



TRABAJO DE FIN DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

*ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE INMUNOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN
EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN EN SUS VARIETADES
HISTOLÓGICAS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*

Alumno: Adrián Verdú Pérez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Dra. Asunción Juárez Marroquí

Departamento de Medicina Clínica

A la atención del Vicedecano del Grado de
Medicina

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

INDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN:.....	6
1.2 ETIOLOGÍA Y MECANISMOS IMPLICADOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN:	7
1.3 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	9
1.4 DIAGNÓSTICO:.....	9
1.5 TRATAMIENTO:.....	9
1.5.1 QUIMIOTERAPIA:.....	11
1.5.2 RADIOTERAPIA:	11
1.5.3 INMUNOTERAPIA:.....	11
1.6 PRONÓSTICO:	13
2. JUSTIFICACIÓN:	14
3. OBJETIVOS:.....	15
4. MATERIAL Y MÉTODOS:	17
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	18
4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	19
4.3 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA:.....	20
5. RESULTADOS:	21
6. DISCUSIÓN:.....	31
7. CONCLUSIÓN:.....	34
8. BIBLIOGRAFÍA:.....	36
9. ANEXOS:	40

RESUMEN:

Introducción: El cáncer de pulmón es una enfermedad grave y frecuente, con el tabaquismo como principal causa. Otros factores de riesgo incluyen la exposición al radón y enfermedades respiratorias. Se clasifica en varios subtipos según su histología. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen y biopsias. El tratamiento varía según el estadio e incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. Esta última, especialmente los inhibidores de puntos de control inmune, muestra resultados prometedores en casos avanzados. El pronóstico depende del tipo de cáncer, su estadio y la salud general del paciente. La prevención, como evitar el tabaco, y la detección temprana son fundamentales para mejorar las perspectivas de los pacientes con cáncer de pulmón.

Justificación: El cáncer de pulmón no microcítico se diagnostica en estadio avanzado comúnmente. La quimioterapia era el tratamiento principal hasta 2016, con supervivencia media de 7,9 meses. Sin embargo, desde 2013, la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales PD1/PDL1 ha mostrado mejoría significativa en supervivencia y menor toxicidad. Este estudio revisa la eficacia comparativa entre inmunoterapia y quimioterapia en cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

Objetivos: Este trabajo busca evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia y la quimioterapia en el cáncer de pulmón, incluyendo análisis de resultados clínicos, perfiles de toxicidad y biomarcadores predictivos.

Metodología: Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas y sistemáticas en bases de datos electrónicas, como PubMed, MEDLINE, Scopus y Web of Science.

Resultados: En un análisis de cinco estudios clínicos de fase III sobre tratamientos para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, se compararon la eficacia y seguridad de varios fármacos inmunoterapéuticos con quimioterapia. Los estudios demostraron que nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab y durvalumab mejoraron significativamente la supervivencia

global y la supervivencia sin progresión en comparación con los tratamientos estándar. Además, estos tratamientos presentaron perfiles de seguridad favorables, con menores tasas de eventos adversos graves. Estos hallazgos respaldan la consideración de la inmunoterapia como opción terapéutica de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

Discusión: La inmunoterapia emerge como alternativa eficaz, o compañero, de la quimioterapia en cáncer de pulmón metastásico y localmente avanzado. Estudios recientes revelan su superioridad en supervivencia y respuesta objetiva frente a la quimioterapia estándar, con menor toxicidad. Biomarcadores como PD-L1 identifican pacientes óptimos para esta terapia, ampliando su uso como primera línea. La combinación con quimioterapia potencia aún más su eficacia, incluso sin expresión de este biomarcador. Aunque prometedora, limitaciones como diagnóstico tardío y toxicidades inmunomediadas limitan su beneficio. Este análisis subraya la importancia de una evaluación continua para optimizar la inmunoterapia en el cáncer de pulmón.

Conclusión: El análisis resalta el progreso significativo de la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia convencional en el cáncer de pulmón, mejorando la supervivencia y reduciendo los efectos secundarios. Se enfatiza la relevancia de la atención médica adaptada y la continua exploración de terapias innovadoras.

Palabras clave: Inmunoterapia, Cáncer de pulmón no microcítico, revisión bibliográfica, PDL1.

ABSTRACT:

Introduction: Lung cancer is a serious and common disease, with smoking being the main cause. Other risk factors include exposure to radon and respiratory diseases. It is classified into several subtypes according to its histology. Diagnosis is made through imaging tests and biopsies. Treatment varies according to the stage and includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. The latter, especially immune checkpoint inhibitors, shows promising results in advanced cases. Prognosis depends on the type of cancer, its stage, and the overall health of the patient. Prevention, such as avoiding tobacco, and early detection are essential for improving the outlook for lung cancer patients.

