



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

*ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE INMUNOTERAPIA EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO METASTÁSICO, HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA*

*ANALYSIS OF THE USE OF IMMUNOTHERAPY IN NON-
SMALL-CELL LUNG METASTATIC CANCER TREATMENT
UNIVERSITY HOSPITAL OF SALAMANCA*

*Alumno: Luis Posado Domínguez
Tutor: Prof. Dr. Juan Jesús Cruz Hernández
Cotutor: Dr. Alejandro Olivares Hernández*

2021

“En Dios confiamos, todos los demás deben traer referencias.”

William Edwards Deming



*“El hombre más sabio que he conocido en toda mi vida no sabía leer ni escribir.
A las cuatro de la madrugada, cuando la promesa de un nuevo día aún venía por tierras de Francia, se
levantaba del catre y salía al campo, llevando hasta el pasto la media docena de cerdas de cuya
fertilidad se alimentaban él y su mujer”*

*Extractos del discurso del escritor
José Saramago al recibir el Premio Nobel
de Literatura en el año 1998*

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	9
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN	13
1.2 ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN	15
1.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA	15
1.3.1 CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN (CNMP)	16
1.3.2 CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN	16
1.4 TRATAMIENTO DEL CNMP	17
2 JUSTIFICACIÓN	23
3 OBJETIVOS	25
4 MATERIAL Y MÉTODOS	25
5 RESULTADOS	27
5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA	27
5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	29
5.3 ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD	34
6 DISCUSIÓN	37
7 CONCLUSIONES	41
8 BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	47

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Teresa y Valentín, y a mi hermana, Marta, por ser gregarios de lujo en esta carrera.

A Pablo, por haber hecho posible recorrer este camino.

A Sofía, por acompañarme.

Al Dr. Alejandro Olivares, co-tutor de este trabajo, por su ayuda, persistencia y dedicación.

Al estimado Profesor Cruz.

“Un profesor trabaja para la eternidad: nadie puede decir dónde acaba su influencia”

Henry Adams

ABREVIATURAS

- ADC Adenocarcinoma
- CAUSA Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- CE Carcinoma epidermoide
- CMP Carcinoma microcítico de pulmón
- CNMP Cáncer de pulmón no microcítico
- CNMPm Cáncer de pulmón no microcítico metastásico
- CP Cáncer de pulmón
- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group
- EE Enfermedad estabilizada
- EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- NSCLC Non-Small Cell Lung Cancer
- OMS Organización Mundial de la Salud
- OS Overall survival
- PFS Progression free survival
- PS Performance Status
- QT Quimioterapia
- RC Remisión completa
- RP Remisión parcial
- RT Radioterapia
- SG Supervivencia global
- SLP Supervivencia libre de progresión
- SNC Sistema nervioso central
- TFG Trabajo de Fin de Grado

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón supone actualmente la primera causa de mortalidad a nivel mundial. El tratamiento de estos tumores, fundamentalmente en la histología no microcítica (CPNM), ha sufrido un gran cambio en los últimos años gracias a la introducción de la inmunoterapia. Esto ha supuesto que actualmente la mediana de supervivencia global haya aumentado en los últimos años de 12 a 18 meses, con una tasa de largos supervivientes de 20-30%. Es fundamental la valoración periódica de estas tasas de supervivencia en la vida real como visión de una buena calidad asistencial. Es por ello el objetivo de este trabajo, que pretende realizar un análisis de datos en vida real de los pacientes diagnosticados de CPNM metastásico o irresecable y tratados con inmunoterapia en el Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), observando si estos datos son acordes a la literatura existente.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de una base hospitalaria de pacientes diagnosticados de CNMP en estadio avanzado entre diciembre de 2009 y enero de 2020 y que hayan sido tratados con inmunoterapia en segunda línea o posterior en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA. Se han recogido para ello datos de epidemiología, supervivencia y toxicidad. El análisis de supervivencia se ha realizado mediante la prueba de Kaplan-Meier (Log-Rank test y Breslow test). El software utilizado fue el SPSSv26.

Resultados: Se estudiaron un total de 90 pacientes con una mediana de edad de 67 años [53-84]. 70 eran hombres (77,8%) y 20 mujeres (22,2%). El subtipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma en 42 pacientes (46,7%), seguido de 41 tumores epidermoides (45,6%). En el análisis de expresión de PDL1, en 36 pacientes fue menor del 1% (40%), en 29 se situó entre el 1 y el 9,9% (32,2%) y en 25 se situó con un valor igual o superior al 10% (27,8%). 11 pacientes presentaban afectación del SNC (12,2%). En la respuesta obtenida, en 6 de los pacientes hubo una remisión completa (6,7%), en 16 una remisión parcial (17,8%), en 17 una estabilización de la enfermedad (11,1%) y en 51 progresión tumoral (56,7%). La supervivencia global (SG) de la muestra fue de 12 meses

por una supervivencia libre de progresión (SLP) de 5 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre género, subtipo histológico y porcentaje de expresión de PDL1. Sí mostraron diferencias significativas en SG los pacientes atendiendo a la presencia o no de metástasis cerebrales (13 frente 6 meses; $p=0.046$). La toxicidad global fue de 32,3%, siendo el efecto adverso más común la astenia.

Conclusiones: La inmunoterapia representa actualmente un campo de tratamiento e investigación fundamental dentro de la Oncología. La introducción de estas terapias ha permitido un avance en supervivencia y calidad de vida de los pacientes con tumores sólidos. Los datos epidemiológicos, de supervivencia y toxicidad de los pacientes con CPNM y tratamiento de inmunoterapia en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA son acordes a los publicados en la literatura actual (entre ellos los ensayos pivotaes de Nivolumab CheckMate 017 y CheckMate 057). Se necesitarán en el futuro nuevos estudios que terminen de afirmar la existencia de estos patrones de respuesta.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón no microcítico, inmunoterapia, análisis de supervivencia.*

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is currently the leading cause of global mortality. The treatment of these tumors, mainly in non-small cell histology (NSCLC), has undergone a great change in recent years due to the introduction of immunotherapy. This has meant that currently the median overall survival (OS) has increased in the last years from 12 to 18 months, with a rate of long survivors of 20-30%. Periodic assessment of these survival rates in real life is essential as a vision of good quality of care. This work aims to perform a real-life data analysis of patients diagnosed with metastatic or unresectable NSCLC and treated with immunotherapy in the Department of Medical Oncology of the University Hospital of Salamanca, observing whether these data are consistent with the existing literature.

Methods: Retrospective and descriptive hospital-based study of patients diagnosed with advanced stage NSCLC between December 2009 and January 2020 and who have been treated with second-line or subsequent immunotherapy at the Department of Medical Oncology in the University Hospital of Salamanca. Epidemiology, survival and toxicity data have been collected for this. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier test (Log-Rank test and Breslow test). The software used was SPSSv26.

Results: A total of 90 patients with a median age of 67 years [53-84] were studied. 70 were men (77.8%) and 20 were women (22.2%). The most frequent histological subtype was adenocarcinoma in 42 patients (46.7%), followed by 41 epidermoid tumors (45.6%). In the analysis of PDL1 expression, in 36 patients it was less than 1% (40%), in 29 it was between 1 and 9.9% (32.2%) and in 25 it was equal to or greater than 10% (27.8%). 11 patients had central nervous system (CNS) involvement (12.2%). In the response obtained, in 6 of the patients there was a complete remission (6.7%), in 16 a partial remission (17.8%), in 17 a stabilization of the disease (11.1%) and in 51 tumor progression (56.7%). The overall survival (OS) of the sample was 12 months for a progression-free survival (PFS) of 5 months. No statistically significant differences were observed between gender, histological subtype and percentage of PDL1 expression. They

did show significant differences in OS in patients with the presence or absence of brain metastases (13 versus 6 months; $p = 0.046$). Overall toxicity was 32.3%, the most common adverse effect being asthenia.

Conclusions: Immunotherapy currently represents a fundamental research and treatment field within Oncology. The introduction of these therapies has allowed an advance in survival and quality of life of patients with solid tumors. The epidemiological, survival and toxicity data of patients with NSCLC and immunotherapy treatment in the Medical Oncology Service of CAUSA are consistent with those published in the current literature (including the pivotal trials of Nivolumab CheckMate 017 and CheckMate 057). New studies will be needed in the future to confirm the existence of these response patterns.

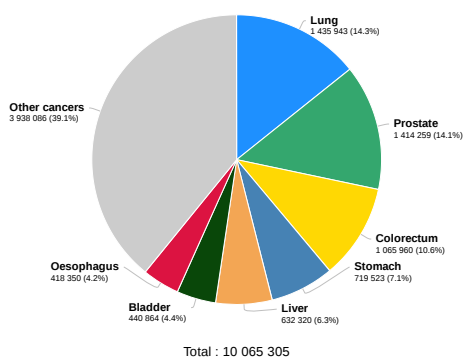
Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, survival analysis.

1 INTRODUCCIÓN

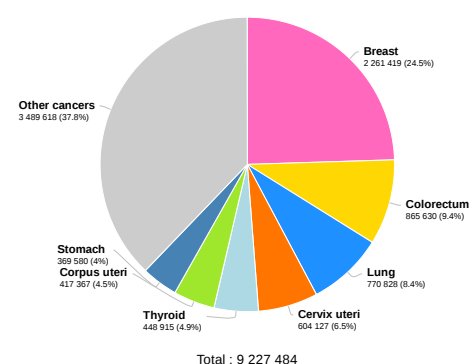
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 el cáncer de pulmón (CP) representó en el mundo el 14,3% de los diagnósticos de cáncer en el varón y el 8,4% de los diagnósticos de cáncer en la mujer ¹. El CP es, para ambos sexos, el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial (11,4%) sólo superado por el cáncer de mama (11,7%) (*Figuras 1 y 2*). Sin embargo, ocupa el primer puesto en el apartado de mortalidad, siendo responsable del 18 % de las muertes por cáncer (*Figuras 3 y 4*). En el momento actual la incidencia del CP se encuentra en crecimiento debido en gran parte al elevado número de fumadores en los países en vías de desarrollo. En nuestro país, el CP es el cuarto en incidencia y el primero en mortalidad para ambos sexos (*Figuras 5 y 6*).

