



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**ÍNDICE PRONÓSTICO INMUNOLÓGICO PULMONAR (LIPI) COMO
PREDICTOR DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA Y SU ASOCIACIÓN
CON EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS EN CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. EDWARD MORGAN OCHOA

**DRA. MARITZA RAMOS RAMÍREZ
DIRECTOR DE TESIS**

CIUDAD DE MÉXICO

2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Ciudad de México, 30 de enero 2024

No. Ref/INCAN/CI/0083/2024

ASUNTO: Estudio Retrospectivo 2024/006

Dr. Luis Antonio Cabrera Miranda
Investigador Principal
P r e s e n t e.

Estimado Dr. Cabrera:

Se ha recibido y revisado el proyecto: "ÍNDICE PRONÓSTICO INMUNOLÓGICO PULMONAR (LIIP) COMO PREDICTOR DE RESPUESTA EN TRATAMIENTO CON BLOQUEO DE PUNTO DE CONTROL INMUNE Y SU ASOCIACIÓN CON EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS", quedando registrado con el No.2024/006, autorizando la realización de este, debido a que es un estudio sin riesgo, ya que utilizarán material archivado en expedientes clínicos, **NO** es necesario la aprobación de un Consentimiento Informado.

El proyecto antes mencionado es **APROBADO** por los integrantes del Comité de Investigación.

Atentamente

Dr. Dorian Yarih García Ortega
Secretario del Comité de Investigación

El presente documento es una copia digitalizada de un documento original. No es válido para efectos legales. Para más información, consulte el sitio web del INEGI.



ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
4. Marco teórico	6
1. Epidemiología.....	6
2. Factores de riesgo.....	6
3. Escrutinio de la enfermedad.....	7
4. Cuadro clínico.....	7
5. Evaluación diagnóstica.....	7
6. Clasificación.....	9
7. Estadificación.....	10
8. Tratamiento.....	11
9. Predictores de respuesta a inmunoterapia.....	12
1. Carga mutacional del tumor (TMB).....	13
2. Inestabilidad microsatelital	13
3. Inflamación y procesos inflamatorios.....	14
4. Lung immune prognostic index (LIPI) score.....	14
10. Eventos adversos inmunomediados.....	15
5. Planteamiento del problema	16
6. Justificación	16
7. Hipótesis	17
8. Objetivos	17
9. Material y metodos.....	18
10. Variables del estudio.....	19
11. Tamaño de la muestra.....	22
12. Análisis estadístico	22
13. Descripción operativa del estudio.....	22
14. Resultados	23
15. Conclusiones.....	25
16. Recursos y conflictos de interes	26
17. Referencias	26
18. Anexos	34
1. Hoja de recolección de datos.....	34
2. Comité de ética.....	35
3. AJCC8.....	36

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es una entidad agresiva y heterogénea, representa la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y hasta el 50% de los casos se presentan con enfermedad metastásica donde la piedra angular del manejo es el tratamiento sistémico. En la enfermedad metastásica la elección del manejo es guiado por la presencia de drivers oncogénicos (EGFR, ALK, ROS1, NTRK, etc), la expresión de PD-L1, histología y estado funcional del paciente. En pacientes sin driver oncogénico, los inhibidores de punto de control inmune (ICI por sus siglas en inglés) son el estándar de tratamiento y se acompaña de quimioterapia dependiendo de la expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica y del estado funcional del paciente. Tanto el valor de Deshidrogenasa láctica como la relación linfocito/neutrófilo se han asociado con la respuesta al tratamiento. El objetivo de nuestro estudio es investigar el papel del LIPI score en el pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas sin driver oncogénico.

METODOS: Se revisaron retrospectivamente los expedientes médicos de 162 pacientes con CPCNP sin driver oncogénico tratados con bloqueo de puntos de control inmune en el periodo de 2013 al 2023. Se toma como objetivo primario del estudio la Sobrevida global y como objetivos secundarios la tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión y la presencia de eventos adversos inmunomediados

RESULTADOS: El 81% de los pacientes recibieron ICI en primera y segunda línea. La distribución de pacientes en los grupos LIPI bueno, intermedio y malo fue: 50% (N=81), 40% (N=65) y 10% (N=16), respectivamente. La supervivencia Global (SG) según el índice LIPI fue: 19,12 (IC del 95%, 13,83 a 24,41), 11,07 (IC del 95%, 4,83 a 17,31) y 4,66 (IC del 95%, 3,76 a 5,56) meses para el grupo de bueno, intermedio y malo respectivamente, Log-rank $p < 0,001$. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9,79 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 6,03 a 13,54) en el grupo bueno, 7,12 meses (IC del 95 %, 6,03 a 13,54) en el grupo intermedio y 3,18 meses (IC, 1,84 a 4,53) en grupo pobre, Log Rank $p = 0,039$. La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) versus los pacientes con enfermedad estable y progresiva (SD/EP) según grupos de LIPI, sin diferencia significativa, $p = 0,518$.

CONCLUSIONES: Nuestro estudio encontró que el aplicar el LIPI score en población mexicana permite discriminar o clasificar a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin driver oncogénico en grupos pronósticos para el empleo de bloqueo de puntos de control inmune.

2. ABSTRACT.

Lung cancer is an aggressive and heterogeneous entity, it represents the main cause of death from cancer worldwide and up to 50% of cases present with metastatic disease where the cornerstone of management is systemic treatment. In metastatic disease, the choice of management is guided by the presence of oncogenic drivers (EGFR, ALK, ROS1, NTRK, etc.), the expression of PD-L1, histology and functional status of the patient. In patients without an oncogenic driver, immune checkpoint inhibitors (ICI) are the standard of care and are accompanied by chemotherapy depending on the expression of PD-L1 by immunohistochemistry and the functional status of the patient. Both the value of lactic dehydrogenase and the lymphocyte/neutrophil ratio have been associated with the response to treatment. The objective of our study is to investigate the role of the LIPI score in the prognosis of non-small cell lung cancer without an oncogenic driver.

METHODS: The medical records of 162 patients with NSCLC without oncogenic driver treated with immune checkpoint blockade in the period from 2013 to 2023 were retrospectively reviewed. Overall survival was taken as the primary objective of the study and response rate as secondary objectives. , progression-free survival and the presence of immune-mediated adverse events

RESULTS: 81% of patients received ICI in the first and second line. The distribution of patients in the good, intermediate and bad LIPI groups was: 50% (N=81), 40% (N=65) and 10% (N=16), respectively. Overall survival (OS) according to the LIPI index was: 19.12 (95% CI, 13.83 to 24.41), 11.07 (95% CI, 4.83 to 17.31), and 4.07 (95% CI, 4.83 to 17.31). 66 (95% CI, 3.76 to 5.56) months for the good, intermediate and poor group respectively, Log-rank $p < 0.001$. The median progression-free survival (PFS) was 9.79 months (95% confidence interval [CI], 6.03 to 13.54) in the good group, 7.12 months (95% CI, 6.03 to 13.54). 03 to 13.54) in the intermediate group and 3.18 months (CI, 1.84 to 4.53) in the poor group, Log Rank $p = 0.039$. The objective response rate (complete response and partial response) versus patients with stable and progressive disease (SD/PD) according to LIPI groups, without significant difference, $p = 0.518$.

CONCLUSIONS: Our study found that applying the LIPI score in the Mexican population allows discriminating or classifying patients with non-small cell lung cancer without oncogenic driver into prognostic groups for the use of immune checkpoint blockade.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una entidad agresiva y heterogénea, representa uno de los tumores más diagnosticados a nivel mundial y es un reto para los sistemas de salud en todo el mundo con 1.79 millones de muertes en el año 2020 representa la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

El cáncer de pulmón se compone de distintos subtipos, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Aunque la mortalidad general por cáncer de pulmón ha ido disminuyendo, se sabe poco sobre las tendencias de mortalidad según el subtipo porque los certificados de defunción no registran esta información ¹.

Los avances en la comprensión de la patología, el descubrimiento de drivers oncogénicos y el beneficio de manejo con inhibidores de tirosina cinasa o con bloqueo de puntos de control inmune ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes.

El beneficio del manejo con inhibidores de puntos de control inmune se limita a pacientes sin drivers oncogénicos y se basa en la expresión de PD-L1 como predictor de respuesta al tratamiento. Sin embargo, sabemos que a pesar de la expresión de PD-L1 la respuesta es heterogénea, por tal motivo es importante identificar otras variables que permitan predecir la respuesta a manejo.

Se han identificado múltiples factores que se relacionan con el beneficio de bloqueo de puntos de control inmune como es la medición de proteína C reactiva, Lactato deshidrogenasa (DHL), el cociente del derivado de neutrófilos y linfocitos dNLR, la presencia de eventos adversos inmunomediados, la carga de mutaciones del tumor, antecedente de tabaquismo, etc.

