



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES
MÉDICAS**

**DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICO-PATOLÓGICAS ASOCIADAS A LA
RESPUESTA CLÍNICA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS METASTÁSICO TRATADOS CON
INMUNOTERAPIA**

TESIS DE ESPECIALIDAD

QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA

EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
EFRAÍN ISAÍAS CAMARÍN SANCHEZ



DR. GUILLERMO M. OLIVARES BELTRAN
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSE FABIAN MARTINEZ HERRERA
ASESOR METOLÓGICO:

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO DE 2022



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).

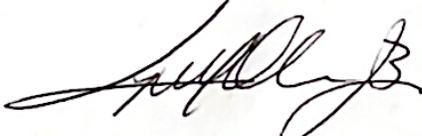
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO ABC



DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MEDICO ABC



DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRÁN
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
ASESOR TEÓRICO



DR. JOSE FABIÁN MARTÍNEZ HERRERA
COORDINADOR CLÍNICO DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MEDICO ABC
ASESOR METODOLÓGICO

REGISTRO COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACION

CIUDAD DE MEXICO, MAYO 23, 2022

DR. EFRAIN ISAIAS CAMARIN SANCHEZ
RESIDENTE DE ONCOLOGIA
PRESENTE

Me permito informarle que se ha recibido su solicitud de registro de su trabajo de graduación:

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS ASOCIADAS A LA RESPUESTA CLÍNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO.

Su trabajo ha sido REGISTRADO por los comités de investigación y de ética en investigación y se le asignó la clave

TABC-23-175

ATENTAMENTE,

DR. EDUARDO SAN ESTEBAN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
CENTRO MEDICO ABC

INDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.....	5
EPIDEMIOLOGÍA.....	5
EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CPCNP	6
INMUNOTERAPIA EN EL CPCNP	9
Inmunoterapia sola	10
Inmunoterapia combinada.....	14
Quimio-inmunoterapia.....	18
MARCADORES MOLECULARES DE RESPUESTA A ICI	23
Expresión tumoral de PD-L1.....	23
PREDICTORES CLINICOS DE RESPUESTA A ICI	24
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	27
HIPOTESIS	27
DISEÑO ARQUITECTÓNICO	28
METODOLOGÍA	28
Universo de la población.....	28
Criterios de exclusión:	29
Procedimientos	29
ANALISIS ESTADISTICO	30
Tamaño de muestra	31
Datos faltantes y censurados	31
DESCRIPCION DE VARIABLES	31
CONSIDERACIONES ETICAS Y MANEJO DE DATOS	33
Confidencialidad.....	33
Recursos, financiamiento y factibilidad	33
Recursos humanos	33
Recursos materiales	34
Recursos financieros	34
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS.....	54

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El cáncer de pulmón es una enfermedad heterogénea con características clinicopatológicas muy variadas, se clasifica en términos generales como Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) que representa el 85 % del total de diagnósticos y el otro 15% diagnosticados, corresponde a células pequeñas (CPCP). (1)

Dentro de la sub-clasificación del CPCNP, los adenocarcinomas son el subtipo más común de cáncer de pulmón, seguidos por los carcinomas de células escamosas. La incidencia de los adenocarcinomas ha incrementado en los últimos años, de forma inversa a los carcinomas de células escamosas, los cuales han disminuido sustancialmente, probablemente debido a la reducción en las tasas de tabaquismo en países de altos ingresos y cambios en la composición de los cigarrillos.(1)

EPIDEMIOLOGÍA

El Cáncer de Pulmón ha representado durante los últimos 35 años una de las neoplasias más frecuentes en el mundo y de forma paralela a su alta incidencia, se encuentra en los primeros lugares en términos de mortalidad relacionada con el cáncer. (2)

A nivel mundial, según las estadísticas del 2020 (GLOBOCAN) se diagnosticaron aproximadamente 19.3 millones de nuevos casos y cerca de 10 millones de muertes por cáncer. El cáncer de pulmón representó el 11.4% de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados, apenas superado por el cáncer de mama (11.7%), sin embargo el cáncer de pulmón siguió siendo la principal causa de muerte por cáncer, con un estimado de 1.8 millones de muertes (18 %). (3)

En México, con una población de más de 128 millones de personas (4), según datos de GLOBOCAN para el año 2020, se presentaron en México 195,499 casos incidentes de cáncer, de los cuales 7588 corresponden a casos de Cáncer de pulmón, representando el 3.9% de todos los nuevos casos diagnosticados con cáncer. En términos de mortalidad, un total de 33,781 muertes por CP ocurrieron en México de 2012 a 2016 y solo en el año 2020 se registraron más de 7100 muertes

por esta causa. Como puede verse en estos números alarmantes, el cancer de pulmon sigue siendo un importante problema de salud pública en México y el mundo. (3,5)

En los últimos años han surgido datos alentadores que evidencian el esfuerzo realizado mundialmente para mejorar los tratamientos y de forma indirecta, el pronostico del cancer de pulmón, especificamente con el advenimiento de nuevas terapias dirigidas como lo son las terapias blanco, como los inhibidores de tirosina cinasa y la inmunoterapia.(6)

EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CPCNP

Es bien conocido que ha habido avances en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, incluidos avances en cirugía, quimiorradioterapia (para enfermedades localizadas y localmente avanzadas) y terapia molecular dirigida, sin embargo, la tasa de supervivencia global a 5 años del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) sigue siendo menor del 20%, a pesar de que se han realizado numerosos esfuerzos para reducir la mortalidad de enfermedad. (7)

En particular, en los últimos años se han tenido grandes avances la terapia molecular dirigida, incluidos los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) que se dirigen a la muerte programada-I o su ligando (PD-L1) y CTLA-4, que en conjunto han demostrado un beneficio de supervivencia en poblaciones seleccionadas, y actualmente se encuentran activamente en ensayos clínicos. (7)

Desafortunadamente, solo del 15 al 40 % de todos los pacientes con CPCNP son candidatos a recibir alguna de las terapias blanco disponibles y solo alrededor del 30% de los pacientes tienen una puntuación de proporción tumoral de PD-L1 (TPS) del 50%, que en la teoría son los que más podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia, incluso en monoterapia, como se describe más adelante, lo que significa que el resto de los pacientes son candidatos para la quimioterapia. (8)

Antes de la introducción de la quimioterapia, la mediana de supervivencia global con mejores cuidados médicos era de solo 2 a 4 meses. Después se inició el uso de

agentes quimioterapéuticos de primera generación, incluidos el metotrexato y la doxorubicina en la década de 1970, aunque con beneficio clínico fue modesto. El beneficio en la supervivencia sustancial en estos pacientes se demostró hasta después del desarrollo e introducción de los agentes platinados y quimioterapéuticos de nueva generación, incluidos taxanos, vinorelbina y gemcitabina, durante las décadas de 1980 y 1990. (7,8)

Un metaanálisis histórico realizado por el Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group en 1995 demostró que la quimioterapia basada en platino mejoró significativamente la SG en comparación con la mejor atención de apoyo (tasa de SG del 15 % frente al 5 % en 1 año). Además, el doblete de platino mostró una eficacia superior al régimen sin platino o al agente único. (9)

El ensayo 1594 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) comparó prospectivamente cuatro dobletes basados en platino para el NSCLC avanzado y demostró que la supervivencia no fue diferente entre los diferentes regímenes con una mediana de SG de 7.9 meses y un buen estado funcional (ECOG 0 o 1) se asoció significativamente con mejor supervivencia. Según este ensayo, se han recomendado combinaciones de platino y esos agentes quimioterapéuticos de nueva generación como tratamiento de primera línea del NSCLC avanzado, independientemente de la histología del tumor. (9)

A principios de la década de 2000, con el advenimiento del pemetrexed como otro agente quimioterapéutico de nueva generación con eficacia comprobada en el cáncer de pulmón. En el ensayo de fase 3 JMDB, demostró un beneficio clínico pronunciado en la histología de células no escamosas que en las escamosas, lo que proporcionó el concepto de que la histología es importante en el tratamiento del cáncer de pulmón. El ensayo subsiguiente de fase 3 JMEN demostró el beneficio clínico del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en el carcinoma de células no escamosas. En ese ensayo, la mediana de SG fue significativamente mayor en los pacientes tratados con pemetrexed de mantenimiento después de un doblete de platino de 4 ciclos en comparación con aquellos sin terapia de mantenimiento (13.4 meses frente a 10.6 meses; índice de riesgo [HR] 0.79; p=0.012). (10)

Los fármacos antiangiogénicos, como bevacizumab, y los nuevos sistemas de administración de fármacos, como el paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (nab-paclitaxel), también han demostrado un beneficio clínico en términos de eficacia y tolerabilidad a mediados de la década de 2000 y principios de la década de 2010, respectivamente, y han sido aprobados como nuevos agentes válidos para el tratamiento del cáncer de pulmón. En los últimos años, los enfoques combinados basados en quimioterapia con ICI o ICI en monoterapia han demostrado un beneficio de supervivencia en comparación con la quimioterapia sola. (9,10)

Hasta hace poco, existía controversia sobre el antagonismo teórico potencial entre la quimioterapia y la inmunoterapia, sin embargo, actualmente existen una gran cantidad de estudios que respaldan que la quimioterapia puede modular el tumor para que sea más susceptible a la ICI mediante la liberación de antígenos específicos del tumor, la regulación al alza de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, el aumento de la proporción de linfocitos citotóxicos a células T reguladoras y la inhibición de las células supresoras derivadas de mieloides, con lo que se aprueba el uso de la combinación ICI con quimioterapia. (16)

El ensayo de fase 2 KEYNOTE-021G es un estudio de prueba de concepto que demostró la superioridad de la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en el NSCLC avanzado. En este ensayo, pemetrexed/carboplatino combinado con pembrolizumab mostró una RR significativamente mejor y una SLP más prolongada que la quimioterapia sola en pacientes no tratados previamente con NSCLC metastásico no escamoso sin aberraciones genómicas de EGFR o ALK independientemente de la expresión de PD-L1 58. Con base en esos datos, esta combinación recibió la aprobación acelerada de la FDA de EE. UU. en mayo de 2017. (17)

El beneficio clínico de la combinación de quimioterapia e ICI en el mismo entorno clínico se investigó en el ensayo de fase 3 KEYNOTE-189 en el que se permitió el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en el brazo de control. Pembrolizumab en combinación con pemetrexed/carboplatino mostró una mejora significativa tanto en la SLP (8.8 meses frente a 4.9 meses; CRI 0.52; $p < 0.001$) como en la tasa de SG a los 12 meses (69.2 % frente a 49.4 %; CRI 0.49; $p < 0.001$).

Además, el beneficio clínico se encontró en todos los subgrupos examinados, incluidos aquellos con PD-L1 TPS de menos del 1%. Teniendo en cuenta que el 41.3 % de los pacientes en el grupo de combinación con placebo recibieron ICI en progresión, el HR es bastante impresionante. Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron de manera similar en ambos grupos (67.2 % en el grupo de combinación de pembrolizumab y 65.8 % en el grupo de combinación de placebo), aunque la interrupción debido a eventos adversos fue mayor en el grupo de combinación de pembrolizumab (13.8%) que en el grupo de combinación con placebo (7.9%). La adición de pembrolizumab no pareció aumentar la frecuencia de eventos adversos que comúnmente se asocian con pemetrexed/carboplatino. De manera similar, la incidencia de la mayoría de los eventos adversos inmunomediados no fue mayor con el grupo de combinación de pembrolizumab que la observada previamente con la monoterapia con pembrolizumab 4. Además, los datos provisionales del ensayo de fase 3 KEYNOTE-407, también demostraron una mejor respuesta y una SLP y SG más prolongadas en la combinación de pembrolizumab más carboplatino/paclitaxel (o nab - paclitaxel) en comparación con la quimioterapia sola en pacientes con carcinoma de células escamosas metastásico, independientemente de expresión de PD-L1. En conjunto, la "quimio-inmunoterapia" puede ser un nuevo estándar de atención para el tratamiento de primera línea del CPCNP avanzado con un perfil de seguridad manejable. Se esperan con impaciencia los resultados de los ensayos en curso sobre la quimioinmunoterapia para el NSCLC. (17,18)

INMUNOTERAPIA EN EL CPCNP

En las últimas décadas, diferentes clases de medicamentos, incluidas las terapias dirigidas y los inhibidores del punto de control inmunitario, han estado disponibles, lo que ha dado lugar a un cambio en el paradigma de tratamiento para los pacientes con NSCLC. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios aprovechan la capacidad de las células de cáncer de pulmón para escapar a la detección a través del eje PD-1. Estos medicamentos restauran la vigilancia del sistema inmunitario al estimular las células T citotóxicas para inducir la muerte de las células cancerosas.

Se encuentran disponibles inhibidores de puntos de control inmunitarios con diversos mecanismos de acción, incluidos agentes dirigidos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab), PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) y CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab). (19)

Inmunoterapia sola

Nivolumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 humano contra PD-1, fue el primer inhibidor de puntos de control inmunitario aprobado por la FDA para tratar pacientes con NSCLC avanzado. Este fármaco evita la interacción de PD-1, una señal proinhibitoria que se encuentra en las células T CD4 y CD8 y las células presentadoras de antígenos, con su ligando (PD-L1 o PD-L2). La aprobación de nivolumab por parte de la FDA se basó en los resultados de dos ensayos clínicos de fase III en los que participaron pacientes con NSCLC en estadio IIIB/IV que habían recibido un tratamiento intensivo (CheckMate 017 y CheckMate 057). En estos estudios, los pacientes fueron asignados al azar para recibir monoterapia con nivolumab (3 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2 semanas) o docetaxel (75 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 semanas). (20)

El CheckMate 017 inscribió a 272 pacientes con NSCLC de células escamosas avanzado. En este estudio, nivolumab confirió una SG superior en comparación con docetaxel (mediana de SG, 9.2 meses frente a 6.0 meses, respectivamente; $p = 0.002$). En CheckMate 057, se inscribieron 582 pacientes con NSCLC no escamoso, y la SG fue más prolongada con nivolumab que con docetaxel (mediana de SG, 12.2 meses frente a 9.4 meses, respectivamente; $p < 0.001$). El beneficio de supervivencia de nivolumab persistió más allá de 1 año, como lo ilustra un análisis de resultados actualizado de ambos estudios que informó un beneficio de SG a 2 años con nivolumab independientemente de la histología de la enfermedad. Al comparar nivolumab y docetaxel, la SG fue del 23% frente al 8%, respectivamente, para el NSCLC escamoso y del 29% frente al 16%, respectivamente, para el NSCLC no escamoso. Aunque la expresión de PD-L1 no fue pronóstica ni predictiva de beneficio para pacientes con carcinoma de células escamosas, los resultados de

CheckMate 057 sugirieron que la expresión de PD-L1 es un biomarcador predictivo para la respuesta a nivolumab entre pacientes con NSCLC no escamoso. (21)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido contra PD-1. Esta terapia fue aprobada inicialmente para NSCLC por la FDA en octubre de 2015 de acuerdo con los resultados de KEYNOTE-010, un estudio de fase II/III que inscribió a pacientes previamente tratados con NSCLC avanzado/metastásico cuyos tumores expresaban PD-L1 en al menos el 1% de las células (es decir, una puntuación de proporción tumoral [TPS] \geq 1%). Los resultados demostraron un beneficio de supervivencia de pembrolizumab en comparación con docetaxel (mediana de SG, 12.7 meses frente a 8.5 meses, respectivamente; $p < 0.001$). Además, se observó un beneficio de supervivencia más pronunciado entre los pacientes cuyos tumores tenían un TPS de PD-L1 \geq 50% (mediana de SG, 17.3 meses frente a 8.2 meses para pembrolizumab frente a docetaxel). (22)

