mutación en HER2 fue del 1%. El porcentaje de población no mutada fue de 84.1% (Tabla 1).

En la primera línea de tratamiento, el 58.4% estaban en tratamiento con quimioterapia, seguido de una combinación de inmunoterapia anti PD-1 y quimioterapia (28.7%), monoterapia anti PD-1 (6.9%) y otras modalidades de tratamiento (5.9%). La segunda línea de tratamiento fue administrada en el 82.2% de los pacientes, en el 42.6% de los casos se aplicó anti PD1, en el 25.7% quimioterapia, otras modalidades de tratamiento en el 11% de los casos, y quimio inmunoterapia en el 3%. El 47.5% recibieron tercera línea de tratamiento, de los cuales el 26.7% con quimioterapia monodroga, el 12.9% con anti PD1, 1% con quimio-inmunoterapia, y el resto con otras modalidades de tratamiento. El 17.8% de los pacientes estuvieron en condiciones para recibir una cuarta línea de tratamiento, el 9.9% de ellos se les administró quimioterapia monodroga, anti PD1 en el 4% de los casos, y el 3.9% con otras modalidades de tratamiento.

9.1 Supervivencia libre de progresión

La mayoría de los sujetos tuvieron una progresión a primera línea de tratamiento ($n = 85$, 84.2%), a una segunda línea ($n = 57$, 56.4%), a tres líneas de tratamiento ($n = 27$, 36.7%) o y la minoría a cuatro líneas ($n = 4$, 4.0 %). Como se observa en la Tabla 2, la supervivencia libre de progresión a la primera línea de tratamiento fue de 0.649 años (IC del 95%: 0.438-0.861). A continuación, evaluamos los factores asociados al riesgo de primera progresión

utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox; identificamos un riesgo cuatro veces mayor de primera progresión para sujetos con translocación ALK, y un riesgo 6.3 veces mayor de primera progresión para sujetos con mutación EGFR exón 21 (Tabla 3), ajustados por edad, sexo y puntajes de ECOG. La expresión de PDL1 $\geq 1\%$ se asoció con una disminución del riesgo de primera progresión (HR 0.558, IC 95% 0.317-0.982), ajustada por edad, sexo y puntajes de ECOG.

También evaluamos el papel de la modalidad de tratamiento y la línea, en el impacto de la supervivencia libre de progresión utilizando la regresión de Cox.

En primera línea se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión para quimio-inmunoterapia con anti PD-1 contra quimioterapia, se encontró una SLPm de 1.1 años (IC 95%. 0.863-1.464), con una disminución de riesgo de progresión de 50%. (Figura 3).

En segunda línea de tratamiento se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión para quimio-inmunoterapia con anti PD-1 contra quimioterapia, se encontró una SLPm de 3.2 años (IC 95%. 2.824-3.684). (Figura 4).

En tercera línea se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión para inmunoterapia con anti PD-1 contra quimioterapia, se encontró una SLPm de 1.75 años, con una disminución de riesgo de progresión de 63% (HR 0.37) (Figura 5).

En cuarta línea, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SLP, para ninguna modalidad de tratamiento (Figura 6).

9.2 Supervivencia global

La mortalidad global para nuestra cohorte después del seguimiento fue de 42.6% (n = 42), con una supervivencia global promedio de 2.274 años (IC 95%: 1.571-2.977). En comparación con los pacientes que estaban vivos después del seguimiento, los que murieron tenían más probabilidades de usar prednisona durante el tratamiento con inmunoterapia (64.0% vs. 35.5%, p = 0.036), tenían una expresión de PDL1 $\leq 1\%$ (52.3% vs. 25.0%, p = 0.007) y puntuaciones ECOG más altas (1 vs 0, p = 0.006), sin diferencias significativas en edad y sexo. Luego, evaluamos el papel del factor de riesgo independiente para aumentar la mortalidad en nuestra cohorte ajustada por edad, sexo y puntaje ECOG. Se identificó que la línea en la que se inició la inmunoterapia tuvo un efecto significativo en la mortalidad, con tasas más altas en los sujetos que iniciaron la inmunoterapia después de la primera línea de terapia (Tabla 4, Figura 1). También observamos un aumento de casi el doble del riesgo de mortalidad en los usuarios con uso de esteroide durante la inmunoterapia y un riesgo de casi cuatro veces para los sujetos que recibieron tratamiento antibiótico concomitante durante la inmunoterapia (Tabla 4). La expresión de PDL1 $> 1\%$ se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad en un 55%.

