



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON
INMUNOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y
MUTACIÓN DEL EGFR PREVIAMENTE TRATADOS CON
INHIBIDORES DE LA TIROCINCINASA Y QUIMIOTERAPIA
BASADA EN PLATINOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA
PRESENTA:**

DRA. BEATRIZ MOTA VEGA

**M. EN C. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ
DIRECTOR DE TESIS**

CIUDAD DE MÉXICO

2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

Expreso primero gratitud a mi esposo, madre, tía y hermanos por el apoyo constante.

A los doctores y doctoras que por medio de su sabiduría contagian el entusiasmo de continuar creciendo.

A los pacientes que nos enseñan todos los días.

Al Instituto Nacional de Cancerología.

ÍNDICE

I.	Título	4
II.	Introducción	5
III.	Marco teórico	7
IV.	Antecedentes	10
V.	Planteamiento del problema	12
VI.	Objetivos	13
VII.	Justificaciones	14
VIII.	Hipótesis	15
IX.	Material y métodos	16
9.1	Diseño	16
9.2	Definición de universo	16
9.3	Criterios de Inclusión	16
9.4	Criterios de exclusión	
9.5	Criterios de eliminación	17
9.6	Definición y operacionalización de variables	17
9.7	Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos	18
9.8	Recursos Humanos	20
9.9	Análisis Estadístico	20
X.	Resultados	21
XI.	Discusión	34
XII.	Conclusiones	37
XIII.	Referencias Bibliográficas	38
XIV.	Anexos	
a)	Ficha de recolección de datos	43
b)	Carta de aprobación Comité de Investigación	44

I. TÍTULO

*EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA EN COMBINACION CON INMUNOTERAPIA VERSUS
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS Y MUTACIÓN DEL EGFR PREVIAMENTE TRATADOS CON INHIBIDORES DE
LA TIROCINCINASA Y QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINOS*

I. INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los pacientes que debutan con cáncer de pulmón presentan enfermedad avanzada o metastásica y requerirán tratamiento de acuerdo a la presencia de mutaciones susceptibles al tratamiento, idealmente la primera línea de tratamiento es con quimioterapia e inmunoterapia o inhibidor de tirocincinasa, sin embargo estos tratamientos no se encuentran al alcance de todos los pacientes.

Es contundente el beneficio en la sobrevida global, supervivencia libre de progresión y respuesta tumoral de los inhibidores de tirocincinasa como parte del tratamiento en el CPCNP, sin embargo; los pacientes eventualmente desarrollarán resistencia al tratamiento con TKI, teniendo pocas opciones terapéuticas en las siguientes líneas terapéuticas.

Se ha comparado el efecto de la inmunoterapia contra la quimioterapia en monodroga, sin demostrar un beneficio importante, sin embargo la combinación de inmunoterapia con quimioterapia y antiangiogénico parece tener un papel en los pacientes previamente tratados con TKI. (4)

Además; muchos de estos pacientes mantienen un estado funcional adecuado el cual eventualmente disminuiría si no se proporciona otra línea terapéutica.

En pacientes con enfermedad metastásica, vírgenes al tratamiento y sin mutaciones del EGFR, la combinación de quimioterapia y pembrolizumab resultó ser superior en términos de sobrevida global y libre de progresión comparado con quimioterapia únicamente, esto fue reportado en todos los subgrupos de pacientes, sin embargo, fue menor en aquellos con PDL1 menor de 1%. (13)

En este escenario las opciones son limitadas y la necesidad de encontrar nuevas combinaciones de tratamiento se ha vuelto de mayor interés.

III. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial se considera el cáncer de mayor incidencia en los hombres y es la causa más común de muertes por cáncer. (1)

En 1995 la sobrevida en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y sin tratamiento se encontraba alrededor de 5% en 1 año. (3) Desde entonces ha habido grandes avances en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Uno de los avances más importantes en la investigación del cáncer de pulmón fue la detección de drivers oncogénicos, los cuales han llevado en las últimas décadas a la generación de terapias dirigidas, las cuales han demostrado mejorar la sobrevida global en estadios avanzados. Hoy en día; las decisiones terapéuticas no solo se basan en el subtipo histológico, si no en la determinación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y rearrreglos del ALK y ROS1. (4)

En la población caucásica con CPCNP, las mutaciones del EGFR se encuentran en el 15%, en población Asiática en el 50%, en la población Mexicana se documentó en 1 de cada 3 pacientes con CPCNP (32)

En pacientes con mutaciones del EGFR, la terapia con inhibidores de tirocincinasa (TKI) es el estándar de tratamiento por que ha demostrado mejoría en la sobrevida global y libre de progresión en comparación con la quimioterapia, sin embargo la resistencia a los TKI es un desenlace que ocurre en la mayoría de los pacientes y la duración del tratamiento reportada va de 6 a 17.2 meses (5, 6).

La segunda línea terapéutica de elección en individuos con la mutación de resistencia T790M del EGFR es osimertinib. Si no se encuentra la mutación de resistencia a los TKI o el tratamiento con osimertinib no está disponible, se recomienda administrar quimioterapia basada en agentes platinados.

La siguiente conducta en los pacientes que progresan al tratamiento se reducen a quimioterapia y

Aunque el uso de inmunoterapia ha demostrado eficacia en los pacientes con CPCNP sin mutaciones susceptibles a tratamiento, en pacientes con mutaciones del el uso de agentes anti PD-L1 o PD-1 en monodroga es controversial ya que diferentes estudios han reportado escasa eficacia debido a que estos tumores muestran poca inmunogenicidad.

A pesar de esto; con los resultados del subanálisis de los pacientes con mutaciones del EGFR del estudio IMpower150 en donde se documentó beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global, fue aprobado el uso de quimioterapia con bevacizumab e inmunoterapia. (4)

Se teoriza que el efecto sinérgico de la quimioterapia combinada con la inmunoterapia pudiera modificar el microambiente tumoral permitiendo que los pacientes respondan mejor a la inmunoterapia. Además, después de haber desarrollado resistencia a los TKI y a la quimioterapia, es posible que las células tumorales hayan adquirido independencia de la señalización del EGFR, por tanto, con posibilidades de tener una mejor respuesta a la inmunoterapia.

Por lo que explorar el beneficio de la quimio-inmunoterapia en pacientes resistentes a un agente TKI y tratados previamente con quimioterapia basada en platinos es de suma importancia.

IV. ANTECEDENTES

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente a nivel mundial y la principal causa de muerte por cáncer.

Antes del siglo XXI, el cáncer de pulmón era raro, sin embargo, se advirtió un incremento en el último siglo para posteriormente presentar un descenso en la incidencia del cáncer de pulmón, el cual se puede asociar a la disminución del hábito tabáquico, a pesar de esto; se estima que hay 2,094 millones de nuevos casos y 1.8 millones de muertes predichas para el año 2018, de acuerdo a estadísticas del GLOBOCAN¹. Esto representa al 18.4% de las muertes atribuidas por cáncer.

Es más frecuente en personas mayores de 40 años, aumentando el número de casos proporcionalmente al incremento en la edad hasta los 80 años, para posteriormente disminuir.

La incidencia varía geográficamente y de acuerdo a la raza, es más común en hombres que en mujeres. Se han encontrado diferencias en el hábito tabáquico asociado al género, y aunque en ambos géneros ha disminuido el uso de tabaco en la mayoría de los países, este decremento ha sido en menor porcentaje en mujeres, siendo del 22% a finales de los 90`s. (2)

De acuerdo a los subtipos histológicos, se puede dividir esta entidad en dos grandes grupos; cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas está constituido por carcinoma de células escamosas, de células grandes y adenocarcinoma, estos varían en la respuesta a la quimioterapia y radioterapia en comparación al cáncer de pulmón de células pequeñas.