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, males, all ages

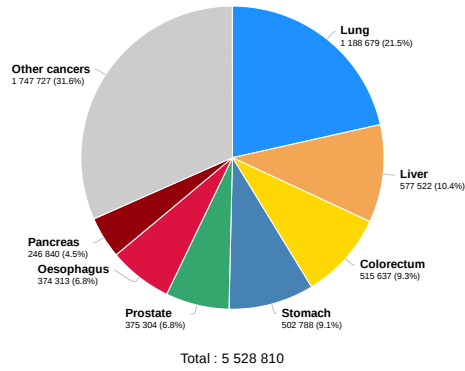


Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

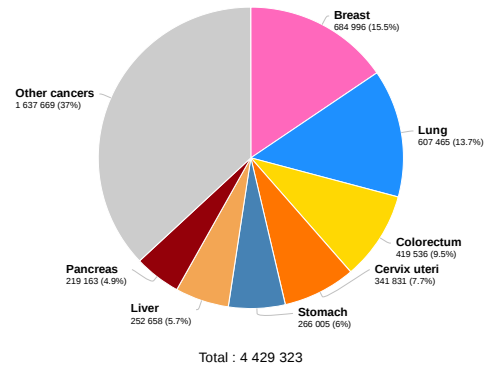


Figuras 1 (izquierda) y 2 (derecha) obtenidas de la página web del Global Cancer Observatory en abril de 2021. Número de casos de cáncer diagnosticados en varones (izqda.) y en mujeres (dcha.) en el año 2020 a nivel mundial.

Estimated number of deaths in 2020, worldwide, males, all ages

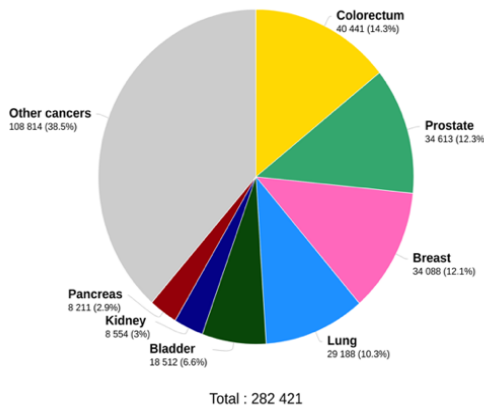


Estimated number of deaths in 2020, worldwide, females, all ages

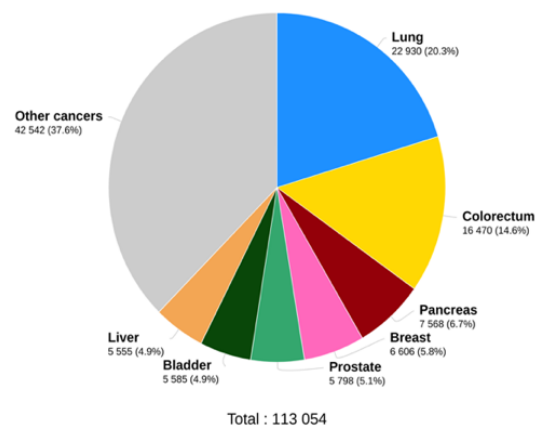


Figuras 3 (izquierda) y 4 (derecha) obtenidas de la página web del Global Cancer Observatory en abril de 2021. Número de muertes por cáncer en varones (izqda.) y en mujeres (dcha.) a nivel mundial, año 2020. Dentro de la mortalidad por cáncer a nivel mundial, el CP ocupa el primer puesto en los varones (21,5%) y el segundo en las mujeres (13,7%).

Estimated number of new cases in 2020, Spain, both sexes, all ages



Estimated number of deaths in 2020, Spain, both sexes, all ages



Figuras 5 (izquierda) y 6 (derecha) obtenidas de la página web del Global Cancer Observatory en abril de 2021. Número de nuevos casos de cáncer en España, ambos sexos (izqda.) y número de fallecimientos por cáncer en España, ambos sexos (dcha.)

1.2 ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN

El tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CP, estando presente en el 80-90% de los casos. El 15% de los fumadores crónicos desarrollará CP, siendo la duración del hábito tabáquico el factor predisponente más importante ². Hay que resaltar que el tabaquismo pasivo es el causante del 5% de las muertes por CP ³.

Diversas enfermedades como la fibrosis pulmonar idiopática o la EPOC se asocian a un incremento del riesgo de padecer CP. La contaminación ambiental y doméstica, la exposición ocupacional a carcinógenos, de los cuales el asbesto es causante de la mitad de los casos de CP de origen laboral ⁴ y la nutrición están relacionadas con 908.000 muertes anuales por CP ³. El consumo de alcohol actúa de forma sinérgica junto al tabaco, siendo un cofactor importante para el desarrollo de CP ⁵.

La mutación del gen supresor tumoral *P53* es la alteración genética más frecuente en el CP, apareciendo en el 56% de los casos ^{6 7}. Mutaciones en el oncogen K-Ras están relacionadas con un 25-30% de los ADC de Pulmón. Mutaciones en el factor de crecimiento epidérmico EGFR aparecen en el 10-15 % de los CP. Otras mutaciones que aparecen son los reordenamientos en los genes *ALK* y *ROS* y las mutaciones en *HER2*, *MET*, *RIT 1*, *NRG1*, *NTRK1*, *RET* y *BRAF*. La frecuencia aparición de éstas varía con respecto al tipo histológico ⁸, un tercio de éstas son aún desconocidas. Los mecanismos epigenéticos como la metilación del DNA o alteraciones en los micro RNA cumplen también una función esencial en la carcinogénesis del CP ⁷.

1.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Desde el punto de vista histológico podemos separar el CP en dos grupos; en un lado se encontrarían los carcinomas no microcíticos de pulmón (CNMP) y en el otro el carcinoma microcítico de pulmón (CMP).

1.3.1 CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN (CNMP)

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Actualmente es el subtipo más frecuente, aunque se espera que pase a un segundo lugar debido al aumento de la incidencia del adenocarcinoma ^{8 9}. Es el más fuertemente asociado al consumo de tabaco.

Derivado del epitelio de revestimiento bronquial, su localización suele ser central y su crecimiento es lento.

ADENOCARCINOMA

En Estados Unidos (EE.UU) es el subtipo más frecuente y en nuestro medio su incidencia está aumentando rápidamente. Histológicamente estos tumores forman estructuras glandulares atípicas secretoras de mucina. Se suelen localizar en la periferia del pulmón.

Es el subtipo que más frecuentemente se asocia con mujeres no fumadoras. También se encuentra relacionado con enfermedades pulmonares previas como la fibrosis pulmonar o la esclerodermia.

CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Pese a estar reconocido como un tipo histológico concreto, es probable que englobe variantes poco diferenciadas de ADC y carcinoma escamoso ⁷. Representa menos del 5% de los diagnósticos de CP. Suele aparecer como una masa de localización periférica con afectación hilar y áreas de neumonitis ⁸.

1.3.2 CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

Se trata de un tumor muy agresivo derivado de las células neuroendocrinas del epitelio bronquial, conocidas como células de Kulchitsky. Su tiempo de duplicación es menor a

30 días y es el causante de menos del 15% de los diagnósticos de CP. Su localización suele ser central.

1.4 TRATAMIENTO DEL CNMP

El tratamiento del cáncer de pulmón debe ser valorado en un comité multidisciplinar. La elección se fundamenta en el estadio del tumor (Anexos 1 y 2), la histología, los marcadores moleculares y el estado general del paciente, valorado con la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de la OMS ^{9 10}.

La supervivencia a los 5 años en el CNMP localizado es del 27%, cuando existe afectación regional esta desciende hasta el 16% mientras que en CNMPm se sitúa en un 3%. La media general de supervivencia a los 5 años es del 7% ¹¹.

En los pacientes con enfermedad localizada, la cirugía y la radioterapia pueden utilizarse con intención curativa. Sin embargo, lo habitual es el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados, en los que la quimioterapia paliativa es el tratamiento de base. En el momento actual todos los pacientes con tumores metastásicos que no presenten mutaciones dianas tienen indicación de tratamiento con quimioterapia basada en platino más inmunoterapia (pembrolizumab) o pembrolizumab en monoterapia en función de los valores de PDL1. Estas indicaciones de tratamiento se basan en los resultados de los estudios KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 y KEYNOTE-001.

En segunda línea de tratamiento el docetaxel en monoterapia era hasta hace poco tiempo la primera opción. Sin embargo, en la actualidad se ha visto desplazado por la introducción de diferentes agentes inmunoterápicos.

1.4.1.1 NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Actualmente, el tratamiento en primera línea del CNMPm depende de las alteraciones moleculares encontradas. Así, en pacientes con mutaciones en el EGFR se emplean agentes inhibidores de tirosina kinasa (ITKs) como gefitinib, erlotinib u osimetinib y en aquellos pacientes con translocaciones en los genes *ALK* o *ROS* se emplea crizotinib u otros ITKs. Es cada vez más importante el estudio de otras alteraciones moleculares como *MET* o *B-RAF*, las cuales nos pueden ayudar a pautar un tratamiento más optimizado a los pacientes (*Figura 7*).