Al evaluar el papel de las modalidades de tratamiento y la línea de tratamiento en la mortalidad general, observamos una disminución del riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia, en sujetos con quimio-inmunoterapia anti-PD1 en cada línea de tratamiento y para sujetos con inmunoterapia anti-PD1 en la tercera y Cuarta línea (Tabla 5, Figura 2). No observamos diferencias significativas al comparar la quimioterapia y otras modalidades de tratamiento.

<u>Parameter</u>	<u>Value (n=101)</u>
<u>Male Sex (%)</u>	53 (52.5)
<u>Age (Mean±SD)</u>	62.25±10.58
<u>Follow-up (Median, IQR)</u>	1.71 (1.09-2.46)
<u>Cancer histology</u>	Adenocarcinoma 45 (44.6) Epidermoid 55 (54.5) Mixed 1 (1.0)
<u>PD-1 expresión profile (%)</u>	<1% 56 (55.4) 1-50% 27 (26.7) >50% (8.9) Not reported 9 (8.9)
<u>Identified mutations (%)</u>	EGFR exon 19 6 (5.9) EGFR exón 21 5 (5.0) Translocated ALK 4 (4.0) HER2 1 (1.0)
<u>Steroid use (%)</u>	60 (59.4)
<u>Active smoking (%)</u>	54 (53.5)
<u>CNS involvement</u>	26 (25.7)
<u>Gammaknife treatment (%)</u>	16 (15.8)
<u>Oligometastatic treatment (%)</u>	42 (42.6%)

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of stage-IV lung cancer patients who underwent immunotherapy.

<u>Event</u>	<u>Number of events</u>	<u>Progression-free survival years (95%CI)</u>
<u>First progression</u>	85	0.649 (0.438-0.861)
<u>Second progression</u>	57	1.526 (1.302-1.750)
<u>Third progression</u>	27	2.793 (2.351-3.235)
<u>Fourth progression</u>	4	3.914 (3.682-4.145)
<u>Mortality</u>	43	2.274 (1.571-2.977)

Table 2. Progression free survival and overall survival in the evaluated patients.

<u>Model</u>	<u>Variables</u>	<u>β</u>	<u>Wald</u>	<u>HR (95%CI)</u>	<u>P-value</u>
<u>Mutations</u>	<u>No mutation</u>	Ref.	15.541	Ref.	0.001
	<u>EGFR Exon 19</u>	0.553	1.738	1.738 (0.611-4.939)	0.300
	<u>ALK translocated</u>	1.417	6.108	4.125 (1.342-12.692)	0.013
	<u>EGFR Exon 21</u>	1.854	12.446	6.385 (2.280-17.884)	<0.001
	<u>PDL1 expression >1%</u>	-0.583	4.086	0.558 (0.317-0.982)	0.043

Table 3. Predictors for first progression after immunotherapy in patients with metastatic non small cell lung cancer.