Es crucial contar con un método que sea de fácil acceso e interpretación, que permita identificar aquellos pacientes con peor pronóstico, para poder realizar intervenciones oportunas.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón representa la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial con 1.79 millones de muertes reportadas en el año 2020 según el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)¹.

El Censo de Población y Vivienda realizado por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en el año 2020 reporta que en México viven 126,014,024 personas y de acuerdo con el GLOBOCAN de este mismo año, en México se presentaron 7,588 nuevos casos de cáncer de pulmón y 7,100 muertes².

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que son elegibles para terapias dirigidas o inmunoterapias ahora están sobreviviendo más tiempo; las tasas de supervivencia a los 5 años van del 15 % al 50 %, dependiendo del biomarcador

El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón a lo largo de la vida es aproximadamente del 6.2% entre los hombres y del 5.8% entre las mujeres³. El 53% de los casos se diagnostican en ≥ 70 años y el 83% de los casos se diagnostican en ≥ 65 años.

4.2 FACTORES DE RIESGO

Varios factores se han relacionado con el desarrollo del cáncer de pulmón, pero el más importante de todos es el tabaquismo, tanto activo como pasivo. El 80-90% de los diagnósticos de cáncer de pulmón se asocian a tabaquismo ya que contiene múltiples carcinógenos (nitrosaminas y benzopirenos) y el riesgo aumenta conforme aumenta la exposición. En 2021, uso de cigarrillos en población general fue del 13% en hombres y del 10% en mujeres³.

Otros factores como el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), historia personal o familiar de cáncer y exposición a otros carcinógenos como el arsénico, berilio, cadmio y níquel. El asbesto por su parte se asocia al 3-4% de los casos⁴.

Un metaanálisis reciente documentó un riesgo relativo de 1.86 para desarrollar cáncer de pulmón en personas con historia familiar de cáncer de pulmón. Otros estudios principalmente retrospectivos han documentado este riesgo familiar. Recientemente se ha documentado un aumento en la incidencia y mortalidad de pacientes no fumadores, y esta se considera como una entidad diferente para la que diferentes características moleculares y genéticas se han identificado⁵

4.3 ESCRUTINIO DE LA ENFERMEDAD

Se recomienda el cribado en pacientes asintomáticos de riesgo alto de padecer la enfermedad ya que el diagnóstico en estadios tempranos está asociado a mejor sobrevida⁶. El implementar tomografía de baja tasa de dosis en pacientes fumadores ha demostrado disminuir el riesgo relativo de mortalidad cáncer específica en un 20-24%^{6,7}. Los nódulos más comúnmente identificados son los sólidos y sub sólidos, se usa el umbral de 6mm para considerar el resultado como positivo de acuerdo con los criterios de Fleischner. A pesar de la evidencia con claro beneficio, el apego al escrutinio es muy pobre⁷.

4.4 CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados y un tercio de los casos en el contexto de una emergencia, por lo que identificar a los pacientes con mayor riesgo es un paso crucial.

Muchos de los signos y síntomas relacionados a cáncer de pulmón como la tos, fatiga, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y apetito, hemoptisis, alteraciones en las pruebas de función pulmonar no son específicos de la patología y la utilidad aislada de cada uno es baja. La Hemoptisis tiene un valor predictivo positivo de 2.4-7.5% y se presenta en 1 de cada 5 casos. La tos por más de 3 semanas es uno de los síntomas más comunes y se asocia a cáncer en el 0.2% de los casos. Es importante un adecuado interrogatorio para identificar todos los posibles síntomas ya que la combinación de Hemoptisis y alteraciones en la espirometría, pérdida de peso y apetito o trombocitosis tienen un valor predictivo positivo mayor a 10⁶.

4.5 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

El progreso en los últimos años y la mayor complejidad en el manejo, hacen necesario un abordaje multidisciplinario. El manejo en centros de alto volumen es más eficiente debido a que se provee al paciente de un mejor estadiaje, adherencia a las guías de práctica clínica con mejores desenlaces en las posibilidades de supervivencia. La mayor parte de las decisiones depende de la adecuada recolección del espécimen de patología y la adecuada estadificación tanto invasiva como no invasiva⁸

La estrategia de diagnóstico para un paciente individual depende del tamaño y la localización del tumor, la presencia de enfermedad mediastínica o a distancia, las características del paciente y la experiencia local. Es preferible biopsiar la lesión que indicaría el estadio más alto. La estadificación precisa del cáncer de pulmón es esencial para guiar el manejo e informar el pronóstico⁹. El sistema de estadificación TNM (por sus siglas en inglés: tumor, nodule, metastasis) de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) ha fungido como herramienta estándar para determinar

la extensión anatómica de la enfermedad desde 1952; en el año 2017 surge la 8va edición, la cual se encuentra vigente hasta el día de hoy ¹⁰.

La estadificación requiere de múltiples modalidades de diagnóstico por imagen (ultrasonido, tomografía contrastada, resonancia magnética y 18FDG PET CT), de igual forma, en muchas ocasiones es necesario obtener biopsias de nódulos pulmonares sospechosos, ganglios linfáticos y/o potenciales metástasis. Las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network), el ACR (American College of Radiology), la SEMNIM (Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular) y el CHEST (American College of Chest Physicians) recomiendan el PET CT con 18 FDG para la estadificación de pacientes con CPCNP ^{8,9}.

El 18-FDG es el radio trazador más utilizado para el diagnóstico y la estadificación del paciente oncológico; en cáncer de pulmón ha demostrado ser superior a otros métodos de diagnóstico por imagen, relacionándose con cambios en la estadificación y el manejo de hasta 40.4% de los pacientes ¹¹. Se ha reportado que el PET-CT identifica enfermedad metastásica en el 10% de pacientes que la tomografía contrastada no detecto ¹².

Respecto a la estadificación del tumor, el PET CT con 18-FDG tiene una sensibilidad de 96.8% y especificidad de 77.8% ⁹. La especificidad disminuye debido a que existen otros procesos no neoplásicos (neumonías, abscesos piógenos, tuberculosis, sarcoidosis, granulomas infecciosos y mediastinitis fibrosante, entre otros) que demuestran aumento de metabolismo y mayor captación del radio trazador, produciendo falsos positivos ¹³. Por otro lado, los nódulos menores de 1 centímetro, las lesiones de bajo grado, el adenocarcinoma mínimamente invasivo y los tumores con patrón lepidico, carcinoide y bronquioalveolar por sus características histológicas y por su tamaño podrían no demostrar aumento de metabolismo y asociarse con falsos negativos ^{9,14}.

Respecto a la estadificación de la enfermedad ganglionar, la sensibilidad del FDG PET/CT es del 58-94% y la especificidad del 76 al 96%, para la identificación de ganglios mediastinales metastásicos ¹⁵. Las metástasis ganglionares ocultas se detectan mediante histopatología postoperatoria en hasta 25,9 % de los casos en pacientes clasificados como T1-T2 por el sistema TNM de la AJCC 8va edición. En un estudio de cohorte prospectivo se encontró que de los pacientes estadificados por PET CT como enfermedad N0/N1, hasta el 20% demostró enfermedad N2 en el estudio histopatológico ¹⁶. La enfermedad metastásica se presenta en 40% de los casos, siendo las glándulas suprarrenales, las estructuras óseas, el hígado y el cerebro los sitios más comunes de presentación ¹².

En las glándulas suprarrenales nos permite diferenciar lesiones benignas de malignas y según un estudio retrospectivo del Tianjin Tumor Hospital, la sensibilidad y la especificidad para detectar la enfermedad metastásica es del 97 y 94 % respectivamente, con valor predictivo positivo del 95 % y valor predictivo negativo del 94 % ¹⁷. El PET-CT es superior a la gammagrafía ósea para la detección de metástasis óseas con una sensibilidad de 90 % y una especificidad de 98 % ¹⁵.

Respecto a las metástasis hepáticas, el FDG PET tiene una sensibilidad y especificidad de 97% y 88% respectivamente para detectar lesiones hepáticas ¹⁸. El PET-CT es menos sensible (46% vs 100%) y específico (97% vs 100%) que la resonancia magnética contrastada para la detección de enfermedad en sistema nervioso central por lo que esta se recomienda a partir del estadio clínico II ¹⁹. Se recomienda realizar 18 FDG PET-CT a partir del Estadio clínico IA NCCN.

Los pacientes con tumores no mayores a 3 cm sin sospecha de enfermedad regional o a distancia son llevados a cirugía sin requerir biopsia, durante el procedimiento quirúrgico o previo a este se realiza estadificación mediastínica NCCN.