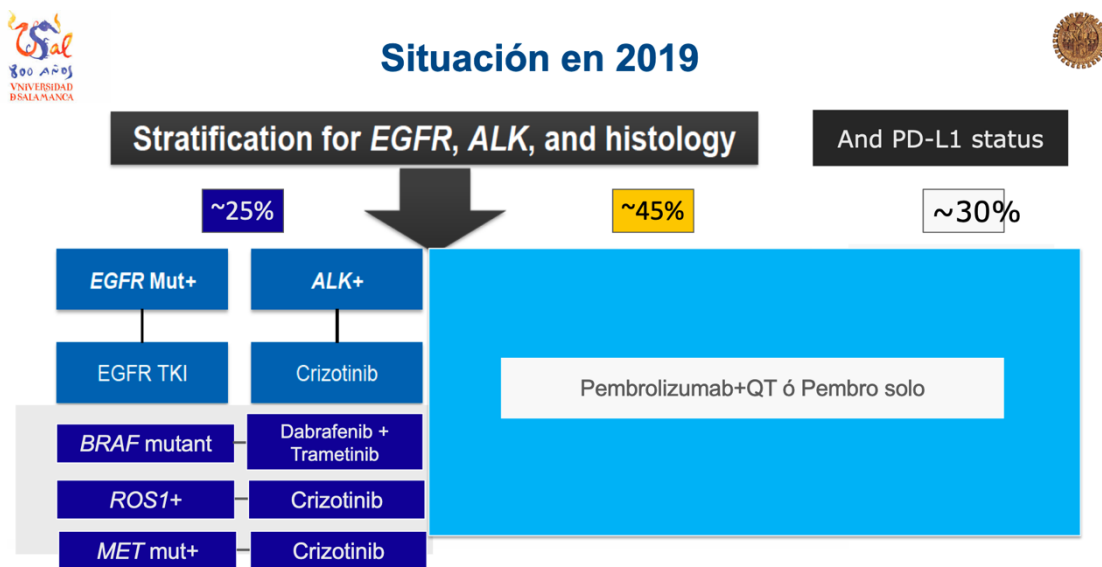


Figura 7. Diapositiva cedida por el Dr. Cruz Hernández. En el año 2019 la inmunoterapia ya formaba parte del tratamiento en primera línea del CP. Ante la detección en las células tumorales de mutaciones en EGFR o ALK se utilizaban fármacos específicos contra estas dianas. En el resto de casos el anticuerpo anti PD1 Pembrolizumab se ha convertido en el estándar de tratamiento, utilizado como único tratamiento o asociado a quimioterapia.

1.4.1.2 INMUNOTERAPIA

Los mecanismos de control del sistema inmune tienen la función de evitar que la respuesta inmune sea inapropiada, además de permitir la tolerancia a los propios antígenos. Las células tumorales utilizan estos mecanismos de control para evadir al sistema inmune y asegurar su supervivencia. **Ipilimumab**, un anticuerpo (Ac) contra la proteína CTLA-4,

fue el primero en ser utilizado en la práctica clínica contra un mecanismo de control inmune, en el tratamiento de melanoma metastásico ¹².

Otro importante mecanismo de control es el regulado por el receptor PD1, presente en las células T activadas, al cual se unen los ligandos PDL1 y PDL2. Entre los Ac que actúan frente al receptor PD1 se encuentra **nivolumab**, aprobado para su uso en segunda línea en el tratamiento del CNMPm ¹³. Se trata de un Ac monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se une con una alta afinidad y especificidad al receptor PD-1, bloqueando su interacción con los ligandos naturales PD-L1 y PD-L2 ¹⁴.

ENSAYOS CHECKMATE 017 y CHECKMATE 057

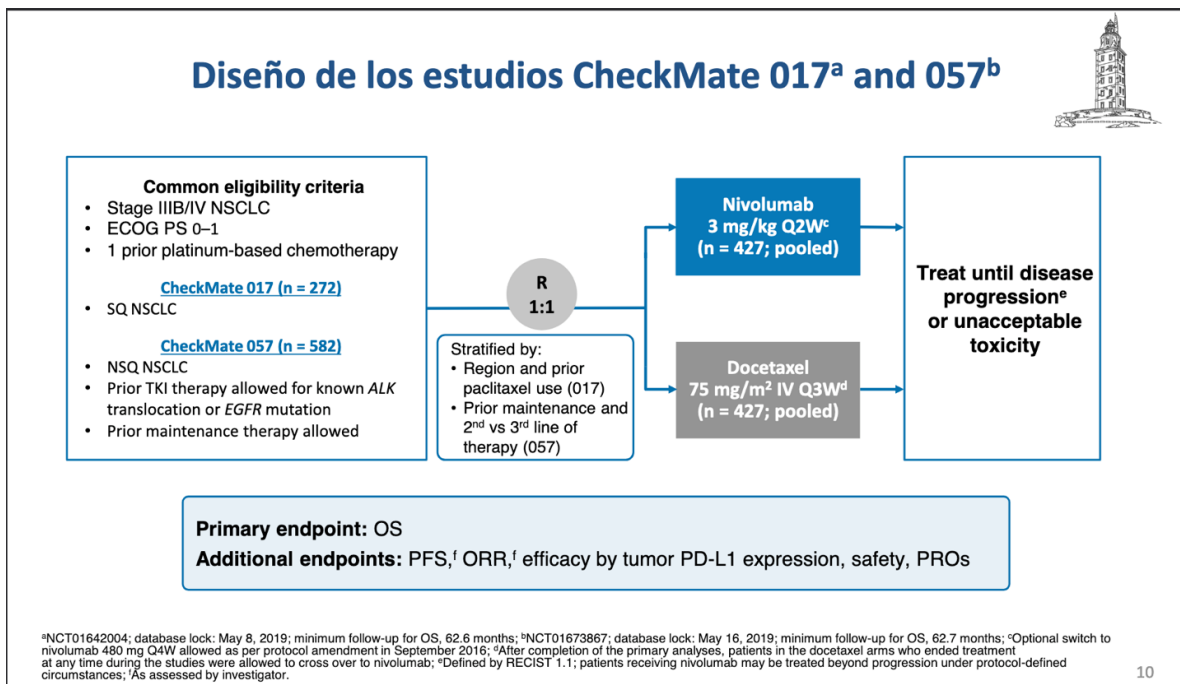


Figura 8. Diapositiva cedida por la Dra. Pilar Diz Taín (Hospital Universitario de León). Los ensayos clínicos Checkmate 017 y 057 compararon la SG y SLP ofrecida por Nivolumab y la ofrecida por Docetaxel en pacientes con CNMPm de subtipos escamoso y no escamoso.

Los ensayos 057 y 017 son los dos trabajos pivotaes en los que se fundamenta la realización de este Trabajo de Fin de Grado (Figura 8). El ensayo **Checkmate 057** ¹⁶ se realizó en pacientes diagnosticados con CNMPm de subtipo no escamoso; se asignaron 292 pacientes para recibir nivolumab y 290 pacientes para recibir docetaxel. La mediana de supervivencia global (SG) fue superior en los pacientes tratados con nivolumab (12,2 meses frente 9,4 meses; p = 0,002) (Figura 9). La supervivencia libre de progresión (SLP)

fue superior en los pacientes tratados con docetaxel (2,3 meses frente a 4,2 meses respectivamente; $p = 0,39$) (Figura 10). La aparición de efectos adversos fue más común en los pacientes tratados con docetaxel (88% frente al 69%).

Como consecuencia de este estudio se produjo la aprobación de Nivolumab para el tratamiento de segunda línea del CPNM no escamoso en pacientes que habían progresado después una primera línea de quimioterapia basada en platino.

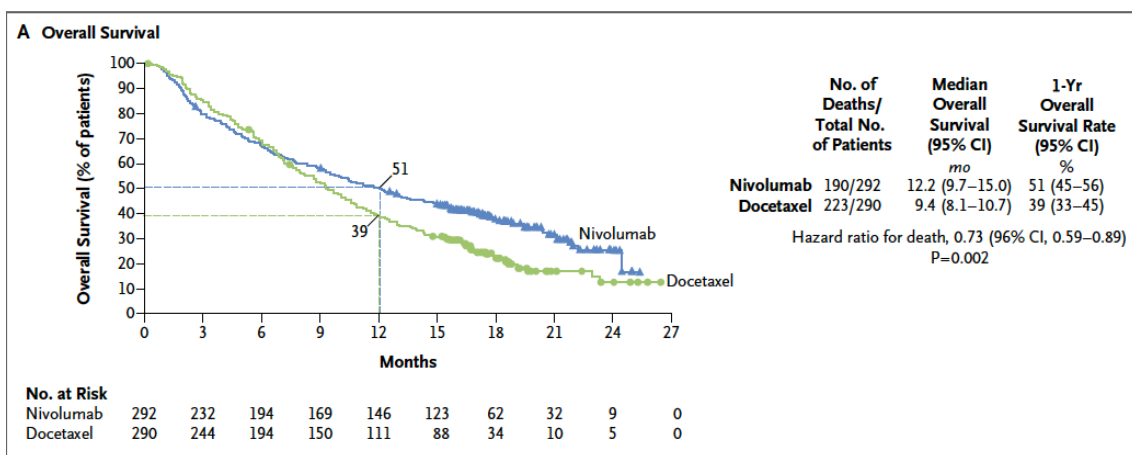


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia media global extraída de la publicación del ensayo checkmate 057. El análisis incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Los símbolos indican las observaciones censuradas y las líneas horizontales las tasas de supervivencia global al año.

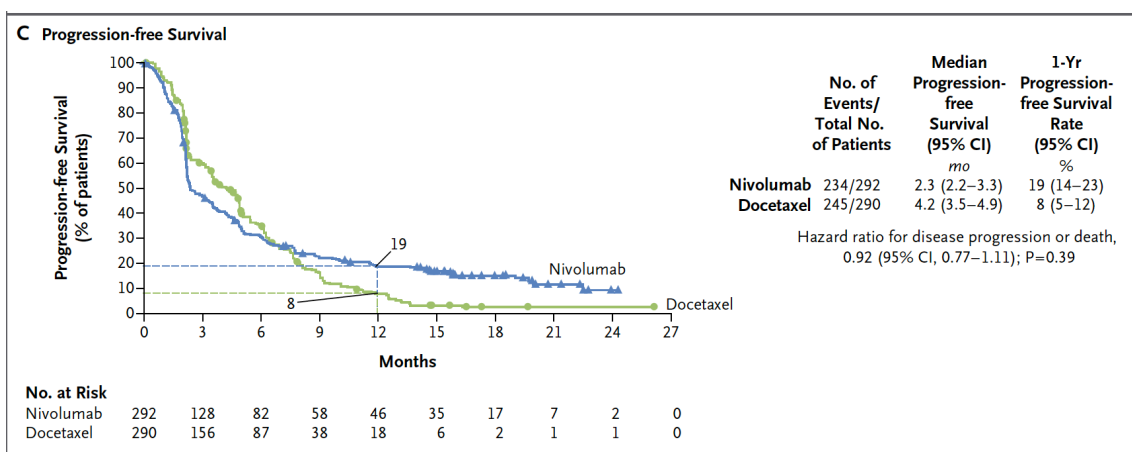


Figura 10. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión extraída de la publicación del ensayo checkmate 057, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera fecha documentada de progresión del tumor, muerte o última evaluación del tumor realizada (datos censurados). Los símbolos indican los datos censurados y las líneas horizontales la tasa de supervivencia libre de enfermedad al año.