Dentro de un mismo tipo histológico de cáncer de pulmón existen diferencias histológicas y moleculares que derivan en un pronóstico y tratamiento individualizado. Se han estudiado y reportado diferentes mutaciones que confieren heterogeneidad a esta enfermedad, lo cual ha permitido desarrollar una subdivisión basada en las diferencias moleculares de la enfermedad. Estas diferencias moleculares están dadas por diferentes perfiles genómicos que han permitido mejorar las decisiones de tratamiento. (8)

Principios de Inmunoterapia en el cáncer de pulmón

El cáncer se caracteriza por la habilidad de las células neoplásicas para desarrollar diferentes mecanismos que le garantizan el crecimiento y supervivencia de las células neoplásicas. En nuestro organismo el sistema inmune juega el papel de reconocimiento de diferentes estímulos los cuales pueden ser nocivos y desarrollar un rol en la regulación de estas respuestas. Las células neoplásicas generalmente son destruidas por células citotóxicas, en una interacción que comprende diferentes mecanismos en los cuales están involucradas proteínas de membrana tumoral que regularán esta respuesta como parte del sistema de evasión inmune.

Los linfocitos T efectores expresan en su membrana la proteína PD1 cuya unión con el receptor de PDL1 presente en la membrana tumoral, condiciona la inhibición de la cascada de citotoxicidad, eludiendo así la destrucción del tumor.

Con el desarrollo de inhibidores de los checkpoint inmunológicos, se han estudiado las proteínas involucradas en las vías de modulación inmune. El receptor de tipo 1 de muerte programada (PD-1) y

el antígeno 4 citotóxico asociado a linfocitos T (CTLA-4) presentes en el linfocito T, se unen al ligando tipo 1 de muerte programada (PDL-1) y CD80/86 respectivamente, activando un señal inhibitoria de la activación inmune y citotoxicidad en el linfocito T.

Inmunoterapia y quimioterapia

La expresión de PDL1 en algunos de los CPCNP y otros tipos de cánceres, llevo a hipotetizar sobre la eficacia del pembrolizumab como un agente antitumoral. En el primer estudio fase 1 KEYNOTE -001 demostró eficacia, seguridad y tolerabilidad del pembrolizumab en tumores sólidos, en donde se demostraba también los efectos antitumorales en la cohorte de pacientes con CPCNP que habían recibido dos o más regímenes, asimismo se encontró que la expresión de PDL1 estaba asociada a aumento de la actividad antitumoral del pembrolizumab, con tasas de respuesta más altas en aquellos pacientes con tinción de PDL1 de más del 50%. (8)

Con los resultados del estudio KEYNOTE 001 se validó la identificación de acuerdo a la expresión del PDL1 de los pacientes que presentarían mejores resultados oncológicos con el tratamiento. De acuerdo a la prueba de Dako IHC 22C3 pharmDx, se determinó como punto de corte la expresión del PDL1 en $\geq 50\%$ de las células para clasificar el punto de corte del Tumor Proporción Score (TPS) $\geq 50\%$, para el cual en pacientes con o sin tratamiento las tasas de respuesta (TR) fueron de 50% (95% IC 24.7- 75.3) y 43.9% (95% IC 30.7-57.6) respectivamente, y la SLP de 12.5 meses (95% IC 2.4-12.5) y 6.1 meses (98% IC 2.1- 12.5) respectivamente. (9)

Estos hallazgos se reprodujeron en los estudios subsecuentes del tratamiento con pembrolizumab, fundamentando la expresión de PDL1 para valorar la respuesta al tratamiento con inmunoterapia en diferentes tipos de tumores sólidos.

Los inhibidores de los checkpoints inmunes han demostrado mejorar la sobrevida global en la primera línea de tratamiento, como monodroga o en combinación con quimioterapia (13) sin embargo, no todos los pacientes que inician el tratamiento para el CPCNP metastásico recibirán inmunoterapia.

Las opciones de agentes con quimioterapia en tratamiento en segunda línea tiene un beneficio moderado, entre las opciones se encuentra el docetaxel como monodroga o en combinación con ramucirumab o nintedanib.

La tasa de respuesta al tratamiento reportada con docetaxel es escasa, variando de 7 al 10%, sobrevida libre de progresión de 4.0 meses, sin embargo con el mejor sobrevida global de 6.0 a 9.6 meses (14, 15, 16)

Alternativas adicionales incluyen pemetrexed, reportando eficacia equivalente al docetaxel (17) sin embargo en nuestro escenario, la mayoría de pacientes han recibido previamente un agente de primera línea terapéutica.

Otros agentes han reportado menor beneficio que las opciones ya comentadas.

Tres estudios con agentes reguladores de los checkpoints inmunes en el tratamiento de CPCNP en el escenario de segunda línea que han reportado beneficio superior en la sobrevida global con inmunoterapia comparada con docetaxel. Dos de estos estudios incluyeron pacientes con histología escamosa y no escamosa, estos son el KEYNOTE-010 y el estudio OAK. El CheckMate 057 evalúa exclusivamente histología no escamosa. (16, 19, 20)

En el estudio CheckMate 057 publicado en el 2015 los autores compararon monoterapia con nivolumab versus docetaxel como segunda línea de tratamiento. En este estudio se demostró el beneficio del uso de nivolumab con tasas de respuesta del 19% y sobrevida global de 12.2 meses vs 9.4 meses (16)

El estudio KEYNOTE 010 fase 2/3 comparó pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg o 10 mg/kg contra docetaxel en pacientes previamente tratados.

Los participantes debían de tener PDL1 mayor o igual a 1%, representando hasta el cuarenta por ciento aquellos con PDL1 mayor o igual de 50%, que recibieron docetaxel, y la dosis de pembrolizumab de 10 mg/kg. Y cuarenta y cuatro por ciento en los pacientes que recibían dosis de 2 mg/kg.

Las tasas de respuesta fueron similares con ambas dosis de pembrolizumab, reportándose del 18%. El HR en la SLP para los pacientes con PDL1 $\geq 50\%$ que recibieron pembrolizumab 2 mg/kg. (15)

Se ha reportado que los tumores de pulmón que presentan mutaciones del EGFR no tienen beneficio en recibir inmunoterapia como segunda línea de tratamiento después de un inhibidor de tirocincinasa, aunque en estos estudios, los pacientes incluidos con mutaciones en el EGFR o ALK representaron una pequeña parte de la población en general, del 9 al 18% de los participantes; es por esto que la inmunoterapia no es una opción terapéutica como primera o segunda línea de tratamiento en esta población. (16, 18, 19, 20)

A. Marcadores biológicos

En años recientes se ha modificado la terapéutica de pacientes con cáncer de pulmón avanzado; esto se ha logrado gracias a la caracterización de moléculas que han servido como indicadores pronosticas y predictivas a blancos moleculares o inmunoterapia.

De acuerdo al Grupo de colaboración de Biomarcadores FDA-NIH, un biomarcador se define como “Una característica definida que puede medirse como un indicador de un proceso biológico normal, patológico o respuesta a una intervención o exposición”, otra definición de la OMS le precisa “cualquier sustancia, estructura o proceso que puede ser medido en el cuerpo, así como sus productos; e influencia o predice una enfermedad o el desenlace de ésta”, esto incluye un concepto importante; los biomarcadores pueden medir el producto de una vía clave que puede o no estar relacionado a un proceso. No representan como un sujeto se siente, funciona o sobrevive (22).

Se pueden agrupar de acuerdo a la valor que puedan tener en biomarcadores de diagnóstico (detecta o confirma una condición o enfermedad), monitoreo (se mide seriamente para valorar el estatus de una condición y/o evidenciar la exposición o efecto de un agente.) predictivos y pronósticos.

Los biomarcador predictivos identifican los factores asociados a la respuesta (favorable o desfavorable) ante la exposición a un agente, en un sujeto o en un grupo. Mientras que los biomarcadores pronósticos identifican la probabilidad de que suceda un evento clínico en pacientes con una condición médica. (23)

Un ejemplo de un biomarcadores predictivos en el cáncer de pulmón, es la determinación del EGFR y las implicaciones predictivas que esta tiene al tratamiento.

