



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”**

**Comparación de inmunoterapia como
tratamiento de primera línea en pacientes con
cáncer de pulmón de células no pequeñas**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA**

**EN:
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:
PAULA ZAMORANO DE ACHA**

TUTOR: DR. JERONIMO RAFAEL RODRIGUEZ CID

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE DE 2021





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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Luis Mario y Martha por su amor incondicional, por haberme brindado las mejores oportunidades académicas desde el primer día y por haber sido mi principal fuente de apoyo durante toda mi vida, siempre han sido mi ejemplo para superarme todos los días; a mis hermanos Emilio, Andrea y Daniela por haberme dado todo su cariño y paciencia durante este tiempo. No tengo palabras para agradecerles, son las personas que más quiero y admiro, y sin ustedes, nada de esto sería posible.

A Gerardo, el amor de mi vida y mi compañero de vida, quien ha estado a mi lado durante esta especialidad, quien me ha apoyado y ha sido mi sostén, ante todo; eres mi más grande motivación y me llena de orgullo que me acompañes en esta etapa. Gracias por tanto amor que me has dado cada minuto que hemos estado juntos.

Al Dr. Jerónimo Rafael Rodríguez Cid por ser mi guía durante mi formación académica este último año y tutor de mi proyecto de investigación; así como el Dr. Jorge Arturo Alatorre Alexander, por recordarme que a veces, uno tiene que nadar contra corriente para lograr lo que uno se propone, por no perder la fe en mí y por motivarnos a todos con el ejemplo.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por ser mi casa durante mi formación académica en los últimos 4 años y por brindarme grandes enseñanzas, maestros y amigos para toda la vida.

¡Muchas gracias!

INDICE

I.	Introducción	4
II.	Marco teórico	
	a. Biología celular del cáncer pulmonar	6
	b. Ambiente tumoral	10
	c. Avances terapéuticos	11
	d. Inmunoterapia en cáncer pulmonar	13
III.	Objetivo	14
IV.	Material y métodos	15
V.	Resultados	16
VI.	Discusión	23
VII.	Conclusiones	25
VIII.	Referencias	26

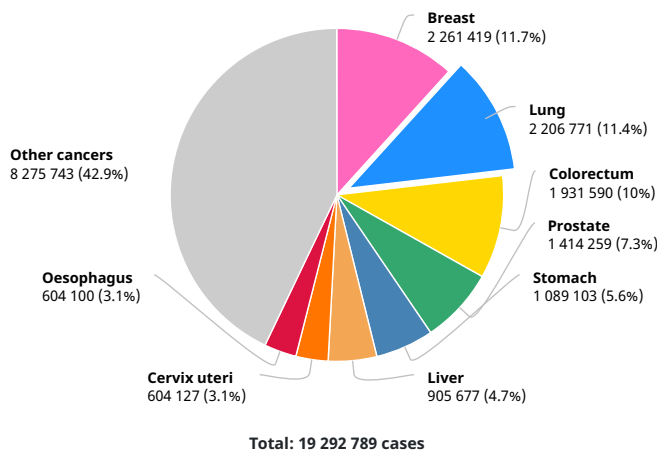
Comparación de inmunoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar representa una de las principales causas de muerte

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



secundaria a neoplasias en ambos sexos a nivel mundial.

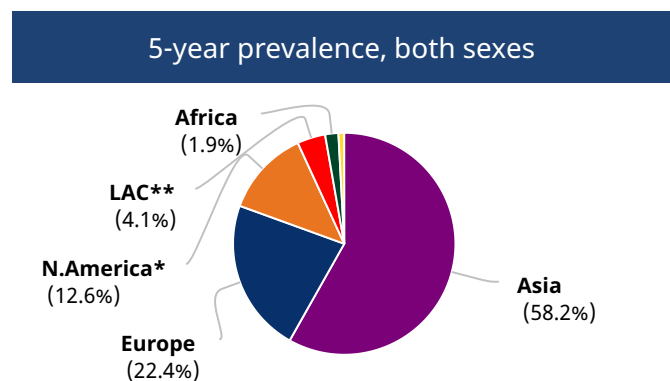
En el 2020 GLOBOCAN estimó aproximadamente 2.206 millones de casos nuevos, de los cuales representaban 1.79 millones de muertes en el año, lo que

corresponde al 18% de muertes ocasionadas por cáncer pulmonar(1).

Aproximadamente el 85% de los pacientes que cuentan con diagnóstico de cáncer pulmonar, pertenecen al grupo de cáncer pulmonar de células no pequeñas, de los cuales el principal subtipo histológico es Adenocarcinoma y de células escamosas; el resto de los pacientes pertenecen al grupo de cáncer de células pequeñas(2).

El principal factor de riesgo asociado es el tabaquismo, responsable de cerca del 80% de los casos en Estados Unidos y Europa; aunque la mayoría de los subtipos histológicos de cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas se asocian al consumo del tabaco, existe una mayor relación en carcinoma de células escamosas que adenocarcinoma, siendo este último el más asociado en pacientes no fumadores². El cáncer pulmonar en pacientes no fumadores es más común en el sexo femenino y en habitantes de Asia del Este, y ha sido asociado a factores de exposición como contaminación ambiental, inhalación de carcinógenos ocupacionales, así como exposición a humo de cigarro de segunda intención. La erradicación del uso de todos los productos asociados al tabaco es la meta principal en la lucha contra el cáncer del pulmón; la prevención primaria debe estar enfocada en identificar la adicción a la nicotina y administrarla sin la adición de químicos carcinogénicos en los cigarrillos y dispositivos de vapeo(2).