Justification: Non-small cell lung cancer is commonly diagnosed at an advanced stage. Chemotherapy was the main treatment until 2016, with a median survival of 7.9 months. However, since 2013, immunotherapy with PD1/PDL1 monoclonal antibodies has shown significant improvement in survival and lower toxicity. This study reviews the comparative efficacy between immunotherapy and chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer.

Objectives: This work aims to evaluate the efficacy and safety of immunotherapy and chemotherapy in lung cancer, including analysis of clinical outcomes, toxicity profiles, and predictive biomarkers.

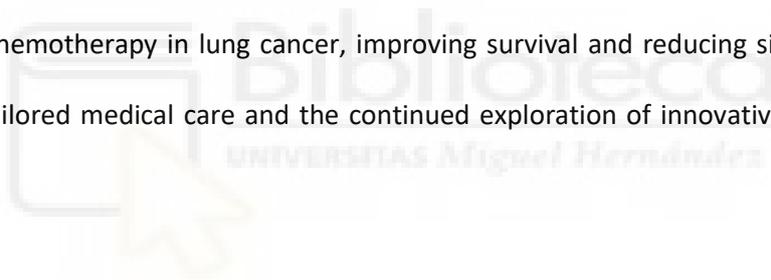
Methodology: Exhaustive and systematic searches were conducted in electronic databases such as PubMed, MEDLINE, Scopus, and Web of Science.

Results: In an analysis of five phase III clinical trials on treatments for advanced non-small cell lung cancer, the efficacy and safety of various immunotherapeutic drugs were compared with chemotherapy. The studies demonstrated that nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, and durvalumab significantly improved overall survival and progression-free survival compared to standard treatments. Additionally, these treatments presented favorable safety profiles, with

lower rates of serious adverse events. These findings support the consideration of immunotherapy as a first-line therapeutic option for patients with advanced lung cancer.

Discussion: Immunotherapy emerges as an effective alternative or companion to chemotherapy in metastatic and locally advanced lung cancer. Recent studies reveal its superiority in survival and objective response compared to standard chemotherapy, with lower toxicity. Biomarkers such as PD-L1 identify optimal patients for this therapy, expanding its use as a first-line treatment. Combination with chemotherapy further enhances its efficacy, even without expression of this biomarker. Although promising, limitations such as late diagnosis and immune-mediated toxicities limit its benefit. This analysis underscores the importance of ongoing evaluation to optimize immunotherapy in lung cancer.

Conclusion: The analysis highlights the significant progress of immunotherapy compared to conventional chemotherapy in lung cancer, improving survival and reducing side effects. The relevance of tailored medical care and the continued exploration of innovative therapies are emphasized.



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, a nivel mundial, el 14,3% de los diagnósticos de cáncer en el varón y el 8,4% de los diagnósticos de cáncer en la mujer^{1,2}. 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). Sin embargo, el CP ocupa el primer puesto en el apartado de mortalidad, siendo responsable del 18 % de las muertes por cáncer (Figura2). Hoy en día, 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 España, el CP es el cuarto en incidencia y el primero en mortalidad para ambos sexos (Figura 3)^{1,2}.

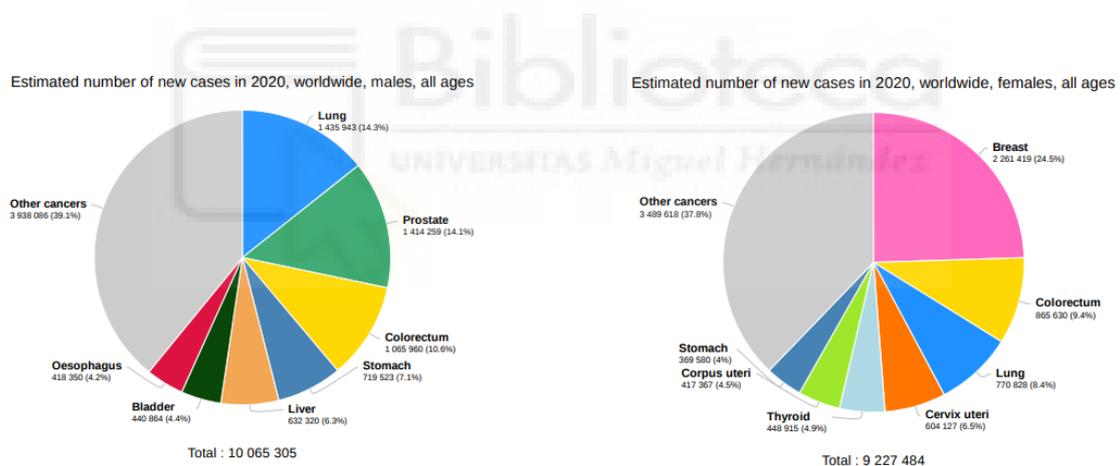
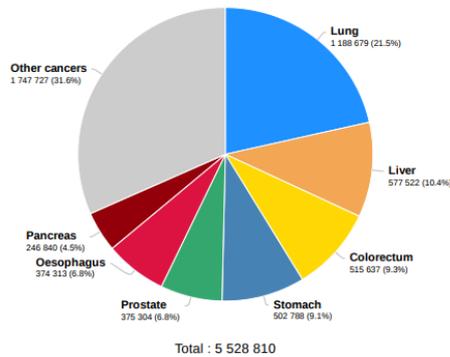