En un inicio se evidenció en el estudio de Sheperd (2004), que existen individuos con mayor probabilidad de tener diferentes subtipos moleculares de acuerdo al tipo histológico de cáncer de pulmón, y que estos también que algunas de las características clínicas eran factores predictivos de la sobrevida al uso de erlotinib en el escenario metastásico; las características clínicas que conferían este beneficio eran la histología de tipo adenocarcinoma, sexo femenino, pacientes no fumadores y origen Asiático. (24)

Dichas características no fueron asociadas inicialmente con mutaciones del gen del EGFR hasta que el descubrimiento de la mutación del domino de tirocincinasa en EGFR se confederaban mayor sensibilidad a los inhibidores de tirocincinasa, lo cual representó uno de los avances más representativos en la búsqueda de biomarcadores predictivos en el tratamiento de CPCNP. (25)

No todos los biomarcadores son suficientes para tomar una decisión clínica. Los mecanismos biológicos que explican la expresión de biomarcadores son diversos e involucran diferentes cambios genéticos y epigenéticos que caracteriza la heterogeneidad del cáncer de pulmón.

Avances en la biología molecular han permitido identificar anomalías en pacientes con cáncer pulmonar permitiendo el desarrollo de medicamentos dirigidos a estos blancos moleculares, actualmente se recomienda la determinación de mutaciones en el gen EGFR, ALK, ROS1, BRAF y PDL1. (26)

B. Mutación del EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor de tipo tirosinasa transmembranal, el cual al unirse con su ligando conduce a la activación de las vías de señalización intracelular que conducen al crecimiento celular, proliferación y supervivencia celular.

El gen que codifica el EGFR se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7 (7p11.2).

La expresión del EGFR se altera con deleciones y mutaciones puntuales en la secuencia de aminoácidos y nucleótidos del DNA correspondiente del exón 19 al exón 21 de este gen. Esto conduce a la activación descontrolada del receptor y activación de la cascada de señalización, principalmente por las vías intracelulares RAS-RAF-MEK-MAPK, STAT, así como la vía PI3K-PTEN-AKT, culminando con la proliferación celular descontrolada, inhibición de la apoptosis, estimulación de la angiogénesis y supervivencia celular. (31)

Los pacientes con cáncer de pulmón con mutaciones en el EGFR presentan características clinicopatológicas diferentes que los pacientes sin mutaciones de este receptor; son en su mayoría pacientes del sexo femenino, no fumadores. Es importante resaltar que las mutaciones en el EGFR es un importante biomarcador predictivo de tratamiento, mejorando las tasas de respuesta objetiva, las cuales van del 60% al 85%, y el beneficio absoluto en la supervivencia libre de progresión que va de 4 a 8 meses. (18)

C. Evidencia del uso de inmunoterapia en pacientes con mutaciones del EGFR

Ante la creciente evidencia del uso de inmunoterapia en CPCNP sin mutaciones obligaba a investigar el uso de la inmunoterapia en esta población.

El uso de inmunoterapia en pacientes con CPCNP fue determinado inicialmente en el estudio KEYNOTE- 001, en este ensayo se evaluó la inmunoterapia en monodroga en pacientes previamente tratados y vírgenes al tratamiento en el escenario metastásico.

Los pacientes con mutación del EGFR, presentaban una menor supervivencia global 6.0 (4.4 - 8.8) meses vs. 12.0 (9.2 a 14.3) meses. En este estudio se incluyeron pacientes vírgenes y no vírgenes a los inhibidores de tirosinasa, aunque se excluyeron pacientes no expuestos a los TKI en el análisis de SG. (33)

Recientemente se publicaron los resultados del uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP metastásico y vírgenes al tratamiento con TKI, este estudio no demostró superioridad de la inmunoterapia en pacientes resistentes a los TKI, ni en aquellos con PD-L1 superior o igual al 50%. (34)

El uso de durvalumab en pacientes con mutaciones del EGFR, PDL1 mayor o igual del 25% y con resistencia a los TKI que progresaron con una línea de tratamiento basada en platinos. La tasa de respuesta objetiva se encontró en el 12.2% (95% CI 5.7–21.8) (35)

Respecto a la expresión de PD-L1, existe evidencia que apoya el uso de quimioterapia con inmunoterapia en los pacientes con CPCNP y PDL1 menor del 1 % o indetectable. (36)

Existen tres ensayos clínicos comparando inmunoterapia con quimioterapia en el escenario de segunda línea. Estos estudios reportaron que con la inmunoterapia hay un mayor beneficio en la SG y mejor respuesta objetiva tumoral en todas las poblaciones, sin embargo; el análisis por subgrupos muestra una tendencia estadísticamente no significativa en los pacientes con mutaciones del EGFR. Los pacientes con EGFR mutado incluida se reportaban de un 9% al 18%, por lo que son subgrupos subrepresentados. (16, 19, 20)

La falta de beneficio en la SG se evaluó en un meta análisis que incluyó pacientes en tratamiento con nivolumab y pembrolizumab entre los pacientes con mutaciones del EGFR (HR 1.05, 95% IC: 0.70 a 1.55 $p < 0.81$). (37)

1. CONCEPTOS

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas
EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
TRO: Tasa de respuesta objetiva
RC: Respuesta completa
RP: Respuesta Parcial
SLP: Supervivencia libre de progresión
SG: Supervivencia global
QT: Quimioterapia
IT: Inmunoterapia
TKI: Inhibidor de la tirocincinasa
IT: Inmunoterapia

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con mutaciones del EGFR que pierden sensibilidad a los inhibidores de tirocincinasa de primera o segunda generación tienen pocas opciones terapéuticas disponibles, siendo las combinaciones de quimioterapia basada en agentes platinados uno de los tratamientos de elección empleados en nuestro medio; sin embargo eventualmente estos pacientes presentan progresión de la enfermedad.

En este escenario las opciones son limitadas y estudios prospectivos que han comparado docetaxel con inmunoterapia en monodroga han reportado que esta última tiene escaso beneficio en esta población.

Se ha determinado que el microambiente tumoral en pacientes con mutaciones del EGFR es poco inmunogénico, es por esto que se justifica que estos pacientes presenten escasa respuesta a la inmunoterapia comparado con los tumores que no tienen la mutación. Sin embargo; el efecto sinérgico de la quimioterapia combinada con la inmunoterapia pudiera modificar el microambiente tumoral permitiendo que los pacientes respondan mejor a la inmunoterapia.

Además, después de haber desarrollado resistencia a los TKI y a la quimioterapia, es posible que las células tumorales hayan adquirido independencia de la señalización del EGFR, por tanto, con posibilidades de tener una mejor respuesta a la inmunoterapia.

Asimismo; muchos de estos pacientes mantienen un estado funcional adecuado el cual eventualmente disminuiría si no se proporciona otra línea terapéutica.

Derivado de esto nuestra pregunta de investigación es la siguiente:

¿En los pacientes con mutaciones del EGFR previamente tratados con TKI y quimioterapia a base de platinos, es superior la tasa de respuesta objetiva con inmunoterapia en combinación con quimioterapia comparado con quimioterapia en monodroga?

VI. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General:

Comparar la TRO de *la quimioterapia* combinada con inmunoterapia en comparación con quimioterapia en pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos.

6.2 Objetivos Específicos:

Determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) de *la quimioterapia* combinada inmunoterapia en comparación con quimioterapia en pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos.

Determinar la supervivencia global de *la quimioterapia* combinada con inmunoterapia en comparación con quimioterapia en pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos.

Comparar la duración de respuesta del tratamiento con de *la quimioterapia* combinada con inmunoterapia versus quimioterapia en pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos.

Determinar si la supervivencia libre de progresión de los inhibidores de la tirocincinasa previa es un factor predictivo de respuesta a la inmunoterapia en los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos.

Determinar si la supervivencia libre de progresión de la quimioterapia basada en platinos previa es un factor predictivo de respuesta a la inmunoterapia en los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos

Determinar si las mutaciones del EGFR delección del exón 19 o L858R u otras mutaciones son predictivas de respuesta a la inmunoterapia en los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos

Determinar si las mutaciones del EGFR tipo T790M de resistencia son predictivas de respuesta a la inmunoterapia en los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR previamente tratados por lo menos con un agente inhibidor de tirosincinasa y una línea de quimioterapia basada en platinos

VII. JUSTIFICACIÓN

La progresión es un desenlace eventual en la mayoría de los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR que desarrollan resistencia a la terapia con TKI, estos pacientes dependerán de múltiples líneas de tratamiento para mantener un efecto en el control de la enfermedad.