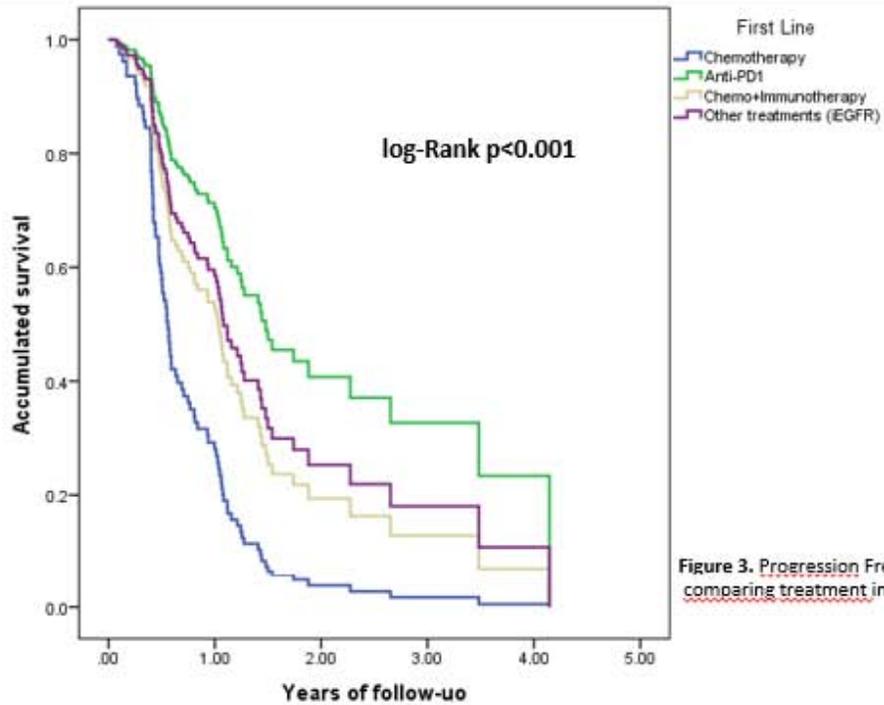


Figure 3. Progression Free survival comparing treatment in first line.

Treatment at first line	Progression	Survival median (95%CI)	HR (95%CI)
Chemotherapy	59/59	0.764 (0.610-0.918)	Ref.
Anti-PD1	2/7	2.154 (0.975-3.333)	0.275 (0.067-1.132)
Chemotherapy+Anti-PD1	18/29	1.164 (0.863-1.464)	0.503 (0.296-0.855)
Other treatments	6/6	1.506 (0.430-2.583)	0.421 (0.168-1,059)