Sin embargo, aunque la erradicación del tabaquismo permanece como uno de los pilares en la lucha contra el cáncer, no es suficiente. El incremento en el desarrollo de terapias dirigidas contra objetivos específicos en la patogenia del cáncer ha sido producto de la investigación en los últimos 20 años principalmente en la rama de la inmunoterapia contra el cáncer. Uno de los retos más grandes ha sido la identificación de alteraciones genéticas, así como la comprensión de los diferentes mecanismos de resistencia a los



tratamientos antineoplásicos, que permitiría la detección temprana, la prevención y el manejo oportuno de dichas alteraciones(2).

MARCO TEÓRICO

Biología celular del cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar es una enfermedad molecularmente heterogénea, por lo que la comprensión de su biología es crucial para el desarrollo de diferentes tratamientos. Es importante recordar que el sistema inmune, con el objetivo de prevenir la proliferación neoplásica, utiliza diferentes formas de reconocer las células que han evadido los mecanismos supresores, identificando y destruyendo clonas de las células tumorales antes de que proliferen(3). El sistema inmune innato, encargado de dar una respuesta rápida pero inespecífica, se compone de células dendríticas, macrófagos, células *natural killer* y células granulocíticas (basófilos, eosinófilos y neutrófilos); así como proteínas del complemento y citosinas. Mientras que la respuesta inmune adaptativa, encargada de producir una respuesta específica y capaz de generar memoria inmunológica. está constituida por los linfocitos B y T, CD4 y CD8, así como anticuerpos. Sin embargo, la respuesta inmune antitumoral presenta un mecanismo de activación más complejo, el cual ha sido sintetizado en las siguientes etapas que conforman el ciclo neoplásico: 1) liberación de antígenos de células cancerígenas, 2) presentación de antígenos cancerígenos (donde juegan un importante rol las células dendríticas como células presentadoras de antígeno), 3) Activación de células presentadoras de antígeno y

linfocitos T, 4) transporte e infiltración de linfocitos T dentro de células tumorales, 5) reconocimiento de los linfocitos T por las células tumorales y finalmente 6) muerte de células tumorales. Así mismo, es importante destacar que cada respuesta inmune normal hacia cualquier estímulo posee mecanismos encargados de evitar la perpetuación de la misma respuesta y generar daño ocasionado por la respuesta excesiva. Dicho proceso involucra las células T reguladoras (Tregs), a expresión de receptores de inhibición (puntos de control inmunitarios), activación de apoptosis y depleción celular(4). Algunas de las moléculas conocidas como puntos de control inmunitarios, que se expresan en las superficies de los linfocitos T posterior a la exposición antigénica son CTLA-4, LAG-3, PD-1/2 y TIM-3. En el cáncer pulmonar la expresión de dichas moléculas se encuentra alterada por lo que una vez que los linfocitos T son activados por la interacción del complejo mayor de histocompatibilidad con las células presentadoras de antígenos, se expresa CTLA-4 en la membrana celular, compartiendo el mismo ligando con CD28; al ocurrir dicha interacción y activación de CTLA-4, la respuesta inmune en proceso se daría por terminado. Por lo anterior, es evidente que el rol de CTLA-4 en los sujetos sanos radica en mantener la tolerancia inmune ante una hiperactivación del sistema inmune. La molécula CTLA-4 fue el primer *punto de control* inmunitario que sirvió como diana en la terapia del cáncer. Los anticuerpos anti- CTLA-4 previenen la interacción entre la molécula CTLA-4 y su receptor, de esta manera inhiben la respuesta inmune generada y mantienen la respuesta antitumoral(4).

Durante la génesis tumoral, existen vías de señalización que inactivan la progresión de linfocitos T que permiten la identificación y de células y antígenos tumorales específicos; una de las vías de señalización más estudiada es la iniciada

por la proteína PD-1 y su ligando PD-L1 que permite la inactivación de linfocitos T que favorece la progresión tumoral y metástasis; el bloqueo de PD-1 y PD-L1 permite restaurar la inmunidad mediada por linfocitos T antineoplásicos. La molécula PD-1 (proteína de muerte celular programada tipo 1) se encuentra expresada en las células B, T y *natural killers* posterior a ser activados. Su principal función es la de limitar la actividad de las células T en los tejidos periféricos, donde su fase efectora se realiza (en contraste con los anticuerpos anti – CTLA 4 que cumplen su función en la activación inicial de los linfocitos T). Las señales inflamatorias en los tejidos, principalmente producida por interferón gamma, inducen la expresión de los 2 ligandos de la molécula PD-1: PD-L1 y PD-L2, los cuales regulan la actividad de las células T limitando el daño colateral producido y manteniendo la tolerancia inmune. Específicamente los efectos de la interacción de PD-1 y PD-L1 incluyen la inhibición de la proliferación y supervivencia de células T, además de promover la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en células T reguladoras (Tregs). PD-1 se expresa en una gran proporción de linfocitos que infiltran a nivel tumoral, los cuales presentan funcionalidad inhibida secundaria a la estimulación antigénica crónica (5).

Actualmente, el tratamiento de cáncer de pulmón ha cambiado en los últimos años desde la aplicación empírica de quimioterapia hasta la aplicación de terapias personalizadas de acuerdo con las diferentes alteraciones genéticas y mutaciones que presenta cada uno de los pacientes, específicamente el estado del PD-L1, el cual predice el beneficio de terapia dirigida y del tratamiento de inhibidores de puntos de control inmunitarios(3).

Al igual que otras neoplasias, el cáncer pulmonar se compone de sub – poblaciones de clonas celulares con diferentes características lo que produce heterogeneidad intratumoral. La identificación de alteraciones genéticas en dichas clonas en etapas tempranas de la evolución del cáncer ha cambiado el paradigma del tratamiento de neoplasias dependientes de oncogenes. Unos de los genes más mutados en Adenocarcinoma pulmonar es KRAS y EGFR, así como los genes de supresión tumoral tales como TP53, KEAP1, STK11 y NF1. En carcinoma de células escamosas los genes mutados incluyen los genes de supresión tumoral TP53, el cual está presente en más del 90% de los casos, y CDKN2A. Las mutaciones en TP53 están mayormente asociadas a grados más avanzados de la enfermedad, lo que sugiere que dicha proteína juega un rol importante en la progresión tumoral. En contraste, la mutación de KRAS en adenocarcinoma se presenta de manera constante independientemente de la etapa de la enfermedad, y pareciera que el rol que desempeña tiene que ver con la génesis tumoral y el inicio de la enfermedad(5).