Existe escasa evidencia a nivel mundial acerca del beneficio de las diferentes opciones de tratamiento en el contexto de tercera línea dentro de esta población.

El determinar la mejor alternativa terapéutica es indispensable para poder ofrecer a los pacientes el mejor cuidado y de esta forma poder extender el control de la enfermedad.

Ante la carencia de información en este escenario y el elevado costo que representa para el paciente y para las instituciones la utilización de los nuevos agentes inmunoterapéuticos resulta prioritario extender nuestro conocimiento acerca del tratamiento de esta fase de la enfermedad.

VIII. HIPÓTESIS

Las tasas de respuesta en pacientes con EGFR mutados, previamente tratados con platinos y TKI es superior con el uso de quimioterapia combinada con inmunoterapia en comparación con quimioterapia en monodroga.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1. Diseño

Estudio prospectivo, aleatorizado, de Fase 2, en sujetos con CPCNP con mutación del EGFR que progresaron a primera línea con inhibidores de tirocincinasa y de quimioterapia basada en platino.

9.2. Definición de universo

Pacientes mayores de 18 años, mexicanos, ambos sexos, con diagnóstico de CPCNP metastásico, con mutación del EGFR, incluidos **en el estudio fase 2** de quimioterapia con inmunoterapia versus quimioterapia que progresaron a línea de quimioterapia basada en platinos.

9.2.1. Muestra:

Todos los pacientes con EGFR mutado que fueron incluidos en el estudio abierto, aleatorizado, de Fase 2, en sujetos con CPCNP que progresaron a primera línea de quimioterapia basada en platino comparando quimioterapia con inmunoterapia versus quimioterapia.

9.3. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos
- Diagnóstico de CPCNP con mutación del EGFR
- Enfermedad metastásica.
- Pacientes incluidos **en el estudio fase 2** de quimioterapia con inmunoterapia versus quimioterapia que progresaron a línea de quimioterapia basada en platinos.
- Estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) menor o igual a uno.
- enfermedad medible mediante tomografía computarizada, PET CT o resonancia magnética según los criterios RECIST 1.1; Evaluación Radiográfica del Tumor realizada en el lapso de 28 días antes de la aleatorización.
- Los sujetos deben haber experimentado progresión o recurrencia de la enfermedad durante o después de un régimen previo de quimioterapia que contenga platino para enfermedad metastásica. Esto incluye a los sujetos que cumplan los siguientes criterios:
 - Los sujetos que recibieron pemetrexed, bevacizumab, o erlotinib como tratamiento de mantenimiento y progresión.
 - Pacientes que recibieron terapia con inhibidores de la tirocincinasa
 - Pacientes que recibieron quimioterapia doble basada en platino adyuvante o neo adyuvante (después de cirugía y/o radiación) y desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica
 - *Sujetos con una mutación conocida del EGFR y que recibieron un EGFR TKI (erlotinib, gefitinib o experimental) y quimioterapia doble basada en platino (sin importar el orden de administración).*
- Los pacientes con antecedente de metástasis cerebrales previamente tratadas pueden participar dado que se encuentren estables (sin evidencia de progresión comprobada por imagen por al menos cuatro semanas con síntomas neurológicos que hayan recuperado a valores basales), sin evidencia de metástasis nuevas o crecimiento de las mismas, sin uso de esteroides por al menos 7 días previo al inicio del tratamiento del estudio o bajo una dosis estable $\leq 10\text{mg}$ diarios o equivalentes de Prednisona.

- Los pacientes deben haber firmado y fechado una forma de consentimiento informado escrito aprobada por el IRB/IEC de conformidad con las directrices regulatorias e institucionales.

9.4. Criterios de Exclusión

- Sujetos sin mutaciones del EGFR
- Tratamiento previo con anticuerpos anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente para con estimular las células T o las vías de puntos de verificación).
- Los pacientes que tomen cortico esteroides, o una dosis equivalente o mayor a 10 mg diarios
- Sujetos con enfermedad autoinmune conocida activa o sospecha de la misma. Pueden reclutarse sujetos con vitíligo, diabetes mellitus tipo I, hipotiroidismo residual que requiera reemplazo hormonal, o condiciones que no se espera que recurran en ausencia de un desencadenante externo.
- Pacientes con meningitis carcinomatosa.
- Sujetos con historia de enfermedad intersticial pulmonar.
- Pruebas positivas para el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (sAg de HBV) o ácido ribonucleico para Hepatitis C (RNA de HCV) que indiquen infección aguda o crónica
- Historia conocida de prueba positiva para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (AIDS).
- Historia previa de reacción severa de hipersensibilidad a paclitaxel.
- Historia de alergia o intolerancia (evento adverso inaceptable) a los componentes del fármaco del estudio, o a infusiones que contengan Polisorbato 80.
- Pacientes embarazadas o que estén lactando.

9.5. Criterios de Eliminación:

Pacientes que no recibieron el tratamiento en más de 2 meses consecutivos.

9.6. Definición y operacionalización de variables

Descripción de variables

Variable	Definición	Perfil Operacional	Escala	Indicador
CPCNP de células no escamosas Con mutación del EGFR	Cáncer de tipo no escamoso de origen pulmonar, documentado histológicamente o citológicamente	Quienes presenten Estadio IIIB/Estadio IV o enfermedad recurrente después de haber recibido tratamiento con quimioterapia basada en platinos y un TKI	Dicotómica nominal	Positivo / Negativo
Sexo	Género al que pertenece el individuo	Género al que pertenece el individuo	Nominal Dicotómica	Femenino/masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Número de años
Tabaquismo	Hábito de inhalar humo de tabaco producido por pipa puro o cigarrillos	Hábito de inhalar cigarrillos de acuerdo al índice tabáquico	Cuantitativa discreta	Número de cajetillas/año
Etapa Clínica al diagnóstico	Extensión de la enfermedad de acuerdo al manual del AJCC	Extensión de la enfermedad de acuerdo a los criterios establecidos por TNM	Cualitativa Ordinal	Etapa clínica
Inmunoterapia	Tratamiento para el cáncer con-estimula las células T o los puntos de verificación del cuerpo a fin de combatir el cáncer.	Tratamiento con anticuerpos anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, o anti CTLA-4	Dicotómica nominal	Positivo/ negativo
Quimioterapia	Tratamiento para el cáncer que inhibe o destruye a las células tumorales	Tratamiento con taxanos, platinos, inhibidores de la dehidrofolato reductasa	Dicotómica nominal	Positivo/ Negativo
Tasa de respuesta objetiva	Proporción de pacientes con respuesta parcial o completa	Proporción de pacientes con respuesta parcial o completa	Dicotómico	Positivo/negativo
Sobrevida libre de progresión	Tiempo durante el cual un paciente se mantiene sin aumento de la enfermedad	Tiempo durante el cual no existe sospecha clínica o evidencia por estudios de gabinete de la aparición de nuevas lesiones o aumento del más del 20% de las lesiones diana o muerte del paciente	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia global	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente	Cuantitativa continua	Meses
Duración de respuesta	Tiempo desde la medición de respuesta completa o parcial hasta la progresión de la enfermedad	Tiempo desde la medición de respuesta completa o parcial hasta la progresión de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses

Respuesta completa	Desaparición completa de todas las lesiones medidas por estudio de imagen	Desaparición completa de todas las lesiones medidas por estudio de imagen	Dicotómico	Positivo/ Negativo
Respuesta parcial	Disminución de al menos el 30% de las lesiones medidas por estudio de imagen	Disminución de al menos el 30% de las lesiones medidas por estudio de imagen	Dicotómico	Positivo/ Negativo
Enfermedad Estable	Disminución menor del 30% o aumento menor del 20% de las lesiones medidas por estudio de imagen	Disminución menor del 30% o aumento menor del 20% de las lesiones medidas por estudio de imagen	Dicotómico	Positivo/ Negativo
Progresión de la enfermedad	Aumento de al menos el 20% o nuevas lesiones medibles o no medibles por estudio de imagen	Aumento de al menos el 20% o nuevas lesiones medibles o no medibles por estudio de imagen	Dicotómico	Positivo/ Negativo
Mutación de resistencia T790M	Sustitución de treonina por metionina en el exón 20 detectada posterior al tratamiento con TKI	Sustitución de treonina por metionina en el exón 20 detectada posterior al tratamiento con TKI	Dicotómico	Positivo/ Negativo

9.6 Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos

Método y técnicas:

Evaluación de la mutación del EGFR mediante la clona Dako IHC 22C3 pharmDx o la prueba GUARDANT 360 en el suero.