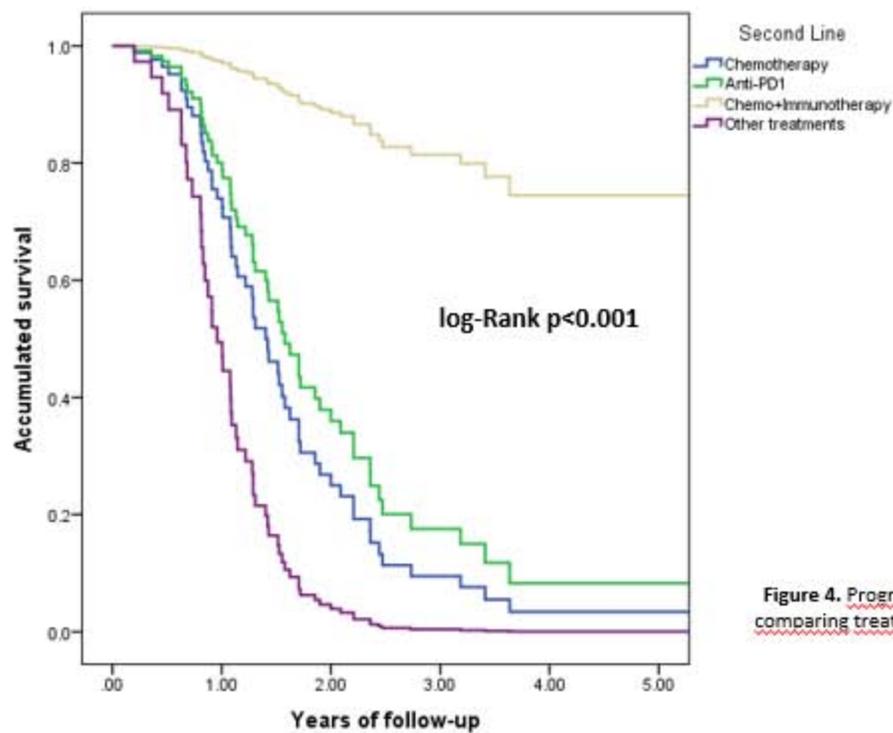
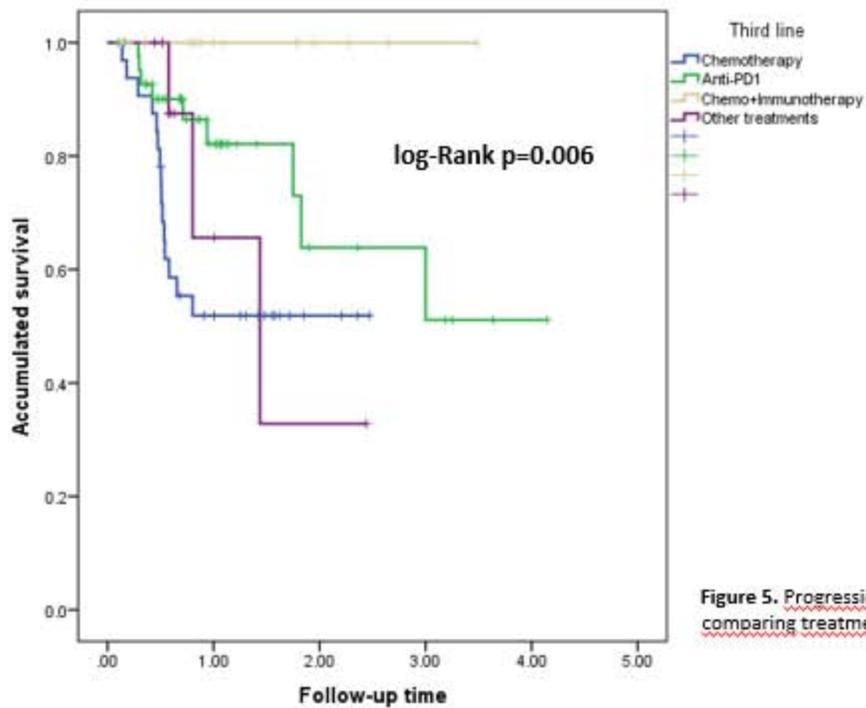
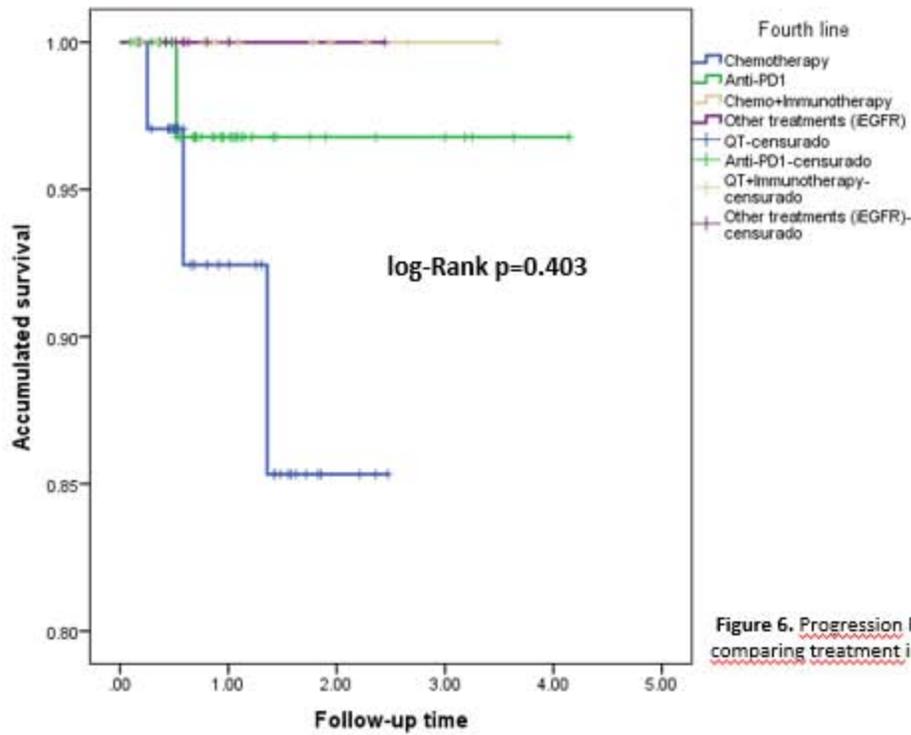


Figure 4. Progression Free survival comparing treatment in second line.

Treatment at second line	Progressions	Survival median (95%CI)	HR (95%CI)
Chemotherapy	23/26	1.685 (1.177-2.193)	Ref.
Anti-PD1	25/48	1.860 (1.498-2.222)	0.738 (0.415-1.310)
Chemotherapy+ Anti-PD1	1/16	3.254 (2.824-3.684)	0.087 (0.012-0.647)
Other treatments	8/11	1.028 (0.613-1.443)	2.335 (1.024-5.327)



<u>Treatment at third line</u>	<u>Progressions</u>	<u>Survival median (SE)</u>	<u>HR (95%CI)</u>
<u>Chemotherapy</u>	15/32	0.504 (0.026)	Ref.
<u>Anti-PD1</u>	9/43	1.751 (0.514)	0.378 (0.160-0.894)
<u>Chemotherapy+ Anti-PD1</u>	0/16	<u>No progressions</u>	<u>No progression</u>
<u>Other treatments</u>	3/10	0.803 (0.413)	0.631 (0.182-2.185)