Figura 1: Número de casos de cáncer diagnosticados en varones (izquierda) y en mujeres (derecha) en el año 2020 a nivel mundial. Gráficas obtenidas de la página web del Global Cancer Observatory en Julio de 2022.

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



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

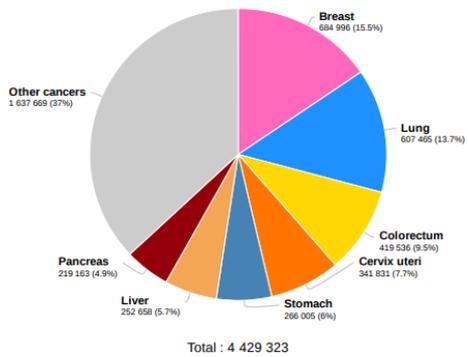
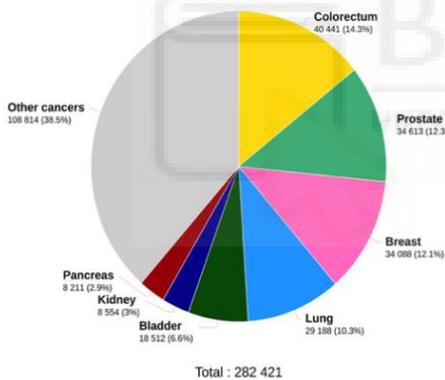


Figura 2: Número de muertes por cáncer en varones (izquierda) y en mujeres (derecha) a nivel mundial, año 2020. Dentro de la mortalidad por cáncer a nivel mundial, el CP ocupa el primer puesto en los varones (21,5%) y el segundo en las mujeres (13,7%). Gráficas obtenidas de la página web del Global Cancer Observatory en Julio de 2022.

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



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

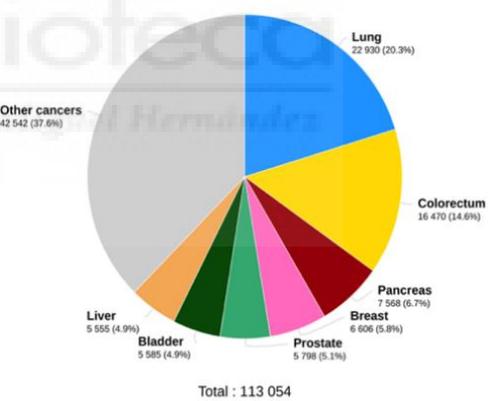


Figura 3: Número de nuevos casos de cáncer en España, ambos sexos (izquierda) y número de fallecimientos por cáncer en España, ambos sexos (derecha). Gráficas obtenidas de la página web del Global Cancer Observatory en Julio de 2022.

1.2 ETIOLOGÍA Y MECANISMOS IMPLICADOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN:

El hábito tabáquico es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón. Se cree que, aproximadamente, el 80-90% de los casos se deben al hábito de fumar, y este número es probablemente aún mayor para el cáncer de pulmón microcítico³. El 15% de los fumadores crónicos desarrollará CP, siendo la duración del hábito tabáquico y el número de cigarrillos que consume al día los factores predisponentes más importantes³. Hay que destacar

que el tabaquismo pasivo es el causante del 30% de las muertes por CP al año. Dejar de fumar supone una disminución del riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón, pero este riesgo no se equiparará hasta al menos 10-15 años después de abandonar el hábito tabáquico³.