Cinco meses antes de que KEYNOTE-010 completara su acumulación, comenzó un estudio que evaluó el uso de pembrolizumab en el entorno de primera línea para pacientes con NSCLC avanzado no tratado con un PD-L1 TPS \geq 50% (KEYNOTE-024). Este estudio, un ensayo abierto de fase III, investigó el papel de la monoterapia de pembrolizumab de primera línea (200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas) frente a la elección del investigador de quimioterapia basada en platino. Trescientos cinco pacientes con tumor PD-L1 TPS \geq 50 % sin mutaciones accionables en ALK o EGFR fueron tratados hasta que se produjo la progresión de la enfermedad. El tratamiento con pembrolizumab mejoró la supervivencia libre de progresión (PFS) y la SG. La mediana de SLP fue de 10.3 meses frente a 6.0 meses para pembrolizumab frente a quimioterapia basada en platino ($p < 0.001$). Sobre la base de estos hallazgos, la FDA aprobó pembrolizumab en octubre de 2016 para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC avanzado con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50%. Recientemente, se publicaron actualizaciones de ensayos que demuestran un beneficio de supervivencia continuo para pacientes tratados con monoterapia con pembrolizumab (mediana de SG, 30 meses frente a 14.2 meses para pembrolizumab frente a quimioterapia basada en platino). (23)

Paralelamente a KEYNOTE-024, otro ensayo multiinstitucional, aleatorizado, de fase III que evalúa el papel de la monoterapia de pembrolizumab de primera línea para NSCLC con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ comenzó a inscribir pacientes (KEYNOTE-042).¹⁴ En este estudio, 1274 pacientes fueron asignados para recibir pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas) o quimioterapia (paclitaxel/carboplatino o pemetrexed/carboplatino). El criterio principal de valoración fue la SG para pacientes en tres poblaciones de TPS PD-L1: $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ y $\geq 1\%$. Cabe destacar que 599 pacientes (47%) tenían PD-L1 TPS $\geq 50\%$ y 818 pacientes (64%) tenían PD-L1 TPS $\geq 20\%$. Los pacientes con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ se incluyeron en el grupo PD-L1 TPS $\geq 20\%$. La expresión de PD-L1 se determinó mediante un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el ensayo pharmDx de inmunohistoquímica de PD-L1. La mediana de SG fue significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab que en el grupo de quimioterapia para las tres poblaciones de TPS (los tiempos de SG respectivos para el subgrupo con TPS PD-L1 $\geq 50\%$ fueron 20.0 meses frente a 12.2 meses [$p = 0.0003$], $\geq 20\%$ fue 17.7 meses frente a 13.0 meses [$p = 0.002$], y $\geq 1\%$ fue 16.14). Este estudio condujo a la aprobación por parte de la FDA de pembrolizumab como agente único para el tratamiento de primera línea del NSCLC en estadio III o IV no reseccable con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ y sin mutaciones procesables. (24)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado que se dirige a PD-L1. La expresión de PD-L1 se encuentra en células presentadoras de antígenos, células T, células B y células no hematopoyéticas, incluidas las células tumorales. Dos estudios demostraron un beneficio de supervivencia con el uso de monoterapia con atezolizumab para pacientes con NSCLC avanzado/metastásico que habían recibido al menos una terapia previa. Los estudios POPLAR y OAK, ensayos clínicos de fase II y III, respectivamente, investigaron la eficacia y seguridad de atezolizumab 1.200 mg frente a docetaxel 75 mg/m², ambos administrados cada 3 semanas, entre pacientes con NSCLC avanzado/metastásico que recibieron al menos una terapia previa. Todos los pacientes de este estudio habían sido tratados previamente con un doblete de platino antes de la inscripción. (25)

El estudio POPLAR inscribió a 142 pacientes y demostró una SG superior con el uso de atezolizumab (mediana de SG, 12.6 meses frente a 9.7 meses para atezolizumab frente a docetaxel; $p = 0.04$). Aunque los investigadores observaron un beneficio en la SG para todos los pacientes independientemente del nivel de expresión de PD-L1 en el tumor, hubo una mejora creciente en la SG con el aumento de la expresión de PD-L1 en el tumor. Veinte días después de que se completó la acumulación para el estudio POPLAR, el ensayo OAK, el primer estudio de fase III para investigar un agente anti-PD-L1 para NSCLC avanzado, comenzó la acumulación. Este ensayo inscribió a 1225 pacientes y mostró que atezolizumab mejoró significativamente la SG en comparación con docetaxel (mediana de SG, 13.8 meses frente a 9.6 meses; $p = 0.0003$). Curiosamente, en el estudio OAK, el beneficio de la SG fue independiente de la expresión de PD-L1, e incluso los pacientes con niveles bajos o indetectables de PD-L1 en el tumor ($PD-L1 \leq 1\%$ en células tumorales e inmunitarias infiltrantes de tumores) tuvieron una SG superior cuando se trató con atezolizumab en lugar de docetaxel (mediana de SG, 12.6 meses frente a 8.9 meses, respectivamente; $p = 0.0215$). (26, 27)

Dados los alentadores resultados observados en los estudios POPLAR y OAK, un ensayo aleatorizado, abierto, de fase III que evalúa el tratamiento de primera línea con atezolizumab en pacientes con NSCLC metastásico cuya expresión tumoral de PD-L1 era $\geq 1\%$ (evaluado por Ventana PD-L1 [SP142] inmunohistoquímica) inaugurado en julio de 2015 (IMpower110). Los 572 pacientes inscritos en IMpower110 fueron asignados para recibir atezolizumab 1200 mg o quimioterapia basada en platino, los cuales se administraron cada 3 semanas. El criterio principal de valoración de este estudio fue la SG, y los pacientes se estratificaron por estado de PD-L1 (bajo, $PD-L1\ TPS \geq 1\%$ o $\geq 1\%$ en células inmunitarias infiltrantes de tumores; intermedio, $PD-L1\ TPS \geq 5\%$ o $\geq 5\%$ en células inmunitarias infiltrantes de tumores; alto, $PD-L1\ TPS \geq 50\%$ o $\geq 10\%$ en células inmunitarias infiltrantes de tumores). En comparación con la quimioterapia basada en platino, atezolizumab resultó en una SG significativamente más larga entre los pacientes cuyos tumores tenían un TPS de PD-L1 alto ($PD-L1 \geq 50\%$; mediana de SG, 20.2 meses frente a 13.1 meses para atezolizumab frente a quimioterapia; $p = 0.01$). Este ensayo

condujo a la aprobación por la FDA en mayo de 2020 de atezolizumab como tratamiento de primera línea del NSCLC en estadio IV (independiente de la histología) con PD-L1 TPS \geq 50% sin alteraciones genómicas en EGFR o ALK, y Ventana PD-L1 (SP142) También se aprobó la inmunohistoquímica como diagnóstico complementario para la selección de pacientes para el tratamiento con atezolizumab según la expresión de PD-L1. (28)

Cemiplimab es un anticuerpo PD-1 humanizado de alta afinidad que fue aprobado por primera vez por la FDA para el tratamiento del carcinoma de células escamosas cutáneas avanzado en septiembre de 2018. Dada su eficacia para el carcinoma de células escamosas cutáneas, cemiplimab se investigó como una terapia para pacientes con NSCLC avanzado a través del estudio EMPOWER-Lung 1 entre junio de 2017 y febrero de 2020. Este ensayo abierto de fase III inscribió a 710 pacientes sin tratamiento previo con NSCLC avanzado/metastásico cuyos tumores tenían un nivel de PD-L1 de \geq 50% (como indicado por la inmunohistoquímica PD-L1 22C3 pharmDx) y no albergaba un EGFR, ALK o ROS1 mutaciones. Los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con cemiplimab 350 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o quimioterapia doble con platino (cuatro a seis ciclos, incluidos cisplatino o carboplatino, más paclitaxel, pemetrexed o gemcitabina). El criterio principal de valoración de este estudio fue la SLP, y cemiplimab confirmó una SLP superior en comparación con la quimioterapia doble con platino (8.2 meses frente a 5.7 meses, respectivamente; $p < 0.0001$). El uso de cemiplimab también dio como resultado una SG mejorada en comparación con la quimioterapia (SG mediana, no alcanzada frente a 14.2 meses; $p = 0.002$). Cemiplimab tiene un perfil de seguridad favorable en comparación con la quimioterapia doble con platino, con tasas más bajas de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 (28 % frente a 39 %, respectivamente). (29)

Inmunoterapia combinada

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido contra CTLA-4. Este fármaco fue el primer inhibidor del punto de control inmunitario en recibir la aprobación de la FDA en marzo de 2011 para el melanoma en etapa tardía. Cuatro años más tarde, se aprobó una combinación de ipilimumab y nivolumab para

el tratamiento del melanoma BRAF V600 de tipo salvaje. 5 Dado el beneficio de SG de esta combinación en comparación con ipilimumab solo para el tratamiento del melanoma y la eficacia conocida de nivolumab para el tratamiento del NSCLC avanzado (CheckMate 017 y 057), se investigó la combinación de nivolumab e ipilimumab de primera línea para tratar el NSCLC avanzado. (30)

En este ensayo abierto de fase I, los pacientes fueron asignados a una de seis cohortes, cada una con diferentes horarios y dosis de los dos medicamentos. En tres cohortes, la toxicidad se consideró inaceptable y en una cuarta cohorte con una dosis más baja de nivolumab (1 mg/kg), la actividad clínica se consideró subóptima. Por lo tanto, solo los programas de dosificación de dos cohortes se consideraron aceptables para el desarrollo continuo. El primero fue nivolumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas más ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 12 semanas y el segundo fue nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas más ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 6 semanas. Setenta y ocho pacientes fueron asignados para recibir terapia bajo una de estas dos cohortes aceptables. La mediana de SLP fue de 8.1 meses frente a 3.9 meses para las cohortes que recibieron ipilimumab cada 12 semanas versus cada 6 semanas, respectivamente. La SG de 1 año no se alcanzó en la cohorte que recibió ipilimumab cada 12 semanas y fue del 69 % en el grupo que recibió ipilimumab cada 6 semanas. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 fueron similares entre los dos grupos (37% frente a 33% para ipilimumab cada 12 semanas frente a ipilimumab cada 6 semanas). (31)

CheckMate 227, un ensayo abierto de fase III para pacientes sin tratamiento previo con NSCLC en estadio IV o recurrente con PD-L1 TPS \geq 1%, investigó el papel de la combinación de nivolumab e ipilimumab. Los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas o quimioterapia doble con platino. La terapia se continuó hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o hasta 2 años en los brazos de inmunoterapia o durante cuatro ciclos en el brazo de quimioterapia. Entre los pacientes con PD-L1 TPS \geq 1%, otorgó un beneficio significativo en la SG en comparación con la quimioterapia doble con

platino (mediana de SG, 17.1 meses frente a 14.9 meses, respectivamente; $p = 0.007$). Además, las tasas de SLP a 1 y 2 años también favorecieron a la inmunoterapia combinada sobre la quimioterapia (33% frente a 19% y 22% frente a 7% durante 1 año y 2 años, respectivamente). (32)

Entre los pacientes con tumor PD-L1 TPS < 1%, nivolumab más ipilimumab también otorgaron una SG superior en comparación con la quimioterapia basada en platino (mediana de SG, 17.2 meses frente a 12.2 meses; HR, 0.62). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLP o la SG entre la inmunoterapia combinada y la monoterapia con nivolumab entre los pacientes con tumor PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (mediana de SLP, 5.1 meses frente a 4.2 meses, respectivamente; mediana de SG, 17,1 meses frente a 15.7 meses, respectivamente). En un análisis exploratorio, la carga mutacional tumoral (TMB) se examinó como un biomarcador predictivo (TMB alta indicada como ≥ 10 mutaciones/Mb y TMB baja como < 10 mutaciones/Mb), pero no logró predecir el beneficio de SG entre los pacientes que recibieron la combinación inmunoterapia versus quimioterapia. Las toxicidades de grado 3/4 fueron similares entre los brazos de tratamiento con nivolumab más ipilimumab y quimioterapia (32.8% frente a 36%, respectivamente). Sobre la base de estos hallazgos, en mayo de 2020, la FDA aprobó la inmunoterapia combinada con nivolumab e ipilimumab en el entorno de primera línea para pacientes con NSCLC metastásico cuya expresión tumoral de PD-L1 es $\geq 1\%$. (33)

Seis meses después de que CheckMate 227 comenzara la inscripción, comenzó a acumularse un estudio de fase II que evalúa la eficacia y la seguridad de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas como tratamiento de primera línea del NSCLC avanzado/metastásico (CheckMate 568). En este ensayo de fase II, abierto y de un solo brazo, los investigadores también examinaron la asociación de la eficacia con la expresión de PD-L1 y TMB. En este estudio, 288 pacientes sin tratamiento previo recibieron nivolumab más ipilimumab durante 2 años o más, hasta que se produjo progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes cuyo tumor tenía una expresión positiva de PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) tenían una SLP más alta en comparación con los pacientes con expresión negativa de PD-L1 en el tumor (mediana de SLP, 6.8 meses frente a 2.8

meses, respectivamente). No obstante, TMB parecía ser un biomarcador predictivo de respuesta superior en comparación con la expresión de PD-L1, ya que se observaron tasas de respuesta objetiva más altas entre los pacientes con TMB ≥ 10 mutaciones/Mb independientemente de los niveles de PD-L1. En pacientes cuyo TMB tumoral era alto, la tasa de respuesta objetiva fue del 48% y del 47% para pacientes con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ y PD-L1 TPS $< 1\%$, respectivamente. Los pacientes con TMB bajo tuvieron una tasa de respuesta objetiva del 18% y 5% con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ y PD-L1 TPS $< 1\%$, respectivamente. Además, la mediana de SLP fue más larga entre los pacientes con TMB ≥ 10 mutaciones/Mb que entre aquellos con < 10 mutaciones/Mb (7.1 meses frente a 2.6 meses, respectivamente). Estos datos sugieren que TMB puede servir como biomarcador de respuesta a nivolumab de primera línea más ipilimumab. (34)

En 2013, se abrió un ensayo de fase Ib que evaluaba una nueva combinación de inmunoterapia con durvalumab, un anticuerpo IgG1 contra PD-L1, y tremelimumab, un anticuerpo IgG2 completamente humanizado contra CTLA-4. El objetivo de este estudio fue evaluar la tolerabilidad y la actividad antitumoral de esta combinación entre pacientes diagnosticados con NSCLC avanzado, y se inscribieron 102 pacientes. La combinación de durvalumab 20 mg/kg con tremelimumab 1 mg/kg cada 4 semanas confirió una tasa de respuesta global del 23% independientemente de la expresión de PD-L1, con un perfil de seguridad aceptable. Por lo tanto, se iniciaron múltiples estudios de fase III para evaluar el potencial de esta nueva combinación para el tratamiento de pacientes con NSCLC. Hasta la fecha, tres ensayos de fase III (MYSTIC, NEPTUNE y ARCTIC) no han podido demostrar un beneficio en la SG o la SLP con el uso de esta combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico. (35, 36, 37)

En el ensayo de fase III MYSTIC, 675 pacientes con NSCLC avanzado sin tratamiento previo fueron asignados aleatoriamente a una de tres cohortes: (1) durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas hasta que se produjera la progresión de la enfermedad, (2) durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas (hasta 12 meses) más tremelimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (hasta cuatro ciclos), o (3) quimioterapia basada en platino hasta seis ciclos. El criterio principal de

valoración fue la SLP, y no hubo diferencias estadísticamente significativas en este resultado entre los tres tratamientos (mediana de SLP, 4.7 frente a 3.9 frente a 5.4 meses para durvalumab, durvalumab más tremelimumab y quimioterapia, respectivamente). Además, la SG fue similar para los pacientes tratados con inmunoterapia, combinación de inmunoterapia o quimioterapia (mediana de SG, 16.3 vs. 11.9 vs. 12.9 meses, respectivamente). (38)

En NEPTUNE, un ensayo de fase III que investiga durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas (hasta 12 meses) más tremelimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (hasta cuatro ciclos) versus quimioterapia basada en platino para el primer línea de tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, el TMB en sangre se investigó como un biomarcador predictivo. El criterio principal de valoración fue la SG en pacientes con TMB elevada en sangre (≥ 20 mutaciones/Mb). Desafortunadamente, NEPTUNE no cumplió con su criterio principal de valoración y los resultados finales aún están pendientes de publicación. (39)