Sin embargo, el panorama genético entre los pacientes fumadores y no fumadores es bastante diferente, ya que la exposición al tabaco confiere un riesgo elevado de presentar mayor número de mutaciones, predominantemente aquellas involucradas con el cambio de citosina a adenosina y las que incluyen los genes KRAS y proteína TP53; por el contrario, en no fumadores se observa predominio en las alteraciones que incluyen la transición de citosina por timina, siendo más prevalente las translocaciones en EGFR , ROS1 y ALK(2).

Ambiente Tumoral

Los eventos genéticos que inician y favorecen la evolución tumoral también modifican su ambiente; la arquitectura genética del tumor determina no sólo la aptitud de las células cancerígenas, sino la composición del microambiente tumoral. El cáncer pulmonar de células no pequeñas tiene particularmente una carga mutacional alta (TMB por sus siglas en inglés), que se define como el número de mutaciones codificantes no sinónimas por megabase, especialmente en no fumadores que representan la mayoría de los pacientes. El número de mutaciones es mayor en los casos de metástasis que en tumores primarios tumorales(6).

Algunas mutaciones generan neo antígenos que pueden ser reconocidos por las células T citotóxicas que infiltran el tumor. Una gran carga de neo antígenos en adenocarcinoma pulmonar está asociada con gran carga mutacional, enriquecida con células T efectoras activadas y la expresión de proteínas asociadas a la presentación antigénica, migración de células T (CXCL-10 y CXCL-9), así como reguladores de la inhibición de la actividad de células T incluyendo PD-L1, PD-1 y LAG-3 (gen 3 de activación de linfocitos). Este fenotipo le confiere mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios(6).

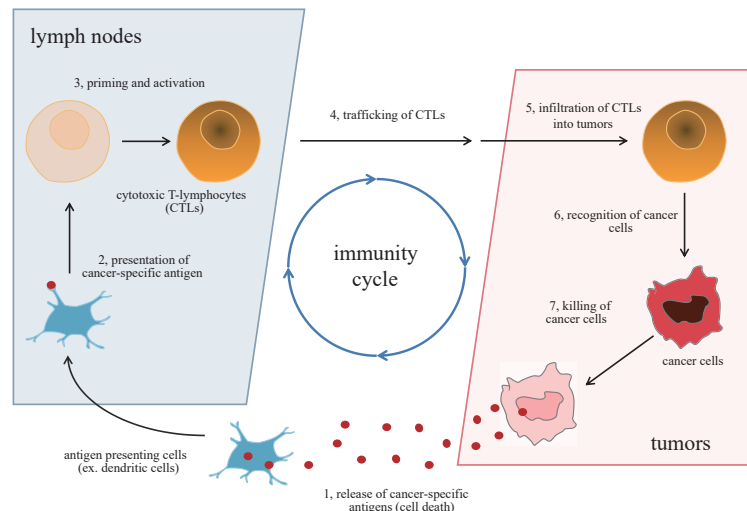


Fig. 2. Cancer immunity cycle. Cancer immunity comprises a series of steps ("immunity cycle") from release of cancer-specific antigens to killing of tumor cells by activated cytotoxic T-lymphocytes (CTLs). The cancer immunity is regulated by numerous stimulatory and inhibitory signals, which are collectively referred to as "immune checkpoints". Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) and programmed cell death 1 (PD-1) are inhibitory checkpoint molecules.

Las alteraciones genéticas afectan el ambiente tumoral en múltiples maneras; un ejemplo es la inactivación del supresor tumoral serina/treonina kinasa 11 (STK11), que ocurre en al menos un tercio de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar con mutación KRAS, lo que genera una acumulación de neutrófilos inmunosupresores y pérdida de la expresión de PD-L1, y se asocia a menor presencia de linfocitos infiltrativos tumorales(6)

Avances terapéuticos

En los últimos 20 años el tratamiento contra el cáncer ha evolucionado desde la administración de quimioterapia empírica a el uso de regímenes mucho mejor tolerados y más eficientes enfocados a objetivos moleculares específicos. Durante los últimos años, el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas especialmente en estadios avanzados con ECOG menor a 4, ha sido la doble terapia basada en platino, la cual ha demostrado resultados favorables; de manera global, las diferencias en efectividad entre los diferentes tratamientos quimioterapéuticos han sido mínimas en los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en fases avanzadas, con excepción de Pemetrexed el cual es menos efectivo en pacientes con carcinoma de células escamosas(7). Sin embargo, la adición de fármacos como Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF) o Necitumumab, un anticuerpo contra EGFR, produjeron mejoría en la supervivencia global de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas(8).

Los regímenes quimioterapéuticos han demostrado tener mejor efecto en etapas iniciales de la enfermedad, sin embargo el tratamiento quirúrgico resulta ser

el tratamiento más efectivo en etapas I o II; sin embargo, la mayoría de los tumores pulmonares recurren, con una supervivencia global a 5 años que va desde 83% en estadios la a 36% en estadio IIIa. La mortalidad tan alta del cáncer pulmonar es por la presencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico(9).