El ensayo clínico aleatorizado **Checkmate 017**¹⁵ se realizó en pacientes diagnosticados de CNMPm de subtipo escamoso; se asignaron 135 pacientes para recibir nivolumab y 137 pacientes para recibir docetaxel. Se concluyó que el aumento de la SG para el grupo tratado con nivolumab era estadísticamente significativo respecto a los pacientes tratados con docetaxel independientemente del nivel de PDL1 (9,2 meses frente a 6 meses; $p < 0,001$) (*Figura 11*). También fueron estadísticamente significativos los datos de SLP, siendo ésta de 3,5 meses con nivolumab frente a 2,8 meses con docetaxel; $p < 0,001$ (*Figura 12*). El 58% de los pacientes tratados con nivolumab sufrieron algún efecto adverso de cualquier grado, en el grupo tratado con docetaxel esta cifra alcanzó el 86%. Los efectos adversos más prevalentes se pueden ver en la *Figura 13*.

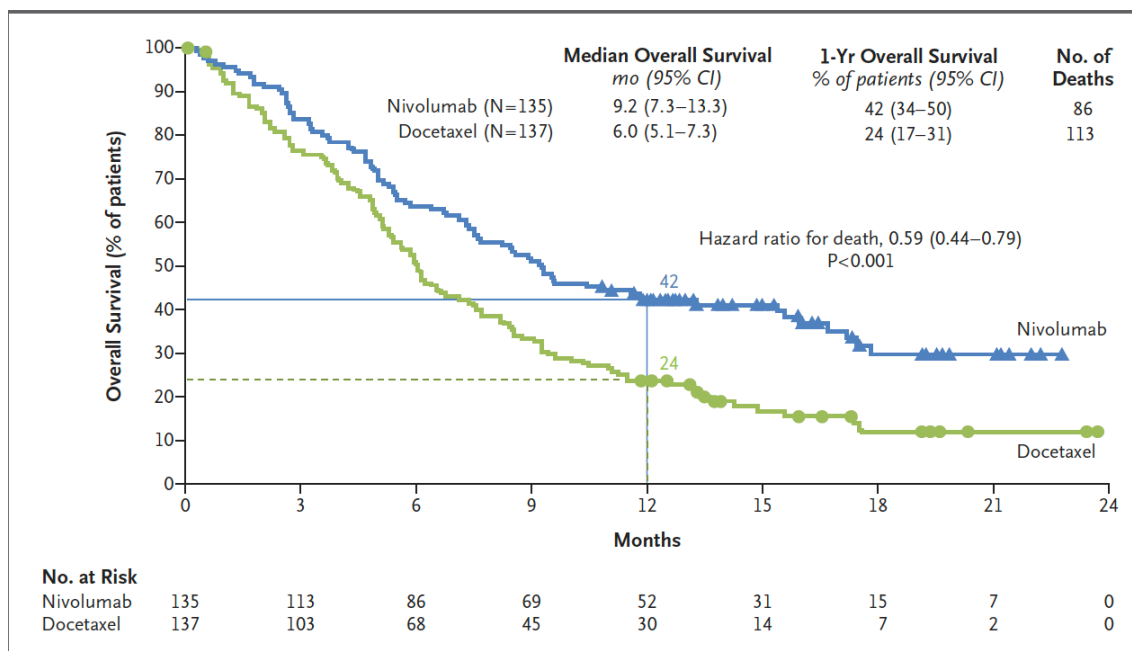


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia media global extraída de la publicación del ensayo checkmate 017. El análisis incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Los símbolos indican las observaciones censuradas y las líneas horizontales las tasas de supervivencia global al año.

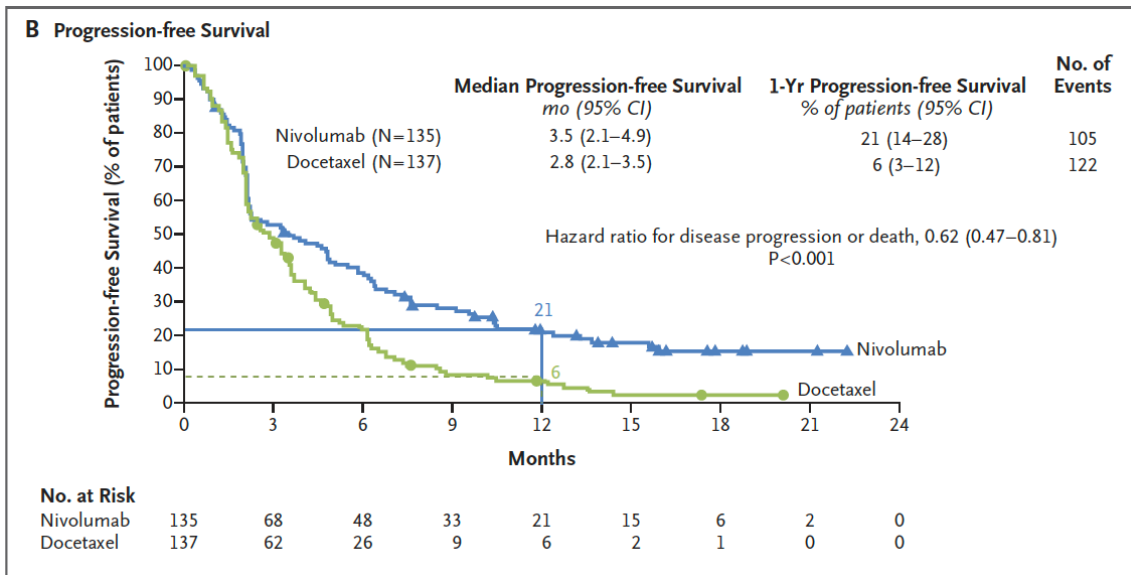


Figura 12. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión extraída de la publicación del ensayo checkmate 017, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera fecha documentada de progresión del tumor, muerte o última evaluación del tumor realizada (datos censurados). Los símbolos indican los datos censurados y las líneas horizontales la tasa de supervivencia libre de enfermedad al año.

Los resultados de este estudio Checkmate 017 dieron como resultado la aprobación de Nivolumab para el tratamiento de segunda línea del CPNM escamoso en pacientes que habían progresado después de una primera línea de quimioterapia basada en platino.

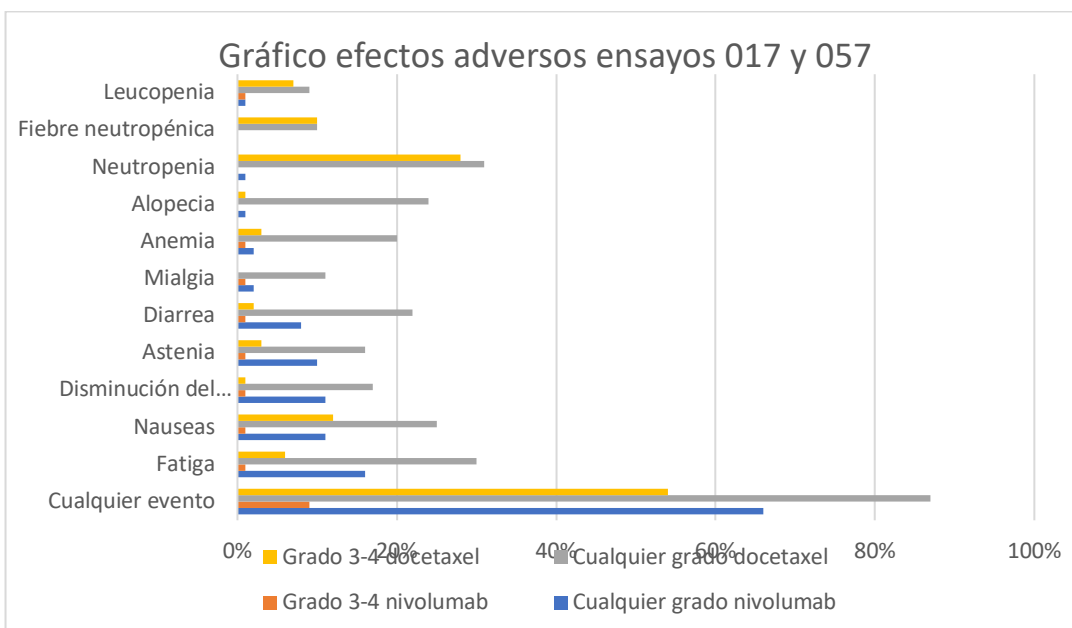


Figura 13. Datos agrupados de los efectos adversos observados en los ensayos 017 y 057.

2 JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de cáncer pulmón no microcítico se realiza en la mayoría de los pacientes cuando el tumor está avanzado. Según diversos estudios, el porcentaje de los pacientes diagnosticados en estadio IV se sitúa entre el 55,5% ¹⁷ y el 79% ¹⁸.

Hasta el año 2016, la quimioterapia basada en platinos era la única posibilidad en la primera línea de tratamiento de este tipo de tumores, obteniéndose supervivencias de 7,9 meses ¹⁹. Desde el año 2013 están apareciendo resultados clínicos significativos en ensayos clínicos aleatorizados que evidencian un aumento de supervivencia de los pacientes con CNMPm tratados en segunda línea con los anticuerpos monoclonales nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab respecto a aquellos pacientes tratados con docetaxel, evidenciándose también una menor toxicidad en el tratamiento ^{15 16 20 21 22}. Los ensayos clínicos en fase III checkmate 017 ¹⁵ y 057 ¹⁶ arrojaron datos de supervivencias de 12,2 y 9,2 meses respectivamente en los pacientes con CNMPm tratados con nivolumab.