El radón, un gas radiactivo emitido por la desintegración normal de los elementos químicos uranio, torio y radio presentes en las rocas y en la tierra, es la segunda causa principal de cáncer de pulmón en Estados Unidos. Además, el mayor riesgo se presenta si se suma el hábito tabáquico, ya que el Radón multiplica los efectos carcinógenos del tabaco. De hecho, se estima que el riesgo asociado al Radón que tiene un fumador es 25 veces superior que en el caso de los no fumadores⁴.

Algunas enfermedades pulmonares, como la fibrosis pulmonar idiopática o la EPOC, y no pulmonares, como la infección por VIH, tuberculosis, etc. se asocian a un incremento del riesgo de padecer CP. La contaminación ambiental y doméstica, así como la exposición ocupacional a algunos carcinógenos, de los cuales el asbesto es causante de la mitad de los casos de CP de origen laboral⁴, y algunos desajustes nutricionales están relacionadas con aproximadamente 908.000 muertes anuales por CP³. El consumo de alcohol actúa de forma sinérgica junto al tabaco, siendo un cofactor importante para el desarrollo de CP⁵.

La mutación del gen supresor tumoral P53 es la alteración genética más frecuente en el CP, apareciendo hasta en el 56% de los casos^{6, 7}. Por otra parte, mutaciones en el oncogen K-Ras están relacionadas con un 25-30% de los adenocarcinomas 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 histológico⁸, y hasta 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 CP⁷.

1.3 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA:

La clasificación de la OMS del año 2004 ya establecía distintos subtipos de cáncer de pulmón epitelial, con una evolución, pronóstico y tratamiento diferentes, entre los que se incluye: Carcinoma Microcítico de Pulmón, Adenocarcinoma, Carcinoma Escamoso y Carcinoma de Células Grandes, como subtipos predominantes por su alta incidencia^{8,9}.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) constituye, aproximadamente, el 85% del total de tumores primarios de pulmón y, probablemente, sea por ello que este grupo haya sido el que ha experimentado los mayores avances diagnósticos y terapéuticos. El CPCNP, a su vez, se subdivide en tres categorías: adenocarcinoma (40% de todos los casos de cáncer de pulmón, siendo el subtipo más frecuente a nivel mundial), carcinoma de células escamosas (25-30%, el más frecuente en España) y carcinoma de células grandes (5-10%)^{8,9}.

1.4 DIAGNÓSTICO:

Para realizar un diagnóstico correcto, es imprescindible conocer la historia clínica del paciente, sus antecedentes familiares, realizar un examen físico, incluir pruebas de laboratorio, como analítica de sangre y de orina. También es fundamental efectuar estudios de imagen para realizar un correcto estadiaje; El diagnóstico anatomopatológico, imprescindible para la planificación terapéutica, generalmente se obtendrá por fibrobroncoscopia, aunque en ocasiones precisaremos de biopsia transtorácica o biopsia de localizaciones metastásicas.^{11, 12}.

A pesar de todo lo anterior, su diagnóstico se produce, en la mayoría de las ocasiones, cuando la enfermedad está avanzada por su inicio asintomático e insidioso.

1.5 TRATAMIENTO:

Una vez diagnosticado el cáncer, atenderemos al estado del paciente (edad, patologías, estado nutricional, etc.) y a la clasificación TNM (anexo), que clasifica a las diferentes situaciones en distintos estadios para la elección de un tratamiento individualizado^{13, 14}.

La clasificación TNM informa sobre la extensión del cáncer en nuestro organismo basándose en tres componentes: T (indica el grado de extensión del tumor primario) con valores de 0 a 4, N (indica la posible afectación ganglionar) con valores de 0 a 3, y M (existencia o no de metástasis) que puede ir de 0 si no se da metástasis, a 1 donde es positiva. Cuanto mayor sea el valor de cada categoría, más agresivo será el cáncer y peor pronóstico tendrá^{13, 14}.

Los tratamientos que se utilizan habitualmente son: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y tratamientos diana dirigidos a alteraciones moleculares concretos, pudiéndose usar de forma individual o conjunta.

El tratamiento se escoge en función del estadio; en los casos con estadio I-II se opta principalmente por la cirugía, donde se busca la resección completa del tumor. Para ello, existen diferentes técnicas como la lobectomía, la resección en cuña, la segmentectomía o la neumonectomía. Cada una posee su nivel diferente de invasividad, sus beneficios, complicaciones y limitaciones, que se tendrán en cuenta a la hora de elegir cuál será la más adecuada para cada paciente. Además, en el caso de estadios tempranos I-II con afectación ganglionar, la cirugía puede ser complementada a posteriori con quimioterapia, denominándose quimioterapia adyuvante¹⁴.