Los tratamientos molecularmente dirigidos en cáncer pulmonar de células no pequeñas se empezaron a utilizar en a finales de 1990 con la introducción de Gefitinib, un inhibidor de tirosin cinasa (TKI). En poblaciones pobremente seleccionadas, las tasas de respuesta eran aproximadamente del 10% con mayor respuesta en mujeres, no fumadores y con ascendencia asiática(10). Erlotinib, otro inhibidor de tirosin cinasa contra EGFR, fue asociado a mayor supervivencia comparado con pacientes previamente tratados con quimioterapia en cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapas avanzadas (11). Estudios retrospectivos reportaron que la presencia de mutaciones como EGFR se beneficiaban de fármacos inhibidores de tirosin cinasa, por lo que a partir de entonces el desarrollo de tratamientos contra otras mutaciones como ALK, ROS1 y BRAF ha sido el objetivo de la terapéutica actual contra el cáncer pulmonar. Uno de los avances más importantes en el tratamiento ocurrió en 2015 con la aprobación por la FDA de Nivolumab, como fármaco inhibidor de puntos de control inmunitarios, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que progresaron posteriormente a la administración de quimioterapia basada en platino. Con el inicio de la inmunoterapia, se marcó un parteaguas en el tratamiento del cáncer pulmonar. (12)

Inmunoterapia en cáncer pulmonar

La identificación de alteraciones genéticas que son objetivos de tratamiento ha transformado la terapéutica del cáncer pulmonar, con la incorporación de la genotipificación tumoral ha permitido la individualización del tratamiento en pacientes seleccionados. Sin embargo, la contención de la respuesta inmune del huésped ante el cáncer es el pilar del tratamiento basado en inmunoterapia siendo los anticuerpos monoclonales contra PD-1 o PD-L1, los fármacos que cambiaron la dirección de la terapéutica actual contra el cáncer pulmonar(6). El primer fármaco inhibidor de puntos de control inmunitarios (ICB por sus siglas en inglés) aprobado por la FDA fue Ipilimumab, que bloquea la vía de señalización a nivel del receptor CTLA-4, como parte del tratamiento para melanoma metastásico(13) . Los ICB fueron aprobados inicialmente como estándar de tratamiento para cáncer pulmonar de células no pequeñas que progresan después de una primera línea de tratamiento. Pembrolizumab fue establecido como primera línea de tratamiento para cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico que presentaban expresión de PD-L1 mayor al 50%, el cual se encuentra presenta en el 30% de los pacientes aproximadamente, presentando mejores tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global comparado con quimioterapia basada en cisplatino(14)(15)(16) así como la combinación con quimioterapia para aquellos pacientes cuyo porcentaje de expresión de PD-L1 es menor al 50% (17); sin embargo en pacientes que presentaban expresión de PD-L1 mayor al 5% y fueron tratados con Nivolumab no demostraron mejores resultados comparado con quimioterapia. Dentro del grupo de los pacientes tratados con Nivolumab que

presentaban tanto expresión de PD-L1 mayor a 50% como carga mutacional tumoral elevada, se asociaron a mejores resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global(18). Así mismo la indicación del uso de quimioterapia con Atezolizumab más Bevacizumab ha demostrado mejoría en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión comparado con el previo estándar de tratamiento de quimioterapia más Bevacizumab solamente (19).

Las combinaciones entre fármacos de inmunoterapia también han demostrado resultados prometedores, aunque pudiera asociarse a aumento de efectos adversos y toxicidad. La combinación Nivolumab más Ipilimumab demostró un aumento en la supervivencia global de 17.1 meses (95% CI 15-20.1) comparado con quimioterapia el cual reportó supervivencia de 14.9 meses (95% CI 12.7 – 16.7) para pacientes con PD-L1 mayor de 1% ($p= 0.007$) (20). Recientemente, se ha demostrado que las combinaciones de fármacos de inmunoterapia sin tratamiento quimioterapéutico pueden alcanzar mejoría en la supervivencia global aproximada del 30% independientemente del porcentaje de expresión de PD-L1, así como respuesta sostenida al tratamiento en al menos un tercio de los pacientes (21)

OBJETIVO

A la fecha, no existe comparación entre los diferentes fármacos de inmunoterapia para evaluar las diferencias entre ellos respecto a supervivencia libre de progresión y supervivencia global, siendo nuestro objetivo primario del estudio, así como factores asociados que pudieran influir en el desenlace como estadio

clínico en el que se inicia tratamiento, mejor respuesta radiológica de acuerdo a RECIST o antecedentes exposicionales como tabaquismo o asbesto.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio de cohortes, analítico, observacional, retrospectivo y multicéntrico se recolectaron datos de pacientes de 7 hospitales e instituciones de México (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Hospital Médica Sur, Hospital Español de México, Hospital Ángeles Puebla, Hospital MAC Puebla, Centro Médico ABC y Health Pharma Professional Research), incluyendo un total de 67 pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas para comparar los diferentes tratamiento de inmunoterapia de primera línea. El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria “Ismael Cosío Villegas”, de acuerdo a los estándares de la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brazil 2013.

La población en estudio cumplía los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer pulmonar de células no pequeñas, calificación de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-3 al momento de inclusión y la presencia de enfermedad avanzada irsecable y/o enfermedad metastásica. Las siguientes variables clínicas fueron evaluadas: edad, sexo, tabaquismo, exposición previa a asbesto, tipo de inmunoterapia que recibe, estadio clínico al momento del diagnóstico de acuerdo a la clasificación TNM de cáncer de pulmón 8va edición por la Asociación Internacional de Cáncer de Pulmón (IASLC), y respuesta RECIST

1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) evaluado por tomografía de tórax.