Ante estos avances, surge la posibilidad de, por una parte, aumentar el tiempo de supervivencia de este tipo de pacientes y, por otra de mejorar su calidad de vida durante ese tiempo. Por ello y debido a la incorporación de los agentes inmunoterápicos al tratamiento del CNMPm en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA, surge la necesidad de analizar la eficacia de esta nueva línea de tratamiento en nuestro ámbito hospitalario y ver si se ajusta tanto a la observada tanto en los ensayos clínicos Checkmate 017 ¹⁵ y 057 ¹⁶ como a la observada en otros estudios clínicos similares en la práctica clínica habitual. Así pues, la finalidad de este trabajo es evaluar la efectividad en la práctica clínica real de nivolumab en el tratamiento de pacientes con CNMPm tratados en el Servicio de Oncología Clínica del CAUSA.

3 OBJETIVOS

Este proyecto de fin de carrera tiene como objetivos los siguientes puntos:

- Objetivo primario: Análisis de los datos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en paciente diagnosticados de CPNM en estadios metastásicos o irresecables tratados con inmunoterapia en segunda línea o posteriores en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA.
- Objetivos secundarios:
 - Comparativa de los datos obtenidos en la vida real con los ensayos clínicos Checkmate 017 y Checkmate 057.
 - Análisis epidemiológico de los pacientes diagnosticados de CPNM en la provincia de Salamanca.
 - Análisis de la toxicidad secundaria a inmunoterapia en los pacientes tratados con Nivolumab en CPNM en segunda línea o posterior.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

- *Recogida de datos*

El estudio ha sido realizado mediante una recogida de datos de población hospitalaria de base retrospectiva y descriptiva. Los pacientes habían sido tratados en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA con Nivolumab por padecer CPNM en segunda línea o posterior. Los datos fundamentales recogidos para el estudio han sido: edad, sexo, histología, lugar de la afectación metastásica, porcentaje de expresión de PDL1, líneas previas de tratamiento, fecha de diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento a inmunoterapia, fecha de progresión a inmunoterapia, fecha de muerte si la hubiera, mejor respuesta obtenida y toxicidad padecida. La toxicidad de los pacientes se ha recogido según la clasificación de la CTCAE versión 4.

- *Construcción de la cohorte*

La cohorte se estableció mediante los pacientes tratados en el Servicio de Oncología Médica. Los pacientes fueron diagnosticados entre diciembre de 2009 y enero de 2020. El seguimiento de estos pacientes para el cálculo de supervivencia se prolongó hasta el 1 de enero de 2021. Se excluyeron todos aquellos pacientes que había sido tratados con inmunoterapia en primera línea o que la había recibido en esquemas de mantenimiento de tumores irresecables.

- *Análisis estadístico*

Para el análisis estadístico se han realizado cálculos de SG y SLP. Las tasas de supervivencia se han calculado en meses y expresado en medianas con intervalos de confianza del 95%. Las diferentes estadísticas de supervivencia se han calculado mediante el método de Kaplan-Meier (Log-rank y Breslow test). La utilización del test de Breslow se ha realizado debido al entrecruzamiento inicial de las curvas de supervivencia en sus fases iniciales. La significancia estadística del estudio se estableció a priori en $p < 0.05$. El software utilizado para los cálculos fue SPSS, versión 26 (IBM®).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA

Para la realización de este TFG se ha utilizado una base de datos de 90 pacientes. La mediana de edad fue de 67 años [53-84]. La muestra la compusieron 70 hombres (77,8%) y 20 mujeres (22,2%). En cuanto al subtipo histológico, 42 pacientes tenían diagnóstico de ADC (46,7%), 41 epidermoide (45,6%), 6 carcinoma indiferenciado (6,7%) y 1 ADC + epidermoide (1,1%). En el análisis de expresión de PDL1, en 36 pacientes fue menor del 1% (40%), en 29 entre el 1 y el 9,9% (32,2%) y en 25 con un valor igual o superior al 10% (27,8%).

En el estudio de la localización de las metástasis, 89 pacientes presentaban metástasis (98,9%) a distancia, cuya localización más frecuente fueron las metástasis ganglionares y pulmonares. En 11 pacientes se situaban en el SNC (12,2%). El único paciente que no presentaba metástasis se encontraba en un estadio IIIB irreseccable. 73 de los pacientes habían recibido 1 línea previa de tratamiento (81,1%), 10 habían recibido 2 líneas (11,1%) y 7 habían recibido 3 o más líneas de tratamiento (7,8%). En la respuesta obtenida, en 6 de los pacientes hubo una remisión completa (6,7%), en 16 una remisión parcial (17,8%), en 17 una estabilización de la enfermedad (11,1%) y en 51 progresión tumoral (56,7%).

Tabla 1. – Características generales de los pacientes incluidos en la muestra.

<i>Variable</i>	Total, N	%
Edad (años)		
- <i>Mediana</i>	67	
- <i>Rango</i>	53-84	
Género		
- <i>Hombre</i>	70	77,8
- <i>Mujer</i>	20	22,2
Subtipo histológico		
- <i>ADC</i>	42	46,7
- <i>Epidermoide</i>	41	45,6
- <i>ADC + Epidermoide</i>	1	1,1
- <i>Indiferenciado</i>	6	6,7
Porcentaje de expresión PDL1		
- <i><1%</i>	36	40
- <i>1-9%</i>	29	32,2
- <i>≥ 10%</i>	25	27,8
Metástasis en SNC		
- <i>Sí</i>	11	12,2%
- <i>No</i>	79	87,8%
Metástasis*		
- <i>Sí</i>	89	98,9
- <i>No</i>	1	1,1
Líneas previas de tratamiento		
- <i>1</i>	73	81,1
- <i>2</i>	10	11,1
- <i>3 o más</i>	7	7,8
Respuesta obtenida		
- <i>RC</i>	6	6,7
- <i>RP</i>	16	17,8
- <i>EE</i>	17	11,1
- <i>Progresión</i>	51	56,7

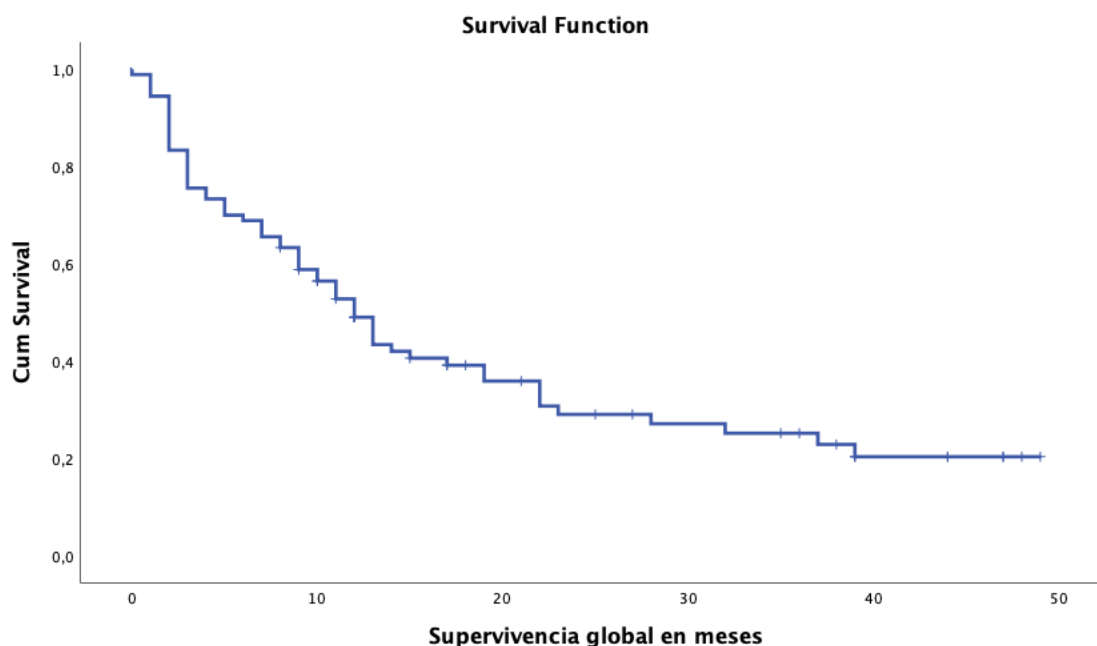
*En el apartado de metástasis se incluyen también los pacientes en los que se hallaron células tumorales en biopsias ganglionares.

*El paciente que no presentaba metástasis la enfermedad se encontraba en un estadio IIIB.

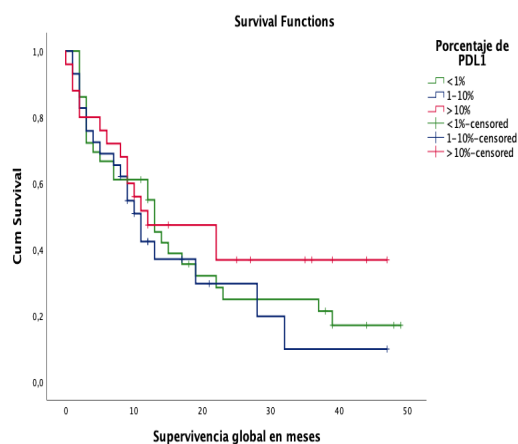
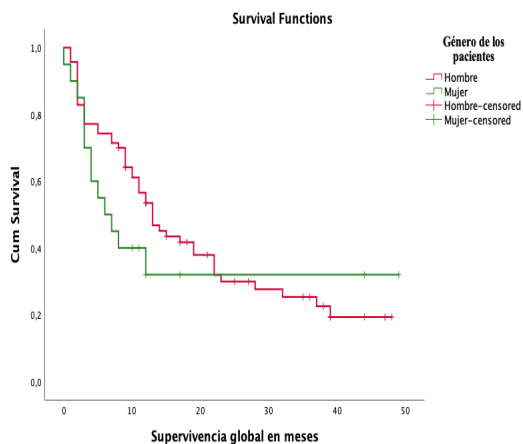
5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