Treatment at fourth line	Progressions	Survival median (SE)	HR (95%CI)
Chemotherapy	3/35	0.853 (0.084)	Ref.
Anti-PD1	1/42	0.968 (0.032)	0.297 (0.031-2.877)
Chemotherapy+ Anti-PD1	0/16	No progressions	No progression
Other treatments	0/8	No progression	No progression

Model	Variables	β	Wald	HR (95%CI)	P-value
Treatment Line	First-Line	Ref.	12.398	Ref.	0.006
	Second-Line	1.211	8.030	3.355 (1.452-7.752)	0.005
	Third-Line	2.156	8.522	8.637 (2.031-36.735)	0.004
	Fourth-Line	0.885	2.486	2.426 (0.806-7.286)	0.115
Steroid Use	Any steroid	0.686	4.782	1.986 (1.074-3.672)	0.029
	Prednisone 20mg	0.653	3.914	1.922 (1.006-3.671)	0.048
	CNS involvement	0.603	3.137	1.828 (0.938-3.563)	0.077
	Antibiotic use	1.373	6.064	3.948 (1.323-11.777)	0.014
	PDL1 expression >1%	-0.788	3.848	0.455 (0.207-0.999)	0.049

Table 4. Predictors for increased mortality in patients treated immunotherapy for metastatic non small cell lung cancer.

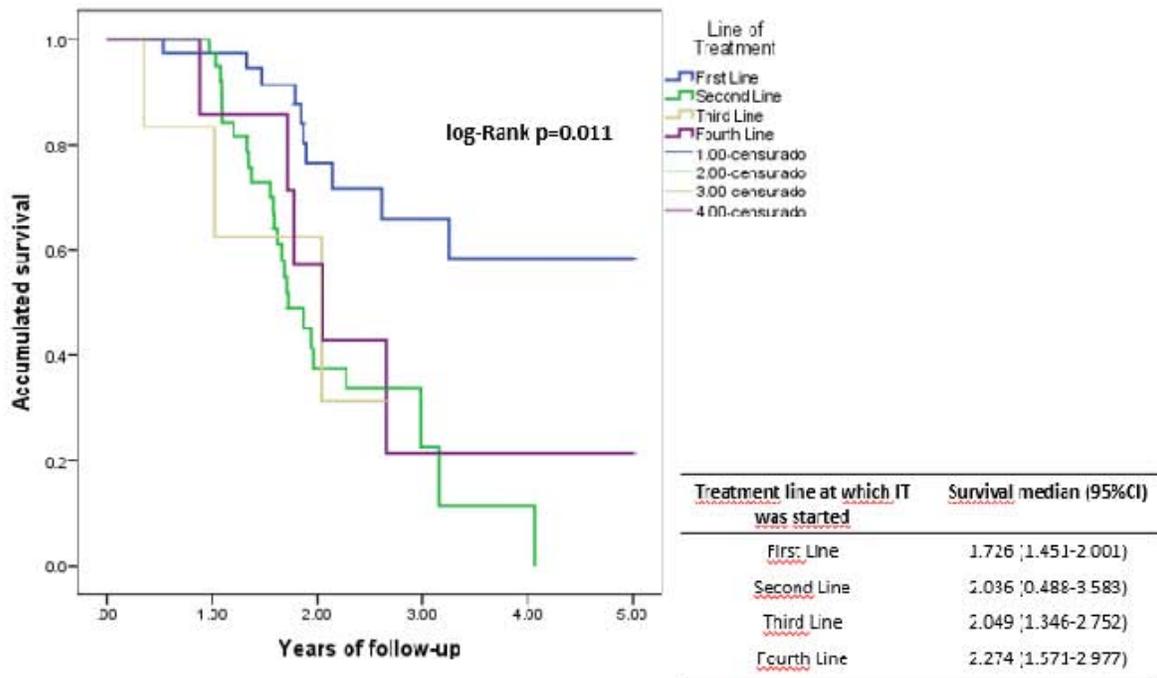


Figure 1. Overall survival according to the treatment line of immunotherapy (IT) initiation.