ARCTIC, un ensayo de fase III que estudió a pacientes muy tratados previamente (al menos tres líneas de terapia) con NSCLC metastásico comparó durvalumab con o sin tremelimumab con el tratamiento estándar (SOC). Este ensayo tuvo dos subestudios. En el subestudio A, los pacientes con PD-L1 TPS tumoral $\geq 25\%$ se asignaron aleatoriamente para recibir durvalumab 10 mg/kg cada 2 semanas (hasta 12 meses) o SOC. En el subestudio B, los pacientes con tumor PD-L1 TPS $< 25\%$ recibieron uno de cuatro regímenes: durvalumab más tremelimumab (durvalumab 20 mg/kg más tremelimumab 1 mg/kg cada 4 semanas [tremelimumab hasta 12 semanas] seguido de durvalumab 10 mg /kg cada 2 semanas durante 34 semanas), SOC, durvalumab (20 mg/kg cada 4 semanas) o tremelimumab (10 mg/kg cada 4 semanas durante 24 semanas seguido de cada 12 semanas durante 24 semanas). En el subestudio A, la monoterapia con durvalumab proporcionó un beneficio de supervivencia en comparación con SOC entre los pacientes cuyos tumores tenían PD-L1 TPS $\geq 25\%$ (mediana de SG, 11.7 meses frente a 6.8 meses; HR, 0.63). (40)

Quimio-inmunoterapia

KEYNOTE-189, un ensayo doble ciego de fase III, asignó al azar a 616 pacientes con NSCLC no escamoso que nunca habían recibido tratamiento para recibir uno

de dos regímenes: pembrolizumab (200 mg) más pemetrexed y un fármaco a base de platino cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguido de mantenimiento con pembrolizumab más pemetrexed hasta un total de 35 ciclos, o placebo más pemetrexed y un fármaco basado en platino durante cuatro ciclos, seguido de mantenimiento con placebo más pemetrexed hasta un total de 35 ciclos. Los criterios de valoración principales fueron la SG y la SLP, y la aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 (TPS \geq 1% frente a $<$ 1%). La terapia triple (fármaco de platino, pemetrexed y pembrolizumab) confirió SLP y SG superiores en comparación con el fármaco de platino más pemetrexed (mediana de SLP, 8.8 meses frente a 4.9 meses, $p < 0.001$, respectivamente; mediana de SG, 22 meses frente a 10.7 meses, $p < 0.001$, respectivamente). Este beneficio fue independiente del estado PD-L1. Sobre la base de estos hallazgos, la FDA otorgó la aprobación periódica de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico no escamoso en agosto de 2018. (41)

Para explorar la combinación de quimioterapia con inmunoterapia para NSCLC escamoso, KEYNOTE-407, un ensayo de fase III para pacientes sin tratamiento previo con NSCLC escamoso metastásico, individuos asignados al azar para recibir un fármaco de platino más paclitaxel o nanopartículas de albúmina unidas (nab-) paclitaxel con pembrolizumab 200 mg o placebo cada 3 semanas durante los primeros cuatro ciclos, seguido de pembrolizumab o placebo hasta 35 ciclos. Los criterios de valoración primarios fueron la SG y la SLP. Este estudio mostró que la quimioinmunoterapia confirió una SLP y SG superiores en comparación con la quimioterapia basada en platino (mediana de SLP, 6.4 meses frente a 4.8 meses, $p < 0.001$, respectivamente; mediana de SG, 15.9 meses frente a 11.3 meses, $p < 0.001$, respectivamente). Además, como se señaló anteriormente en KEYNOTE-189, 30 la adición de pembrolizumab a la quimioterapia doble con platino prolongó la SG independientemente de la expresión de PD-L1. (42)

Los datos preclínicos con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, como bevacizumab, sugieren que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular tienen efectos inmunomoduladores biológicos fuera del objetivo, y la

eficacia de los inmunoterapéuticos puede mejorarse mediante la combinación de inhibidores de la angiogénesis con inmunoterapia.

IMpower150, un estudio abierto de fase III, evaluó ABCP (atezolizumab, bevacizumab, carboplatino y paclitaxel), BCP (bevacizumab, carboplatino y paclitaxel) y ACP (atezolizumab, carboplatino y paclitaxel) entre tratamientos: pacientes naïve con NSCLC metastásico no escamoso. Un pequeño número de pacientes cuyos tumores albergaban mutación de EGFR o rearrreglo de ALK, se les permitió participar si desarrollaron progresión de la enfermedad o tuvieron efectos secundarios inaceptables del tratamiento con al menos un inhibidor de la tirosina quinasa aprobado. No obstante, se realizó una modificación del protocolo con la decisión de excluir del análisis primario a los pacientes con alteraciones genómicas de EGFR o ALK de acuerdo con los datos que muestran que, con respecto a la SLP y la SG, los beneficios de la monoterapia con inhibidores de PD-L1 o inhibidores de PD-1 como terapia de segunda línea o posterior fueron similares a los beneficios de la quimioterapia en estos pacientes. Por lo tanto, los criterios de valoración primarios fueron la SLP y la SG para los pacientes cuyos tumores tenían un genotipo de tipo salvaje (es decir, sin EGFR o ALK) .alteraciones) y alta expresión de la firma del gen de las células T efectoras, también conocida como la población de tipo salvaje con alto contenido de células T efectoras (T-cell-high WT). En la población de tipo salvaje (con o sin firma genética de células T efectoras), la mediana de SLP fue de 8.3 meses frente a 6.8 meses en las cohortes ABCP frente a BCP, respectivamente ($p < 0.001$). En la población WT con alto contenido de células T efectoras, la mediana de SLP fue de 11.3 meses frente a 6.8 meses, respectivamente ($p < 0.001$). Además, ABCP dio como resultado una SG más prolongada en la población de tipo salvaje (con o sin una firma genética de células T efectoras); mediana de SG, 19.2 meses frente a 14.7 meses para ABCP y BCP, respectivamente; $p = 0.02$). En un análisis exploratorio, que incluyó a 80 pacientes cuyos tumores albergaban una mutación de EGFR o reordenamiento ALK, ABCP confirió una SLP superior en comparación con BCP (mediana de SLP, 9.7 meses frente a 6.1 meses, respectivamente; HR, 0.59). Además, en un subgrupo de pacientes con PD-L1 bajo o negativo (PD-L1 TPS $< 1\%$), ABCP dio como resultado una SLP más prolongada

que BCP (mediana de SLP, 8.0 frente a 6.8 meses, respectivamente; HR, 0.68). Los resultados del grupo ACP aún no se han publicado. Estos datos demostraron que la terapia cuádruple (combinación de carboplatino, paclitaxel, atezolizumab y bevacizumab) mejoró la SLP y la SG en pacientes con NSCLC no escamoso que nunca habían recibido tratamiento, independientemente del nivel de PD-L1 o las alteraciones genéticas de EGFR y ALK. (43)

IMpower130, un ensayo abierto de fase III para pacientes sin tratamiento previo con NSCLC metastásico no escamoso, examinó el papel de atezolizumab (1200 mg cada 3 semanas) en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas (durante cuatro a seis ciclos) seguido de mantenimiento con atezolizumab versus nab-paclitaxel y carboplatino solos cada 3 semanas (durante cuatro a seis ciclos) seguido de atención de apoyo o mantenimiento con pemetrexed cada 3 semanas. Pacientes cuyos tumores albergaban un EGFR o arreglo de ALK se les permitió participar si desarrollaron progresión de la enfermedad o no toleraron el tratamiento con al menos un inhibidor de la tirosina quinasa aprobado. Los criterios de valoración primarios fueron la SLP y la SG, con estratificación por sexo, metástasis hepáticas basales y expresión de PD-L1. La adición de atezolizumab proporcionó un beneficio clínicamente significativo para ambos criterios de valoración primarios (SG, 18.6 meses frente a 13.9 meses, respectivamente [$p < 0.0001$]; SLP, 7.0 meses frente a 5.5 meses, respectivamente [$p = 0.033$]). Sin embargo, un análisis de subgrupos demostró que la adición de atezolizumab para el tratamiento de pacientes con metástasis hepática inicial o en pacientes cuyos tumores albergaban un EGFR o alteraciones de ALK no se asoció con una SG mejorada en comparación con carboplatino y nab-paclitaxel solos. En contraste con los resultados de IMpower130, un ensayo de fase III que evaluó la adición de atezolizumab a carboplatino y nab-paclitaxel (IMpower131) en pacientes sin tratamiento previo con NSCLC escamoso metastásico no logró demostrar una mejoría en la SG con terapia triple (atezolizumab, carboplatino, nab -paclitaxel). Sin embargo, en este estudio, la adición de atezolizumab a la quimioterapia basada en platino se asoció con una SLP superior (mediana de SLP, 6.3 meses frente a 5.6 meses; $p = 0.0001$). (44)

POSEIDON es un ensayo abierto de fase III que está reclutando activamente pacientes con NSCLC sin tratamiento previo para determinar la eficacia y seguridad de tres regímenes: durvalumab más tremelimumab terapia combinada más quimioterapia SOC versus durvalumab más SOC versus SOC solo. En un análisis intermedio dado a conocer a la prensa, los investigadores informaron que este estudio cumplió su criterio principal de valoración, con una mejora estadísticamente significativa en la SLP con durvalumab más SOC en comparación con SOC solo, y también cumplió su criterio de valoración secundario de beneficio en la SLP con el triplete (durvalumab , tremelimumab y SOC) en comparación con SOC solo. Queda pendiente la publicación de los resultados finales. (45)

Para mejorar los beneficios y proporcionar un control rápido de la enfermedad, CheckMate 9LA, un ensayo abierto de fase III, investigó el papel de la quimioterapia doble limitada basada en platino (dos ciclos) con inmunoterapia combinada (nivolumab e ipilimumab) para el NSCLC avanzado. En este estudio, 719 pacientes fueron asignados para recibir nivolumab e ipilimumab y quimioterapia basada en platino (nivolumab 360 mg cada 3 semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas con dos ciclos de quimioterapia basada en platino basada en histología) o quimioterapia sola (cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino). El criterio principal de valoración de este estudio fue la SG. En un análisis intermedio planificado previamente, la quimioinmunoterapia cuádruple resultó en una SG más prolongada en comparación con la quimioterapia (mediana de SG, 14.1 meses frente a 10.7 meses, respectivamente; $p = 0.0065$). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 más comunes fueron neutropenia (7% frente a 9% para la cohorte de quimioinmunoterapia frente a la cohorte de quimioterapia, respectivamente), anemia (6% frente a 14%), diarrea (4% frente a 1%), aumento de lipasa (6% vs. 1%) y astenia (1% vs. 2%). (46)

Este ensayo histórico de quimioinmunoterapia condujo a la aprobación de la FDA en mayo de 2020 para la combinación de nivolumab más ipilimumab y dos ciclos de quimioterapia doble con platino como tratamiento de primera línea para pacientes con NSCLC metastásico o recurrente sin alteraciones genómicas procesables. (47)

MARCADORES MOLECULARES DE RESPUESTA A ICI

Por muchos años, el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado se basó en quimioterapia diferenciada únicamente por el tipo de histología (adenocarcinoma versus células escamosas). Sin embargo, durante la última década, el descubrimiento de biomarcadores predictivos ha creado nuevas oportunidades terapéuticas con terapia dirigida e inmunoterapia.(1)

Expresión tumoral de PD-L1

El ligando de muerte programada 1 (PD-L1), también conocido como CD274, se considera un punto de control inmunitario que facilita la supresión antitumoral de la vía inmunitaria. PD-L1 se puede expresar en la superficie de macrófagos, células presentadoras de antígenos, linfocitos B y T, células epiteliales, musculares y endoteliales, inducido por la síntesis de interferón gamma (IFN- γ), liberado por las células T CD8 +.(7) El receptor PD-1 se expresa predominantemente en células T citotóxicas activadas. La unión de PD-L1 al receptor PD-1 en las células T activadas da como resultado la supresión del sistema inmunitario. El complejo ligando-receptor provoca dos reacciones que inhiben la respuesta inmunitaria.(7,8)

Actualmente se sabe que existen niveles elevados de expresión de PD-L1 en la superficie celular de diferentes tipos de células tumorales, incluido el CPCNP. Se cree que la expresión de PD-L1 permite que las células cancerosas eviten la respuesta inmunitaria. La inmunoterapia son anticuerpos monoclonales que se han utilizados con éxito para inhibir la interacción del receptor PD-1 con PD-L1.(9) Estos se pueden unir tanto al ligando como al receptor, lo cual hacen que sea imposible que PD-L1 se una al receptor. Cuando las células cancerosas no pueden afectar a las células T activadas, la respuesta inmunitaria permanece activa y mejorar significativamente las respuestas inmunitarias antitumorales de los pacientes.(10)

La expresión de PD-L1 en la superficie de las células tumorales, detectada por inmunohistoquímica es un biomarcador predictivo utilizado para orientar las decisiones de tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 en pacientes con CPCNP. La expresión de PD-L1 se asocia con una mayor probabilidad de respuesta al bloqueo de la vía de PD-1, sin embargo, también se pueden observar respuestas a los ICI en pacientes con baja e incluso sin expresión de PD-L1 en el tumor.(7,9,11)

A pesar de estos problemas, la expresión de PD-L1 tumoral debe evaluarse en todos los pacientes con NSCLC avanzado recién diagnosticado, ya que informa hasta cierto punto de forma predictiva la respuesta que tendrá al tratamiento con ICI e identifica a los pacientes en quienes se prefiere el enfoque de quimio-inmunoterapia o inmunoterapia exclusivamente. (7)

PREDICTORES CLINICOS DE RESPUESTA A ICI

La inmunoterapia se ha convertido en un elemento clave en el tratamiento de varios tumores, si bien, en este trabajo nos enfocaremos a la descripción de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, es bien sabido que el melanoma es el tumor pionero y en el que se tiene mayor experiencia y por lo tanto mayor conocimiento de su tratamiento con inmunoterapia. (12)

La inmunoterapia, a diferencia de la quimioterapia clásica y la terapia blanco puede producir una supervivencia a largo plazo, incluso en pacientes que interrumpen el tratamiento por cualquier causa, conocidos como largos respondedores, sin embargo, solo subconjunto de pacientes se beneficia de la inmunoterapia, lo que sugiere la presencia de factores clínicos, patológicos que, de forma indirecta, molecularmente presenta mecanismos de resistencia a la misma. (13)

Es bien conocido que la expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunitarias se correlaciona con mayores posibilidades de respuesta, pero existen un grupo de pacientes con tumores PD-L1 negativos que también pueden responder. (14)

Varios estudios han demostrado una mayor probabilidad de beneficio clínico cuando los tumores están infiltrados por un mayor número de células T CD8, tienen una alta carga de mutaciones o tienen una firma de interferón gamma. Pero ninguno de estos factores ha sido implementado en la práctica clínica, ya que se necesitan más estudios que confirmen su valor, así como el desarrollo de técnicas estandarizadas. Existen factores clínicos que se han reportado en diversos trabajos y que se han asociado con una supervivencia más corta y peor respuesta a ICI, dentro de ellos los más comunes son la vejez y el pobre estado funcional, que suelen relacionarse con un efecto inmunosupresor, que inhibe la activación del sistema inmunitario

inducida por ICI. Además, se ha demostrado que una alta carga de antígeno tiene un efecto negativo en la activación de las células T.(8,13)

Existe un trabajo de Wu Y. (12), en el que se encontró que el estado nutricional de los pacientes afectó significativamente la eficacia de la inmunoterapia, se mostró que los niveles de albumina altos o normales antes de la inmunoterapia tuvo una mejor supervivencia y pronóstico, de tal forma que su valor ≥ 3.5 g/dl era un predictor independiente de respuesta y supervivencia en CPCNP. (12)