- *Análisis de supervivencia global*

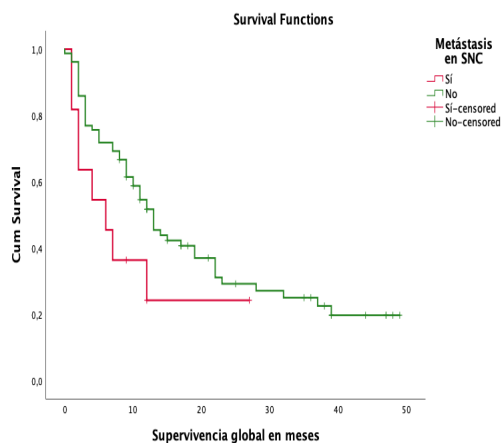
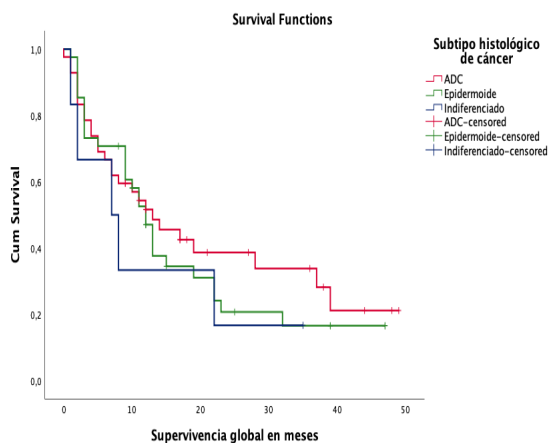
La SG en los pacientes tratados con nivolumab en el servicio de Oncología Médica del CAUSA fue de 12 meses. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando se dividió esta clasificación de acuerdo con el género de los pacientes, 13 meses en varones y 6 meses en mujeres (p Log Rank = 0,326; p Breslow = 0,134). Tampoco se observó cuando se dividió atendiendo al porcentaje de expresión de PDL1, que en este caso fue de 13, 11 y 12 meses en los pacientes con una expresión de PDL1 <1%, 1-9% y $\geq 10\%$ respectivamente (p Log Rank = 0,553; p Breslow = 0,830). Con respecto al subtipo histológico, tampoco se apreció que las diferencias en la SG tuvieran significación estadística cuando se compararon los subtipos ADC y Epidermoide, se obtuvo una SG de 13 y 12 meses respectivamente (p Log Rank = 0,553; p Breslow = 0,821). Por último, si se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la SG de los pacientes que no presentaban metástasis en el SNC, en estos, la SG fue de 13 meses frente a los 6 meses de los pacientes que no las presentaban (p Log Rank = 0,086; p Breslow = 0,046).



Gráfica 8. Supervivencia global de toda la muestra independiente de factores de estratificación.



Gráficas 9 y 10. SG según el género de los pacientes (izquierda) y el porcentaje de expresión de PDL1 (derecha).

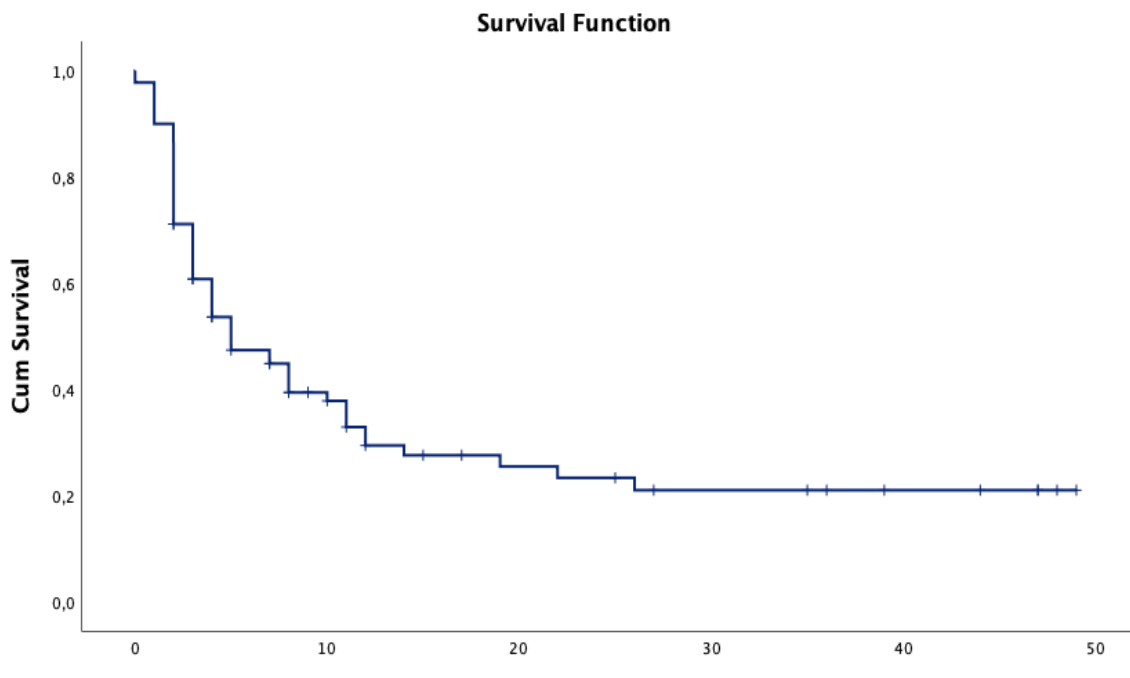


Gráficas 10 y 11. SG según el subtipo histológico (izquierda) y la presencia o no de metástasis en el SNC (derecha).

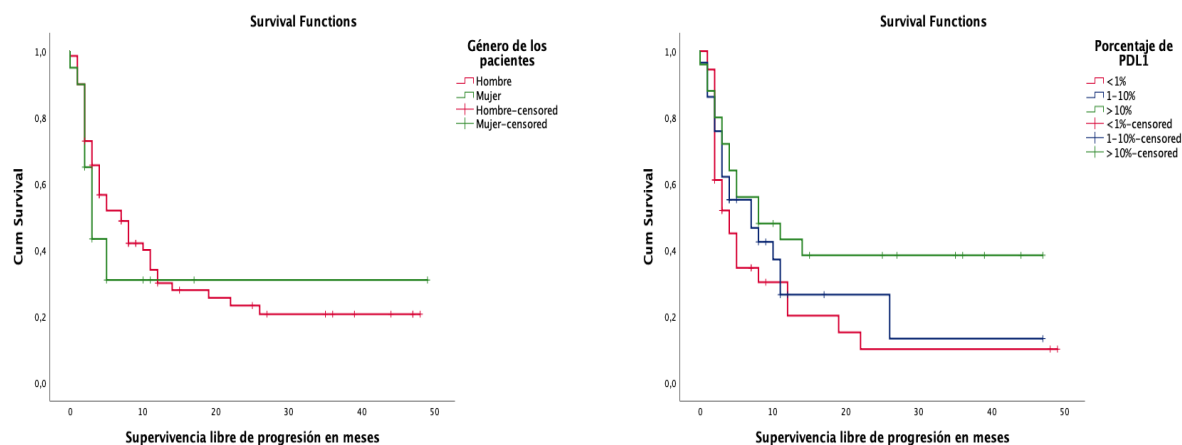
- Análisis de supervivencia libre de progresión**

La SLP en los pacientes tratados con nivolumab en el servicio de Oncología Médica del CAUSA fue de 5 meses. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando se dividió esta clasificación de acuerdo al género de los pacientes, 7 meses en varones y 3 meses en mujeres (p Log Rank = 0,446; p Breslow = 0,270). Atendiendo al porcentaje de expresión de PDL1, tampoco tuvieron significación estadística las

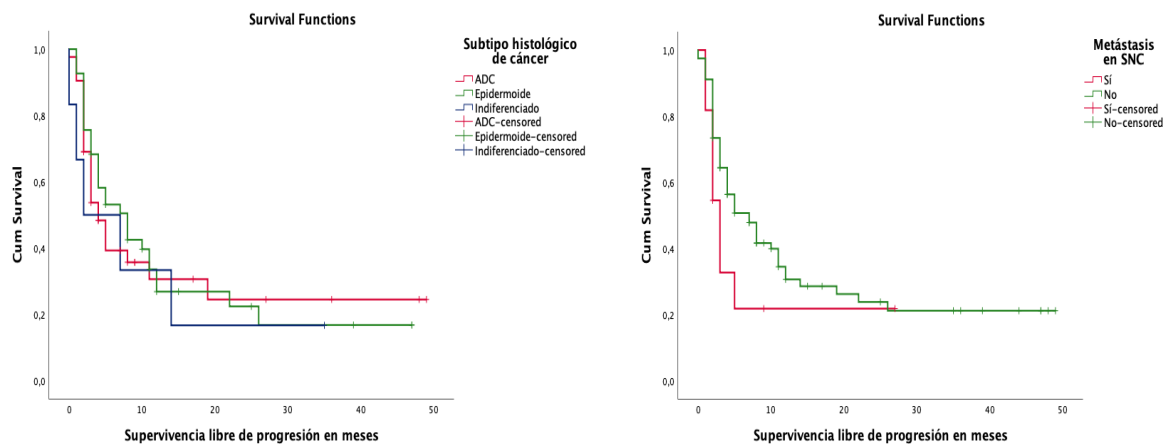
diferencias observadas en la SLP, siendo las cifras de 4,7 y 8 meses para los pacientes con una expresión de PDL1 <1%, 1-9% y $\geq 10\%$ respectivamente (p Log Rank = 0,127; p Breslow = 0,275). Tampoco tuvieron significación estadística las diferencias de SLP con respecto al subtipo histológico, las cifras fueron de 4 y 8 meses para los pacientes con ADC y Carcinoma epidermoide respectivamente (p Log Rank 0,696; p Breslow = 0,371). Por último, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la SLP de los pacientes de los pacientes que no presentaban metástasis en el SNC, en ellos la SLP fue de 7 meses frente a los 3 meses de los pacientes que sí las presentaban (p Log Rank = 0,207; p Breslow = 0,099).



Gráfica 12. Supervivencia libre de progresión de toda la muestra independiente de factores de estratificación.



Gráficas 13 y 14. SLP según el género de los pacientes (izquierda) y el porcentaje de expresión de PDL1 (derecha).



Gráficas 15 y 16. SLP según el subtipo histológico de cáncer (izquierda) y la presencia o no de metástasis en el SNC (derecha).