Por otro lado, los estadios localmente avanzados (estadios IIIA-IIIIB) se trataban tradicionalmente con quimioterapia neo-adyuvante (previa a la posible cirugía). Tras ella, se evalúa la respuesta por PET y/o TAC y en aquellos pacientes que consiguen negativización de la afectación mediastínica se realiza cirugía posterior^{15,16}. En cualquier caso, los resultados obtenidos con el tratamiento quimioterápico previo a la cirugía han sido poco prometedores, ya que tan solo un 4% de pacientes consigue eliminar por completo el tumor. Sin embargo, gracias a la introducción de nuevos tipos de tratamientos prometedores y esperanzadores, como la inmunoterapia, se están consiguiendo mejores resultados y permite que pacientes con enfermedades más avanzadas (IIIA) también puedan conseguir una resección completa^{16, 17}.

Finalmente, en casos con tumores no operables y/o con metástasis (estadio IV), su tratamiento consistía clásicamente en la administración de quimioterapia basada en platino o taxanos. Actualmente, y cada vez más, se desarrollan estudios para intentar aplicar la inmunoterapia, que se basa en la generación y/o aumento de la respuesta inmune antitumoral, como con la utilización de inhibidores de puntos de control del sistema inmune (ICIs o Immune Check-point Inhibitors)¹⁷⁻¹⁹.

1.5.1 QUIMIOTERAPIA:

La quimioterapia es un tratamiento del cáncer en el que se usan medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. Cuando la quimioterapia se toma por vía oral o se inyecta en una vena o músculo, los medicamentos entran al torrente sanguíneo y pueden llegar a las células cancerosas de todo el cuerpo (quimioterapia sistémica).. La manera en que se administra la quimioterapia depende del estadio del cáncer y de las características del paciente^{20, 21}.

1.5.2 RADIOTERAPIA:

La radioterapia es un enfoque terapéutico que emplea rayos de alta energía o partículas para eliminar las células cancerosas en el cáncer de pulmón no microcítico. Su aplicación dependerá de diversos factores, como la etapa de la enfermedad y la viabilidad de otras opciones de tratamiento²⁰.

1.5.3 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. La inmunoterapia es un tratamiento en el que se usa el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer. Se utilizan sustancias elaboradas por el cuerpo o producidas en el laboratorio para impulsar, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer. Este tratamiento para el cáncer es un tipo de terapia biológica²².

Para hacer esto, el sistema inmunitario utiliza “puntos de control” (checkpoints) que se localizan en las superficies de los linfocitos y otras células inmunes. Estas proteínas se unen a ligandos de unión a membrana específicos en la superficie de las células efectoras inmunitarias vecinas. La activación de estos “checkpoint” regulan las señales correguladoras que determinan si la célula T se activará para la proliferación, producción de citoquinas y actividad funcional o se inactivará. En ocasiones, las células cancerosas usan estos “checkpoints” para evitar ser atacadas por el sistema inmunitario. Por tanto, estos “checkpoint” se plantearon como objetivos atractivos en distintos ensayos clínicos para la intervención terapéutica. Uno de los puntos de control inmune inhibitorio que ha empezado a dar sus frutos es PD-1 y su ligando, PD-L1²².

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 del melanoma metastásico²².

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 anticuerpos que actúan frente al receptor PD1 se encuentra Nivolumab, aprobado para su uso en segunda línea en el tratamiento del CNMPm²³. 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. Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 que se encuentra en los linfocitos T y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2²³.

²⁵.

1.6 PRONÓSTICO:

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres, con un pronóstico generalmente sombrío debido a su detección tardía. Factores como el tipo histológico, el estadio, el estado de salud y la edad influyen en el pronóstico. En etapas tempranas (0 y I), la cirugía puede mejorar las perspectivas. En etapas avanzadas (IV), el enfoque es mejorar la calidad de vida con tratamientos paliativos. Los avances en inmunoterapia y terapias dirigidas han mostrado resultados prometedores. La prevención, evitando el tabaquismo y la detección temprana, son fundamentales para mejorar el pronóstico. La colaboración entre profesionales médicos, investigadores y pacientes es crucial en la lucha contra el cáncer de pulmón²⁵.



2. JUSTIFICACIÓN:

El cáncer de pulmón no microcítico se suele diagnosticar en etapas avanzadas en la mayoría de los pacientes. Según diversos estudios, entre el 55,5% y el 79% de los pacientes son diagnosticados en el estadio IV²²⁻²⁴.