Instrumentos:

Se utilizó el software SPSS versión 2.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y STATA v.15 para todos los análisis estadísticos

Procedimientos:

A la par del estudio fase 2 de MK-3475/Docetaxel en comparación con Docetaxel solo en pacientes con CPCNP previamente tratados, se identificaron a los pacientes con diagnóstico de CPCNP y mutaciones del EGFR y que progresaron a la terapia con inhibidores de la tirocincinasa. Se realizó un listado de los pacientes.

Después de que se estableció la elegibilidad del sujeto y de que se obtuvo el consentimiento informado, el sujeto fue reclutado y se asignó un número para ser aleatorizado. Cada paciente que firmó el consentimiento informado, se asignó un número de sujeto.

Una vez reclutado, los sujetos que firmaron el consentimiento informado y cumplieron todos los criterios de elegibilidad, se aleatorizaron a uno de dos grupos de tratamiento, y estratificados en base a los siguientes factores: uso previo de tratamiento de mantenimiento vs sin tratamiento de mantenimiento.

Brazo A: Docetaxel a 75 mg/m² cada 3 semanas con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Brazo B: Docetaxel a 75 mg/m² cada 3 semanas de 4 a 6 ciclos, donde existió la posibilidad de cruce de brazo para iniciar tratamiento con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta progresión.

Evaluación de eficacia primaria:

Todos los sujetos fueron monitoreados mediante una evaluación radiológica en un calendario, primera evaluación a las 9 semanas posteriormente de cada 6 semanas, para determinar cambios en el tamaño del tumor. Se utilizaron los criterios RECIST 1.1 para la evaluación. Para determinar la tasa de respuesta global (ORR) se tomó en cuenta pacientes con respuesta parcial y respuesta completa evaluados de acuerdo a criterios RECIST 1.1

Evaluaciones de eficacia secundaria y exploratoria:

Se realizaron todos los esfuerzos posibles para recolectar los datos de supervivencia de todos los sujetos, incluyendo de los sujetos retirados del tratamiento por cualquier razón, que fueron elegibles para participar en el estudio y que no hubieran retirado su consentimiento para la recolección de los datos de supervivencia. Si no se reportó la muerte del sujeto, todas las fechas de este estudio que representen una fecha de contacto con el sujeto, se tomaron en cuenta para determinar la última fecha en la que se supo que el sujeto estaba vivo.

9.7 Recursos

Los recursos a utilizados fueron:

Recurso humano:

Trabajadora social de clínica de Tumores Torácicos, Monitor de protocolos de investigación de clínica de Tumores Torácicos, Médicos Adscritos y residentes de la clínica de Tumores Torácicos del Instituto Nacional de Cancerología.

Recurso físico: Aparte de los instrumentos descritos de evaluación de las variables, se usaron: programas estadísticos para tabulación de datos y resto de material de escritorio.

Recursos económicos: iniciativa propia

9.9 Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas son resumidas como medianas o medias, con desviaciones standard en percentiles para propósitos descriptivos y las variables categóricas son presentadas como frecuencias y porcentajes.

Se realizaron comparaciones inferenciales utilizando la prueba T o la prueba de U de Mann-

Whitney de acuerdo con la distribución de datos (normal o no) determinada por la prueba de Shappiro-Swilk.

La prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar la significancia estadística de las variables categóricas que se determine como $P < 0.05$ cuando se usó una prueba de dos colas.

La tasa de respuesta objetiva se definió como la suma de respuesta completa o respuesta parcial evaluada por RECIST versión 1.1 y se presenta como porcentaje de 95% IC

La supervivencia libre de progresión y supervivencia general (SLP; SG) se definió como el tiempo desde la fecha de inscripción en el ensayo hasta la progresión, toxicidad inaceptable, muerte o pérdida durante el seguimiento. La SLP y SG se analizó con el método de Kaplan-Meyer, mientras que las comparaciones entre los subgrupos se analizaron mediante la prueba de log rank. Para el análisis de la curva de supervivencia todas las variables fueron dicotomizadas de acuerdo a su mediana. La significancia estadística se determine como $P < 0.05$ usado la prueba de dos colas.

Se utilizó el software SPSS versión 2.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y STATA v.15 para todos los análisis estadísticos.

X. RESULTADOS

De Diciembre 2016 a Mayo 2019 se revisaron 25 pacientes para elegibilidad. En total; 25 pacientes fueron asignados para recibir inmunoterapia con quimioterapia, mientras 13 pacientes fueron asignados al brazo de quimioterapia monodroga.

Las características demográficas, clínicas y moleculares estaban bien balanceadas entre los brazos de tratamiento. (Tabla 1) La mediana de seguimiento fue de 11.2 meses.

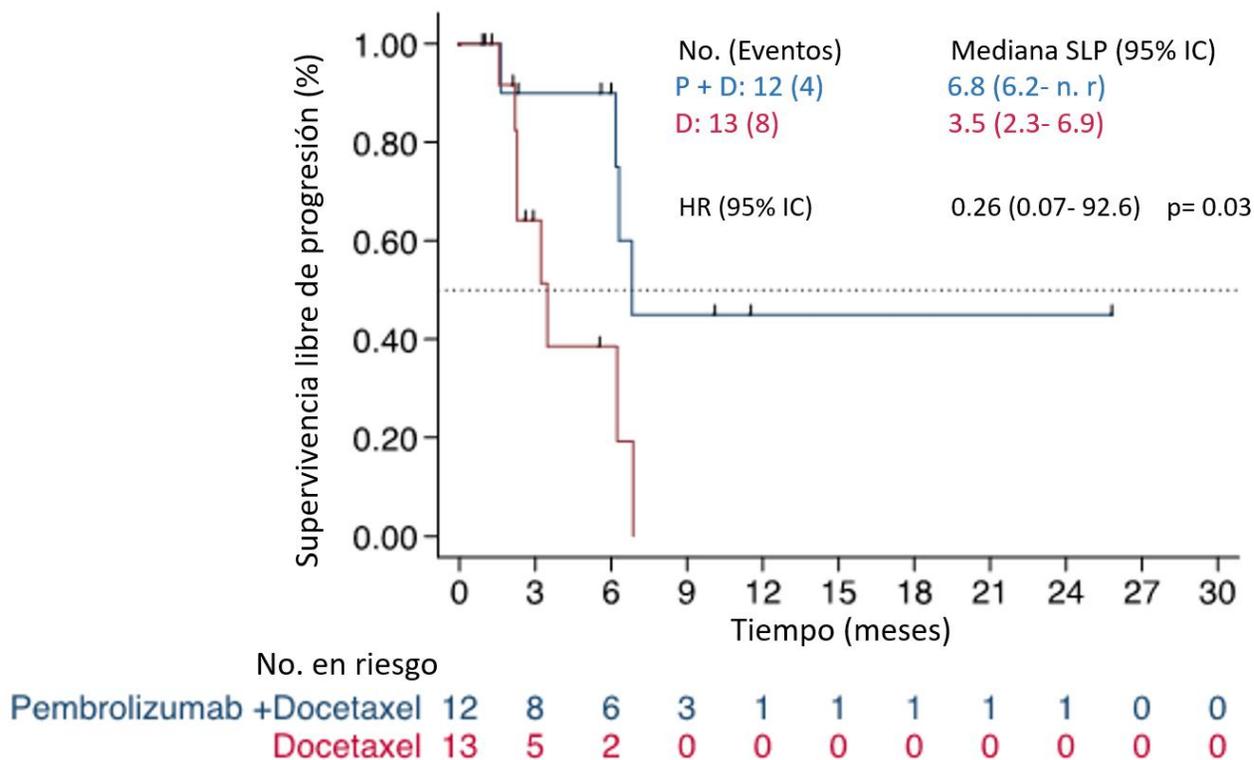
Tabla 1. Características Generales de los Pacientes