- **Análisis de supervivencia según la respuesta a la inmunoterapia**

Por último, dentro de este análisis de supervivencia, se analizaron las cifras obtenidas de SG y SLP en los pacientes de acuerdo con la respuesta obtenida al tratamiento. Dentro de los 6 pacientes incluidos en la base de datos que mostraron una respuesta completa al tratamiento con inmunoterapia, 5 seguían vivos el 1 de enero de 2021 y, en el paciente fallecido se obtuvo un dato de SG de 45 meses. En los pacientes en los que se obtuvo una

respuesta parcial, la SG fue de 22 meses. En aquellos pacientes en los que se produjo una estabilización de la enfermedad, la SG fue de 19 meses. Por último, la SG fue de 5 meses en aquellos pacientes en los que la enfermedad progresó pese al tratamiento con inmunoterapia.

En el apartado de SLP, dentro de los 6 pacientes que mostraron respuesta completa al tratamiento con inmunoterapia, 5 seguían vivos y sin mostrar datos de progresión de la enfermedad el 1 de enero de 2021. En el paciente que falleció la SLP fue de 45 meses. En los pacientes que mostraron una respuesta parcial al tratamiento la cifra de SLP fue de 14 meses. En aquellos en los que se estabilizó la enfermedad la SLP fue de 11 meses. Por último, la SLP fue de 2 meses en aquellos pacientes en los que la enfermedad progresó pese al tratamiento inmunoterápico.

Tabla 2. - SG, SLP y nivel de significación de los resultados en supervivencia de los pacientes estudiados.

	<i>SUPERVIVENCIA GENERAL MEDIANA (meses) SG</i>	<i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN MEDIANA (meses) SLP</i>	<i>P SG - Breslow - Long- Rank</i>	<i>P SLP - Breslow - Long Rank</i>
GLOBAL	12	5		
GÉNERO				
- Hombres (H)	13	7	- 0,134	- 0,270
- Mujeres (M)	6	3	- 0,326	- 0,446
PDL1 %				
- <1%	13	4	- 0,830	- 0,275
- 1-9%	11	7	- 0,533	- 0,127
- ≥10%	12	8		
METÁSTASIS SNC				
- Sí	6	3	- 0,046	- 0,099
- No	13	7	- 0,086	- 0,207
SUBTIPO HISTOLÓGICO				
- ADC	13	4	- 0,821	- 0,443
- Epidermoide	12	8	- 0,553	- 0,801

5.3 ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD

De los 90 pacientes incluidos en la base de datos, en 29 (32,2%) se notificó algún tipo de reacción adversa a nivolumab. En 61 de los pacientes (67,8%) no se notificó ninguna reacción adversa. La astenia fue el efecto adverso más común, apareciendo en 14 pacientes (15,6% del total). Los siguientes efectos adversos más comunes fueron la toxicidad renal, apareció en 8 pacientes (8,9%), la toxicidad tiroidea, en 7 pacientes (7,8%) y la toxicidad hepática, en 4 pacientes (4,4%). Otros efectos adversos que aparecieron fueron la toxicidad gastrointestinal, toxicidad en la piel, artralgia, artritis, neutropenia, xerostomía, miopericarditis y neumonitis, en este último caso se produjo la muerte del paciente en relación con dicho efecto, por lo cual en esta cohorte de pacientes la mortalidad producida por nivolumab fue del 1,11%.

En 4 de los pacientes (4,4%) se suspendió al tratamiento debido a la toxicidad. Los 4 eventos causantes fueron toxicidad renal, artritis, hepatitis y toxicidad GI. Como ya se ha comentado, se notificó 1 muerte por neumonitis causada por nivolumab (1,1% de los pacientes). Los 4 pacientes en los que se suspendió el tratamiento debido a la toxicidad seguían vivos a día 1 de enero de 2021, en dos de ellos se había obtenido una respuesta parcial y en uno de ellos una respuesta completa, siendo en estos tres pacientes la SG y la SLP superior a los 36 meses el día 1 de enero. En el cuarto paciente la respuesta obtenida fue la progresión tumoral, aunque seguía con vida 9 meses después de empezar con nivolumab. El resumen de los eventos adversos hallados y el grado asociado se describe en la tabla 3.

Tabla 3. – Eventos adversos hallados en los pacientes estudiados en la muestra.

EFECTO ADVERSO	Cualquier grado (n° de eventos)	Grado 3-4 (n° de eventos)
<i>Astenia</i>	14 (15,65%)	1 (1,1%)
<i>Renal</i>	8 (8,9%)	2 (2,2%)
<i>Tiroides</i>	7 (7,8%)	0
<i>Hiper glucemia</i>	4 (4,4%)	0
<i>Hepático</i>	4 (4,4%)	1 (1,1%)
<i>Artritis</i>	3 (3,3%)	0
<i>GI</i>	2 (2,2%)	2 (2,2%)
<i>Piel</i>	1 (1,1%)	0
<i>Artralgia</i>	1 (1,1%)	0
<i>Neutropenia</i>	1 (1,1%)	0
<i>Xerostomía</i>	1 (1,1%)	0
<i>Neumonitis</i>	1 (1,1%)	1 † (1,1%)
<i>Miopericarditis</i>	1 (1,1%)	0
TOTAL	48	7 (14,6%)

6 DISCUSIÓN

En un primer análisis de la muestra analizada, la mediana de edad de los pacientes fue de 67 años, no existiendo diferencias significativas respecto a los rangos de edades incluidos en otros estudios, principalmente los ensayos Checkmate 017 y 057. Asimismo, tampoco se han visto diferencias frente a otros estudios en cuanto al sexo. Como se puede observar existe una mayor prevalencia en los estudios del sexo masculino, siendo esto debido a la mayor incidencia del cáncer de pulmón en este género, asociado al mayor hábito tabáquico.

La mediana de SG hallada ha sido de 12 meses. Esta cifra es similar a la obtenida en el ensayo clínico Checkmate 057 (12,2 meses) y superior a la hallada en el ensayo Checkmate 017 (9,2 meses), siendo estos los dos estudios pivotaes que se han tomado como referencia para la elaboración de este TFG. Comparando la SG de nuestro estudio con la cifra de SG observada en cuatro estudios realizados en la práctica clínica real analizados, se aprecia que nuestro dato de SG se sitúa por encima del obtenido por Geier M et al. en Francia ²³ (11 meses) y Dudnik E et al. en Israel ²⁴ (5,9 meses). Los estudios realizados por Areses Manrique MC et al. en España ²⁵ y Morita R et al. en Japón ²⁶ arrojaron datos de SG superiores, 12,9 y 14,6 meses respectivamente.

En cuanto a la SLP, en nuestro estudio se ha obtenido una cifra de 5 meses. siendo esta superior a la obtenida en los ensayos Checkmate 017 y 057, en los que la cifra de SLP fue de 3,5 y 2,3 meses respectivamente. La tasa de respuestas también fue superior en nuestro estudio, la cifra obtenida fue del 34,94%, en contraste con la tasas de respuesta del 20% y el 19% obtenidas en los ensayos Checkmate 017 y 057 respectivamente. En comparación con estudios realizados en la práctica clínica real, el realizado por Areses Manrique MC et al. en España obtuvo un dato de SLP de 4,83 meses, muy similar al que hemos obtenido en Salamanca. En contraste, los realizados en Japón e Israel por Morita R et al. y Dudnik E et al. respectivamente arrojaron datos de SLP de 2,1 y 2,8 meses respectivamente, cifras inferiores a las obtenidas en nuestro estudio. Las buenas cifras obtenidas en la SLP pueden ser en parte debidas a que en esta muestra todos los pacientes presentaban al ser seleccionados un buen estado general (ECOG 0), el porcentaje de pacientes con metástasis en el snc fue menor que en el resto de estudios y a que en el 60%

de los pacientes el porcentaje de expresión de PDL1 fue mayor del 1% (en el 27,8% mayor del 10%). También conviene recordar que nuestro tamaño muestral ha sido de 90 pacientes. Estos datos hacen que haya que analizar con cautela la SLP media obtenida, sugiriéndose la continuación del estudio ampliando el número de pacientes, los criterios de inclusión y la duración del seguimiento.

En nuestra base de datos se han obtenido diferencias significativas en la SG entre aquellos pacientes que presentaban metástasis en el SNC y aquellos que no las presentaban (6 y 13 meses respectivamente; p Breslow = 0,046; p Log Rank 0,086). En cuanto a la SLP en relación con la presencia o no de metástasis en el SNC, las cifras obtenidas fueron de 3 y 7 meses en aquellos pacientes que las presentaban y los que no las presentaban respectivamente. Pese a situarse cerca del nivel de significación acordado para nuestro estudio, en este caso las diferencias no fueron significativas; p Breslow = 0,099; p Log Rank = 0,207. La importancia de subclasificar a los pacientes atendiendo a la aparición o no de metástasis en el SNC en los estudios realizados con agentes inmunoterápicos viene dada por la el gran número de síntomas que éstas producen (cefalea, pérdida de visión, cambios cognitivos, convulsiones, alteraciones del equilibrio, etc.) y por el paliamiento de los mismos, que se realiza con altas dosis de corticoides, los cuales pueden tener un efecto negativo sobre la eficacia de la inmunoterapia según estudios recientes ^{27 28}.

No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en los datos de SG y SLP comparando a los pacientes de acuerdo a su género y al subtipo histológico de cáncer. Tampoco se han obtenido analizando la SG de acuerdo a PDL1 %.

En el caso de la mediana de SLP con respecto a PDL1 %, se obtuvo el dato de 4 meses para los pacientes con PDL1 % < 1%, 7 meses para PDL1 % 1-9% y 8 meses para PDL1 % \geq 10%. Aplicando el test log-rank se obtuvo un p-valor de 0,127 que, si bien este valor no indica significación estadística, se puede vislumbrar un aumento en la SLP en aquellos pacientes con PDL1 % > 1% respecto a los que expresan un porcentaje menor, por lo que, en línea con lo expuesto anteriormente, se sugiere ampliar este estudio aumentando el tamaño muestral y la duración del seguimiento.