Hasta el año 2016, la quimioterapia basada en platinos era la única opción de tratamiento de primera línea para este tipo de tumores, con una supervivencia promedio de 7,9 meses. Sin embargo, desde 2013 se han observado resultados clínicos significativos en ensayos aleatorizados que indican que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los checkpoints PD1 o PDL1 (como nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab). Aumentan la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico en comparación con el tratamiento con quimioterapia. Además, se ha observado una menor toxicidad con estos tratamientos.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es analizar, realizando una revisión bibliográfica, los beneficios y desventajas de la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico. Con ello pretendo evaluar el beneficio de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón, y su introducción en la práctica clínica habitual, progresivamente en más escenarios de la enfermedad, en base a la evidencia alcanzada.

3. OBJETIVOS:

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

- **Objetivo primario:** El objetivo primario de esta revisión bibliográfica es evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón. Se busca analizar y comparar los resultados clínicos, incluida la supervivencia global y la respuesta tumoral, de ambas modalidades de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón. El enfoque se centrará en los diferentes subtipos histológicos del cáncer de pulmón y los diferentes estadios de la enfermedad para proporcionar una visión integral de su eficacia terapéutica
- **Objetivo secundario:**
 - Evaluar los perfiles de toxicidad y los efectos secundarios asociados con la inmunoterapia y la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón. Se prestará especial atención a las reacciones adversas más comunes y a aquellas que puedan tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.
 - Identificar biomarcadores y factores predictivos que puedan influir en la respuesta al tratamiento con inmunoterapia y quimioterapia en el cáncer de pulmón. Se analizarán los estudios que investigan la relevancia clínica de biomarcadores específicos, como la expresión de PD-L1 y otras mutaciones genéticas, para predecir la respuesta y la supervivencia en pacientes tratados con inmunoterapia.
 - Sintetizar y presentar de manera objetiva los datos recopilados de estudios relevantes y contrastar los resultados para obtener una visión completa y actualizada del papel de la inmunoterapia y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón.

El logro de estos objetivos permitirá obtener una visión sólida y fundamentada sobre la eficacia, seguridad y perspectivas de la inmunoterapia y la quimioterapia en el cáncer de pulmón.



4. MATERIAL Y MÉTODOS:

En este apartado, se describe la metodología utilizada para llevar a cabo la revisión bibliográfica sobre la inmunoterapia, la quimioterapia y el cáncer de pulmón. Se detallan los criterios de búsqueda, las bases de datos utilizadas y la selección de los artículos, así como el enfoque de análisis y síntesis de la información recopilada.

- **Criterios de búsqueda:**

Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas y sistemáticas en bases de datos electrónicas, como PubMed, MEDLINE, Scopus y Web of Science, utilizando términos médicos y combinaciones de palabras clave relevantes, tales como "inmunoterapia", "quimioterapia", "cáncer de pulmón", "tratamiento", "eficacia", "ensayos clínicos" y otros términos específicos relacionados.

- **Selección de artículos:**

Se incluyeron estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares, que abordaran aspectos relevantes de la inmunoterapia, la quimioterapia y el cáncer de pulmón. Se priorizaron los artículos de investigación originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que proporcionaran datos actualizados y fiables.

- **Enfoque de análisis:**

Se analizaron los artículos seleccionados en función de los siguientes aspectos:

- Eficacia de la inmunoterapia y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón, tanto en términos de supervivencia global como de respuestas tumorales.
- Perfiles de toxicidad y efectos secundarios asociados con cada tratamiento.
- Identificación de biomarcadores y factores predictivos que puedan influir en la respuesta al tratamiento.

- **Síntesis de la información:**

La información recopilada de los estudios seleccionados se sintetizó de manera objetiva y crítica, resumiendo los hallazgos más relevantes y destacando las conclusiones clave. Se realizaron comparaciones y análisis para identificar similitudes y diferencias entre los tratamientos, así como para evaluar las tendencias y el progreso en la investigación.

- **Análisis estadístico:**

Dado que esta revisión bibliográfica no involucra datos originales, no se realizó un análisis estadístico formal. Sin embargo, se presentarán los datos relevantes de los estudios incluidos y se mencionarán las conclusiones estadísticamente significativas cuando corresponda.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Los criterios de inclusión para la selección de los estudios fueron rigurosos y orientados a garantizar la relevancia y calidad de los datos recopilados. Los siguientes puntos establecieron los parámetros para considerar la inclusión de un artículo en esta revisión bibliográfica:

1. **Tipo de Estudio:** Se consideraron estudios originales de investigación, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Estos diseños proporcionan datos científicos sólidos y permiten evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia y la quimioterapia en el cáncer de pulmón desde múltiples perspectivas.
2. **Tema de Investigación:** Los estudios debían centrarse en la aplicación de inmunoterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón. Se incluyeron trabajos que exploraban la eficacia, seguridad, biomarcadores, factores predictivos y avances terapéuticos en estas modalidades de tratamiento.