La broncoscopia es una técnica que se utiliza idealmente para lesiones centrales, que permite realizar lavado bronquial, cepillado y biopsia con un rendimiento diagnóstico que va del 65 al 88% ²⁰. A esta técnica se le puede agregar ultrasonido endobronquial que permite aumentar el rendimiento diagnóstico de 75-85% y además permite evaluar y dirigir biopsia a ganglios sospechosos y la aspiración por aguja fina dirigido por ultrasonido endobronquial es un procedimiento menos invasivo y al menos tan efectivo como la mediastinoscopia ²¹. Los pacientes con sospecha de enfermedad ganglionar se debe realizar biopsia guiada por ultrasonido endoscópico o esofágico o medistinoscopia.

En caso de lesiones periféricas, la recomendación es aspiración por aguja fina o aguja gruesa transtorácica guiada por imagen ya que presenta un rendimiento diagnóstico mayor al 88%, con un riesgo que va del 17-50% de desarrollar neumotórax ²². En caso de derramepleural, la toracocentesis representa tanto una herramienta diagnóstica como un procedimiento paliativo ⁸. Un enfoque más invasivo como la mediastinoscopia, mediastinostomía o la toracoscopia asistida por video, se consideran en caso de que no se pueda realizar los procedimientos menos invasivos.

El objetivo de estos procedimientos es obtener muestras para patología, las cuales pueden estar pensadas para el diagnóstico inicial, o para evaluación molecular en el contexto de un diagnóstico establecido de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se considera que una muestra es adecuada para realizar inmunohistoquímica para PD-L1 cuando cuenta con al menos 100 células tumorales viables ⁸.

4.6 CLASIFICACIÓN

Se trata de una enfermedad heterogénea, con un amplio rango de características clínico-patológicas ²³. El diagnóstico patológico y subtipificación se lleva a cabo según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2021²⁴. De manera general, se divide en cáncer de pulmón de células pequeñas (15% de los casos) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (85% de los casos), este último se puede subclasificar en 3 tipos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes, que representan el 40-50%, 20-30% y 8% de los casos respectivamente²³. La inmunohistoquímica se utiliza para distinguir

adenocarcinoma, carcinoma escamoso, enfermedad metastásica, mesotelioma, así como carcinoma pobremente diferenciado. Los adenocarcinomas usualmente son positivos para el factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1 por sus siglas en inglés) y Napsina A (80% de los casos) lo que permite diferenciarlo de carcinoma de células escamosas. Otros marcadores útiles para diferenciar de enfermedad metastásica a pulmón son receptores estrogénicos alfa, receptores de progesterona, mamaglobina, PAX 8, PAX 2, CDX2, NKX 3.1 ²⁵.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se ha subdividido en dos grandes grupos según su perfil molecular e inmunohistoquímica, lo cual ha permitido realizar tratamientos específicos y dirigidos. El primer grupo lo integran tumores con mutaciones conductoras en los diferentes receptores de factores de crecimiento o en las vías de señalización intracelular conocidos como “drivers oncogénicos”; estas alteraciones se presentan hasta en el 75% de los adenocarcinomas, algunos ejemplos son las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cinasa del linfoma anaplásico (ALK), protooncogén 1 de ROS (ROS1), protooncogén de B-raf (BRAF) y el gen del receptor neurotrófico de tirosina cinasa (NTRK 1-3)⁵. El segundo grupo es el de aquellos tumores que no presentan drivers oncogénicos en los receptores de factores de crecimiento o vías de señalización intracelular, en donde el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) expresado en las células tumorales puede ayudar a seleccionar a los pacientes que se benefician de bloqueo de puntos de control inmune (ICI por sus siglas en inglés: Immune Checkpoint Inhibitors) con o sin quimioterapia en función del porcentaje expresado ²⁶.

El conocimiento de dichos subgrupos tumorales ha permitido el desarrollo de tratamientos dirigidos tanto para pacientes con drivers oncogénicos como para aquellos que no las presentan, los cuales han contribuido a mejorar significativamente la supervivencia general de esta patología ⁸. Actualmente se recomienda que a todos los CPCNP (escamosos o no escamosos) que no presenten drivers oncogénicos, se les realice inmunohistoquímica para PD-L1 ya que su presencia o ausencia impacta en la elección del tratamiento ²⁷.

4.7 ESTADIFICACIÓN

Se debe contar con un historial clínico completo que incluya las comorbilidades, historia de pérdida de peso, estado funcional, exploración física, historial tabáquico y uso de otros medicamentos. Se debe contar con test de sangre que permitan conocer la función renal, hepática, hematológico y de recambio óseo ⁸.

El sistema de estadificación más utilizado es el de la AJCC8 el cual se basa en el tamaño y extensión de la lesión, la diseminación a ganglios linfáticos regionales o a órganos distantes y con esta información se divide en estadios clínicos ⁸.

El estadio clínico 0 cuando se encuentra tumor in situ. Estadio clínico I abarca desde una enfermedad micro invasiva con no más de 5mm de profundidad y 3 cm de extensión, hasta un tumor de no más de 4 cm o que se desarrolló en un bronquio

principal, afecta pleura visceral o causa obstrucción parcial de la vía aérea. Estadio clínico II engloba desde un tumor mide ≥ 4 a 5 cm con o sin afección ganglionar regional ipsilateral, que se desarrolló en un bronquio principal, afecta pleura visceral o causa obstrucción parcial de la vía aérea, hasta un tumor de 5-7cm que afecta la pared del tórax, pleura parietal, nervio frénico o pericardio o presenta 2 o más nódulos en el mismo lóbulo. Estadio clínico IIIA es un tumor de ≥ 5 a 7 cm que afecta la pared del tórax, pleura parietal, nervio frénico o pericardio o presenta 2 o más nódulos en el mismo lóbulo con afección ganglionar regional ipsilateral. Estadio clínico IIIB y IIIC se caracterizan por presentar enfermedad ganglionar mediastinal ipsilateral o contralateral. Estadio clínico IV se caracteriza por enfermedad a distancia ³⁰. Ver anexo 1

4.8 TRATAMIENTO

En pacientes con CPCNP sin drivers oncogénicos la elección del tratamiento de primera línea depende de la histología, genotipo, expresión de PD-L1, estado funcional, comorbilidades, deseos del paciente y presencia de contraindicaciones para manejo con inmunoterapia ⁸. Los ICI representan un uno de los avances más importantes en el manejo de pacientes con CPCNP

En los tumores que expresan PD-L1 $\geq 50\%$, el uso de ICI en monoterapia es el estándar de tratamiento mientras no se presenten contraindicaciones para su uso. Pembrolizumab, cemiplimab y atezolizumab están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), ya que cuentan con ensayos clínicos fase 3 que demuestran mejoría en la sobrevida global y calidad de vida al compararlos con esquemas de quimioterapia ³¹⁻³³.

Los tumores que expresan PD-L1 $<50\%$ reciben tratamiento con una combinación de quimioterapia basada en platino e ICI; dicho esquema constituye el enfoque de tratamiento más común en este contexto, existiendo múltiples combinaciones que han demostrado beneficio en sobrevida global al compararlo con quimioterapia⁸. En el caso de pacientes con histología no epidermoide, pembrolizumab acompañado de quimioterapia basada en platino demostró beneficio en sobrevida global con un Hazard Ratio (HR) de 0.56 (95% IC de 0.46-0.69); en pacientes con histología epidermoide este mismo esquema también evidenció beneficio en sobrevida global con HR 0.64 (95% CI, 0.49 to 0.85; $P<0.001$) ^{34,35}. Además, el estudio IMpower 150 posiciona la combinación de Atezolizumab, bevacizumab, carboplatino y paclitaxel como una de las opciones de primera línea en histología no escamosa con mejoría en sobrevida global respecto al brazo sin atezolizumab con HR de 0.78; 95% CI, 0.64 to 0.96; $P= 0.02$.³⁶ De igual forma, el estudio IMpower 130 posiciona a la combinación de atezolizumab, nab-paclitaxel y carboplatino como una opción en histología no escamosa con HR para sobrevida global de 0.79 (95% IC 0.64-0.98, $P = 0.033$)³⁷. Otro de los esquemas para este grupo de pacientes lo constituyen nivolumab, ipilimumab asociado con dos ciclos de quimioterapia, este tratamiento demostró beneficio en sobrevida global al compararlo con el brazo sin ICI con HR 0.69 (96.71% CI 0.55–0.87 $p=0.00065$), posicionándolo como otra opción de tratamiento de primera línea.