Se utilizó un software SPSS versión 24.0 (IBM, Armonk, NY) para realizar el análisis univariado y multivariado. Las variables se expresaron en medianas con el total del valor y porcentajes. La supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron reportadas en gráficas de Kaplan – Meier; y se definió como criterio de significancia estadística el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Un total de 67 pacientes fueron incluidos de 7 hospitales e instituciones en México. De la población total incluida, 39 pacientes fueron hombres (58.2%) y 28 fueron mujeres (41.8%). El promedio de edad fue de 63 años con un rango de edad entre 26 a 84 años. De los 67 pacientes, 46 (68.7%) contaban con historial de tabaquismo (actual o previamente suspendido); 16 pacientes (23.9%) tenían antecedente exposicional a asbesto; 17 pacientes (25.4%) presentaban calificación de ECOG de 0 puntos al momento del estudio, 43 pacientes (64.2%) tenían ECOG 1, 5 pacientes (7.5%) con ECOG 2 y únicamente 2 pacientes presentaron (3.0%) ECOG 3.

De los 67 pacientes, 49 de ellos (73.1%) se incluyeron en el estudio en estadio clínico IV, 17 pacientes (25.4%) en estadio clínico III y 1 paciente (1.5%) en estadio clínico II.

Tabla 1. Características de la población

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES (67)
Edad, años, promedio	63 (26-84)
SEXO	
Femenino	28 (41.8%)
Masculino	39 (58.2%)
TABAQUISMO	
SI	46 (68.7%)
NO	21 (31.3%)
EXPOSICION A ASBESTO	
Yes	16 (23.9%)
No	51 (76.1%)
ECOG	
0	17 (25.4%)
1	43 (64.2%)
2	5 (7.5%)
3	2 (3.0%)
ESTADIO CLINICO INICIAL	
II	1 (1.5%)
III	17 (25.4%)
IV	49 (73.1%)
DIAGNÓSTICO	
Adenocarcinoma pulmonar	46 (68.7%)
Carcinoma pulmonar escamoso	19 (28.4%)
Carcinoma células grandes	2 (3.0%)
TRATAMIENTO	
Nivolumab	11 (16.4%)
Durvalumab	19 (28.4%)
Pembrolizumab/Ipilimumab	5 (7.5%)
Pembrolizumab	19 (28.4%)
Atezolizumab	7 (10.4%)
Atezolizumab/Bevacizumab	2 (3.0%)
Cemiplimab	1 (1.5%)
Durvalumab/Tremelimumab	3 (4.5%)

46 pacientes presentaron diagnóstico de adenocarcinoma (68.7%), 19 pacientes (28.4%) carcinoma de células escamosas y 2 pacientes fueron

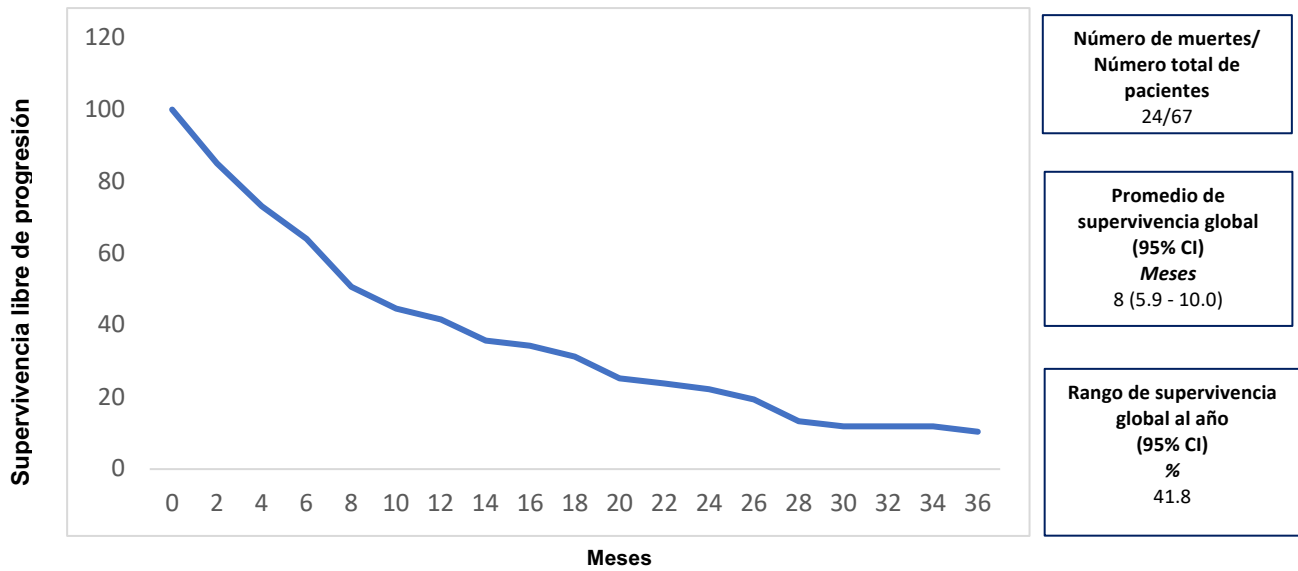
diagnosticados con carcinoma de células grandes. De los 67 pacientes, 11 de ellos (16.4%) recibieron tratamiento con Nivolumab, 19 pacientes (28.4%) recibieron Durvalumab, 5 pacientes (7.5%) recibieron la combinación Pembrolizumab/ Ipilimumab, 19 pacientes (28.4%) recibieron Pembrolizumab, 7 (10.4%) recibieron Atelizumab, 2 recibieron la combinación Atezolizumab/ Bevacizumab, 3 pacientes así mismo recibieron combinación de Durvalumab/ Tremelimumab (4.5%) y sólo 1 paciente (1.5%) recibió Cemiplimab.

Al evaluar la respuesta a la inmunoterapia por medio de RECIST 1.1, cada 12 semanas, se encontró que 25 pacientes (37.3%) presentaron repuesta parcial, 24 pacientes (38.8%) se consideraron como enfermedad estable, 5 pacientes (7.5%) con respuesta completa, 3 pacientes (4.5%) presentaron progresión y 8 pacientes (11.9% no se pudieron evaluar).