El estado nutricional deficiente afecta la eficacia de ICI, por un lado, probablemente porque la alta actividad catabólica en las reacciones de desnutrición puede conducir a una eliminación acelerada de anticuerpos monoclonales. Por otro lado, la inflamación crónica asociada con la desnutrición puede suprimir la activación del sistema inmunológico. (14,15)

El estado funcional medido por ECOG es un factor pronóstico importante que afecta a los pacientes con CPCNP que reciben ICI. Un mejor ECOG inicial también se asoció con mejores resultados clínicos en estos pacientes. Muchos estudios retrospectivos han demostrado que ECOG ≥ 2 se asocia con un mal pronóstico de respuesta a los ICI, lo cual correlaciona de forma inversa con la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con CPCNP.(15)

Se ha descrito que la LDH es un biomarcador importante que tiene un valor significativo para determinar la respuesta y el pronóstico de la inmunoterapia, y no solo se asocia significativamente con la respuesta a la inmunoterapia, sino que también afecta el pronóstico de supervivencia del paciente. Los estudios han demostrado que los niveles séricos de LDH están estrechamente relacionados con el estado hipóxico, la neo-vascularización, la capacidad de metástasis y el mal pronóstico de los tumores malignos, se sabe que la LDH elevada facilita la metástasis y el antagonismo de las células cancerosas a la apoptosis inducida por hipoxia. Sin embargo, los mecanismos de cómo la LDH afecta la eficacia de la inmunoterapia están menos estudiados y se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos subyacentes en el futuro.(16)

La aparición de efectos adversos inmuno-relacionados (arAE) también se ha asociado significativamente con las supervivencias más prolongadas. Se ha visto

que los pacientes que experimentan irAE de grado $\frac{1}{2}$ en un tiempo menor a 2 meses del inicio del tratamiento, tuvieron una mejor supervivencia que aquellos que experimentaron otras categorías de irAE o que no experimentaron irAE. Este resultado sugiere que la aparición de eventos adversos inmunes menores durante el tratamiento con ICI implica que los pacientes pueden tener un mejor pronóstico. (14,15)

JUSTIFICACIÓN

El Cáncer de Pulmón ha representado durante los últimos 35 años una de las neoplasias más frecuentes y mortales en el mundo, para el año 2020 se diagnosticaron más de 19 millones de nuevos casos y se registraron más de 10 millones de muertes por esta causa. (2)

En México, para el mismo año se diagnosticaron 7588 casos de cáncer de pulmón (3.9%) y más de 7100 muertes por esta causa. A pesar de los esfuerzos por mejorar los tratamientos, como puede verse, son cifras alarmantes y el cáncer de pulmón sigue siendo un importante problema de salud pública en México y el mundo. (3,5)

En los últimos 10 años han surgido nuevas drogas y terapias para el tratamiento de esta enfermedad, existiendo datos alentadores que evidencian el esfuerzo realizado mundialmente para mejorar los tratamientos y de forma indirecta, el pronóstico del cáncer de pulmón. (6)

La evolución de los tratamientos ha mejorado sustancialmente los desenlaces en estos pacientes, al inicio del año 2000, el tratamiento basado en quimioterapia, la supervivencia global no superaba los 6 meses, sin embargo, actualmente con la incorporación de la inmunoterapia existe un grupo de pacientes en los que se puede lograr una respuesta duradera, logrando largos supervivientes.(1)

Si bien, la determinación de PDL-1 es el parámetro mayormente aceptado y validado como predictor de respuesta a la inmunoterapia, existen pacientes con baja o nula expresión de este receptor con una buena respuesta a este grupo de medicamentos y por el contrario, existen pacientes con expresión alta de PDL-1 (>50%) con una respuesta no tan favorable, por lo que hace suponer que existen

factores clínicos y patológicos propios del paciente y/o tumor que modifican dicha respuesta. (7)

En el estudio KEYNOTE 189 donde se comparó el tratamiento con quimioterapia basado en platinos con o sin Pembrolizumab, con una mediana de seguimiento de 10.5 meses, la supervivencia general a 12 meses fue del 69.2 % en el grupo de combinación de Pembrolizumab frente al 49.4 %. Aunque se observó una mejora en la supervivencia general en todas las categorías de PD-L1 que se evaluaron, los resultados fueron mejores en aquellos con mayor expresión de PDL-1.(17)

En este estudio se planea realizar una evaluación de los factores clínicos propios del paciente y patológicos que puedan estar asociados con la respuesta al tratamiento, intentando de esta forma establecer el perfil del paciente que se beneficiaría más de inmunoterapia y aquellos que lo harían con quimioterapia.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Determinar los factores clínicos y patológicos asociados con la respuesta clínica en pacientes tratados con inmunoterapia.

Objetivos secundarios:

Describir las características clínicas y patológicas de la población con CPCNP avanzado.

Determinar los factores clínicos y patológicos asociados con la respuesta clínica en pacientes tratados con quimioterapia.

Comparar las características clínicas y patológicas entre los pacientes tratados con inmunoterapia y sin esta.

HIPOTESIS

HI: Si existen factores clínicos y patológicos que se asocian con una mejor respuesta al tratamiento con inmunoterapia.

H0: No existen factores clínicos o patológicos asociados a una mejor respuesta al tratamiento con inmunoterapia.

DISEÑO ARQUITECTÓNICO



DEMARCACIÓN DIAGNÓSTICA

Criterios de selección:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes hombres o mujeres
- Confirmación histológica de CPCNP.
- Enfermedad localmente avanzada (EC III) irresecable
- Enfermedad metastásica (EC IV)
- Enfermedad recurrente metastásica.
- Pacientes en primera línea de tratamiento
- Pacientes en segunda línea o subsecuentes
- Pacientes en tratamiento con quimioterapia monoterapia o combinada (dos o mas agentes de QT o con antiangiogénico)
- Pacientes tratados con inmunoterapia sola o en combinación (dos agentes ICI o con QT).

Criterios de exclusión:

- Pacientes no candidatos a tratamiento sistémico por cualquier causa
- Pacientes con tratamiento adyuvante
- Pacientes con tratamiento neoadyuvante
- Pacientes con tratamiento esteroideo a dosis altas/prolongadas por otra causa prolongada.

Estratificación pronóstica:

- Expresión de PDL1 (CPS 0%, CPS 1-49%, CPS> 50%).
- Tratamiento con ICI o tratamiento sin ICI

CALIDAD DE LA MANIOBRA PRINCIPAL

Elección del tratamiento a criterio de medico tratante:

Tratamiento con Inmunoterapia sola

- ICI
- ICI + ICI
- ICI + QT

MANIOBRA PERIFÉRICA

Evaluación de factores clínico-patológicos asociados a la respuesta

- Clona de determinación de PDL-1
- Subtipo histológico: Adenocarcinoma, Escamoso o Adenoescamoso).
- Inmunoterapia utilizada (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Ipilimumab).
- TMB alta (>10mut/mb) o baja (<10mut/mb).
- Mutación con blanco terapéutico presente (sí o no).
- Tabaquismo
- Línea de tratamiento previa.
- Estado Funcional (PS 0-4)
- Índice Neutrófilos/Linfocitos

MEDICIÓN DEL DESCENLACE

Objetivo primario:

Supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad metastásica

Objetivos secundarios:

Tasa de respuesta objetiva (Criterios RECIST 1.1)

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Enfermedad estable
- Progresión de la enfermedad

Supervivencia global.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Por tipo de estudio: Cohorte

Direccionalidad: Retrospectivo

Grupos de estudio: 1 brazo

- Pacientes tratados con inmunoterapia.

Maniobra: Observacional analítica.

Universo de la población

Pacientes del Centro Médico ABC

Criterios de inclusión

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Confirmación histológica de CPCNP.
- Enfermedad localmente avanzada (EC III) irresecable
- Enfermedad metastásica (EC IV)
- Enfermedad recurrente locorregional no candidato a resección quirúrgica.

- Enfermedad recurrente metastásica.
- Pacientes en primera línea de tratamiento
- Pacientes en segunda línea o subsecuentes
- Determinación de expresión de PDL-1 por CPS.
- Pacientes que hayan recibido dentro de su tratamiento Inmunoterapia, quimioterapia (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab o Ipilimumab) como monoterapia o en combinación con quimioterapia u otro agente ICI.

Criterios de exclusión:

- Pacientes no candidatos a inmunoterapia
- Pacientes con tratamiento esteroideo a dosis altas/prolongadas por otra causa prolongada.
- Pacientes con datos de expediente clínico incompletos para su análisis.
- Pacientes candidatos a tratamiento curativo local o locorregional
- Pacientes que reciban tratamiento con terapia blanco (p.ej. TKI)
- Pacientes que hayan perdido el seguimiento.

Procedimientos

1. Se realizará la invitación a todos los médicos tratantes oncólogos que tengan pacientes que cumplan con los criterios de selección y deseen participar en el estudio.
2. Se obtendrá una base de datos de todos los pacientes con el diagnóstico de CPCNP que hayan recibido algún tipo sistémico con o sin inmunoterapia de acuerdo al sistema electrónico de prescripción de Quimioterapia FARMIS.
3. Se realizará una base de datos en Excel para iniciar la recolección de las variables clínicas y patológicas del expediente clínico TIMSA.
4. Se realizará una búsqueda detallada de los expedientes físicos impresos localizados en el archivo de cada médico tratante y el vaciamiento de sus datos de interés en la base de Excel.
5. Realizaremos una búsqueda de los reportes de patología y laboratorio del sistema electrónico de reporte de resultados "Mis Resultados ABC".
6. Se vaciará la base de datos y codificará en el sistema SPSS Version 28.

7. Se realizará el análisis estadístico descrito en el siguiente apartado.
8. Reporte de resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizará estadística descriptiva de la población incluida en este trabajo, en caso de ser variables cualitativas se utilizarán frecuencia y porcentaje de presentación, para variables cuantitativas de libre distribución, los resultados se presentarán en mediana y rango intercuartilico y para variables cuantitativas de distribución normal los resultados se presentarán como media y desviación estándar.

Para contrastar las características basales de la población con la maniobra a realizar (tipo de tratamiento recibido: ICI, ICI-QT o ICI-ICI), en caso de ser cualitativas dicotómicas se utilizará Chi cuadrada, para variables cuantitativas de libre distribución se utilizará la prueba Kruskal-Wallis, para cuantitativas de distribución normal, utilizaremos ANOVA y para variables cualitativas ordinales se realizará prueba de Friedman.

Se utilizará como medida para demostrar relación entre variables cuantitativas prueba de Pearson o Spearman dependiendo del tipo de distribución que tengan las muestras.

Se utilizarán curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo a la progresión, a la recurrencia y de supervivencia global, categorizando el tipo de tratamiento, porcentaje de expresión de PDL1 y otras variables de interés.

Finalmente se realizará la comparación de medias y medianas de las variables a describir, ya descritas anteriormente entre el grupo tratado con inmunoterapia y aquellos sin éste.

Se realizará un análisis bivariado con regresión logística o lineal dependiendo del tipo de variable a comparar con el desenlace y con los parámetros clínicos y patológicos que resulten relevantes se realizará un modelo de regresión multivariada por Cox para determinar la medida de riesgo de cada parámetro evaluado para respuesta a ICI.

Se utilizará el Software SPSS versión 28.

Tamaño de muestra

Para la estimación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de eventos por variable propuesta por Peter Peduzzi (18), que propone como "regla general" al querer realizar como parte del análisis final una regresión logística, estimar una proporción mínima de 10 casos por variable predictora, con la siguiente fórmula:

$N = 10 * (k/p)$, donde

k= número de co-variables

p= porcentaje de presentación del evento.

Tomando en cuenta que se evaluará el porcentaje de expresión de PDL-1 por CPS, estratificado en 3 categorías (0%, 1-49% y >50%), así como el tipo de tratamiento en 2 categorías (con y sin ICP), el valor de k=4. En el estudio Keynote 189 (17), la SLP que es el desenlace de interés en nuestro trabajo se presentó a 12 meses de seguimiento en 34% en el grupo de inmunoterapia combinada con quimioterapia, por lo que la p=0.34.

Por lo tanto, con la fórmula sustituida $N=10 * (5/0.34) = 147$ pacientes, considerando una pérdida del 20%, tamaño de muestra es de 176 pacientes.

Datos faltantes y censurados

Descripción del método de sustitución dependiendo de la relevancia de la variable y del número de faltantes.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Identificador	Serie de números con el que se identificará a cada paciente	Números en orden consecutivo asignado a cada paciente	Cuantitativa continua	0 - α
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino.	Género del paciente	Cualitativa binominal	Masculino. Femenino.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa discreta	0 – α años

Tabaquismo	Consumo habitual de tabaco	Presencia o ausencia de consumo de tabaco actual o previo	Cualitativa dicotómica	Si No
IT (índice tabaquico)	Forma de cuantificar la intensidad y duración del consumo de tabaco	(Número de cigarrillos * Años de tabaquismo)/20	Cuantitativa continua	0- α
Fecha de diagnóstico	Fecha (dd/mm/aaaa) en que concluyó diagnóstico de CPCNP mediante confirmación histológica	Fecha de confirmación diagnóstico de CPCNP mediante confirmación histológica	Cualitativa nominal	Fecha
ECOG	Descripción del estado funcional de un paciente, basado en definiciones estandarizadas	Estado funcional del paciente	Cualitativa nominal	0-5
Tipo de tumor	Variedad histológica de tumor.	Tipo histológico de tumor reportado por médico patólogo de biopsia.	Cualitativa nominal	Adenocarcinoma Cel. Escamosas Adenoescamoso
Estadio clínico	Conjunto de características del tumor que representa el tamaño del tumor, grado de invasión ganglionar y metástasis a distancia	Etapas clínicas según la definición de JNCC 8va edición	Cualitativa Ordinal	III, IV
Tratamiento recibido	Tratamiento oncológico ofrecido al paciente	Variedad de tratamiento que ha recibido el paciente	Cualitativa nominal	QT ICI ICI + ICI ICI + QT QT + antiVEGFR
Inmunoterapia	Tratamiento basado en anticuerpos contra PD1, PDL-1 o CTLA4	Variable dicotómica que hace referencia si el paciente recibió ICI	Cualitativa dicotómica	Si No
PDL-1 por CPS	Relación del número de células positivas para PD-L1 (tumor, linfocitos y macrófagos) con el total de células tumorales	Puntaje en porcentaje que cuantifica la expresión de PDL-1 en un tumor	Cuantitativa discreta	0-100%
TNM	Estadificación según las guías AJCC 8va edición.	T= tamaño del tumor N= infiltración ganglionar M= metástasis	Cuantitativa discreta	T: 0-4 N: 0-3 M: 0-1
Neutrófilos	Cuenta total de neutrófilos en biometría hemática al momento del diagnóstico o antes del inicio del tratamiento	Cuenta total de neutrófilos en biometría hemática al momento del diagnóstico o antes del inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	0 - α
Linfocitos	Cuenta total de linfocitos en biometría hemática al momento del diagnóstico	Cuenta total de linfocitos en biometría hemática al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	0 - α

	o antes del inicio del tratamiento	o antes del inicio del tratamiento		
Toxicidad	Efecto adverso indeseable secundario a un tipo de tratamiento	Efecto deletéreo secundario al inicio de algún tipo de tratamiento	Cualitativa nominal	Tipo de toxicidad
Respuesta al tratamiento	Evaluación del tamaño del tumor que permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan.	Evaluación según criterios de RECIST 1.1		

CONSIDERACIONES ETICAS Y MANEJO DE DATOS

El presente protocolo de investigación se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen todo proceso de investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica, así como también será realizado con estricto apego al artículo 17 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

Confidencialidad

Se asignará un folio numérico a cada paciente incluido. El folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador, colaboradores y los tutores del presente trabajo

Recursos, financiamiento y factibilidad

El Centro Médico ABC, cuenta con el sistema de expediente médico electrónico TIMSA, Mis Resultados ABC y FARMIS (programa registro de administración de quimioterapia), que nos permitirá obtener el registro de pacientes.