En caso de pacientes con contraindicaciones para el manejo basado en ICI, se ofrece quimioterapia de primera línea, seleccionando el esquema según la histología y el estado funcional. Está demostrado que agregar quimioterapia al mejor soporte médico mejora la sobrevida global con HR de 0.77; (95% CI 0.71 a 0.83, $P < 0.0001$), aumentando la sobrevida a un año de 20 a 29%³⁸. El tratamiento con quimioterapia basado en platino, ya sea carboplatino o cisplatino presenta mejores tasas de respuesta y sobrevida global al compararlo con monoterapia, con un OR 0.80 (95% CI, 0.70-0.91; $P < .001$)³⁹. Existen múltiples esquemas basados en platino asociados con agentes citotóxicos de tercera generación como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina y vinorelbina^{40,41}. El pemetrexed en combinación con platino se agrega como una opción de tratamiento en histología no escamosa ya que presenta mejores desenlaces en sobrevida global, mientras que el grupo de histología escamosa demostró peores desenlaces con este esquema⁴². Para la misma población no epidermoide, se puede agregar bevacizumab al tratamiento, ya sea con carboplatino más pemetrexed o carboplatino más paclitaxel por su beneficio en sobrevida global y equivalencia en términos de efectividad^{43,44}.

El número de ciclos de quimioterapia que se debe aplicar es controversial, sin embargo, sabemos que no existe diferencia en los desenlaces si se aplican 3, 4 ó 6 ciclos de tratamiento⁴⁵. En histología no escamosa, una vez que se aplica el esquema de quimioterapia por 3-4 ciclos, se puede continuar la terapia de mantenimiento con pemetrexed, bevacizumab o gemcitabina, ya que presenta beneficio en la sobrevida libre de progresión de la enfermedad^{44,46}.

4.9 PREDICTORES DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA

El sistema inmunitario del huésped tiene la capacidad de eliminar las células cancerosas, sin embargo, estas pueden desarrollar mecanismos de evasión, lo que culmina en una enfermedad avanzada. Los puntos de control inmune son reguladores a la baja del sistema inmune que en condiciones normales impide la autoinmunidad y protege a los tejidos del daño, sin embargo las células cancerosas explotan este mecanismo para evadir la respuesta inmunitaria; hay múltiples puntos de control inmune como el de muerte programada 1 (PD1), antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), gen 3 de activación de los linfocitos (LAG-3) y otros como TIM3, TIGIT, y VISTA.

PD-1 también llamado CD279, es una proteína transmembrana de 55 k-Da que forma parte de la super familia de B27-CD28. Su expresión es inducida en células inmunitarias activadas; también presenta regulación al alza en los linfocitos T constantemente expuestos a antígenos y es un marcador de linfocito exhausto. Al unirse a su ligando (PD-L1) las vías de señalización de PI3K-AKT y Ras-Raf-MEK-ERK se suprimen y con ellos se inhibe la proliferación y diferenciación de las células T efectoras⁴⁷. CTLA-4 es una glicoproteína transmembrana tipo I que forma parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas, se relaciona a inhibición de la respuesta citotóxica y estimulación de linfocitos T reguladores. Actualmente hay múltiples estrategias de inmunoterapia como son vacunas tumorales, inmunoterapia celular, drogas inmunomoduladores dirigidas a los linfocitos y los ICI⁴⁷.

El porcentaje de expresión de PD-L1 es el marcador predictivo de respuesta más estudiado para el empleo de terapia anti-PD-1/PD-L1 ⁴⁸, sin embargo, no es un marcador perfecto, lo cual puede deberse a las variaciones que se presentan en el rendimiento del ensayo, umbral de positividad, heterogeneidad de expresión espacial y temporal de PD-L1 así como por el muestreo limitado ⁴⁹.

En pacientes con CPCNP previamente tratados, las tasas de respuesta con ICI en monoterapia rondan entre el 14% y el 20%, con una mediana de sobrevida global de 10 a 12 meses, pero al seleccionar a los pacientes por expresión de PD-L1 puede llegar a 20 meses ⁵⁰⁻⁵³. Un gran número de factores se relacionan con respuesta con ICI como son el tabaquismo, Índice de masa corporal, la expresión de PD-L1 en las células tumorales y la inflamación ^{54 55 56}.

Las limitaciones del uso de PD-L1, hacen necesario encontrar otros marcadores que nos ayuden a seleccionar el mejor tratamiento para nuestros pacientes. Los marcadores asociados al microambiente tumoral como los linfocitos infiltrantes del tumor y específicamente CD8 han demostrado ser factores de pronóstico favorable en CPCNP ⁵⁷. Otros componentes como el microbioma intestinal han demostrado que pueden tener influencia en la respuesta a tratamiento por medio de la regulación del sistema inmune innato y adaptativo, incluso se ha encontrado que la composición y diversidad bacteriana de los pacientes que responden a ICI difiere de aquellos que no responden; los pacientes con adecuada respuesta presentaron mayor diversidad bacteriana así como abundancia de Clostridia, mientras que los que no respondieron tuvieron mayor presencia de Bacteroidales^{58,59}.

4.9.1 Carga mutacional del tumor (TMB)

Hace referencia al número de mutaciones no sinónimas por megabase de ADN; mientras mayor es este número, mayor es la posibilidad de producción de neoantígenos susceptibles de ser reconocidos por el sistema inmunitario y por lo tanto pueden fungir como diana terapéutica para el uso de ICI, independiente de la expresión de PD-L1 ⁴⁹. El método estándar para conocer la carga mutacional es la secuenciación de todo el exoma, sin embargo es un proceso costoso y consume mucho tiempo, por lo cual los paneles de secuenciación de próxima generación (NGS) de grupos específicos se consideran una alternativa ⁶⁰.

A pesar de que no se ha establecido un valor definitivo para considerar un TMB alto, algunos autores lo definen como aquel que muestra 10 o más mutaciones por megabase y se considera un factor predictor de respuesta a tratamiento con ICI con HR para sobrevida global de 0.68 (IC del 95 %, 0,51-0,91)⁶¹ así como mayor probabilidad de presentar respuesta objetiva al tratamiento OR, 3.52 (95% CI, 2.32-5.35; P < .00001) ⁶². A pesar de esto se considera que la relación entre TMB y respuesta a tratamiento no es lineal ⁶³.

4.9.2 Inestabilidad micro satelital

Existen otros predictores de respuesta al tratamiento con ICI como es la inestabilidad micro satelital. Los microsatélites son secuencias de nucleótidos que se repiten a lo largo del genoma, estos pueden sufrir cambios en su longitud durante la replicación celular, sin embargo, dichos cambios suelen ser corregidos por el sistema de reparación de desajustes. La alteración o deficiencia en los mecanismos de reparación de desajustes (MMRd) tiene como consecuencia inestabilidad micro satelital alta (MSI-H).⁶⁴ Los tumores que presentan (MMRd/MSI-H) son altamente inmunogénicos lo que los vuelve susceptibles al manejo con ICI⁶⁵.

4.9.3 Inflamación y los procesos inflamatorios

Las células tumorales, el estroma y las células inflamatorias están en constante comunicación y forman el microambiente tumoral; estas células se encuentran en constante interacción, tienen gran plasticidad y continuamente cambian sus características y funciones⁶⁶. Se ha propuesto como un mecanismo de inmunorresistencia y un promotor de la carcinogénesis en todos los estadios⁶⁷. La inflamación tiene un gran impacto en la composición del microambiente tumoral y en determinado punto de la evolución puede promover un ambiente pro tumorogénico al bloquear la inmunidad antitumoral.

Es un indicador de inflamación, no invasivo y fácilmente calculable

Los neutrófilos son las células del sistema de defensor innato más comunes de la médula ósea y de la sangre periférica, se caracterizan por su gran plasticidad y su fuerte respuesta efectora, juegan un rol importante en el desarrollo, progresión y metástasis del cáncer, múltiples estudios han reportado un recuento alto de neutrófilos en este tipo de pacientes⁶⁸.