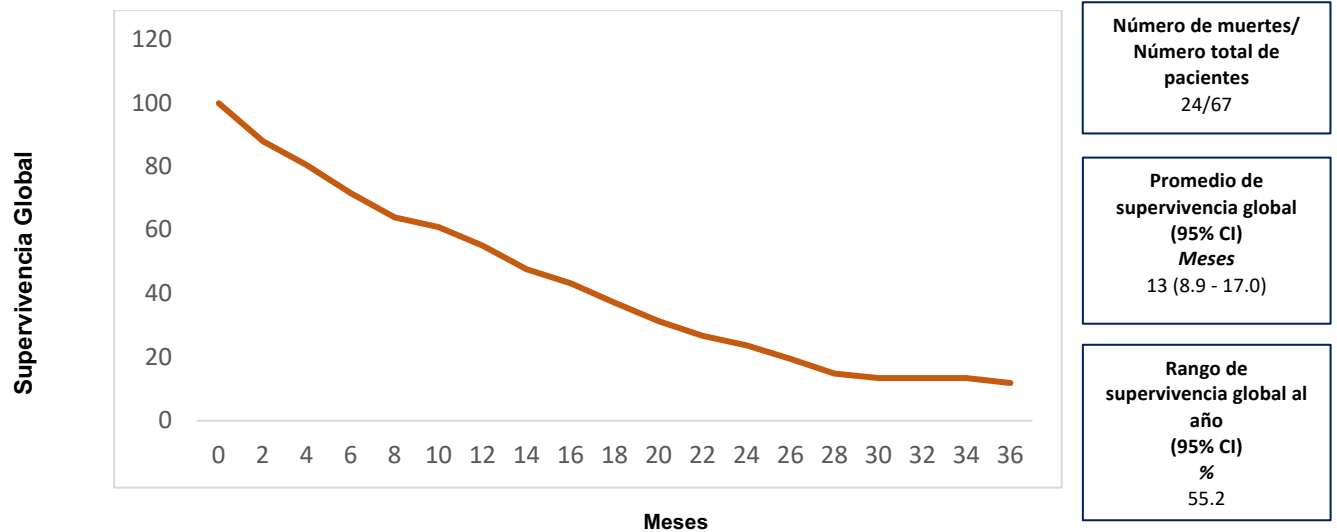
Tabla 2: Mejor respuesta objetiva al tratamiento evaluada en RECIST 1.1

RESPUESTA OBJETIVA	PACIENTES
Completa	5 (7.5%)
Parcial	25 (37.3%)
Enfermedad Estable	26 (38.8%)
Progresión	3 (4.5%)

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8 meses (95% CI, 5.9-10 meses) y una supervivencia global de 13 meses (95% CI 8.9-17). Del total de pacientes incluidos en el estudio, 28 pacientes (41.8%) presentaron supervivencia libre de progresión aproximada de 1 año, 16 pacientes (23.9%) de 2 años y 8 pacientes (11.9%) de 3 años



No. Riesgo 67 57 49 43 34 30 28 24 23 21 17 16 15 13 9 8 8 8 7

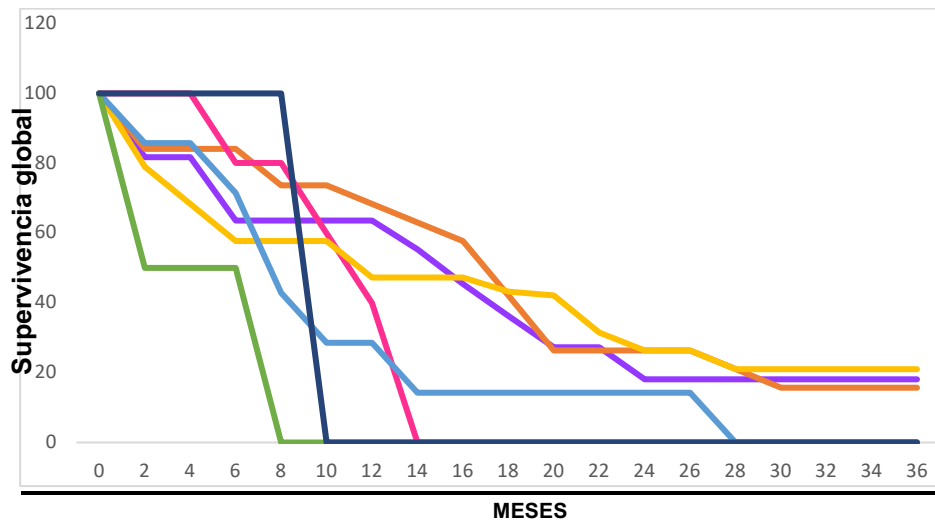


No. Riesgo 67 59 54 48 43 41 37 32 29 25 21 18 16 13 10 9 9 9 8

La inmunoterapia más utilizada en nuestra población fue Durvalumab y Pembrolizumab; Durvalumab demostró una supervivencia global de 17 meses (95% CI 12.7 – 21.2) y una supervivencia libre de progresión de 13 meses (95% CI 1.6 – 24.3). La combinación Pembrolizumab con Ipilimumab reveló una supervivencia global de 11 meses (95% CI 8.8 – 13.1) y una supervivencia libre de progresión de 11 meses igualmente (95% CI 2.4 – 19.5). Nivolumab en cambio, demostró una