Recursos humanos

- Investigador y asesores.
- Colaboradores

Recursos materiales

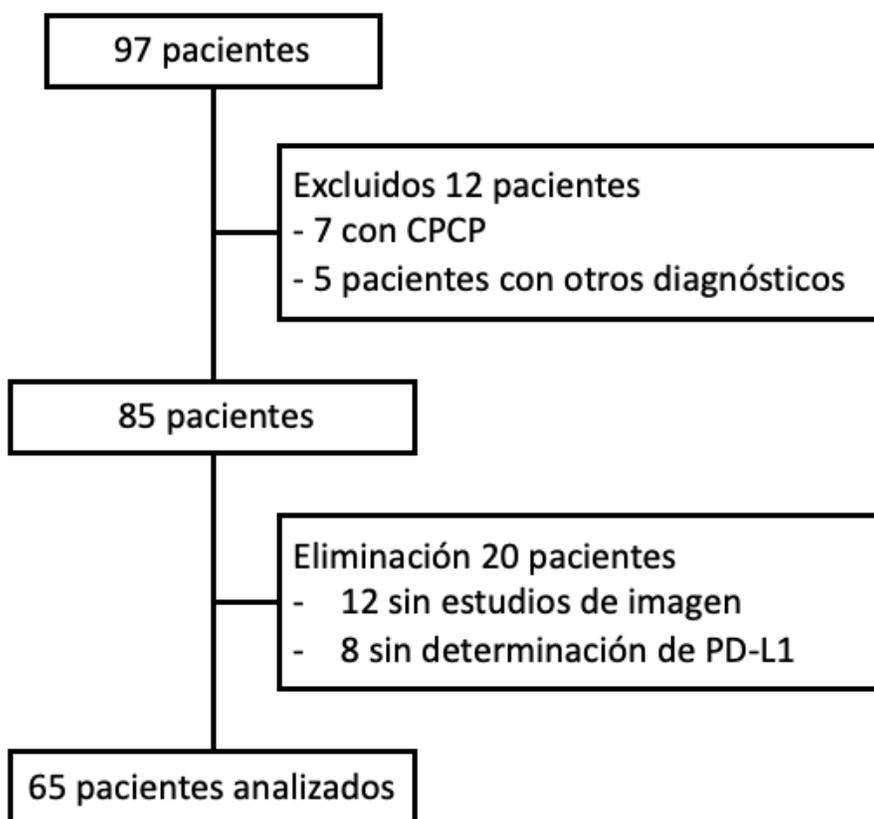
- Centro Médico ABC.
- Expediente clínico físico.
- Expediente médico electrónico TIMSA.
- ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia).
- Computadora portátil.

Recursos financieros

- Serán cubiertos por el investigador.

RESULTADOS

Se realizó la recolección de datos al consultar diversas fuentes de datos del hospital, incluyendo TIMSA, Onco-Farmis y la base de patología, en encontraron un total de 97 pacientes tratados con Inmunoterapia sola, combinada o en conjunto con quimioterapia y con el diagnóstico de cáncer de pulmón, se excluyeron 12 pacientes por contar con otro diagnóstico diferente a CPCNP (7 tenían el diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas y 5 pacientes con otro diagnóstico diferente y error de registro) y se eliminaron 20 pacientes por no contar con datos completos no imputables para el análisis de la información, 12 de ellos no contaban con determinación de PD-L1 y 8 pacientes por no contaban en el sistema electrónico con estudios de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento, ya sea TAC o PET-CT (Cuadro 1).



Cuadro 1. Inclusión de pacientes

Características basales de la población

De los 65 pacientes analizados, la mediana de edad fue de 68 años (RIC 60.5-73.5) años, 26 pacientes (40%) fueron mujeres y 39 (60%) hombres, el tabaquismo estaba presente de forma activa en 46 pacientes (70.8%), ausente en 16.9% y 8 pacientes (12.3%) tenían historia de tabaquismo, pero al diagnóstico suspendido, el índice tabáquico (IT) tuvo una mediana de 30 (RIC 7.5-53) paquetes/año.

El estado funcional de los pacientes fue evaluado por la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), encontrando 6 (9.2%) con ECOG 0, 36 (55.4) con ECOG I, 29 pacientes con ECOG II y 4 pacientes (6.2%) con ECOG III.

La histología más frecuente encontrada fue adenocarcinoma en 56 pacientes (86.2%), 7 con epidermoide (10.8%), se encontró un paciente con histología adenoescamosa y 1 con células grandes, correspondiente al 1.5% cada uno. También se evaluó el subtipo histológico, de especial importancia en los adenocarcinomas y se

encontraron 24 pacientes (36.9%) con subtipo acinar, 17 (26.2%) con subtipo sólido, 3 (4.6%) con patrón papilar/micropapilar y 13 (20%) con otro subtipo histológico. Con respecto a la diferenciación histológica, se encontró 1 paciente (1.5%) con tumor bien diferenciado, 45 pacientes (69.2%) moderadamente diferenciado y 19 (29.2%) con pobremente diferenciado.

La etapa clínica al diagnóstico fue predominantemente etapa IV con 60 pacientes (92.3%) y el resto fueron etapa clínica III irresecables, siendo 5 pacientes (7.7%). En cuanto al número de metástasis, 5 pacientes (7.7%) no tenían metástasis a distancia, 31 (47.6%) tenían solo un sitio de metástasis a distancia, 19 (29.2%) tenían 2 sitios de metástasis y 10 pacientes (15.4%) tenían 3 o más sitios de metástasis. De los sitios de diseminación a distancia se encontraron en 15 (23%) a SNC, 6 (9.2%) suprarrenal, 9 (13.8%) hepática, 34 (52.3%) ganglionar, 22 (33.8%) ósea y 10 (15.4%) pulmonar o pleural.

La variable PD-L1 tuvo libre distribución, su mediana fue de 10% por CPS (RIC 1-50%), se realizó la agrupación de esta variable en tres grupos, aquellos con CPS menor de 1%, de 1 a 49% y los que tenían más de 50%, con una frecuencia de 17 (26.2%), 26 (34.1%) y 16 (30.5%) respectivamente, no se determinó el PD-L1 en 6 pacientes (9.2%) (Tabla 1).

CARACTERÍSTICA		n = 65
Edad ^b	Mediana (RIC)	68 (60.5-73.5)
Genero ^a	Mujer	26 (40%)
	Hombre	39 (60%)
Tabaquismo ^a	Nunca	11 (16.9%)
	Activo	46 (70.8%)
	Previo	8 (12.3%)
Índice tabáquico ^b	Mediana (RIC)	30 (7.5-53)
ECOG ^a	0	6 (9.2%)
	1	36 (55.4%)
	2	19 (29.2%)
	3	4 (6.2%)
Histología ^a	Adenocarcinoma	56 (86.2%)
	Epidermoide	7 (10.8%)
	Adeno-escamoso	1 (1.5%)
	Otro	1 (1.5%)

Subtipo histológico ^a	Acinar	24 (36.9%)
	Solido	17 (26.2%)
	Papilar/Micropapilar	3 (4.6%)
	Otros	13 (20%)
Diferenciación histológica ^a	Bien diferenciado	1 (1.5%)
	Moderadamente dif.	45 (69.2%)
	Poco diferenciado	19 (29.2%)
PD-L1 ^{a,b}	Mediana (RIC)	10% (1-50%)
	No determinado	6 (9.2%)
	<1 - n (%)	17 (26.2%)
	1-49% - n (%)	26 (34.1%)
	>50% - n (%)	16 (30.5%)
Etapa clínica ^a	III	5 (7.7%)
	IV	60 (92.3%)
Numero de metástasis ^a	0	5 (7.7%)
	1	31 (47.6%)
	2	19 (29.2%)
	3	10 (15.4%)
Sitios de metástasis ^a	SNC	15 (23%)
	Suprarrenal	6 (9.2%)
	Hepática	9 (13.8%)
	Ganglionar	34 (52.3%)
	Ósea	22 (33.8%)
	Pulmonar/pleural	10 (15.4%)
Tratamiento recibido	ICI monoterapia	18 (27%)
	ICI combinada	0 (0%)
	ICI + QT	47 (73%)
Líneas de tratamiento previo	Ninguna	46 (70.7%)
	1	15 (23.1%)
	2	4 (6.2%)

a. Valores presentados en porcentaje. b. Valores presentados en mediana y RIC

Para evaluar las características basales de la población de importancia y contrastar su distribución según el tipo de inmunoterapia utilizada se realizó una tabla cruzada con prueba de hipótesis de Kruskal-Wallis para comparar variables cualitativas nominales u ordinales con más de 2 grupos o Chi cuadrada para aquellos en los que solo se tenían 2 grupos (dicotómicas), tomando como una diferencia significativa aquellas con un valor de $p < 0.05$, ninguna resultó con diferencia significativa, por lo que se puede considerar que los grupos eran similares como se muestra en la [tabla 2](#).

Variable	Pembrolizumab N=50	Nivolumab +/- Ipilimumab N=8	Atezolizumab N=7	Valor p
Genero				
Mujer	20 (40%)	2 (25%)	4 (57.1%)	0.448
Hombre	30 (60%)	6 (75%)	3 (42.9%)	
ECOG				
0	5 (10%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0.779
1	26 (52%)	5 (62.5%)	5 (71.4%)	
2	16 (32%)	2 (25%)	1 (14.3%)	
3	3 (6%)	0 (0%)	1 (14.3%)	
Histología				
Adenocarcinoma	42 (84%)	7 (87.5%)	7 (100%)	0.514
Otras	8 (16%)	1 (12.5%)	0 (%)	
Diferenciación histológica				
Bien dif.	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.709
Moderad dif.	36 (72%)	4 (50%)	5 (71%)	
Poco dif.	13 (26%)	4 (50%)	2 (28.6%)	
PD-L1				
<1	12 (24%)	2 (25%)	3 (42.9%)	0.681
1-49%	25 (50%)	5 (62.5%)	2 (28.6%)	
>50%	13 (26%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	

Tabla 2. Comparación de características basales y tipo de inmunoterapia utilizada

De la misma forma, se compararon las características basales de la población contrastadas contra la distribución de PD-L1 categorizado en 3 grandes grupos según el valor de CPS menor a 1%, de 1-49% y más de 50%, para esto, se realizó una tabla cruzada con prueba de hipótesis de Kruskal-Wallis para comparar variables cualitativas nominales u ordinales con más de 2 grupos o Chi cuadrada para aquellos en los que solo se tenían 2 grupos (dicotómicas), tomando como una

diferencia significativa aquellas con un valor de $p < 0.05$, ninguna resultó con diferencia significativa, por lo que se puede considerar que los grupos eran similares como se muestra en la tabla 3.

Variable	PDL1 <1% N=17	PDL1 1-49% N=32	PDL1 >= 50 N=16	Valor p
Genero				
Mujer	4 (23.5%)	13 (40.6%)	9 (56.3%)	0.158
Hombre	13 (76.5%)	19 (59.4%)	7 (43.8%)	
Histología				
Adenocarcinoma	14 (82.4%)	26 (81.3%)	16 (100%)	0.181
Otras	3 (17.6%)	6 (18.8%)	0 (0%)	
Diferenciación histológica				
Bien dif.	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.3%)	0.433
Moderad dif.	11 (64.7%)	24 (75%)	10 (62.5%)	
Poco dif.	6 (35.3%)	8 (25%)	5 (31.3%)	
Subtipo histológico				
Epidermoide	2 (11.8%)	6 (18.8%)	0 (0%)	0.173
Acinar	6 (35.3%)	14 (43.8%)	4 (25%)	
Solido	3 (17.6%)	6 (18.8%)	8 (50%)	
Papilar/Micropapilar	1 (5.9%)	2 (6.3%)	0 (0%)	
Otro	5 (29.4%)	4 (12.5%)	4 (25%)	
Tabaquismo				
0-20	6 (35.3%)	11 (34.4%)	6 (37.5%)	0.775
20-40	6 (35.3%)	7 (21.9%)	3 (18.8%)	
>50	5 (29.4%)	14 (43.8%)	7 (43.8%)	

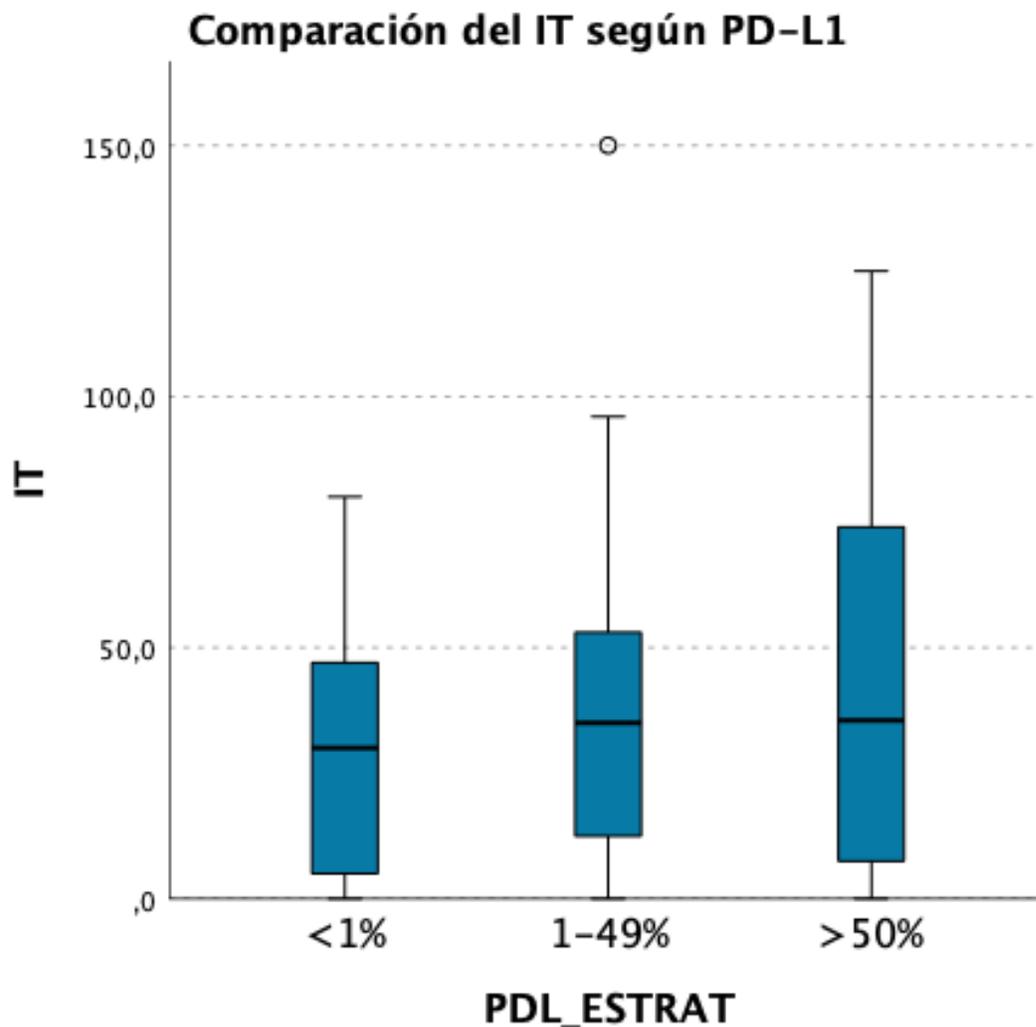
Tabla 3. Comparación de características basales y determinación de PD-L1 (CPS)

Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar si existe diferencia entre la media de tabaquismo entre los diferentes grupos de PD-L1 por CPS, encontrando

una media de 30.4 (DE 24.92), 37.1 (DE 32.6) y 43.12 (DE 38.04), entre los diferentes valores grupos con CPS menor a 1%, de 1-49% y más de 50%, respectivamente (Tabla 3 y Cuadro 2).