Se ha relacionado la concentración de proteínas vinculadas al proceso inflamatorio como la proteína C reactiva, Lactato deshidrogenasa (DHL) y Ca-125 con peores desenlaces en los pacientes con cáncer⁶⁹. Las células tumorales presentan un metabolismo distinto al resto de las células del cuerpo, lo que les provee de suficientes sustratos para mantener la proliferación constante. La reprogramación de estos procesos metabólicos también contribuye a la metástasis y la resistencia a la apoptosis⁷⁰. La deshidrogenasa láctica es una enzima que facilita el proceso de glucólisis al convertir en piruvato en lactato y por tal motivo se encuentra elevada en múltiples tipos de cáncer. Se ha demostrado que la expresión de LDH se asocia de manera negativa a marcadores de activación de los linfocitos T como granzima K y CD-25⁷⁰

4.9.4 Lung immune prognostic index (LIPI) score

Es un indicador de inflamación, no invasivo y fácilmente calculable que involucra la evaluación del dNLR y DHL medido previo al inicio del tratamiento con ICI o en el seguimiento y que ha demostrado su utilidad en diferentes neoplasias como melanoma y CPCNP. Un valor de dNLR ≥ 3 confiere un punto y DHL mayor que el

LSN otorga otro punto, de esta forma se obtienen 3 grupos: buen pronóstico cuando obtenemos 0 puntos; pronóstico intermedio cuando tenemos 1 punto y mal pronóstico cuando se presentan 2 puntos⁷¹

Se encontró que el valor pronóstico de este índice, previo al inicio de tratamiento es aplicable cuando se ofrece ICI⁷¹. En un análisis retrospectivo se encontró que la mediana de sobrevida global fue de 3 meses, 10 meses y 34 meses para los grupos pobres, intermedios y buenos respectivamente ($p < 0,001$). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 1 mes, 3 meses y 6 meses para el LIPI pobre, intermedio y bueno, respectivamente⁷¹.

4.10 EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS

El beneficio de los ICI se ve atenuado por los eventos adversos inmunomediados (EAIM), los cuales son reacciones únicas de origen inmunitario de los cuales sus mecanismos precisos no son claros y pueden afectar diversos órganos ⁷². Comúnmente tienen un curso prolongado y un inicio tardío, puede afectar cualquier órgano y usualmente de curso indolente, tratable y reversible, pero en algunos casos puede ser mortal y llevar a una enfermedad permanente ⁴⁷. típicamente se desarrollan en el transcurso de los primeros 3 meses de tratamiento, pero se han documentado casos que se presentan incluso meses después de que de suspendido el tratamiento ⁷².

El espectro de EIAM es muy amplio; la disfunción tiroidea y la toxicidad gastrointestinal son tipos comunes; existiendo otros menos frecuentes y con mayor riesgo como son la enfermedad pulmonar intersticial, hepatitis, diabetes tipo I o la hipofisitis⁷³. A pesar de este grupo tan heterogéneo de presentaciones el manejo se centra en el uso de glucocorticoides. En el caso de las endocrinopatías puede ser necesario el uso crónico de sustitución hormonal.

múltiples estudios de alto impacto han demostrado asociación positiva con la respuesta a tratamiento, tanto en monoterapia como en conjunto con quimioterapia en varios tipos de tumores y pueden reflejar la respuesta antitumoral ^{74 73 47}. Incluso el presentar varios EAIM se ha asociado a ganancia en la sobrevida y se tiene la hipótesis que tanto la respuesta antitumoral como los EAIM son representativos de una reacción inmunitaria robusta, donde los linfocitos T activados infiltran los tumores y los órganos ^{72,74}.

En un análisis retrospectivo de 559 pacientes, se encontró que el 41.3% de los pacientes presentaron EAIM de cualquier grado y solamente 8.9% grado 3-4. De todos los pacientes con EIAM, el 82.6% lo presentaron en 1 solo órgano, mientras que 17.4% lo presentó en múltiples sitios. No obstante, los pacientes que presentaron EAIM tuvieron mejores tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global que aquellos pacientes que no lo presentaron⁷⁵.

En una cohorte prospectiva de pacientes manejados con ICI se encontró que los pacientes con EAIM presentaron mayor porcentaje de respuesta objetiva (63.6% versus 7.4%, $p < 0.01$) y mayor sobrevida libre de progresión con HR de 0.10 (95%

CI: 0.02–0.37, $p < 0.001$)⁷³. Los resultados previamente descritos concuerdan con los del metaanálisis del Dr. Li Lin, donde se observó que los pacientes que experimentaron EAIM presentaron mayor tasa de respuesta objetiva ($p < 0,00001$), supervivencia libre de progresión ($p < 0,00001$) y sobrevida global ($p < 0,00001$) que aquellos que no los experimentaron. En relación al tipo de EAIM, se identificó que la disfunción tiroidea y los eventos gastrointestinales, cutáneos o endocrinológicos se asociaron a mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global⁷⁶.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón constituye la causa más común de muerte por cáncer y hasta el 50% de los casos presenta enfermedad avanzada al diagnóstico. En estos casos el tratamiento sistémico se mantiene como la piedra angular del manejo, el cual se ve modificado por a la presencia de drivers oncogénicos, expresión de PD-L1 y el estado funcional del paciente. Actualmente sabemos que el grupo de pacientes sin mutación driver se beneficia del manejo con inhibidores de punto de control inmune ya sea con o sin quimioterapia, ya que en múltiples ensayos clínicos presenta mejoría en la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y calidad de vida.

El manejo con ICI no tiene como diana las células tumorales, sino que conduce a una respuesta efectora de los linfocitos T hacia el tumor por medio de la inhibición de puntos de control inmunitario como PD-L1 / PD-1, permitiendo una mejor respuesta efectora y destrucción del tumor, pero a su vez puede promover un estado de autoinmunidad en prácticamente cualquier órgano o glándula y que se ha asociado a una mejor respuesta a tratamiento. En este contexto contamos con marcadores predictivos y pronósticos como PD-L1, inestabilidad microsatélite y carga de mutaciones tumoral, pero es indispensable contar con herramientas simples y de fácil interpretación, que permitan subclasificar a los pacientes y definir un pronóstico. El Índice pronóstico pulmonar inmunológico (LIPI index por sus siglas en inglés) permite clasificar a los pacientes en 3 grupos pronósticos.

6. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento basado en inmunoterapia se considera el estándar en población sin mutación conductora, este se puede emplear con o sin quimioterapia basado en la expresión de PD-L1. Actualmente la expresión de PD-L1 es el parámetro más comúnmente utilizado para predecir la respuesta al tratamiento, pero a pesar de él la respuesta al tratamiento es heterogénea y no es posible predecir que pacientes presentaran el mayor beneficio.

Se han buscado múltiples herramientas como la medición de la carga de mutaciones del tumor, o la inestabilidad microsatélite, sin embargo, es importante contar con herramientas simples y no invasivas que permitan predecir la respuesta al manejo.

Herramientas desarrolladas en esta población como el LIPI score nos permite subclasificar a los pacientes en 3 grupos (bueno, intermedio y pobre) y con esto, tener más información respecto al pronóstico de los pacientes. Conocer los

desenlaces en población mexicana es de suma importancia ya que nos permitiría utilizar esta información con mayor confianza en nuestra población.

Lipi score, es una herramienta utilizada a nivel mundial en cáncer de pulmón de células no pequeñas que permite conocer el pronóstico de los pacientes en términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión al iniciar el tratamiento con bloqueo de puntos de control inmune. Por lo que con este estudio buscamos enriquecer la información para esta herramienta en específico ya que es importante contar con datos actualizados en población mexicana

7. HIPÓTESIS

1. La medición de LIPI score en población mexicana previo al inicio del tratamiento con inmunoterapia permite discriminar la sobrevida global según el grupo de buen, intermedio y mal pronóstico
2. La medición de LIPI score en población mexicana previo al inicio del tratamiento con inmunoterapia, permite clasificar la Sobrevida libre de progresión según el grupo de buen, intermedio y mal pronóstico
3. La medición de LIPI score en población mexicana previo al inicio del tratamiento con inmunoterapia se asocia a mejor tasa de respuesta medido por RECIST según el grupo de buen, intermedio y mal pronóstico.
4. La presencia de eventos adversos inmunomediados se asocia a mejores desenlaces de sobrevida libre de progresión.
5. La presencia de eventos adversos inmunomediados se asocia a mejores desenlaces de sobrevida global.
6. La presencia de eventos adversos inmunomediados se asocia a LIPI score de buen pronóstico.

8. OBJETIVOS.

General.

- Determinar la relación entre los diferentes resultados en la medición de LIPI score y la sobrevida global de la población estudiada.

Secundarios

1. Analizar la relación los diferentes resultados en la medición de LIPI score y la sobrevida libre de progresión.
2. Determinar la asociación ente los diferentes resultados en la medición de LIPI score y la tasa de respuesta objetiva
3. Determinar la asociación ente los diferentes resultados en la medición de LIPI score y la tasa de beneficio clínico
4. Analizar la relación entre la presencia de eventos adversos inmunomediados y los diferentes resultados de la medición de LIPI score.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo.

Población del estudio: Pacientes tratados por cáncer de pulmón de células no pequeñas en el instituto nacional de cancerología México durante el periodo de 2013 al 2023.

Criterios de selección:

Inclusión

1. Edad mayor a 18 años
2. Diagnóstico confirmado histológica o citológicamente de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzados tratados con bloqueo de puntos de control inmune.
3. Enfermedad medible basada en los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1
4. Adecuada función orgánica
5. Información completa en expedientes electrónicos.