3. **Población de Estudio:** Los artículos debían involucrar a pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en CNMP y estadios de la enfermedad. Esto aseguró la diversidad de los datos y su aplicabilidad a una amplia gama de casos clínicos.
4. **Periodo:** Los artículos de los últimos 8 años (2015-2023).

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

La selección de estudios se realizó de manera meticulosa para garantizar la validez y relevancia de los resultados obtenidos. Los siguientes criterios determinaron la exclusión de artículos de esta revisión bibliográfica:

1. **Idoneidad del Tema:** Los estudios que no se centraban específicamente en la inmunoterapia, la quimioterapia o el tratamiento del cáncer de pulmón no se consideraron pertinentes y se excluyeron para mantener el enfoque de la revisión.
2. **Fuentes no Científicas:** Se excluyeron fuentes no científicas, como blogs, noticias y opiniones, para asegurar la integridad y la validez de los datos recopilados. Solo se incluyeron estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares.
3. **Falta de Datos Relevantes:** Los artículos que carecían de datos sustanciales sobre eficacia, seguridad, biomarcadores o avances terapéuticos en relación con la inmunoterapia y la quimioterapia en el cáncer de pulmón se excluyeron para mantener la calidad de la información.

4.3 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA:

La búsqueda exhaustiva y sistemática en bases de datos electrónicas relevantes arrojó una selección inicial de un gran número de artículos (443). Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra final de cinco (5) estudios que cumplieran con los requisitos para la revisión bibliográfica. La síntesis de los resultados y las conclusiones de estos estudios permitirá abordar los objetivos establecidos y obtener una visión completa y actualizada de la eficacia, seguridad y perspectivas de la inmunoterapia y la quimioterapia en el cáncer de pulmón.



5. RESULTADOS:

Artículo 1: *Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., Chow, L. Q., Vokes, E. E., Felip, E., Holgado, E., Barlesi, F., Kohlhäufel, M., Arrieta, O., Burgio, M. A., Fayette, J., Lena, H., Poddubskaya, E., Gerber, D. E., Gettinger, S. N., ... Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627–1639. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507643>*

El artículo presenta los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, abierto e internacional de fase 3 que comparó la eficacia y seguridad de nivolumab versus docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no escamoso que habían progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir nivolumab o docetaxel. El objetivo primario fue la supervivencia global. Los resultados mostraron que la supervivencia global fue mayor con nivolumab que con docetaxel. La mediana de supervivencia global fue de 12,2 meses con nivolumab y de 9,4 meses con docetaxel. La tasa de respuesta objetiva confirmada fue del 19% con nivolumab versus el 12% con docetaxel. La tasa de supervivencia libre de progresión a 1 año fue mayor con nivolumab que con docetaxel (19% y 8%, respectivamente). Nivolumab también fue asociado con una menor tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 ó 4 en comparación con docetaxel (10% versus 54%). Los resultados del estudio sugieren que nivolumab puede ser una opción de tratamiento efectiva y segura para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no escamoso que han progresado después de la quimioterapia basada en platino.

En conclusión, el estudio proporciona evidencia sólida de que nivolumab es superior a docetaxel en términos de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva confirmada en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no escamoso que han progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los resultados del estudio son importantes porque proporcionan una nueva opción de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón no

microcítico avanzado no escamoso que han progresado después de la quimioterapia basada en platino. Además, los resultados sugieren que nivolumab puede ser una opción de tratamiento más segura que docetaxel, ya que se asoció con una menor tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 ó 4.



Artículo 2: Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., Gadgeel, S. M., Hida, T., Kowalski, D. M., Dols, M. C., Cortinovis, D. L., Leach, J., Polikoff, J., Barrios, C., Kabbinar, F., Frontera, O. A., De Marinis, F., Turna, H., Lee, J.-S., ... Gandara, D. R. (2017). *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*, 389(10066), 255–265. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x)

El estudio presenta los resultados de un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado de fase III que comparó la efectividad y seguridad de dos tratamientos: Atezolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la proteína PD-L1, y Docetaxel, en pacientes que habían recibido tratamiento previo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado. Este estudio se llevó a cabo en 194 centros oncológicos académicos y comunitarios en 31 países, y se enrolaron a 1225 pacientes que habían recibido uno o dos regímenes previos de quimioterapia citotóxica para tratar su condición.