PD-L1	Media IT	DE
< 1% (1)	30.47	24.92
1– 49% (2)	37.18	32.62
> 50% (3)	43.12	38.04

Tabla 3. Comparación de media de tabaquismo según PD-L1 (por CPS). Comparación de medias para muestras no paramétricas. Prueba utilizada: Kruskal-Wallis con valor de 0.919 (p=0.618)

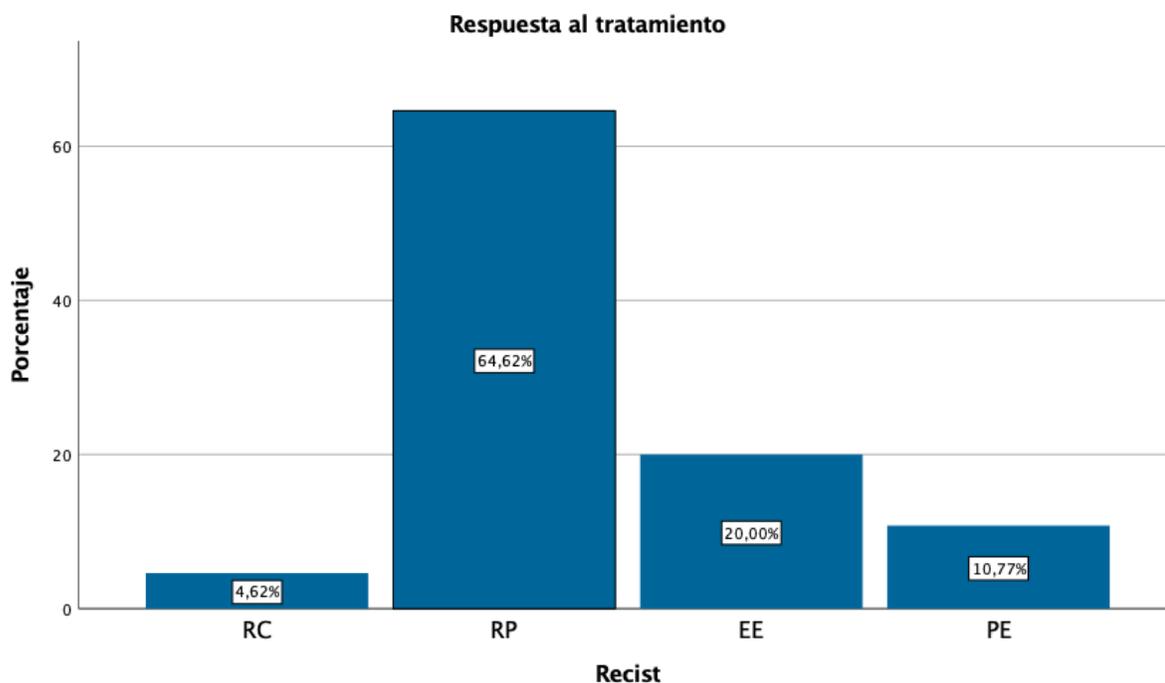


Cuadro 2. Comparación de medias de tabaquismo (IT) y determinación de PD-L1

En cuanto a la respuesta de nuestros pacientes al tratamiento, se evaluó mediante los criterios de RECIST v1.1 la respuesta máxima a la inmunoterapia, encontrando 3 pacientes (4.6%) con respuesta completa (RC), 42 (64.6%) con respuesta parcial (RP), 13 (20%) con enfermedad estable (EE) y 7 (10.8%) con progresión de la enfermedad (PE). Se evaluó la distribución de CPS de acuerdo a la respuesta, se muestran los resultados en la [tabla 4](#) y [cuadro 3](#).

	n (%)	PD-L1 <1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 >50%
RC	3 (4.6%)	0 (0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)
RP	42 (64.6%)	12 (28.5%)	18 (42.8%)	12 (28.5%)
EE	13 (20%)	3 (23%)	8 (61.5%)	2 (15.5%)
PE	7 (10.8%)	2 (28.5%)	5 (71.5%)	0 (0%)

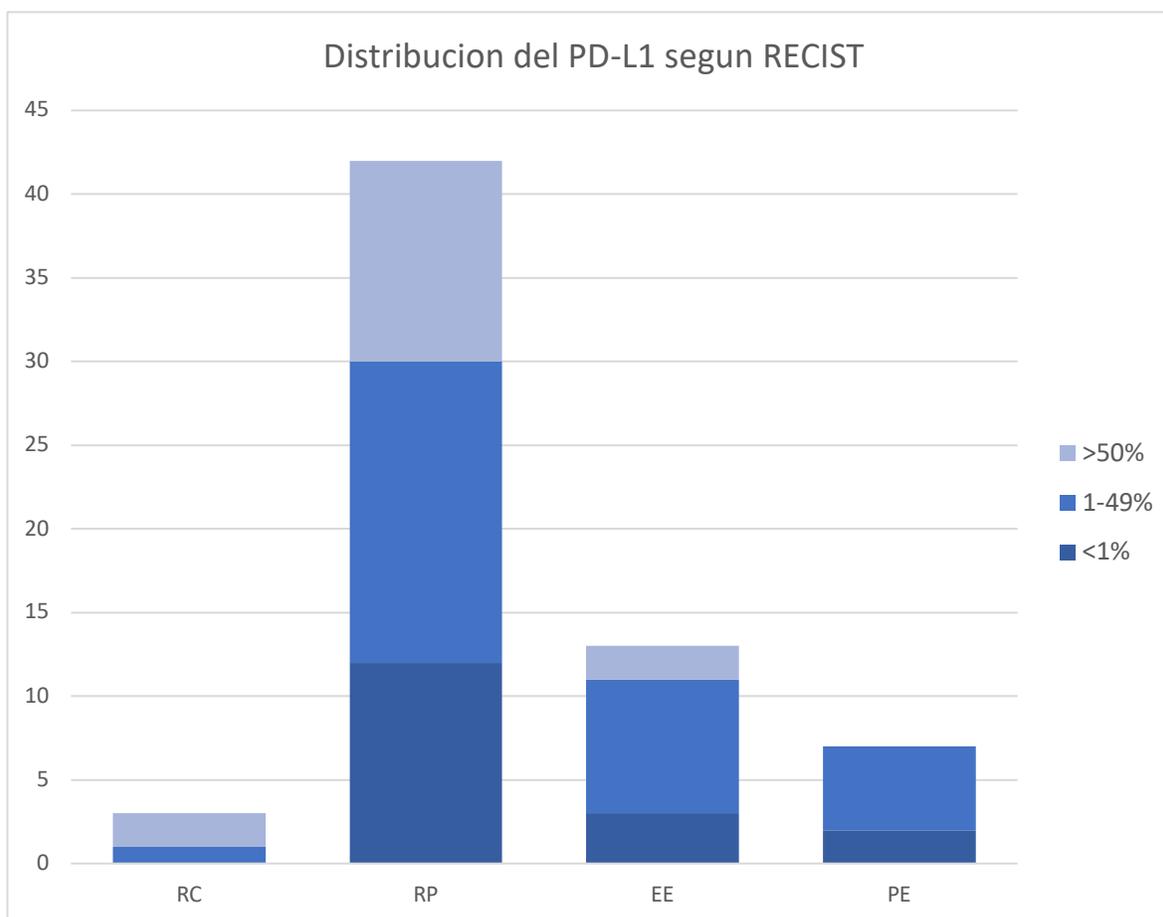
Tabla 4. Distribución de PD-L1 por CPS según la respuesta al tratamiento.



Cuadro 3. Frecuencia de las respuestas al tratamiento

La presencia de CPS >50% fue más frecuente en el grupo de pacientes que tenían RC, se realizó la prueba de hipótesis para comparar esta diferencia, resultando

negativa por Kruskal-Wallis con un valor de 3.77 y $p=0.287$, por lo que la distribución de PD-L1 por CPS es la misma entre las distintas categorías de RECIST como se muestra en el cuadro 4.



Cuadro 4. Distribución de PD-L1 comparado por la respuesta (RECIST)

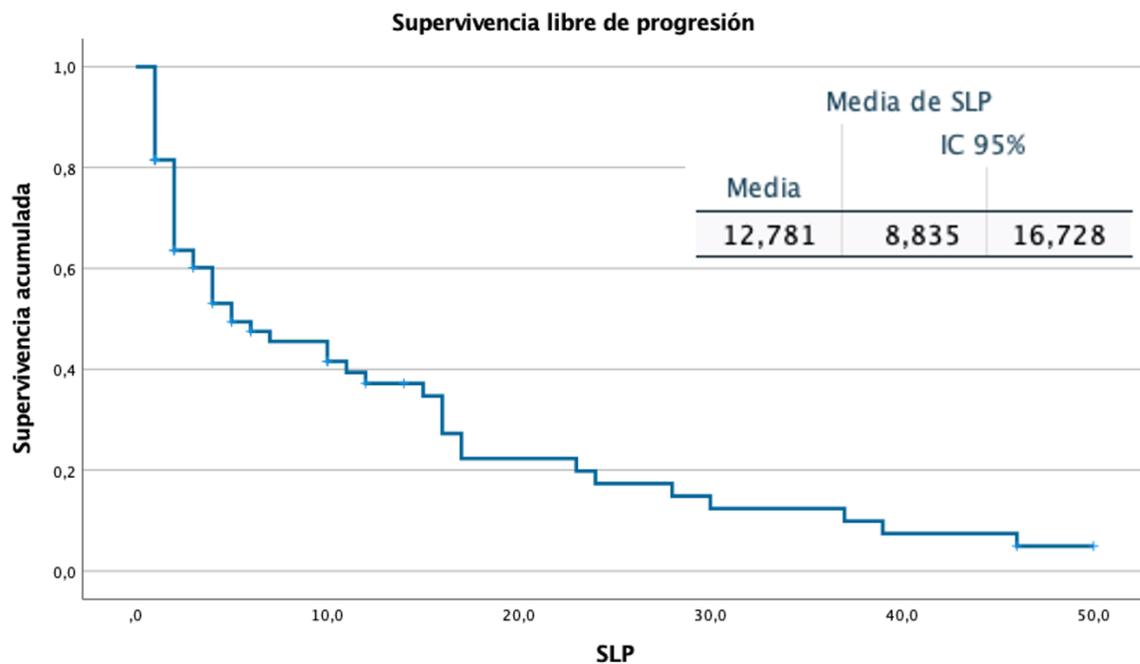
Se transformó la variable de respuesta por criterios de RECIST en 2 grupos (variable dummy), uno de los grupos incluía a los pacientes con RC y RP y el segundo grupo incluía a los pacientes que tuvieran EE y PE, posteriormente se calculó la media de PD-L1 y su desviación estándar. Se realizó la comparación de medias mediante la prueba estadística de Chi cuadrada, se muestran los resultados en la tabla 5.

Respuesta	PD-L1 media	DE	Chi ² (p)
RC / RP	29.6	33.8	p < 0.001
EE / PE	18.9	19.1	

Tabla 5. Diferencia de medias de PD-L1 comparando RC/RP vs EE/PE

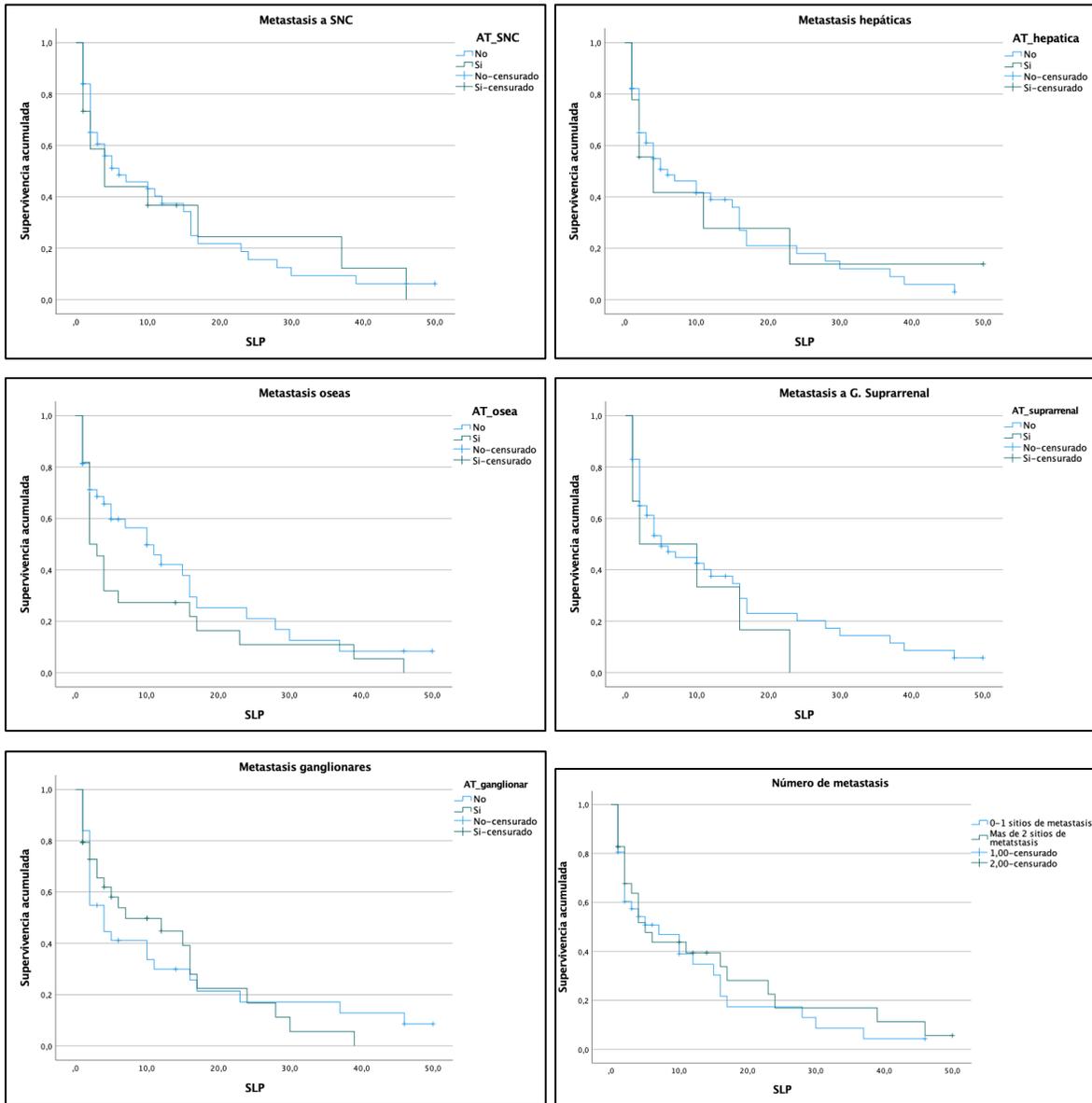
Supervivencia libre de progresión (SLP)

La SLP fue evaluada en todos los pacientes, tomando en cuenta desde el inicio del tratamiento hasta la evidencia clínica o radiográfica de progresión de la enfermedad. La media de SLP de nuestra cohorte en general fue de 12.78 con IC al 95% de 8.83-16.72 (Cuadro 5).