No inclusión

1. Presencia de Drivers oncogénicos.
2. No hay muestra de tumor evaluable para la expresión de PD-L1
3. Terapia con esteroides sistémicos o cualquier otra forma de medicación inmunosupresora
4. Enfermedad autoinmune.

Exclusión

- No aplica por ser un estudio retrospectivo transversal.

Eliminación

- Información requerida incompleta en el expediente clínico.

10. VARIABLES DEL ESTUDIO

ECOG.

Definición conceptual

-Medición de la forma en que el paciente puede llevar a cabo las tareas habituales y las actividades diarias.

Definición operacional

-De acuerdo a nota inicial de oncología médica

Tipo de variable

-Cualitativa ordinal

Unidad de medición

-numérica de 0,1,2,3,4,5

EDAD

Definición conceptual

-Años cumplidos desde el nacimiento hasta el inicio del tratamiento.

Definición operacional

-De acuerdo con nota inicial de oncología médica

Tipo de variable

- Cualitativa discreta

Unidad de medición

- Años en números naturales

GÉNERO

Definición conceptual

-Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.

Definición operacional

- De acuerdo con nota inicial de oncología médica

Tipo de variable

- Cualitativa dicotómica.

Unidad de medición

-Masculino o femenino

LIPI score

Definición conceptual

- La suma del derivado de la relación Linfocito/neutrófilo y deshidrogenasa láctica

Definición operacional

-De acuerdo a notas de oncología médica

Tipo de variable

- Cualitativa nominal politómica

Unidad de medición

-Derivado de la relación neutrófilo/linfocito menor de < 3 y Deshidrogenasa láctica $<$ al límite superior de referencia es buen pronóstico.

- Derivado de la relación neutrófilo/linfocito menor de > 3 o Deshidrogenasa láctica $>$ al límite superior de referencia es pronóstico intermedio.

- Derivado de la relación neutrófilo/linfocito menor de > 3 o Deshidrogenasa láctica $>$ al límite superior de referencia es pronóstico intermedio.

TABAQUISMO

Definición conceptual

- Enfermedad crónica causada por la adicción a la nicotina.

Definición operacional

- De acuerdo con nota inicial de oncología médica

Tipo de variable

- Cualitativa dicotómica

Unidad de medición

- Positivo o negativo

PD-L1

Definición conceptual

- Proteína que actúa como un "freno" que controla las respuestas inmunitarias del cuerpo.

Definición operacional

- De acuerdo con notas de oncología médica y lo reportado por inmunohistoquímica.

Tipo de variable

- Cuantitativa discreta

Unidad de medición

De 0 a 100%

- Puntuación positiva combinada (CPS)
- Puntuación de proporción Tumoral (TPS)

DRIVERS ONCOGÉNICOS

Definición conceptual

- Mutación que le confiere a una célula cancerígena una ventaja de crecimiento fundamental para su transformación neoplásica.

Definición operacional

- De acuerdo con notas de oncología médica.

Tipo de variable

- Cualitativa nominal politómica

Unidad de medición

- EGFR, ALK, ROS1, NTRK

EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS

Definición conceptual

- La inhibición de puntos de control inmune, permite una respuesta efectora, la cual se puede presentar incluso contra los tejidos del huésped.

Definición operacional

- De acuerdo con notas de oncología médica

Tipo de variable

- Cualitativa nominal politómica

Unidad de medición

- Grado 1 es leve

- Grado 2 es moderado
- Grado 3 es severo
- Grado 4 si compromete la vida
- Grado 5 si causa el fallecimiento del paciente

HISTOLOGÍA

Definición conceptual

- Estudio de los tejidos del organismos a través de un microscopio para conocer su estructura y sus funciones.

Definición operacional

- De acuerdo con lo referido en reporte histopatológico del expediente clínico

Tipo de variable

- Cualitativa nominal politómica

Unidad de medición

- Adenocarcinoma lepidico, acinar, papilar, micropapilar, sólido, mucinoso invasivo, coloide, fetal, entérico.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Definición conceptual

- Terapia sistémica basada en fármacos citotóxicos, anticuerpos monoclonales, agentes anti angiogénicos.

Definición operacional

- De acuerdo con lo referido en notas de oncología médica

Tipo de variable

- Cualitativa nominal politómica

Unidad de medición

- 1.-Pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed
- 2.-Pembrolizumab/cisplatino/pemetrexed
3. Atezolizumab/carboplatino/paclitaxel/bevacizumab
4. Atezolizumab/carboplatino/Nab- paclitaxel
5. Nivolumab/ipilimumab
6. Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/ (carboplatino o cisplatino)
7. Cemiplimab/paclitaxel/(carboplatino o cisplatino)
8. Tremelimumab/durvalumab/carboplatino/Nab-paclitaxel
9. Tremelimumab/durvalumab/(carboplatino o cisplatino)/pemetrexed

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Definición conceptual

- Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y el diagnóstico de progresión de la enfermedad

Definición operacional

- Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y la fecha en que se realizó el estudio de imagen que documentó la progresión de la enfermedad

Tipo de variable

- Cualitativa continua

Unidad de medición

- Meses

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Definición conceptual

- Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y muerte

Definición operacional

- Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y a fecha registrada de muerte o fecha de última visita en el caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis

Tipo de variable

- Cuantitativa Continua

Unidad de medición

-Meses

NÚMERO DE METÁSTASIS

Definición conceptual

-Cuantificación de metástasis en un órgano determinado

Definición operacional

-Cuantificación de metástasis en un órgano determinado de acuerdo a lo referido en reporte de técnica quirúrgica del expediente clínico.

Tipo de variable

- Cuantitativa, Ordinal

Unidad de medición

-1=1, 2=2, 3=3

11. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico de datos consecutivos.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó con SPSS v26. Las variables cualitativas son descritas como porcentajes. Las variables cuantitativas con distribución no normal se presentan como mediana y rango. La asociación entre los datos categóricos se evaluó mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las curvas de Kaplan-Meier se contrastaron con las pruebas de rango Log y Breslow. El análisis multivariado se basó en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

13. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

1. La investigación se realizó en el departamento de oncología torácica del Instituto Nacional de Cancerología, se realizó una búsqueda consecutiva de expedientes de los pacientes con cáncer de pulmón que recibieron tratamiento, basado en bloqueo de puntos de control inmune.

2. Posteriormente se revisaron los expedientes y se procedió a llenar los datos contenidos en la hoja de recolección de datos (anexo 1)

3. Vía expediente clínico electrónico del Instituto Nacional de cancerología de México, se realizó la captura de datos clínicos y paraclínicos de una serie de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas sin driver oncogénico que hayan recibido manejo con inhibidores de punto de control inmune, a los cuales se les aplicó la herramienta LIPI score, con los valores de laboratorio previo al inicio del tratamiento y se clasificaron en buen, intermedio y pobre pronóstico y se analizaron los desenlaces de supervivencia de cada uno de los 3 grupos.
4. Se valoraron las notas de consulta médica para evaluación clínica con el fin de identificar algún grado de toxicidad al tratamiento.
5. Se revisaron los reportes de tomografía y las notas de seguimiento de consulta para identificar la asa de respuesta, datos de progresión de la enfermedad o muerte.
6. Los datos obtenidos fueron recolectados en el modelo de recolección de datos

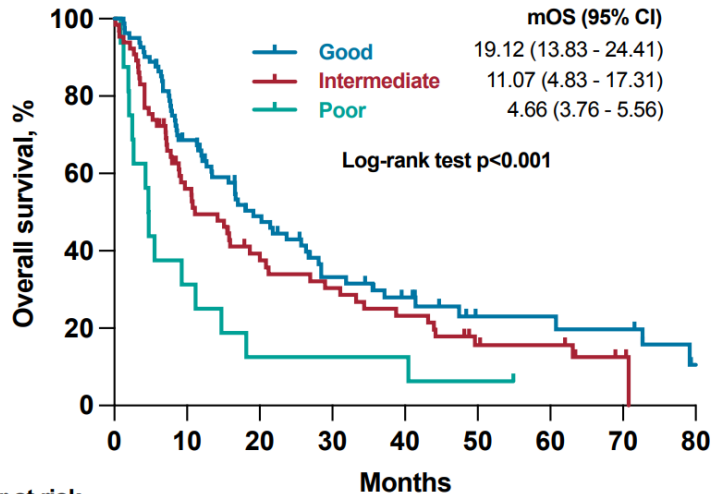
14. RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis un total de 162 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico de la población fue 61 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres (52%), exfumadores (56%), no habían tenido exposición previa al humo de leña (72%) y fueron diagnosticados con enfermedad en estadio IV (79%). La mayoría de los pacientes eran adenocarcinomas (78%) y el 18,5% tenían histología escamosa. El 90% de los pacientes tenían un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1.