Treatment modality	Line	Global deaths	Survival median (SE)	HR (95%CI)
Chemotherapy	First	31/59	1.874 (0.134)	Ref.
	Second	11/26	2.522 (0.379)	Ref.
	Third	21/32	1.937 (0.170)	Ref.
	Fourth	21/35	1.970 (0.177)	Ref.
Anti-PD1	First	0/7	3.252 (0.001)	No deaths
	Second	24/48	2.559 (0.238)	0.94 (0.471-0.973)
	Third	16/43	3.189 (0.321)	0.468 (0.243-0.903)
	Fourth	16/42	3.160 (0.320)	0.481 (0.249-0.929)
Chemotherapy+Anti-PD1	First	9/29	1.203 (0.258)	0.351 (0.165-0.748)
	Second	3/16	4.081 (0.428)	0.225 (0.062-0.811)
	Third	3/16	4.099 (0.428)	0.142 (0.041-0.487)
	Fourth	3/16	4.099 (0.428)	0.153 (0.045-0.523)
Other treatments	First	3/6	2.274 (0.369)	1.206 (0.366-3.976)
	Second	5/11	2.974 (0.637)	0.728 (0.251-2.109)
	Third	3/10	3.788 (0.505)	0.245 (0.072-0.839)
	Fourth	3/8	3.564 (0.617)	0.343 (0.099-1.183)

Table 5. Overall survival in years per treatment modality and treatment line. SE= Standard Error

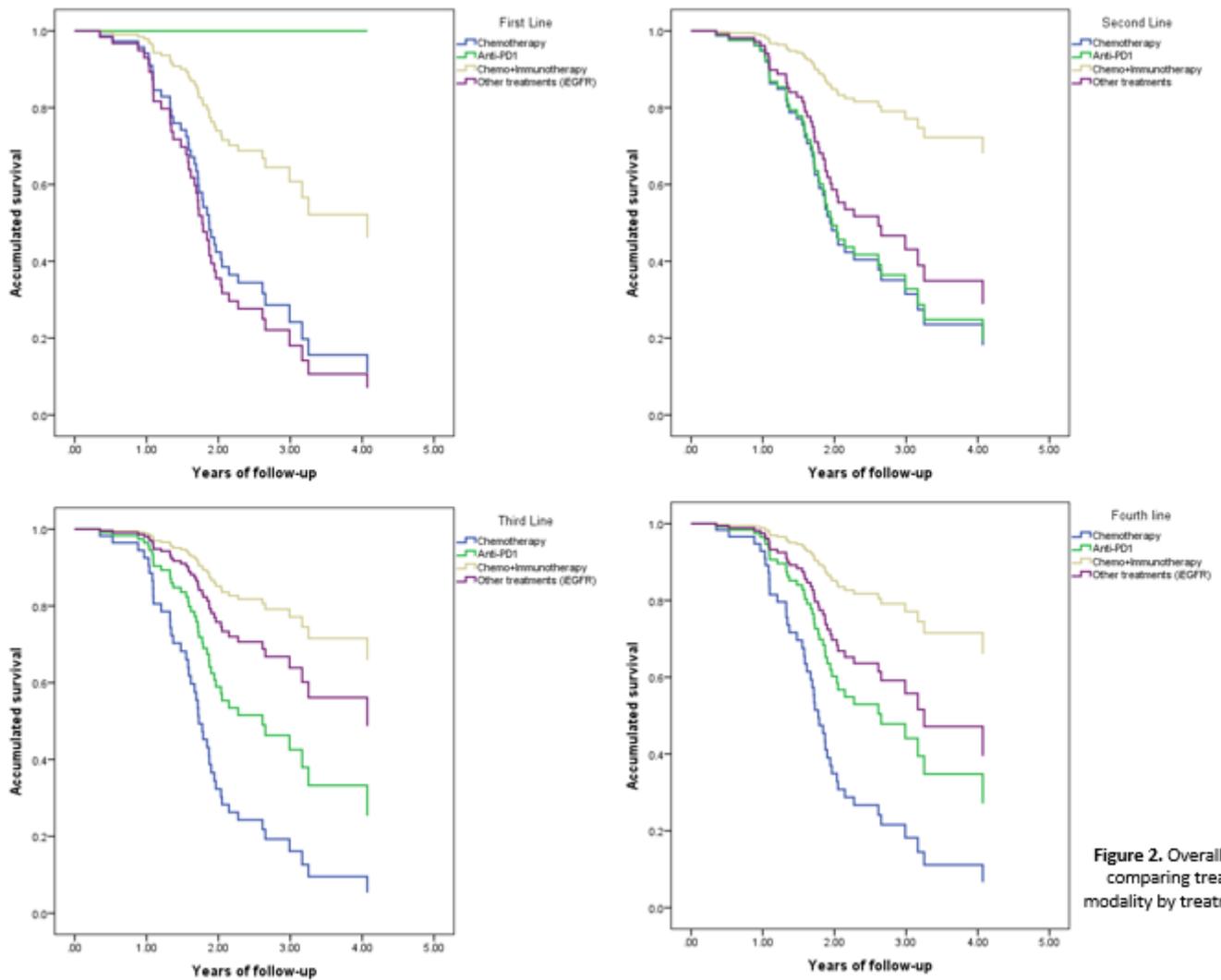


Figure 2. Overall survival comparing treatment modality by treatment line.