	Pembrolizumab + Docetaxel	Docetaxel	Valor de p
	n= 12	n= 13	
Femenino, % (n)	53.8 (7)	58.3 (7)	1.000
Edad, media (Desviaciones std.)	53.4 (9.8)	58.7 (11.3)	0.222
<60 años	61.5 (8)	50.0 (6)	0.695
Índice de masa corporal, media (std. Dev.)	24.1 (5.9)	24.2 (3.9)	0.988
Fumadores, % (n)	46.2 (6)	41.7 (5)	1.000
Índice Tabáquico (paquetes/año), mediana (p25,p75)	1.0 (1- 1.7)	1.0 (1-10)	0.608
Exposición a humo de leña , %(n)	38.8 (4)	33.3 (4)	1.000
Índice de exposición a humo de leña (horas/años), mediana (p25,p75)	1.0 (1-105.8)	1 (1- 10)	0.739
Exposición a asbesto, %(n)	0 (0)	26.7 (2)	0.220
ECOG (<2); %(n)	100.0 (12)	100.0 (13)	1.000
Etapla clínica (IV); % (n)	84.6 (11)	100.0 (13)	0.480
Adenocarcinoma, % (n)	100.0 (12)	100.0 (13)	1.000
Subtipo histológico			
Lipídico, %(n)	0 (0)	8.3 (1)	
Acinar/Papilar, % (n)	30.8 (4)	50.0 (6)	
Micropapilar/Solido, %(n)	38.5 (5)	8.3 (1)	
No especificado, % (n)	30.8 (4)	33.3 (4)	0.258
EGFR (+), % (n)	100.0 (12)	100.0 (13)	
Tipo EGFR mutación			
Exón 19 (delección), %(n)	61.5 (8)	66.7 (8)	
Exón 21 (L858R), %(n)	15.4 (2)	25.0 (3)	
Exón 20 (T790M de Novo), %(n)	7.7 (1)	0 (0)	
Otro, % (n)	15.4 (2)	8.3 (1)	0.683
Antígeno carcinoembrionario (>15pg/ mL); % (n)	61.5 (8)	75.0 (9)	0.673
ACE (pg/mL), mediana (p25,p75)	15.8 (9.5- 77.1)	17.3 (8.0- 639.9)	0.705

EFICACIA

Los pacientes que recibieron inmunoterapia con quimioterapia presentaron una supervivencia libre de progresión mayor que los pacientes que recibieron quimioterapia en monodroga (6.8 [6.2 - n.r] vs. 3.5 [2.3 – 6.9]; p=0.148) (**Figura 1**)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meyer de supervivencia libre de progresión



En el grupo de la terapia combinada, se encontró con mayor respuesta objetiva siendo de 58.30%, comparado con la quimioterapia siendo de 23.1% valor de p= 0.08%

Se documentaron más tasas de respuesta objetiva en el grupo experimental en comparación con los que recibieron quimioterapia en monodroga (**Figura 2**)

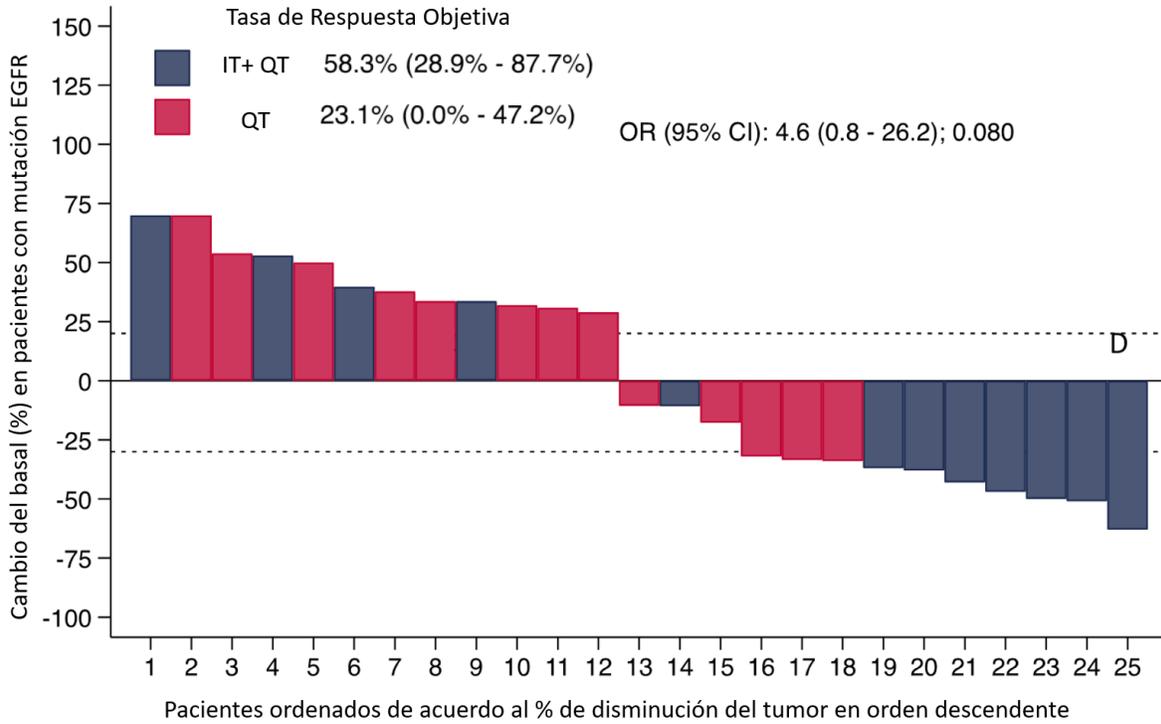
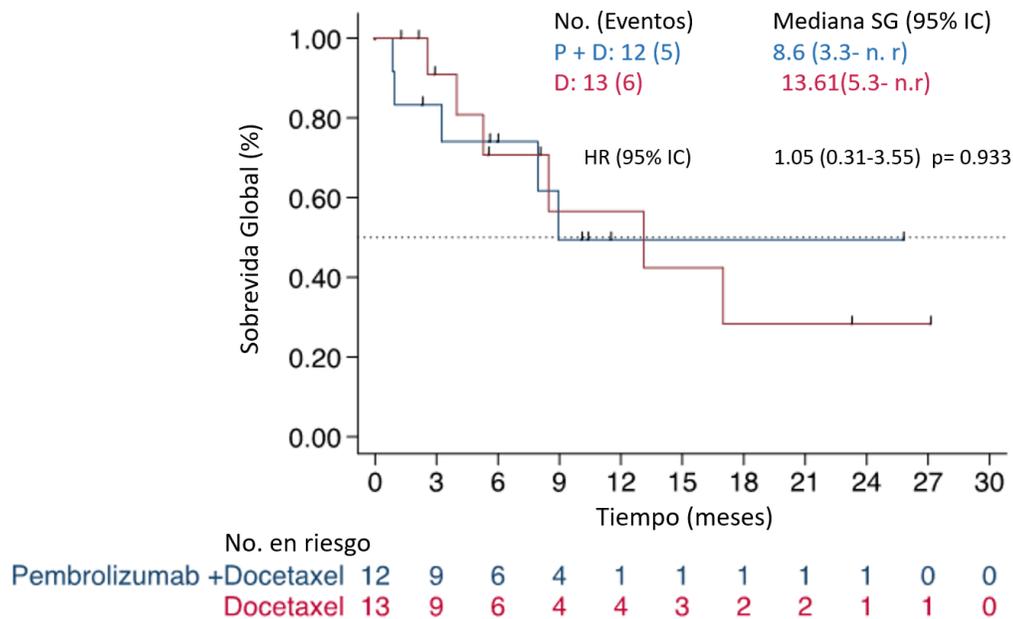


Figura 2. Gráfica de cascada representando las respuesta terapéutica en ambos brazos.

La sobrevida global documentada en un seguimiento de 27 meses, fue 5 meses mayor en el grupo de quimioterapia sola comparado con la combinación; sin embargo algunos pacientes que recibieron la monodroga recibieron inmunoterapia como tratamiento subsecuente.