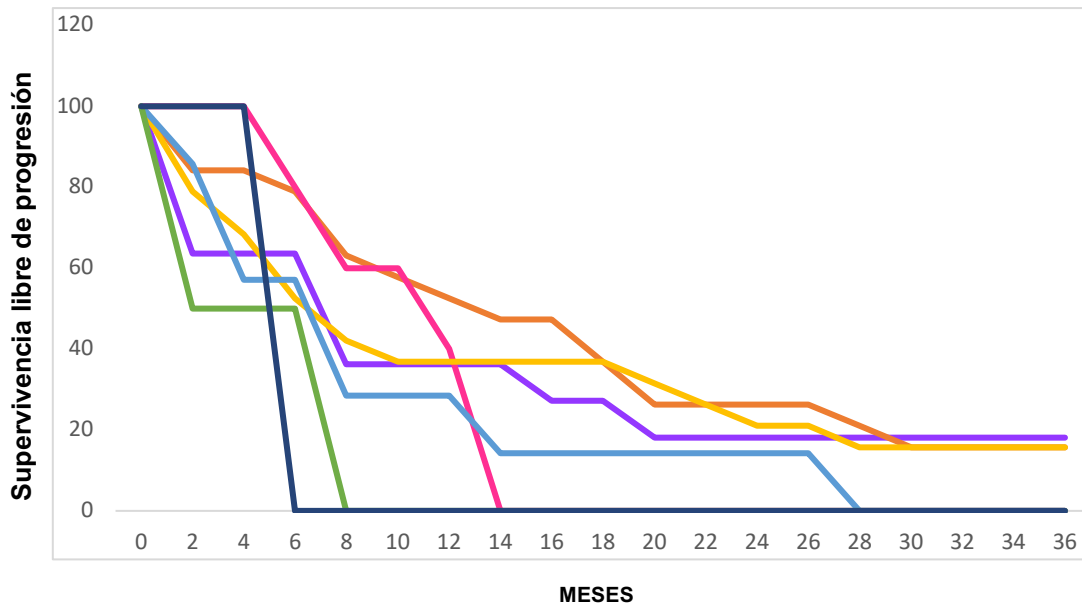
supervivencia global de 16 meses (95% CI 3.0 – 28.9) y supervivencia libre de progresión de 2 meses (95% CI 0.0 – 6.8%).

El uso de Atezolizumab reportó una supervivencia global de 8 meses (95% CI 5.4 – 10.5) con una supervivencia libre de progresión de 7 meses (95% CI 0.0 – 14.6), mientras que Cemiplimab reportó supervivencia global de 9 meses (95% CI???) y supervivencia libre de progresión de 6 meses. La combinación de Durvalumab más Tremelimumab reveló supervivencia global de 25 meses (95% CI 23.4 – 26.6) y supervivencia libre de progresión de 25 meses (95% CI 23.4 – 26.6)



No. Riesgo

Nivolumab	11	7	7	7	7	7	7	6	5	4	3	3	2	2	2	2	2	2
Durvalumab	19	16	16	16	14	14	13	12	11	8	5	5	5	5	4	3	3	3
Pembrolizumab/Ipilimumab	5	5	5	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumab	19	16	16	16	14	14	13	12	11	8	5	5	5	5	4	3	3	3
Atezolizumab	7	6	6	5	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Atezolizumab/Bevacizumab	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cemiplimab	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



No. Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Nivolumab	11	7	7	7	7	7	7	6	5	4	3	3	2	2	2	2	2	2	2
Durvalumab	19	16	16	16	14	14	13	12	11	8	5	5	5	5	4	3	3	3	3
Pembrolizumab/Ipilimumab	5	5	5	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumab	19	16	16	16	14	14	13	12	11	8	5	5	5	5	4	3	3	3	3
Atezolizumab	7	6	6	5	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Atezolizumab/Bevacizumab	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cemiplimab	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Se realizó un análisis univariado y multivariado para comparar cada una de las variables por separado, además de comparar la inmunoterapia utilizada con Ipilimumab, fármaco anti CTL-4. En el análisis anterior se evidencia que el ECOG inicial tiene una correlación estadísticamente significativa con el uso de asbesto ($p=0.13$) así como con la inmunoterapia utilizada ($p= 0.40$); así como el estadio clínico muestra una correlación significativa con la inmunoterapia utilizada ($p= 0.000$), el uso de Ipilimumab ($P=0.002$) y muestra una correlación positiva con la supervivencia libre de progresión en meses ($p= 0.004$). El uso de Ipilimumab demuestra una correlación significativa con el hospital o centro donde se utilice ($p= 0.002$), el estado clínico ($P=0.002$), la inmunoterapia utilizada ($p=0.000$) y mejor respuesta RECIST ($p=0.22$). En cuanto a la supervivencia libre de progresión en

meses, se evidencia que muestra significancia estadística al compararlo con el estado clínico ($p=0.004$), así como la supervivencia global en meses al compararlo con la edad del diagnóstico ($p= 0.24$), así como con el uso de Ipilimumab ($p=0.36$) y mejor respuesta RECIST ($p=0.49$). La supervivencia libre de progresión al año, muestra correlación significativa al compararlo con el estado clínico del paciente ($p=0.005$) así como con la supervivencia libre de progresión en meses ($p=0.000$); al igual que cuando se compara la supervivencia libre de progresión a 3 años con el estado clínico ($p=0.18$) y supervivencia libre de progresión en meses ($p=0.000$).

La supervivencia global en meses muestra una correlación estadísticamente significativa con la edad de diagnóstico ($p=0.24$) así como estadio clínico inicial del paciente ($p= 0.007$), así mismo la supervivencia libre de progresión al año presenta significancia estadística al compararla con el estadio clínico inicial del paciente ($p= 0.005$). Cuando comparamos la supervivencia global al año, se observa que presenta significancia estadística de igual manera con la edad de diagnóstico ($p= 0.21$), estadio clínico inicial ($p= 0.13$) y la exposición a asbesto ($p=0.41$); la supervivencia global a los 2 años muestra correlación estadísticamente significativa únicamente con la edad de diagnóstico ($p= 0.33$), y la supervivencia global a los 3 años al correlacionarlo con el estadio clínico inicial muestra significancia estadística ($p=0.38$), así como la exposición al tabaco ($p=0.49$).