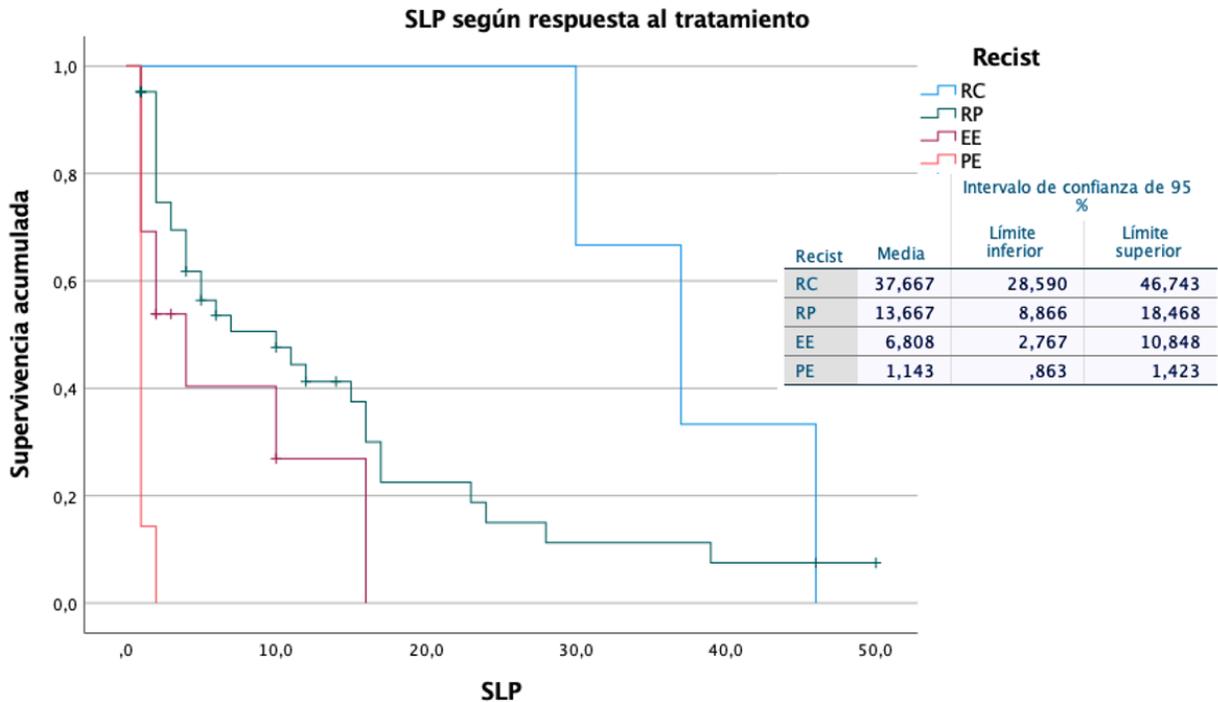
Cuadro 5. Supervivencia libre de progresión de toda la cohorte, media e IC al 95%.

Se buscó la existencia de diferencia en la SLP en distintos grupos, incluyendo la presencia o ausencia de metástasis en SNC, hepáticas, óseas, suprarrenales, ganglionares, pulmonares o pleurales y no se encontró diferencia en ninguno de estos grupos, así como tampoco se observó ningún cambio respecto al número de metástasis, se estratificaron los grupos en aquellos que tenían 0 a 1 sitio de metástasis, y aquellos que tenían 2 o más, sin observar diferencia como se demuestra en las gráficas del Cuadro 6.



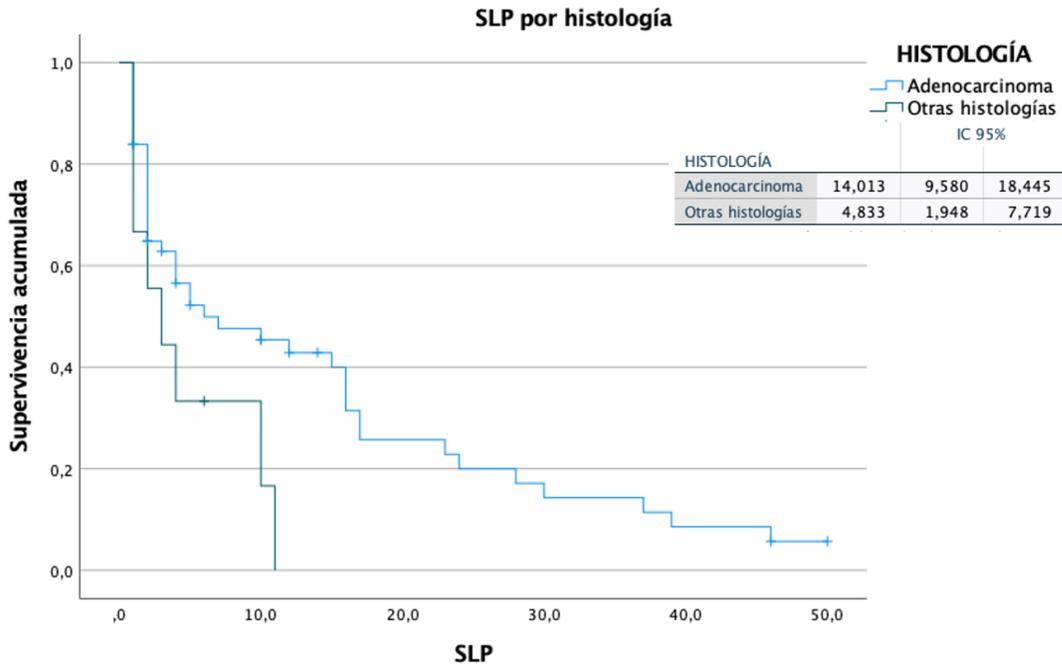
Cuadro 6. SLP según el sitio de metástasis y numero de metástasis.

La SLP se vio más amplia en aquellos pacientes que mostraron RC, llegando hasta una media de 37.6 meses (IC 95% 28.5-46.7m), en los que tuvieron RP la media fue de 13.6 meses (IC 95% 8.8-18.4m), los que tuvieron EE la media de SLP fue de 6.8 meses (IC 95% 2.7-10.8) y los que mostraron PE, 1.14 meses (IC 95% 0.86-1.42), se realizó como prueba de comparación de la distribución Log Rank, con valor de Chi cuadrada de 32.38 con $p < 0.001$. Cuadro 7



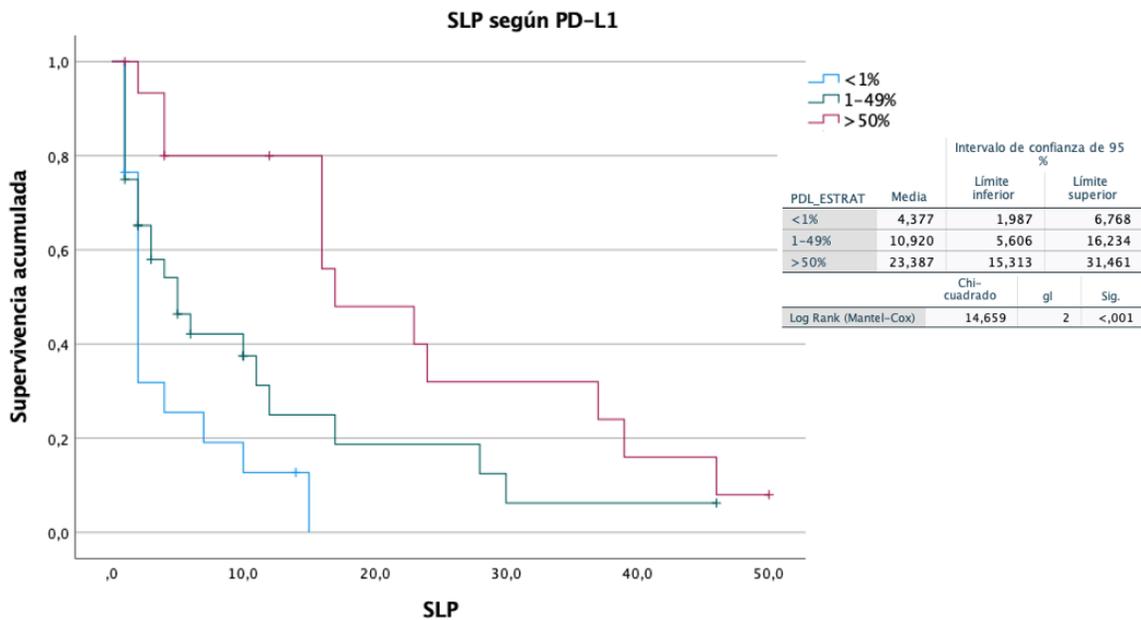
Cuadro 7. SLP según la respuesta por RECIST al tratamiento médico. Prueba de Log Rank con Chi cuadrada de 32.3 y $p < 0.001$.

También se observó diferencia significativa dependiendo el tipo de histología, para poder realizar este análisis, se agrupo la variable de histología convirtiéndola en dicotómica, en un grupo se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinomas y en el segundo grupo las otras histologías, incluyendo escamoso, mixto y células grandes. El grupo de adenocarcinoma mostro una mejor SLP con una media de 14 meses (IC 95% 9.5-18.4), en comparación con el grupo 2 que tuvo una media de 4.8 meses (IC 95% de 1.9-7.7). El valor del estadístico Chi cuadrado fue de 4.05, con $p = 0.044$, lo que demuestra significancia estadística (Cuadro 8).



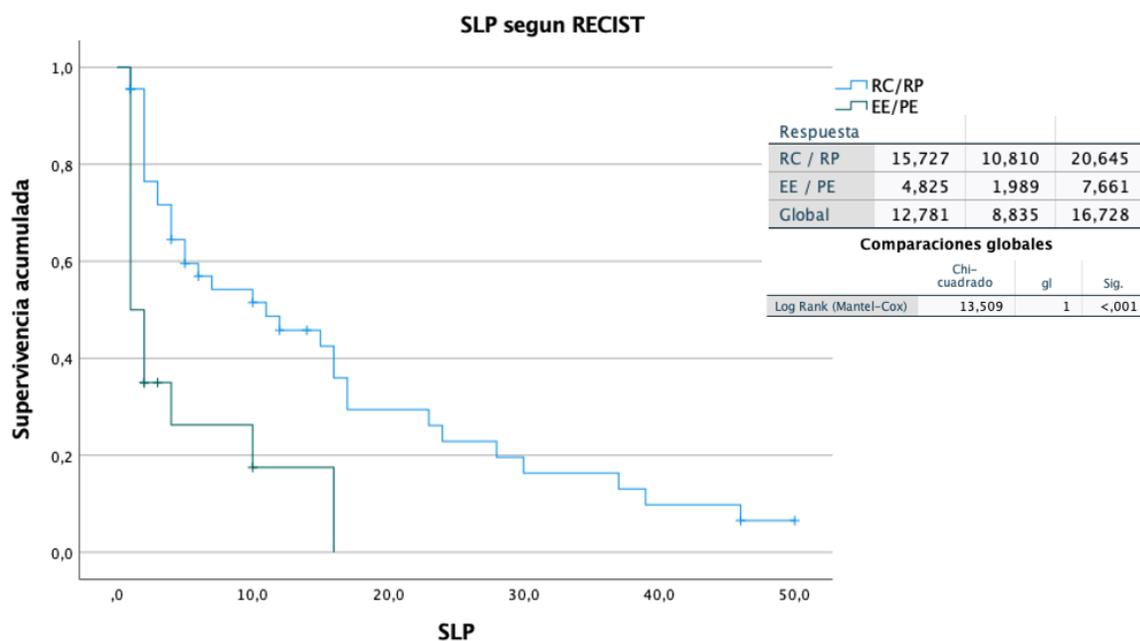
Cuadro 8. SLP según la variable de histología dicotómica (adenocarcinoma vs otras histologías).

Se estratifico a los pacientes según la positividad de PD-L1 por CPS en tres grandes grupos, aquellos que tenían menos de 1%, de 1-49% y más de 50%. La supervivencia libre de progresión media fue de 4.3, 10.9 y 23.3 meses respectivamente, como se muestra en el cuadro 9.



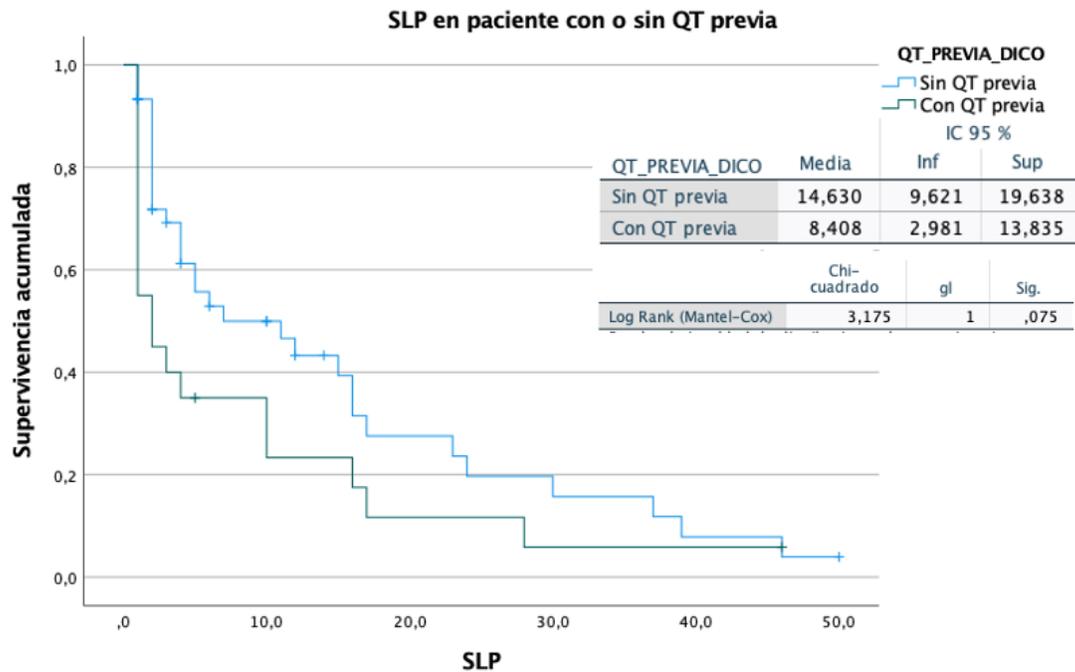
Cuadro 9. Supervivencia libre de progresión según agrupación de PD-L1 por CPS

La respuesta clínica (RECIST) fue agrupada en una variable dummy, formando 2 grupos, uno de ellos donde se incluyeron los pacientes con RC y RP y en otro grupo aquellos con EE y PE, con esto, se intento evidenciar la SLP en aquellos pacientes que presentaron respuesta al tratamiento (RC y RP) versus aquellos sin respuesta. La SLP en el primer grupo fue de 15.72 meses y 4.82 meses en el segundo (Cuadro 10).



Cuadro 10. SLP según respuesta clínica por RECIST (dummy)

Se mostró mayor SLP en aquellos pacientes que recibieron la ICI sin haber recibido QT previa, en comparación con los que ya habían recibido algún ciclo previo de quimioterapia o tratamiento, con una media de 14.6 y 8.4 meses respectivamente, como se muestra en el cuadro 11, sin embargo, sin alcanzar la significancia estadística ($p=0.075$).



Cuadro 11. SLP agrupado por antecedente de QT previa a ICI

Regresión logística de Cox

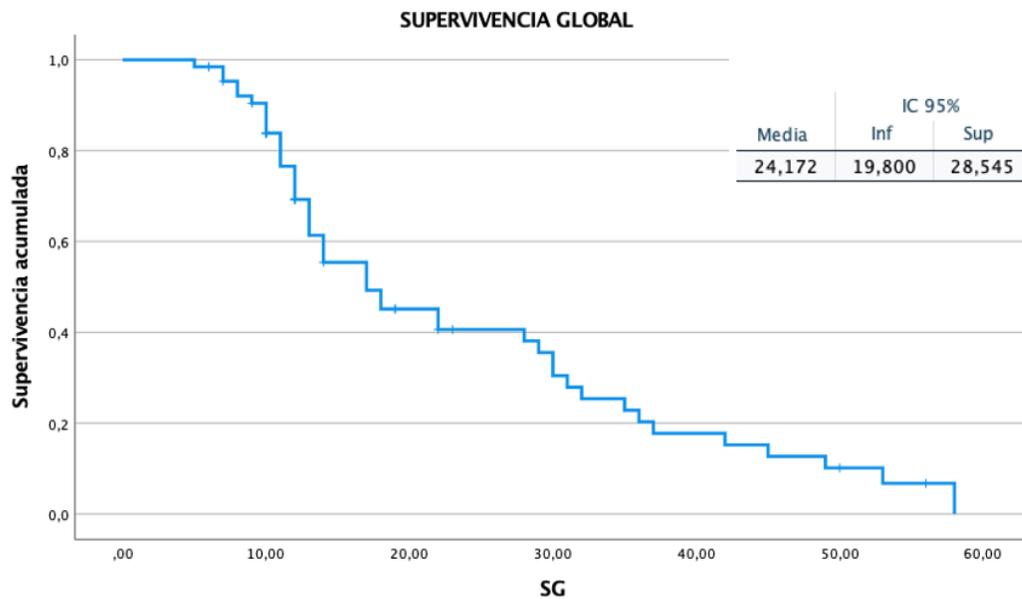
Se realizó regresión logística de Cox, para determinar el HR de cada variable para presentar progresión de la enfermedad, ajustado al tiempo de la SLP, se reportan los resultados en la Tabla 6, se muestra el valor de riesgo mediante HR, el valor de p y los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95%. Como variables de relevancia clínica y con significancia estadística el INL mayor a 5, CPS <1% y CPS >50%.