XI. DISCUSIÓN

La progresión es un desenlace eventual en la mayoría de los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR que desarrollan resistencia a la terapia con TKI, estos pacientes dependerán de múltiples líneas de tratamiento para mantener un efecto en el control de la enfermedad.

Existe escasa evidencia a nivel mundial acerca del beneficio de las diferentes opciones de tratamiento en el contexto de tercera línea dentro de esta población.

El determinar la mejor alternativa terapéutica es indispensable para poder ofrecer a los pacientes el mejor cuidado y de esta forma poder extender el control de la enfermedad.

Ante la carencia de información en este escenario y el elevado costo que representa para el paciente y para las instituciones la utilización de los nuevos agentes inmunoterapéuticos resulta prioritario extender nuestro conocimiento acerca del tratamiento de esta fase de la enfermedad.

XII. CONCLUSIONES

La combinación de quimioterapia con inmunoterapia mejora las tasas de respuesta objetiva en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que recibieron una línea previa a platinos y un inhibidor de la tirocincinasa, también mejora la sobrevida libre de progresión.

No hubo mejoría respecto a la sobrevida global sin embargo muchos pacientes recibieron inmunoterapia a la progresión por lo que consideramos que esto no resta eficacia vista en este estudio con la combinación.

Consideramos que la inmunoterapia combinada con quimioterapia es una opción de tratamiento en pacientes multitratados, resistentes a inhibidor de tirocincinasa y que recibieron una terapia basada en platinos previamente.

XIII. BIBLIOGRAFIA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2018
2. Joan H. Schiller, M.D. A New Standard of Care for Advanced Lung Cancer Lung Cancer in Women Jyoti D. Patel. JCO VOL 23 No 14 mayo 2005
3. A New Standard of Care for Advanced Lung Cancer Joan H. Schiller, M.D.
4. Wu Y.-L., Planchard D., Lu S., et. Al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO–ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology*, Volumen 30, Edición 2, Febrero 2019, páginas 171–210
5. Lesley J. Scott. Osimertinib as first-line therapy in advanced NSCLC: a profile of its use *Drugs Ther Perspect.* 2018; 34(8): 351–357.
6. Dickran Kazandjian, Gideon M. Blumenthal, Weishi Yuan, et. Al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*; 22(6); 1307–12. 2016 AACR.
7. Genotyping and Genomic Profiling of Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies Tianhong Li, Hsing-Jien Kung, Philip C. Mack, and David R. Gandara. JCO Vol 31 no 8 marzo 2013
8. Edward B. Garon, M.D., Naiyer A. Rizvi, M.D., Rina Hui, Natasha Leighl et. Al . Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2015; 372:2018-2028
9. S. P. Kang, K. Gergich, G. M. Lubiniecki Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol.* 2017 Jun; 28(6): 1388–1398.
10. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. Previously Treated With Chemotherapy Nasser Hanna, Frances A. JCO 2004; Vol 22 no 9 Shepherd, Frank V. Fossella,
11. Alan Sandler, M.D., Robert Gray, Ph.D., Michael C. Perry, M.D., Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550 DOI: 10.1056/NEJMoa061884
12. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial . Roy S Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, *Lancet* 2016; 387: 1540–50
13. Gandhi, Leena. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* April 16,2018
14. Fossella F, DeVore R, Kerr R, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previousl treated with platinum-containing chemotherap regimens. *J Clin Oncol* 18:2354-2362, 2000
15. Brahmer J, et al. *N Engl J Med* 2015; 373:123.
16. Borghaei H, et al. *N Engl J Med* 2015; 373:1627 [CKM 057](#)
17. Nasser Hanna. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy, *JOCO* Vol22 No9 may 1 2004.
18. Hsu. Q-H. , Yang J.C-H., Mok T.S., Loong H. H. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 1): i3–i9, 2018
19. Herbst P, et al. *Lancet* 2016; 387:1540- KEYNOTE 010
20. Rittmeyer A, et al. *Lancet* 2017; 389:255- OAK
21. Jessurun CAC, Vos JAM, Limpens J and Luiten RM (2017) Biomarkers for Response of Melanoma Patients to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Front. Oncol.* 7:233.
22. Kyle Strimbu y Jorge A. Tavel, M.D. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 November ; 5(6): 463–466.
23. Robert M Calif. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018 Feb; 243(3): 213–221.
24. Shepherd, F. A. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 123–132 (2005).

25. Zhu, C. Q. et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J. Clin. Oncol.* 26, 4268–4275 (2008).
26. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer (Version 3.2019)
27. Ming Yi†, Dechao Jiao. Et. Al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/ PD-L1 inhibitors. *Yi et al. Molecular Cancer* (2018) 17:129
28. Mayumi Ono y Michihiko Kuwano. Molecular Mechanisms of Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Activation and Response to Gefitinib an dOther EGFR- Targeting Drugs. *Clin Cancer Res* 2006;12(24) December15, 2006
29. Reck M., Mok TSK., Nishio M. Et. Al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial.*Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):387-401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0. Epub 2019 Mar 25.
30. Shaorong Yu, Delin Liu, Bo Shen, Meiqi Shi, et. Al. Immunotherapy strategy of EGFR mutant lung cáncer. *Am J Cancer Res.* 2018; 8(10): 2106–2115.
31. Gilda da Cunha Santos., Sheperd Frances A., Tsao Sound Ming. EGFR Mutations and Lung Cancer. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2011. 6:49-69.
32. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1955–59
33. Natasha B Leighl, Matthew D Hellmann, Rina Hui, Enric Carcereny, Et. Al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *The Lancet Resp. Medicine.* Vol 7, Ed. 4, 01 Abril 2019; Pag 347-357
34. A. Elliott Lisberg, A. Lauren Cummings, J. Wade Goldman. Et. Al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1 +, tyrosinkinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 9014-9014
35. Marina Chiara Garassino, Byoung-Chul Cho, Joo-Hang Kim. Et. Al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* Vol.19, Ed 4, Mayo 2018. P521-536,
36. Thierry Landre, Gaetan Des Guetz, Kader Chouahnia, Et. Al. Anti-PD-1/PD-L1 plus chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line treatment for patients with metastatic NSCLC that were PD-L1 negative or less than 1%. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9061)
37. Lee CK., Man J., Lord S., Et. Al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR- mutated non-small cell lung cancer a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12:403-407.

XIV. ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

No de paciente	Mutación	Tipo de Mutación	T790M resistencia	Estado	Brazo Asignado	Primer tratamiento	Número de líneas antes protocolo	Segundo Tratamiento	Tercer Tratamiento	No. De líneas PREVIAS al protocolo
1	EGFR (+)	Insercion Exon 20	Positivo	Alive	IT con QT	Platino?/Pemetrexed	1	Ninguno	Ninguno	1
40	EGFR (+)	Del exón19	Negativo	Dead	IT con QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
43	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Dead	IT con QT	Platino?/Paclitaxel	2	Afatinib	Ninguno	2+
45	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Dead	IT con QT	Platino?/Vinorelbina	2	Afatinib	Ninguno	2+
50	EGFR (+)	L858R	Negativo	Alive	IT con QT	TKI	2	Gefitinib	CBP+ peme	2+
51	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Alive	IT con QT	TKI	1	Gefitinib	CBP+ peme	1
53	EGFR (+)	L858R	Negativo	Alive	IT con QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
60	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Alive	IT con QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
62	EGFR (+)	T790M de novo		Alive	IT con QT	Platino?/Pemetrexed	1	Ninguno	Ninguno	1
73	EGFR (+)	Del exón19	Negativo	Alive	IT con QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
75	EGFR (+)	Del exón19	Negativo	Dead	IT con QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
77	EGFR (+)	Del exón19	Negativo	Alive	IT con QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
10	EGFR (+)	Otras		Dead	QT	Platino?/Pemetrexed	1	Platino+pemetrexed	Ninguno	1
25	EGFR (+)	L858R	Negativo	Alive	QT	TKI	1	Platino+pemetrexed	Ninguno	1
3	EGFR (+)	Del exón19	Negativo	Dead	QT	Platino?/Pemetrexed	1	Ninguno	Ninguno	1
31	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Alive	QT	Platino?/Pemetrexed	2	Gemzar+CBP	Ninguno	2+
17	EGFR (+)	L858R	Negativo	Dead	QT	TKI	3	CDDP+pacli	Pemetrexed monod	2+
44	EGFR (+)	Del exón19	Negativo	Dead	QT	TKI	4	Afatinib	Afa+pacli	2+
47	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Alive	QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
55	EGFR (+)	Del exón19	Positivo	Dead	QT	TKI	3	Afatinib	CBP+pacli	2+
63	EGFR (+)	Del exón19		Alive	QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
70	EGFR (+)	L858R	Positivo	Alive	QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2+
76	EGFR (+)	Del exón 20	Negativo	Alive	QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2
78	EGFR (+)	Del exón 19	Positivo	Alive	QT	TKI	2	Platino+pemetrexed	Ninguno	2
32	EGFR (+)	Otras	Negativo	Alive	QT	TKI	1	Platino+pemetrexed	Ninguno	1