Respecto a la toxicidad de nivolumab, se puede afirmar que la observada en nuestro estudio se encuentra dentro de lo esperable en relación con lo observado en estudios

previos^{15 16}. Se observaron efectos adversos de cualquier grado en 29 pacientes (32,2% del total). En contraposición, el porcentaje de pacientes que sufrieron algún tipo de efecto adverso fue del 58% y el 69% en los ensayos clínicos Checkmate 017 y 057 respectivamente. Efectos adversos de grado 3-4 se observaron en un 6,7% de los pacientes incluidos en nuestra muestra, este tipo de efectos se observaron en un 7% y en un 10% de los pacientes de los ensayos clínicos Checkmate 017 y 057 respectivamente. En 4 (4,44%) de los pacientes incluidos en nuestro estudio se tuvo que suspender el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos producidos por la administración de nivolumab, 1 de los pacientes incluidos en nuestro estudio falleció debido a una neumonitis producida por nivolumab. El porcentaje de suspensión fue similar al obtenido por los ensayos clínicos Checkmate 017 y 057, siendo en estos del 3% y del 5% respectivamente. En el ensayo Checkmate 057 se notificó un fallecimiento debido a una encefalitis producida por la administración de nivolumab. Dentro de este apartado, se dio el hecho de que los 4 pacientes de nuestro estudio en los que se suspendió el tratamiento con nivolumab debido a su toxicidad seguían vivos a día 1 de enero de 2021, en 3 de estos pacientes la SG y SLP eran en esa fecha superiores a los 36 meses. El nivel de toxicidad tras la administración del tratamiento con nivolumab podría ser un nivel de predicción de la respuesta. Este hecho ya ha sido observado por otros autores como Kus T y Atkas G, los cuales publicaron en el año 2020 un estudio evidenciando la mejor respuesta de los pacientes en los que se tuvo que suspender nivolumab debido a su toxicidad durante el tratamiento del carcinoma de células renales²⁹.

Por último, el porcentaje de pacientes respondedores se sitúa en diferentes estudios en un 20-30% de los pacientes³⁰. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes respondedores al tratamiento con nivolumab englobando dentro de este grupo a los que ofrecieron una respuesta completa, parcial o estabilización de la enfermedad fue del 43%. En un 7% de los pacientes de nuestra base de datos la respuesta fue completa, observándose en ellos cifras de SG y SLP superiores a los 40 meses. Las elevadas cifras de SG y SLP obtenidas en este tipo de pacientes plantean como reto diagnóstico identificar factores predictores de respuesta para poder realizar una mejor agrupación de los pacientes previa a iniciar el tratamiento. Sin duda, este es un reto a corto plazo dentro del campo de la oncología clínica.

7 CONCLUSIONES

- Los datos epidemiológicos de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con inmunoterapia en segunda línea o posterior en el Servicio de Oncología Médica de Salamanca coincide con los de los diferentes ensayos clínicos. Los criterios de selección de pacientes en el Hospital Universitario de Salamanca coinciden con los criterios de inclusión de los diversos estudios.
- Los datos en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes estudiados son acordes a los datos encontrados en los ensayos clínicos Checkmate 017 y Checkmate 057 así como de los diversos estudios en vida real. La selección de pacientes y el tratamiento pautado en estos pacientes se realiza acorde a las guías de práctica clínica actuales.
- La toxicidad hallada en los pacientes tratados en el Servicio de Oncología Médica de Salamanca es menor a la encontrada en los diferentes ensayos clínicos. La calidad de vida y eventos adversos en estos pacientes muestra un perfil más favorable al mostrado por la quimioterapia convencional.
- La aparición de la inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Desde su aparición, la mediana de supervivencia global ha pasado de 13 a 26 meses. Los fármacos que actúan contra el receptor PD1 (nivolumab o pembrolizumab) ya se están utilizando en primera línea de tratamiento en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado, la realización de estudios analizando los resultados obtenidos en la práctica clínica real contribuirá a conocer el verdadero alcance de estas nuevas terapias.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [citado el 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Barta JA, et al. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 8, 1–16. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
3. Clofent D, Culebras M, Llorca MJ. Contaminación ambiental y cáncer de pulmón: el poder cardiogénico del aire que respiramos. *Archivo de Bronconeumología*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.031>.
4. Pérez de las Casas M., Fernández Infante B.. Carcinoma de pulmón de origen laboral. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2005 [citado 2021 Mar 29] ; 28(Suppl 1): 101-106. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000200013&lng=es.
5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May;83(5):584-94. doi: 10.4065/83.5.584. PMID: 18452692; PMCID: PMC2718421.
6. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 27;21(13):4569. doi: 10.3390/ijms21134569. PMID: 32604993; PMCID: PMC7369725.
7. Rozman Borstnar C, Cardellach F. Farreras: *Medicina Interna*. 16ª ed. Madrid, España. Elsevier; 2008.
8. Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez C, Del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E. *Oncología clínica*; 6ª ed. Madrid, España. Elsevier; Nov 2017.
9. Sánchez de Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. *Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. *Archivos de Bronconeumología*. 2009. Vol 45 (7); 341-348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2008.06.005>.

10. National Cancer Institute [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/lung> .
11. Tasas de supervivencia del cáncer de pulmón [Internet]. Cancer American Society [citado 29 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
12. FDA approves nivolumab plus ipilimumab for first-line mNSCLC (PD-L1 tu [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2021 [citado 29 Marzo 2021]. Disponible: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnsccl-pd-l1-tumor-expression-1>
13. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist*. 2016 May;21(5):634-42. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0507. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984449; PMCID: PMC4861371.
14. Sureda M, Mata JJ, Catalán A, Escudero V, Martínez-Navarro E, Rebollo J. Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. A pilot study. *Farm Hosp*. 2020;44(3):81-6.
15. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E., Poddubskaya, E., ... Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(2), 123-135.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
17. Díaz Toledo M, Cayón Escobar I, Crespo Díaz T, et al. Quimioterapia en cáncer de pulmón avanzado en pacientes mayores de 60 años de edad del Hospital Benéfico-Jurídico (2008-2011). [Internet]. *Rev Habanera de Ciencias Médicas*[Internet]. 2014;13(2):227-37. Disponible en: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000200008
18. González Barcala FJ, Falagan JA, García-Prim JM, et al. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de Pontevedra: incidencia, presentación clínica y supervivencia. [Internet]. *An Sist Sanit Navar*[Internet].2013; 36 (2): 217-27.Disponible en: Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272013000200005

19. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–8.
20. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723–33.
21. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–50.
22. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, 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. *Lancet.* 2017;389(10066):255–65.
23. Geier M, Descourt R, Corre R, Léveillé G, Lamy R, Goarant É, et al. Real life second-line nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: A French observational multicenter study of 259 patients (ABCT-IMMUNOBZH). *Cancer Rep Rev [Internet].* 2018 [citado el 14 de abril de 2021];2(5). Disponible en: <https://www.oatext.com/real-life-second-line-nivolumab-in-advanced-non-small-cell-lung-cancer-a-french-observational-multicenter-study-of-259-patients-abct-immunobzh.php>
24. Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, Shamaï S, Hanovich E, Grubstein A, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer.* 2018;126:217–23.
25. Areses Manrique MC, Mosquera Martínez J, García González J, Afonso Afonso FJ, Lázaro Quintela M, Fernández Núñez N, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):404–15.
26. Morita R, Okishio K, Shimizu J, Saito H, Sakai H, Kim YH, et al. Real-world effectiveness and safety of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Lung Cancer.* 2020;140:8–18.
27. Jove M, Vilariño N, Nadal E. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(Suppl 4): S364–8.

28. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1771–5.
29. Kus T, Aktas G. Durable response after interruption of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma: Is renal toxicity a marker to predict the benefit of nivolumab? *J Oncol Pharm*
30. Sánchez de Cos Escuín J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(12):682–7.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación TNM del Cáncer de Pulmón.

T Categoría	Criterio
TX	El tumor primario no puede ser evaluado ni comprobarse la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales. Tampoco puede ser visualizado en imágenes o broncoscopia.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ; SCIS = carcinoma in situ de células escamosas; AIS: Adenocarcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión proximal al bronquio lobar (es decir, sin invasión del bronquio principal).
T1mi	Carcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma (≤ 3 cm en su mayor dimensión) con componente lipídico predominante and ≤ 5 mm de invasión en su mayor dimensión.
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su mayor dimensión.
T1b	Tumor >1 cm pero ≤ 2 cm en su mayor dimensión.

T Categoría	Criterio
T1c	Tumor >2 cm pero ≤3 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor con alguna de las siguientes características. Tiene un diámetro máximo mayor de 3cm y menor de 5 cm. Afecta al bronquio principal a una distancia de la carina mayor o igual a 2 cm. Invade la pleura visceral. Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienden a la región hilar pero que no afectan a todo el pulmón
T2a	Tumor >3 cm pero ≤4 cm en su mayor dimensión.
T2b	Tumor >4 cm pero ≤5 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor de más de 5 cm y menos de 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluidos tumores de la cisura superior, pleura parietal, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a una distancia de la carina menor de 2 cm, pero sin invadirla; o presencia de atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón. Nódulo separado en el mismo lóbulo.
T4	Tumor mayor de 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o nódulo tumoral separado en otro lóbulo ipsilateral.

N Categoría	N Criterios
NX	Afectación linfática no puede ser demostrada.
N0	Sin afectación linfática.
N1	Metástasis en los ganglios peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales, y/o en los ganglios intrapulmonares, incluyendo la extensión directa.
N2	Metástasis en los ganglios mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares homolaterales o contralaterales.

M Categoría	M Criterios
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Metástasis extratorácicas únicas en un solo órgano (incluida la afectación de un solo ganglio no regional).
M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en un solo órgano o en múltiples órganos.

Anexo 2. Estadificación del Cáncer de Pulmón

<i>ESTADIO I</i>	<i>T1 y T2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>ESTADIO II</i>	T1 y T2a	N1	M0
	T2b y T3	N0	M0
<i>ESTADIO IIIA</i>	T1	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
<i>ESTADIO IIIB</i>	T1 y T2	N3	M0
	T3 y T4	N2	M0
<i>ESTADIO IIIC</i>	T3 y T4	N3	M0
<i>ESTADIO IV</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1