Los sitios más comunes de metástasis fueron el hueso (32%), el pulmón (32%), el sistema nervioso central (26%), los ganglios linfáticos (25%) y la pleura (23%). La mediana de antígeno carcinoembrionario fue de 63.1ng/ml. Cerca del 66% tenía PDL1 positivo (TPS \geq 1%).

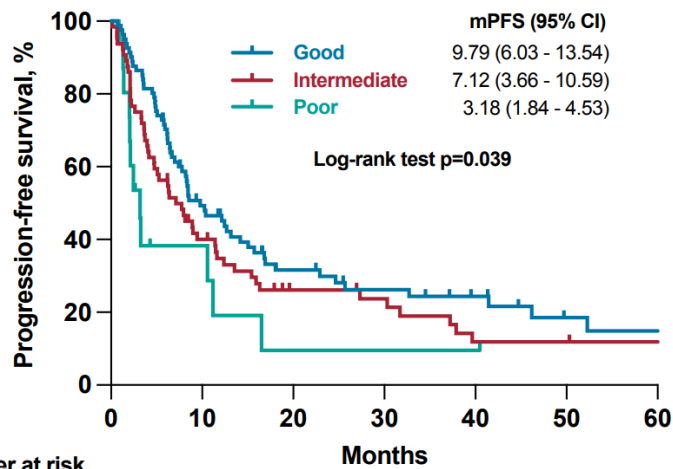
El 81% de los pacientes recibieron ICI en primera y segunda línea. La distribución de pacientes en los grupos LIPI bueno, intermedio y malo fue: 50% (N=81), 40% (N=65) y 10% (N=16), respectivamente.

La supervivencia Global (SG) según el índice LIPI fue: 19,12 (IC del 95%, 13,83 a 24,41), 11,07 (IC del 95%, 4,83 a 17,31) y 4,66 (IC del 95%, 3,76 a 5,56) meses para el grupo de bueno, intermedio y malo respectivamente, Log-rank $p < 0,001$.



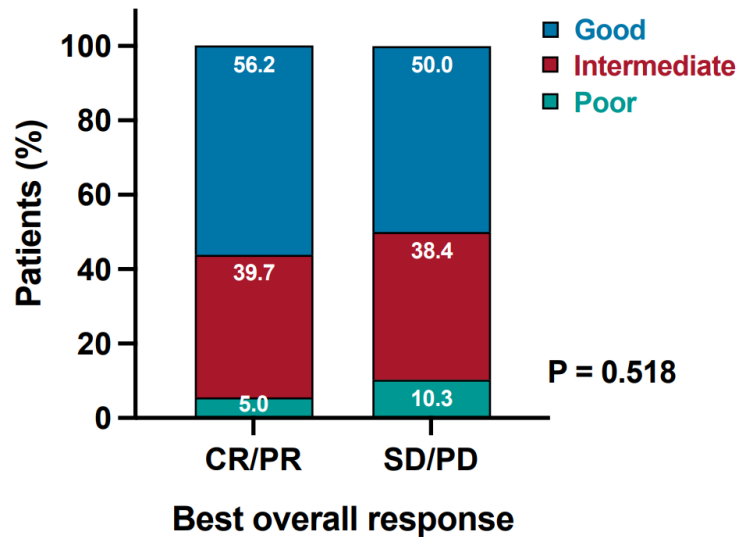
Number at risk		Months									
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	
Good	81	54	33	21	15	8	7	7	2		
Intermediate	65	34	22	18	14	7	7	2	0		
Poor	16	6	3	3	2	2	1	1	1		

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9.79 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 6,03 a 13,54) en el grupo bueno, 7,12 meses (IC del 95 %, 6,03 a 13,54) en el grupo intermedio y 3,18 meses (IC, 1,84 a 4,53) en grupo pobre, Log Rank $p = 0,039$.



Number at risk		Months							
		0	10	20	30	40	50	60	
Good	81	36	20	15	11	5	5		
Intermediate	65	25	13	10	6	6	3		
Poor	16	5	2	2	1	1	1		

También analizamos la tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) versus los pacientes con enfermedad estable y progresiva (SD/EP) según grupos de LIPI, sin diferencia significativa, $p = 0,518$.



15. CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró que el aplicar el LIPI score en población mexicana permite discriminar o clasificar a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin driver oncogénico en grupos pronósticos para el empleo de bloqueo de puntos de control inmune.

Aquellos pacientes que presentan un buen LIPI tienen una mejor sobrevida libre de progresión y esto también se correlaciona con un beneficio en la supervivencia global. Por otro lado, los pacientes con un LIPI pobre presentaron disminución en la supervivencia libre de progresión y de sobrevida global.

Por tanto, el índice LIPI es una herramienta útil para determinar la respuesta a las ICI.

Nuestro estudio tiene la limitación de ser una cohorte retrospectiva con un número limitado de pacientes, pero refuerza y aporta información respecto a las medianas de SLP, SG y tasa de respuesta en población mexicana según el LIPI score.

16. RECURSOS, CONFLICTOS DE INTERÉS Y ASPECTOS ÉTICOS

RECURSOS

No se utilizaron recursos diferentes para el tratamiento de los pacientes diferentes a los que se disponen en el instituto para la atención de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

CONFLICTOS DE INTERES:

El estudio tiene fines de investigación y no se recibió ningún apoyo por parte de los investigadores.

ASPECTOS ÉTICOS:

Siendo un estudio retrospectivo, basado en el anonimato, no se requirió de consentimiento informado y, para los aspectos éticos, se siguieron los lineamientos del código de ética del Instituto Nacional de Cancerología. Este estudio descriptivo se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58a Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia en Octubre del 2000

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgo para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, solo es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del propio hospital para la revisión de expedientes.

17. REFERENCIAS

Bibliografía.

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
2. Arrieta O, Lazcano E. Cáncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. *Salud Pública México.* 2019;61(3, may-jun):217. doi:10.21149/10660
3. Felicitas-Perkins JQ, Sakuma KKL, Blanco L, et al. Smoking Among Hispanic/Latino Nationality Groups and Whites, Comparisons Between California and the United States. *Nicotine Tob Res.* 2018;20(9):1085-1094. doi:10.1093/ntr/ntx191
4. Omenn GS, Merchant J, Dement JM, et al. Contribution of Environmental Fibers to Respiratory Cancer.

5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009
6. Bradley SH, Kennedy MPT, Neal RD. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2019;36(1):19-30. doi:10.1007/s12325-018-0843-5
7. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-649. doi:10.1056/NEJMoa1916623
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013
9. Greenspan BS. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(6):617-620. doi:10.21037/tlcr.2017.09.01
10. Virginillo JM, Álvarez C, Bruno G, González C, Vallejos J, Dieguez A. Breve reseña histórica del TNM.
11. Pfannenbergl C, Gueckel B, Wang L, et al. Practice-based evidence for the clinical benefit of PET/CT—results of the first oncologic PET/CT registry in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):54-64. doi:10.1007/s00259-018-4156-3
12. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Patnaik S, ed. *PLOS ONE.* 2016;11(1):e0146195. doi:10.1371/journal.pone.0146195
13. Feng M, Yang X, Ma Q, He Y. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e7415. doi:10.1097/MD.00000000000007415
14. Iwano S, Ito S, Tsuchiya K, Kato K, Naganawa S. What causes false-negative PET findings for solid-type lung cancer? *Lung Cancer.* 2013;79(2):132-136. doi:10.1016/j.lungcan.2012.10.018
15. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1998;25(9):1244-1247. doi:10.1007/s002590050291
16. Zhou X, Chen R, Huang G, Liu J. Potential clinical value of PET/CT in predicting occult nodal metastasis in T1-T2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT. *Oncotarget.* 2017;8(47):82437-82445. doi:10.18632/oncotarget.19535

17. Lu Y, Xie D, Huang W, Gong H, Yu J. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in lung cancer patients. *Neoplasma*. 2010;57(2):129-134. doi:10.4149/neo_2010_02_129
18. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, Jerusalem G, Bury T, Rigo P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann Oncol*. 1998;9(4):397-401. doi:10.1023/A:1008290027419
19. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(12):1614-1620. doi:10.1007/s00259-004-1606-x
20. Ost DE, Ernst A, Lei X, et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQUIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):68-77. doi:10.1164/rccm.201507-1332OC
21. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009;64(9):757-762. doi:10.1136/thx.2008.109868
22. Choi JW, Park CM, Goo JM, et al. C-Arm Cone-Beam CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy of Small (≤ 20 mm) Lung Nodules: Diagnostic Accuracy and Complications in 161 Patients. *Am J Roentgenol*. 2012;199(3):W322-W330. doi:10.2214/AJR.11.7576
23. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *The Lancet*. 2021;398(10299):535-554. doi:10.1016/S0140-6736(21)00312-3
24. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362-387. doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003
25. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):377-407. doi:10.1016/j.jtho.2018.12.005
26. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Aldaco F, et al. Lung Cancer in Mexico. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1695-1700. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.018
27. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):499-519. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.107
28. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis

from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-1347. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016

29. Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12):2109-2119. doi:10.1016/j.jtho.2019.07.025

30. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010

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(14):1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346

32. 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. *The Lancet.* 2021;397(10274):592-604. doi:10.1016/S0140-6736(21)00228-2

33. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. 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. *The Lancet.* 2019;393(10183):1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7

34. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865

35. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005

36. 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(14):1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346

37. 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(7):924-937. doi:10.1016/S1470-2045(19)30167-6

38. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Lung Cancer Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online May 12, 2010. doi:10.1002/14651858.CD007309.pub2

39. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of Adding a Drug to a Single-Agent or a 2-Agent Chemotherapy Regimen in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(4):470. doi:10.1001/jama.292.4.470
40. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-98. doi:10.1056/NEJMoa011954
41. Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of Third-Generation Drugs on the Activity of First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analytical Approach. *The Oncologist*. 2009;14(5):497-510. doi:10.1634/theoncologist.2008-0260
42. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *The Oncologist*. 2009;14(3):253-263. doi:10.1634/theoncologist.2008-0232
43. Sandler A, Schiller JH, Johnson DH. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Published online 2006.
44. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab Versus Paclitaxel Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Stage IIIB or IV Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4349-4357. doi:10.1200/JCO.2012.47.9626
45. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1254-1262. doi:10.1016/S1470-2045(14)70402-4
46. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3004-3011. doi:10.1200/JCO.2012.42.3749
47. Morimoto K, Yamada T, Takumi C, et al. Immune-Related Adverse Events Are Associated With Clinical Benefit in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Immunotherapy Plus Chemotherapy: A Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021;11:630136. doi:10.3389/fonc.2021.630136
48. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16824-16837. doi:10.1002/jcp.28358

49. Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S, Palka-Kotlowska M, Alonso-Viteri S, Khosravi-Shahi P. Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer: Beyond PD-L1. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(5):381-389. doi:10.1016/j.clcc.2021.03.006
50. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
52. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
53. 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. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
54. Cortellini A, Tiseo M, Banna GL, et al. Clinicopathologic correlates of first-line pembrolizumab effectiveness in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression of $\geq 50\%$. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(11):2209-2221. doi:10.1007/s00262-020-02613-9
55. Cortellini A, De Giglio A, Cannita K, et al. Smoking status during first-line immunotherapy and chemotherapy in NSCLC patients: A case–control matched analysis from a large multicenter study. *Thorac Cancer*. 2021;12(6):880-889. doi:10.1111/1759-7714.13852
56. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e493-e503. doi:10.1016/S1470-2045(14)70263-3
57. Zeng DQ, Yu YF, Ou QY, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for clinical therapeutic research in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(12):13765-13781. doi:10.18632/oncotarget.7282
58. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103. doi:10.1126/science.aan4236

59. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015;350(6264):1084-1089. doi:10.1126/science.aac4255
60. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):633-641. doi:10.1200/JCO.2017.75.3384
61. Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer*. 2019;116:137-147. doi:10.1016/j.ejca.2019.05.008
62. Ma X, Zhang Y, Wang S, Yu J. Predictive value of tumor mutation burden (TMB) with targeted next-generation sequencing in immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Cancer*. 2021;12(2):584-594. doi:10.7150/jca.48105
63. Nie W, Qian J, Xu MD, et al. A non-linear association between blood tumor mutation burden and prognosis in NSCLC patients receiving atezolizumab. *Oncol Immunology*. 2020;9(1):1731072. doi:10.1080/2162402X.2020.1731072
64. Ellegren H. Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nat Rev Genet*. 2004;5(6):435-445. doi:10.1038/nrg1348
65. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733
66. Greten FR, Grivnickov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41. doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
67. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
68. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):173. doi:10.1186/s13045-021-01187-y
69. Yuan Y, Zhu L, Li X, et al. A new prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *OncoTargets Ther*. 2016;Volume 9:4879-4886. doi:10.2147/OTT.S107279

70. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2018;7(12):6124-6136. doi:10.1002/cam4.1820
71. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):351. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4771
72. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun.* 2022;13(1):392. doi:10.1038/s41467-022-27960-2
73. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2018;115:71-74. doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.019
74. Dey A, Austin M, Kluger HM, et al. Association between immune-mediated adverse events and efficacy in metastatic non-small-cell lung cancer patients treated with durvalumab and tremelimumab. *Front Immunol.* 2022;13:1026964. doi:10.3389/fimmu.2022.1026964
75. Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, et al. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(4):237-247.e1. doi:10.1016/j.clcc.2019.02.006
76. Lin L, Liu Y, Chen C, Wei A, Li W. Association between immune-related adverse events and immunotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1190001. doi:10.3389/fphar.2023.1190001

18.2 HOJA DE COMITÉ DE ÉTICA

**INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA**

FORMATO DE SOLICITUD PARA LA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

SR01/CI/01-2023

FECHA: 09 de Enero 2024

Nº. DE REGISTRO: _____

TÍTULO: ~~Índice pronóstico inmunológico pulmonar (LIPI) como predictor de respuesta en~~ tratamiento con bloqueo de punto de control inmune y su asociación con eventos adversos inmunomediados en cáncer de pulmón de células no pequeñas.

AÑOS: 2013 A 2023

PROPÓSITO DE REVISIÓN: Tesis

FECHA DE INICIO (PROBABLE): 15 de Enero de 2024

FECHA DE TÉRMINO (PROBABLE): 29 de Febrero 2024

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis Antonio Cabrera Miranda.

DEPARTAMENTO DE ADSCRIPCIÓN: Oncología torácica

EXTENSIÓN: _____

COLABORADORES: Dr. Edward Morgan Ochoa, Dra Maritza Ramos

ATENTAMENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE Y FIRMA DEL SUBDIRECTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DE SERVICIO

DRA. YESENNIA SÁNCHEZ PÉREZ
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Al Realizar este estudio se comprometen a entregar al Comité de Investigación, copia de resultados obtenidos al finalizar la revisión de expedientes; así como el informar la publicación de los mismos

1. AJCC8

Tx	El tumor primario no se puede evaluar o tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales pero no visualizado mediante pruebas de imagen o broncoscopia
T0	Sin pruebas de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ carcinoma de células escamosas in situ (CCEIS) Adenocarcinoma in situ (AIS): adenocarcinoma con patrón lepidico puro, ≤ 3 cm en su dimensión máxima
T1	Tumor ≤ 3 cm en su dimensión máxima, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin signos broncoscópicas de invasión más proximal que el bronquio lobular (es decir, no está en el bronquio principal) -T1mi Adenocarcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma (≤ 3 cm en su dimensión máxima) con un patrón predominantemente lepidico y ≤ 5 mm de invasión en su dimensión mayor -T1a Tumor ≤ 1 cm en su dimensión máxima. Un tumor superficial, que se extiende, de cualquier tamaño, cuyo componente invasivo está limitado a la pared bronquial y podría extenderse proximal al bronquio principal se clasifica también como T1a, pero estos tumores son poco frecuentes. -T1b Tumor > 1 cm, pero ≤ 2 cm en su dimensión máxima -T1c Tumor > 2 cm, pero ≤ 3 cm en su dimensión máxima
T2	Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm o que tiene alguna de las siguientes características: (1) Afecta al bronquio principal, independientemente de la distancia a la carina, pero sin afectación de la carina; (2) Invade la pleura visceral (PL1 o PL2); (3) Asociado atelectasia o neumonitis obstructivas que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o a la totalidad del pulmón -T2a Tumor > 3 cm, pero ≤ 4 cm en su dimensión máxima -T2b Tumor > 4 cm, pero ≤ 5 cm en su dimensión máxima
T3	Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor o que invade directamente cualquiera de los siguientes: pleura parietal (PL3), pared torácica (incluidos los tumores del surco superior), nervio frénico, pericardio parietal; o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el tumor primario
T4	Tumor > 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade uno o más de los siguientes: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente al del primario

Nx	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ninguna metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinianos
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales o supraclaviculares

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno

M1b	Metástasis extratorácicas únicas en un único órgano (incluida la afectación de un único ganglio no regional)
M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en un órgano único o en múltiples órganos