Anexo 2: Cartas de aceptación Comité de Investigación

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Instituto Nacional de Cancerología



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

No. Ref. INCAN/CI/1210/18

CDMX, a 06 de Noviembre de 2018

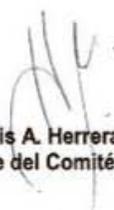
Dr. Oscar G. Arrieta Rodríguez
Investigador Principal
Presente

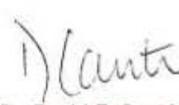
En su oficio recibido el 22 de octubre del 2018, se presentó en la **Décima Cuarta Sesión Ordinaria del Comité de Investigación:**

- Consentimiento Informado Versión 1, Enmienda 3 , 29 Octubre 2018, En Español.
- Consentimiento Informado para muestras Versión 1, Enmienda 3 , 29 de Octubre de 2018. En Español.

Correspondientes al protocolo: **Estudio fase II, aleatorizado de etiqueta abierta de MK-3475 (Pembrolizumab) en combinación con Docetaxel versus Docetaxel como monoterapia en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) previamente tratado (014/033/ICI) (CEI/935/14)**, los cuales se revisaron y se aprobaron por los integrantes del Comité de Investigación.

Atentamente


Dr. Luis A. Herrera Montalvo
Presidente del Comité de Investigación


Dr. David F. Cantú de León
Secretario del Comité de Investigación

"2015 Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

No. Ref. INCAN/CI/130/15

02/Marzo/2015

Dr. Oscar G. Arrieta Rodríguez
Investigador Principal
Presente.

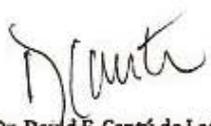
En su oficio recibido el 27 de Febrero del 2015, se presentó en la **Tercera Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**. Enmienda 1:

- **Formato Único de Protocolo**, versión 1, Enmienda 1 de Fecha 27 de Febrero de 2015 en Español.
- **Consentimiento Informado**, versión 1 Enmienda 1 de Fecha 27 de Febrero de 2015 en Español.

Correspondiente al protocolo: "Estudio fase II, aleatorizado de etiqueta abierta de MK-3475 (Pembrolizumab) en combinación con Docetaxel versus Docetaxel como monoterapia en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) previamente tratado", (014/033/ICI) (CEI/935/14), la cual se revisó y se aprobó por los integrantes del Comité de Investigación.

Atentamente


Dr. Luis A. Herrera Montalvo
Presidente del Comité de Investigación


Dr. David F. Cantú de León
Secretario Técnico del Comité de Investigación

LAHM/DFCL/asr

CEI: Dom. Av. San Fernando 2, Puerta 1
Col. Barrio del Niño Jesús,
Tlalpan, D.F. C.P. 14080

Comité de Ética en Investigación
Gestión 2013-2016
Registrado ante COFEPRIS L2 CEI 09 014 11
Registrado ante CONBIOÉTICA/CEI/1620130424
Office For Human Research Protections (OHRP)
IORG006100
IRB00007348
FWA00019235

"2015 Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

No.Ref.INCAN/CEI 151/15
27 De Febrero del 2015
CEI/935

Dr. Oscar Arrieta Rodríguez
Investigador principal
P r e s e n t e

Estimado DR. Arrieta:

En cumplimiento con su oficio del 27 de Febrero del 2015, el Comité de Ética en Investigación reviso la documentación de la enmienda 1 y Consentimiento Informado relacionado con el protocolo "Estudio fase II, aleatorizado de etiqueta abierta MK-3475 (Pembrolizumab) en combinación con Docetaxel versus Docetaxel como monoterapia en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) previamente tratado. (014/033/ICI),(CEI/935/14).

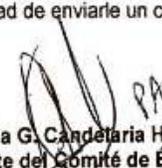
- Formato Único versión 1 Enmienda 1 de fecha 27. Febrero.2015 en español.
- Consentimiento Informado versión 1 enmienda 1 de fecha 27. Febrero. 2015 en español.

El contenido de dichos documentos cumple con los requisitos establecidos, por lo que el Comité decidió **Aprobar.**

Esta aprobación tiene vigencia hasta el 27 de Febrero de 2016, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha. Así mismo le comunicamos que al realizar este proyecto adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y la Dirección de Investigación de los avances de su proyecto, las presentaciones en congresos nacionales, así como sus publicaciones. De acuerdo a los lineamientos de regulación internos, buenas prácticas clínicas y políticas de operación del Comité de Ética en Investigación del INCAN, es indispensable hacer de su conocimiento que cualquier miembro de los Comités que participa en un proyecto de investigación NO tiene VOZ ni VOTO en las resoluciones acerca del estudio. (Se requiere informar los avances "Status" de eventos adversos y enmiendas de manera semestral).

Aprovécho la oportunidad de enviarle un cordial saludo

Atentamente


Dra. Myrna G. Candelaria Hernández
Presidente del Comité de Ética en
Investigación


Dr. Noel Castañeda Soto
Secretario Técnico

MGCH/NCS*ser

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD

CEI: Dom. Avenida San Fernando 22,
Puerta 1, Col. Barrio del Niño Jesús,
Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14080

Instituto Nacional de Cancerología

Comité de Ética en Investigación
GESTIÓN 2016-2019
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI 09 014 11
Registrado ante COWBIOÉTICA/CEI/16/28130424
Office for Human Research Protections (OHRP)
IDR00006150 / IRB00007348 / FWA00019235



No protocolo: CEI/935/14

No. Referencia: INCAN/CEI/1230/18

DÉCIMA CUARTA SESIÓN ORDINARIA
06 de noviembre, 2018

Dr. Óscar Gerardo Arrieta Rodríguez
Investigador Principal

Presente.

En relación al protocolo: "Estudio fase II, aleatorizado de etiqueta abierta de MK-3475 (Pembrolizumab) en combinación con Docetaxel versus Docetaxel como monoterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) previamente tratado" (014/033/ICI) (CEI/935/14), los integrantes del Comité de Ética aprobaron los siguientes documentos:

- Consentimiento Informado, versión 1, enmienda 3, 29 de octubre 2018, en español.
- Consentimiento Informado para muestras, versión 1, enmienda 3, 29 de octubre 2018, en español.

Esta documentación cumple con todos los requisitos, por lo que el Comité de Ética en Investigación puede proceder con su aprobación. Esta aprobación tiene vigencia hasta 06 de noviembre del 2019, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha, junto con un informe de los resultados obtenidos. También será necesario informar al comité cualquier información derivada del proyecto que deba ser informada a los participantes. De acuerdo con los lineamientos de regulación interno, buenas prácticas clínicas y políticas de operación del Comité de Ética en Investigación del INCAN, es indispensable hacer de su conocimiento que cualquier miembro de los comités que participa en un proyecto de investigación NO tiene VOZ, NI VOTO en la resolución acerca del estudio.

Atentamente

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA CDMX CONBIOÉTICA-09-CEI-002-20160413 GESTIÓN 2016/2019
MGCH/AML/ldcc ceincan@gmail.com

Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C. P. 14080, Ciudad de México.
Tel. (55) 56 28 04 00 www.incan.edu.mx

20362