Al realizar los coeficientes beta de las variables, se observa que el estadio clínico ($p=0.005$) se correlacionan con la supervivencia global en meses, al año y a los 3 años así como, la supervivencia libre de progresión al año; en cuanto a la y la inmunoterapia utilizada ($p= 0.44$) muestra una correlación estadísticamente

significativa con la supervivencia libre de progresión a los 2 años y supervivencia global a los 2 años.

COEFICIENTES						
		Coefficientes no estandarizados		Coefficientes estandarizados		
Modelo		B	Error estándar	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	59.529	13.891		4.286	.000
	ECOGinicial	-3.463	2.611	-.162	-1.326	.190
	EstadioClinico	-11.179	3.846	-.382	-2.907	.005
	MejorRECIST	-.623	1.489	-.051	-.418	.677
	InmunoUsada	1.446	.704	.328	2.052	.044
	InmunoUsada2 (ipilimumab)	-2.889	2.276	-.195	-1.269	.209

DISCUSION

El tratamiento de cáncer de pulmón permanece en evolución constante en los últimos años, con principal enfoque en la obtención de terapias cada vez con menos índice de toxicidad, más tolerables por los pacientes y sobre todo, la mejoría en las tasas de supervivencia global y libre de progresión.

Ha habido cambios en la epidemiología del cáncer en los últimos años debido a los cambios en los patrones de tabaquismo, así como las diferentes características inmunológicas de las personas susceptibles a presentar cáncer de pulmón. Dentro de las características de nuestra población estudiada, la mediana de edad fue de 63 años con predominio del sexo masculino, un poco más jóvenes que la mediana de edad estimada en la literatura en los últimos 2 años, siendo la edad de presentación más común de 70 años, y edad de muerte aproximada de 72 años, e incrementa casi el doble hacia los 80-85 años de edad. A pesar de lo anterior, aunque existe predominio en el diagnóstico en pacientes de sexo masculino, la

brecha de género ha ido disminuyendo, con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas en mujeres más jóvenes alrededor de los 30-49 años de edad; antes del 2000 la incidencia y mortalidad de cáncer pulmonar empezó a incrementar en mujeres, sin embargo actualmente ambos valores se han estabilizado tanto en hombres como mujeres, con tendencia a mayor mortalidad en el sexo masculino (22). El tabaquismo en los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas en nuestro estudio representa casi el 70% de la muestra, persistiendo como el factor de riesgo principal para el desarrollo de dicha neoplasia.

En los subtipos histológicos del cáncer pulmonar de células no pequeñas, el adenocarcinoma sigue siendo el más prevalente con un 68% de los pacientes. A pesar de los cambios en los hábitos tabáquicos en la actualidad, La supervivencia global a 5 años reportada por el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales en 2011 fue de 15.6% en contraste con la supervivencia reportada en 2019 que fue de 19.4% y se espera que disminuya hasta un 79% para el 2065 (22). En nuestro estudio, la supervivencia global fue aproximadamente de 13 meses, con inmunoterapia como tratamiento de primera línea; así como la supervivencia libre de progresión la cual fue de 8 meses. De acuerdo a los resultados presentados por el estudio KEYNOTE 024, el uso de pembrolizumab mejoró tanto la sobrevida global hasta por 30 meses al compararlo con el estándar de tratamiento de quimioterapia basada en platino la cual fue de 14.2 meses aproximadamente, en pacientes que presentan expresión del marcador PD-L1 >50% y sin presencia de mutaciones de EGFR/ALK (16), por lo que nuestros resultados coinciden al presentar mejoría en la sobrevida global con un periodo de 13 meses así como supervivencia libre de progresión.

CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar, especialmente de células no pequeñas, sigue desempeñando un rol importante dentro del grupo de neoplasias, con una gran incidencia y mortalidad. Los esfuerzos de las campañas contra el consumo de tabaco, así como las nuevas estrategias terapéuticas en esquemas de quimioterapia y especialmente el desarrollo de tratamientos basados en inmunoterapia ha disminuido la prevalencia y mortalidad del cáncer pulmonar de células no pequeñas. Nuestro estudio ha demostrado que el uso de inmunoterapia como tratamiento de primera línea aumenta la sobrevida global y la supervivencia libre de progresión, de acuerdo a los estándares de tratamiento previamente publicados. El uso de los diferentes tipos de fármacos de inmunoterapia, afecta de manera importante en la evolución de la enfermedad. Otros factores asociados son la edad de diagnóstico, el estadio ECOG inicial así como el estadio clínico del paciente al momento de inicio de tratamiento.

Actualmente la inmunoterapia ha generado nuevas oportunidades para los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas al presentar poca toxicidad y buena tolerancia a los medicamentos, lo que favorece el apego y la respuesta de los pacientes.

REFERENCIAS

1. The Global Cancer Observatory - December, 2020
<https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Dec 17;1(1):15009.
3. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018 Jan;553(7689):446–54.
4. Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo CD, et al. Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. *Adv Exp Med Biol*. 2017;995:97–125.
5. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J UOEH*. 2018 Jun 1;40(2):173–89.
6. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin*. 2020 Mar;13(1):17–33.
7. Omori Y, Enatsu S. [Pemetrexed for Treatment of Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018 Nov;45(11):1609–13.
8. Assoun S, Brosseau S, Steinmetz C, Gounant V, Zalcman G. Bevacizumab in advanced lung cancer: state of the art. *Future Oncol*. 2017 Dec;13(28):2515–35.
9. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Dec;17(12):1464–72.
10. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):115–23.
11. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017 Jun 15;140(12):2805–19.
12. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with *EGFR*-mutations. *J UOEH*. 2019 Jun 1;41(2):153–63.
13. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465–77.

14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
15. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1540–50.
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537–46.
17. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1505–17.
18. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924–33.
19. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):387–401.
20. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non–small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:137–47.
21. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee J-S, Schenker M, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):9500–9500.
22. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1–24.