	HR	p	IC al 95%	
			Inferior	Superior
QT previa	1.861	0.070	0.950	3.648
Edad >65	1.501	0.328	0.665	3.390

Mas de 2 sitios de metastasis	1.562	0.104	0.897	3.086
Indice NL>5	1.454	0.024	1.122	3.899
ECOG>2	1.581	0.095	0.941	2.970
IT>5	0.963	0.921	0.460	2.017
IT>20	1.273	0.541	0.587	2.764
Histología adenocarcinoma no	1.758	0.103	0.882	4.109
PDL1 con CPS >50%	0.178	>0.001	0.063	0.498
PDL1 con CPS 1-49%	0.689	0.077	0.253	1.144
PDL1 con CPS <1%	2.895	0.026	1.134	7.390

Tabla 6. Regresión logística de Cox con desenlace para PE

Finalmente se calculó la supervivencia global de nuestra población en general, obteniendo como media 24.17 meses (IC 95% 19.8-28.545), como se muestra en el cuadro 12.



Cuadro 12. Supervivencia global de toda la población.

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón históricamente y hasta el momento ha representado uno de los principales tumores más diagnosticados en el mundo y actualmente continúa siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer entre hombres y mujeres en los Estados Unidos. Como se mencionó en la introducción de este trabajo, durante muchos años, las opciones de tratamiento para los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado se limitaban a las quimioterapias con una pobre respuesta clínica, beneficio limitado en la SLP y SG y desafortunadamente con efectos adversos y toxicidad que limitaban su uso, logrando apenas una mediana de supervivencia general de aproximadamente 6 meses.

Si bien la oncología, a la par de otras especialidades médicas han evolucionado y presentado avances impresionantes en nuevas terapias y equipamiento médico, en las últimas décadas, el campo del tratamiento del CPCNP ha innovado en diferentes clases de medicamentos, incluidas las terapias dirigidas o blancas y los inhibidores del punto de control inmunitario, que en los últimos años afortunadamente se ha incrementado su disponibilidad, lo que ha dado lugar a un cambio en el paradigma de tratamiento para los pacientes con NSCLC

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios aprovechan la capacidad de las células de cáncer de pulmón para escapar a la detección a través del eje PD-1, mediante un proceso llamado inmunoeedición. Estos medicamentos restauran la vigilancia del sistema inmunitario al estimular las células T citotóxicas para inducir la muerte de las células cancerosas. En este momento se encuentran disponibles inhibidores de puntos de control inmunitarios con diversos mecanismos de acción, incluidos agentes dirigidos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab), PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) y CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab).

De forma contradictoria, a pesar de estos grandes avances y también como se mencionó anteriormente, aun la selección de pacientes que se pueden beneficiar mayormente de la administración de inmunoterapia no está claro. Y aunque

históricamente se utiliza la expresión de PD-L1 como el mejor marcador predictivo de respuesta al tratamiento con ICI, sin embargo, ésta se determina mediante inmunohistoquímica (IHC); sin embargo, la IHC se puede realizar en diferentes plataformas técnicas de tinción utilizando diferentes anticuerpos, lo que conduce a diferentes definiciones de positividad de PD-L1.

Varios estudios han investigado biomarcadores que pueden predecir la respuesta a las ICI. Hasta la fecha, ninguna evidencia clara ha demostrado que la respuesta al tratamiento con ICI se vea afectada por la edad, el sexo y el origen étnico del paciente.

Al realizar la comparación entre el tipo de inmunoterapia utilizada y las características basales de la población, no existiendo diferencia significativa entre los distintos esquemas de ICI utilizados, lo que demuestra que la selección de la ICI no muestra tendencia por ninguna característica clínica de los pacientes.

En cuanto a la estratificación de la población según la expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica utilizando el índice de CPS, agrupamos a los pacientes en tres grandes categorías, aquellas que tenían expresión de CPS menor a 1%, de 1 a 49% y más de 50%, y se compararon contra las características basales de la población, éstas tenían una distribución muy similar entre las tres diferentes categorías de CPS, mostrando solo una tendencia de los adenocarcinomas a tener mayor porcentaje de pacientes con CPS >50%, al igual que el subtipo sólido y género mujer, aunque sin significancia estadística.

Se ha informado que la historia de tabaquismo puede correlacionarse con una mayor tasa de respuesta al tratamiento con ICI al aumentar la carga de mutaciones del tumor, en este estudio, pudimos observar, que si bien, existe cierta tendencia a mayor expresión de PD-L1 conforme incrementa el IT, la diferencia de medianas no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, por lo que el tabaquismo no incrementa la mayor expresión de PD-L1, se realizó la determinación de respuesta clínica mediante RECIST y SLP estratificado según el índice tabáquico, sin mostrar tampoco diferencias significativas. Tampoco la supervivencia mostro diferencia estadísticamente significativa, por lo que en este estudio, el tabaquismo no

representó un factor que pueda predecir mejor respuesta o SLP en pacientes tratados con ICI.

La mediana de edad de nuestra población fue de 68 años, un poco mayor respecto a la reportada en otros estudios, donde la mediana oscila entre 63 y 65 años. La edad también se ha asociado como factor predictor de respuesta a los ICI, siendo en algunos estudios la edad menor a 65 años un factor de buen pronóstico. Nosotros comparamos las medianas de edad de acuerdo con la expresión de PD-L1, no mostró diferencia estadísticamente significativa, aunque la tendencia marcaba que los pacientes con mayor expresión de PDL1 presentaban una mediana de edad menor (64 vs 68 y 69 años). Y aunque tampoco la SLP se mostró diferente, ni con significancia estadística, aunque también mostro tendencia numérica a tener una mayor SLP en aquellos menores de 65 años en comparación con los mayores a la misma (17.8 vs 10.7 meses), pero sin significancia estadística ($p=0.265$).

Curiosamente, tampoco la presencia de metástasis a sistema nervioso central, hepáticas, óseas, suprarrenales y ganglionares, de forma independiente mostraron una peor SLP, tampoco al categorizar a los pacientes en 1 o más de 2 sitios de metástasis, mostrando SLP similares con o sin alguno de estas características.

La tasa de respuesta objetiva (RC y RP) fue de 68%, y la tasa de control de la enfermedad (PR, RP y EE) fue de 89%. 4.6% de ellos tuvieron RC, 64.6% RP, 20% EE y 10.8% tuvieron PE. Si comparamos nuestros resultados con los reportados en diversos estudios, por ejemplo, KN-189, en nuestra población hubo una mayor tasa de respuesta objetiva (47% en KN-189) y la tasa de control de la enfermedad fue similar (84% en KN-189). De los pacientes con CPS >50%, el 12.5% tuvo RC, y el 75% tuvieron RP, 12.5% tuvieron EE y ninguno tuvo PE. De forma opuesta, en los pacientes con CPS <1%, ninguno tuvo RC, 11.7% tuvo PE, 70.5% tuvieron RP y 17.6% tuvieron EE. De los pacientes con PD-L1 de 1-49% la mayoría tuvieron RP y EE. Para comparar si hubo diferencia entre los grupos de CPS y la respuesta clínica por RECIST, se realizó la prueba estadística por Kruskal-Wallis, en el que el valor de p fue de 0.286, por lo que pudimos concluir que la distribución de PD-L1 es similar entre las distintas categorías de RECIST.

La SLP de toda nuestra muestra fue de 12.7 meses, con un IC al 95% de 8.8-17.72, mayor a la reportada en los estudios clásicos de inmunoterapia en CPCNP, por ejemplo, en el KN-189, la SLP fue de 9 meses en el grupo experimental, en el Impower-130 la SLP fue de 7 meses y en el Impower-132 fue de 7.6 meses, sin embargo, analizando dicha diferencia, puede ser atribuida a las maniobras adicionales para control local de la enfermedad, así como el manejo multidisciplinario y la introducción de los cuidados paliativos de forma temprana, que en estudios ya se ha evidenciado que incrementan la supervivencia en comparación con aquellos que no se benefician de ese manejo.

La supervivencia libre de progresión se vio incrementada en los pacientes con PDL1 con CPS mayor al 50%, así como aquellos que tenían RC y RP como respuesta al tratamiento, y la histología adenocarcinoma, todos estos grupos tuvieron beneficio en la SLP con significancia estadística. Por otra parte, como se mencionó en un párrafo anterior, ni el sitio ni número de metástasis, el tabaquismo, el número de línea en el que recibió la inmunoterapia tuvieron diferencia en la SLP. Finalmente, el índice neutrófilo-linfocito mayor a 5 y los pacientes que habían recibido QT previa al ICI, tuvieron peor SLP, con tendencia a la significancia estadística, pero sin lograrla, probablemente debido al número de pacientes y falta de muestra.

En cuanto al análisis multivariado por regresión Cox, las variables que se pudieron asociar a mayor riesgo de progresión de la enfermedad, fue el INL>5 (HR 1.454, p=0.024) y PD-L1 <1% (HR 2.895, p=0.026), de forma opuesta, los pacientes con PD-L1 >50% tienen menor riesgo de progresión de la enfermedad con HR 0.178 (p<0.001). El ECOG mayor a 2, la histología no adenocarcinoma, la presencia de 2 o más sitios de metástasis y el antecedente de QT en una línea previa mostraron tendencia a un mayor riesgo de PE, sin alcanzar la significancia estadística.

CONCLUSIONES

En conclusión, en esta cohorte de estudio de pacientes con CPCNP metastásico tratados con inmunoterapia, la expresión de PD-L1 medido por CPS, pareciera ser el mejor predictor de respuesta al tratamiento con ICI con o sin quimioterapia. Por

otra parte, los datos obtenidos de este trabajo apoyan que los pacientes que reciben una línea de quimioterapia previa a la inmunoterapia, así como los que tienen un índice neutrófilo-linfocito mayor a 5, ECOG mayor a 2 e histología diferente a adenocarcinoma tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad de forma independiente a la expresión de CPS. Los pacientes con CPS menor a 1%, parecen no tener beneficio del tratamiento con ICI.

Debe investigarse la existencia de otros factores patológicos o moleculares que puedan apoyar la selección de pacientes considerados para tratamiento con ICI.

REFERENCIAS

1. Thai AA, Solomon BJ, Sequist L v., Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *The Lancet*. 2021 Aug 7;398(10299):535–54.
2. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Aldaco F, Barrón F, Báez-Saldaña R, Campos-Gómez S, et al. EDITORIAL: LUNG CANCER WORLDWIDE Lung Cancer in Mexico. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 7];14:1695–700. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.018>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 May;71(3):209–49.
4. Población [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>
5. Aldaco F., Pérez P. Cancer Mortality in Mexico: 2015 update, *Gac Mex Oncol*; 2018: 28-34; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.018>.
6. Blons H, Garinet S, Laurent-Puig P, Oudart JB. Molecular markers and prediction of response to immunotherapy in non-small cell lung cancer, an update. *Journal of Thoracic Disease* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Dec 26];11(Suppl 1):S25. Available from: /pmc/articles/PMC6353739/
7. Pawelczyk K, Piotrowska A, Ciesielska U, Jablonska K, Gletzel-Plucinska N, Grzegorzolka J, et al. Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological Factors and Diagnostic Markers. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Feb 2 [cited 2022 Apr 9];20(4). Available from: /pmc/articles/PMC6413136/
8. Shimoji M, Shimizu S, Sato K, Suda K, Kobayashi Y, Tomizawa K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *Lung Cancer*. 2016 Aug 1;98:69–75.
9. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations:

- ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 20;39(9):1040–91.
10. Calles A, Riess JW, Brahmer JR. Checkpoint Blockade in Lung Cancer With Driver Mutation: Choose the Road Wisely. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020 May;(40):372–84.
 11. Parra ER, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2018;26(2):83–93.
 12. Wu Y, Wu H, Lin M, Liu T, Li J. Factors associated with immunotherapy respond and survival in advanced non-small cell lung cancer patients. *Translational Oncology*. 2022 Jan 1;15(1):101268.
 13. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Gonzalez-Cao M, et al. Predictive factors of response to immunotherapy—a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Apr 24];5(19):6–6. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/16245/html>
 14. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Nivolumab Efficacy in non–small-cell lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):374–8.
 15. Hosoya K, Fujimoto D, Morimoto T, Kumagai T, Tamiya A, Taniguchi Y, et al. Clinical factors associated with shorter durable response, and patterns of acquired resistance to first-line pembrolizumab monotherapy in PD-L1-positive non-small-cell lung cancer patients: a retrospective multicenter study. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 1];21(1):1–11. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08048-4>
 16. Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, et al. Immune checkpoint inhibitors in real-world treatment of older adults with non-small cell lung Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019 May 1;67(5):905–12.
 17. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, de Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2022 Apr 12];378(22):2078–92. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1801005>
 18. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 13];48(12):1503–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8543964>
 19. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704. Crossref, Medline, Google Scholar
 20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.

21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639.
22. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, 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;35:3924-3933.
23. Stewart J. Keytruda FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/keytruda.html>. Accessed March 2, 2021.
24. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-1550.
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
26. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, 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;37:537-546.
27. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al; aEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-1830.
28. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel).* 2020;12:E738.
29. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-265.
30. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al; POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1837-1846.
31. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383:1328-1339.
32. Drugs.com. Tecentriq FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/tecentriq.html>. Accessed March 2, 2021.
33. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397:592-604.
34. Drugs.com. Yervoy FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/yervoy.html>. Accessed March 2, 2021.

35. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18:31-41.
36. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1558-1568.
37. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020-2031.
38. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol.* 2019;37:992-1000.
39. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016;17:299-308.
40. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al; MYSTIC Investigators. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:661-674.
41. Inacio P. Imfinzi-Tremelimumab Combo Fails to Prolong Overall Survival in Metastatic NSCLC Phase 3 Trial.
42. Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31:609-618.
43. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-2092.
44. Drugs.com. FDA Approves Expanded Label for Merck's Keytruda (pembrolizumab) in Patients With Metastatic Nonsquamous NSCLC With No EGFR or ALK Genomic Tumor Aberrations. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-expanded-label-merck-s-keytruda-pembrolizumab-patients-metastatic-nonsquamous-nsclc-no-4805.html>.
45. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-2051.
46. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39:1-10.
47. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-2301.
48. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung

- cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924-937.
49. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol.* 2020;15:1351-1360.
 50. Baselga J. First-Line Durvalumab Regimens Extend PFS in Metastatic NSCLC. <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20191029/firstline-durvalumab-regimens-extend-pfs-in-metastatic-nsclc>. Accessed March 2, 2021.
 51. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198-211.
 52. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Nivolumab Plus Ipilimumab and Chemotherapy for First-line Treatment of Metastatic NSCLC. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-and-chemotherapy-first-line-treatment-metastatic-nsclc>. Accessed March 2, 2021.
 53. Diab A, Tannir NM, Bentebibel SE, et al. Bempegaldesleukin (NKTR-214) plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: phase I dose-escalation study of safety, efficacy, and immune activation (PIVOT-02). *Cancer Discov.* 2020;10:1158-1173.
 54. Qu J, Mei Q, Chen L, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70:619-631.
 55. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer.* 2017;123:1904-1911. Crossref, Medline, Google Scholar
 56. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-1728.