10. Discusión

La inmunoterapia se considera hoy en día un estándar de tratamiento en cáncer de pulmón no células pequeñas con enfermedad metastásica, las guías principales de tratamiento internacionales, tanto norteamericanas como europeas, la recomiendan como modalidad de tratamiento preferida, en primera línea con Pembrolizumab en PDL1 $\geq 50\%$ y con combo con quimio-inmunoterapia independientemente de la expresión de PDL1, dejando para segunda línea la opción de anti PD1 en aquellos que no hayan recibido alguna de estas drogas. Hasta donde nosotros conocemos, este estudio, es la primera evidencia retrospectiva en México, de la experiencia con uso de inmunoterapia y quimio-inmunoterapia, donde además de hacerse un análisis descriptivo, se realizó un análisis de supervivencia global y supervivencia libre de progresión por modalidad y línea de tratamiento, identificándose variables asociadas con incremento y disminución de la mortalidad, además de que la muestra de pacientes, aunque pareciese limitada, es

significativa, considerando la incidencia y accesibilidad a ésta modalidad de tratamiento en nuestro país. Las deficiencias de nuestro estudio radican principalmente, en el carácter retrospectivo del mismo, la heterogeneidad de tratamientos por línea, representando el escenario del mundo real en pacientes con esta enfermedad, así como la evolución en los tratamientos que se ha presentado con los años, ya que el seguimiento se revisó desde 2015, cuando los primeros estudios de inmunoterapia apenas se presentaban, y no se tenía disponibilidad de éste tratamiento en México, ofreciéndose el mismo, en líneas subsecuentes, en pacientes ya tratados, para buscar el beneficio estudiado en los ensayos clínicos. Los pacientes enrolados a partir de 2017, prácticamente todos se apegaron a la indicación puntual de guías de tratamiento con inmunoterapia. Se incluyó un porcentaje pequeño de pacientes con mutaciones puntuales que recibieron tratamiento con inmunoterapia durante alguna línea de tratamiento, previo a que se conociera la ausencia de beneficio, que hoy en día se sugiere por los estudios aleatorizados, encontrándose un incremento del riesgo a la primera progresión en este escenario. Al mismo tiempo se identificaron factores asociados con incremento de la mortalidad, como el uso de antibioticoterapia o el consumo de esteroides durante el tratamiento con inmunoterapia. Dentro de los factores que se reportan cruciales en el impacto en supervivencia global de la muestra, es el inicio temprano de la inmunoterapia, en primer línea de tratamiento, en presencia de expresión de PD L1 $\geq 50\%$. Se reportó una supervivencia global media de toda la cohorte, independientemente de la línea en la que se utilizó la inmunoterapia de 2.2 años, o su equivalente de 26.5 meses, compatible con lo reportado en la literatura en los estudios prospectivos. La ausencia de beneficio en supervivencia libre de progresión se puede justificar, en lo ya reportado en la literatura, con respuestas tardías pero sostenidas de la inmunoterapia, en comparación con la quimioterapia; efecto que se pierde, al añadir el combo con quimio inmunoterapia, dando beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

11. Conclusión

En conclusión, el análisis descriptivo identificó la supervivencia global media de toda la cohorte, la supervivencia libre de progresión por línea de tratamiento, así mismo, se estableció que el uso de inmunoterapia en primera línea, disminuye el riesgo de muerte respecto al uso de la misma en líneas subsecuentes; la quimio inmunoterapia demostró impacto en supervivencia global sin importar la línea de tratamiento, y la inmunoterapia con anti PD1 en tercera y cuarta línea en comparación con quimioterapia.

12. Consideraciones éticas:

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.-Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

13. Consentimiento informado:

No requerido, se revisara el expediente de los pacientes, llenado base de datos con número de MEDSYS e iniciales.

14. Referencias:

- 1.- Raju, Shine, et al. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non small cell lung cancer. *Immunotargets and therapy* 2018;7:63-75.
- 2.- American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed April 29, 2018
- 3.- Betancourt, Alejandro, et al. Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *Journal of Global Oncology*. Volume 3, Issue 6, December 2017
- 4.- Schiller, Joan H, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98
- 5.- Sharpe, A. H., & Pauken, K. E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature Reviews Immunology* (2017). 18(3), 153-167
- 6.- Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136, E359–E386 (2014).
- 7.- Colby, T. V., Wistuba, I. I. & Gazdar, A. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv. Anat. Pathol.* 5, 205–215 (1998).
- 8.- Subramanian, J. & Govindan, R. Lung cancer in never smokers: a review. *J. Clin. Oncol.* 25, 561–570 (2007).
- 9.- Di Maio, M. et al. in *ESTS Textbook of Thoracic Surgery* Ch. 41.1, 679–687 (European Society of Thoracic Surgeons, 2014).
- 10.- Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PDL1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literatura. *ESMO Open* 2018;3: e000406.
- 11.- Emmons KM, Colditz GA. Realizing the potential of cancer prevention - The role of implementation science. *N Engl J Med* 2017;376:986–90.
- 12.- Baratelli F, Lin Y, Zhu L, Yang SC, Heuze V, Vourc'h N, Zeng G, Reckamp K, Dohadwala M, Sharma S, Dubinett SM. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human CD41 T cells. *J Immunol* 2005;175:1483–1490
- 13.- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–2653

- 14.- Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253–26
- 15.- Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Bryant D, Hung J, Minna JD, Gazdar AF. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene* 1999;18:643–650
- 16.- Yoshino I, Kometani T, Shoji F, Osoegawa A, Ohba T, Kouso H, Takenaka T, Yohena T, Maehara Y. Induction of epithelial-mesenchymal transition-related genes by benzo[a]pyrene in lung cancer cells. *Cancer* 2007;110:369–374.
- 17.- Komarova EA, Krivokrysenko V, Wang K, Neznanov N, Chernov MV, Komarov PG, Brennan ML, Golovkina TV, Rokhlin OW, Kuprash DV, et al. p53 is a suppressor of inflammatory response in mice. *FASEB J* 2005;19:1030–1032
- 18.- Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell* 2004;6: 447–458
- 19.- Krysan K, Merchant FH, Zhu L, Dohadwala M, Luo J, Lin Y, HeuzeVourc’h N, Pold M, Seligson D, Chia D, et al. COX-2-dependent stabilization of survivin in non-small cell lung cancer. *FASEB J* 2004; 18:206–208
- 20.- . Sharma S, Stolina M, Yang SC, Baratelli F, Lin JF, Atianzar K, Luo J, Zhu L, Lin Y, Huang M, et al. Tumor cyclooxygenase 2-dependent suppression of dendritic cell function. *Clin Cancer Res* 2003;9:961–968
- 21.- J old M, Zhu LX, Sharma S, Burdick MD, Lin Y, Lee PP, Pold A, Luo J, Krysan K, Dohadwala M, et al. Cyclooxygenase-2-dependent expression of angiogenic CXC chemokines ENA-78/CXC Ligand (CXCL) 5 and interleukin-8/CXCL8 in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2004;64:1853–1860.
- 22.- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-Cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–135.
- 23.- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639.
- 24.- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550
- 25.- Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, et al. OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS \geq 50%. *J Thoracic Oncol*. 2017;12(11):S1793–S1794.
- 26.- David P. Carbone. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:2415-2426
- 27.- Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/ PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1920–1928
- 28.- L. Gandhi. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
- 29.- L. Paz-Ares. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051
- 30.- Lisberg,A. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic oncology*. August 2018. Volume 13, Issue 8, Pages 1138–1145
- 31.- Arbour, Kathryn C. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 28 (October 2018) 2872-2878.
- 32.- Raez LE. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. Lung Cancer. 2018 May;119:7-13.
- 33.- Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. (2008) Geographic Patterns of Genome Admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* 4(3): e1000037
- 34.- O. Arrieta, A.D. Campos-Parra, C. Zuloaga, A. Aviles, R. Sanchez-Reyes, M.E. Manriquez, E. Covian-Molina, L. Martinez-Barrera, A. Meneses, A. Cardona, J.R. Borbolla-Escoboza, Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure, *J. Thorac. Oncol.* 7 (8) (2012) 1228–1234.