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir Atezolizumab en dosis de 1200 mg o Docetaxel en dosis de 75 mg/m² cada tres semanas. Los objetivos primarios se centraron en la supervivencia general en la población total y en aquellos con expresión de PD-L1 en las células tumorales o en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (PD-L1 TC1/2/3 o IC1/2/3).

Los resultados indican que la supervivencia general fue notablemente mayor en el grupo tratado con Atezolizumab. En la población total, la mediana de supervivencia general fue de 13.8 meses con Atezolizumab y 9.6 meses con Docetaxel. También se observó una mejora en la supervivencia general en la población con expresión de PD-L1. En esta subpoblación, la mediana de supervivencia general fue de 15.7 meses con Atezolizumab y 10.3 meses con Docetaxel.

Adicionalmente, los pacientes con expresión baja o indetectable de PD-L1 (TC0 e IC0) también experimentaron una mejoría en la supervivencia con el tratamiento de Atezolizumab. Además, se registró una menor incidencia de eventos adversos de grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento con Atezolizumab (15% de 609 pacientes) en comparación con Docetaxel (43% de 578 pacientes).

En conclusión, el estudio demuestra que el atezolizumab ofrece una mejora clínicamente significativa de la supervivencia global en comparación con el docetaxel. Esta mejoría se observa independientemente de la expresión o histología del PD-L1 y se asocia con un perfil de seguridad favorable.



Artículo 3: Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R., & Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823–1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>

El presente artículo titulado «El pembrolizumab frente a la quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico positivo para PD-L1» fue publicado en *The New England Journal of Medicine*. Este estudio es un ensayo controlado de fase 3 que fue aleatorizado y abierto. Su objetivo era comparar la eficacia del pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa contra la muerte programada (PD-1), con la de la quimioterapia a base de platino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado que no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes incluidos en el estudio tenían expresión de PD-L1 en al menos el 50% de sus células tumorales y no tenían mutaciones sensibilizantes del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico ni una translocación del gen de la cinasa del linfoma anaplásico.

El estudio incluía ciertos criterios de inclusión que debían cumplirse para que los pacientes pudieran participar. Estos criterios incluían: tener 18 años o más y no haber recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica en estadio IV confirmado histológica o citológicamente, tener una puntuación de 0 o 1 en el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y tener al menos una lesión medible de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST). Además, los pacientes debían tener una puntuación de cociente tumoral PD-L1 del 50% o más. Por otro lado, había criterios de exclusión que impedían que ciertos pacientes participaran en el estudio. Estos criterios incluían recibir glucocorticoides sistémicos u otro tratamiento inmunosupresor, tener metástasis cerebrales no tratadas, tener una enfermedad autoinmune activa, una enfermedad pulmonar intersticial

activa o un historial de neumonitis, y haber recibido tratamiento sistémico para una enfermedad autoinmune activa en los 2 años anteriores.

El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia sin progresión de los pacientes del grupo de pembrolizumab con la de los del grupo de quimioterapia. Los objetivos secundarios incluyeron comparar la supervivencia general, la tasa de respuesta objetiva y la seguridad.

El estudio arrojó resultados significativos con datos analíticos y estadísticos. La mediana de supervivencia sin progresión fue mayor en el grupo de pembrolizumab (10,3 meses) que en el grupo de quimioterapia (6 meses), con una razón de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte de 0,50 ($P < 0,001$). La tasa de supervivencia global estimada a los 6 meses fue mayor en el grupo de pembrolizumab (80,2%) en comparación con el grupo de quimioterapia (72,4%), con una razón de riesgo de muerte de 0,60 ($P = 0,005$). La tasa de respuesta también fue mayor en el grupo de pembrolizumab (44,8%) en comparación con el grupo de quimioterapia (27,8%). Además, los efectos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado fueron menos frecuentes en el grupo tratado con pembrolizumab (el 73,4% frente al 90,0%), y los efectos adversos de grado 3, 4 o 5 relacionados con el tratamiento también fueron menos frecuentes (el 26,6% frente al 53,3%).

En conclusión, este estudio demostró que, en pacientes con expresión avanzada de NSCLC y PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales, el pembrolizumab se asoció con una supervivencia global sin progresión significativamente mayor y con menos efectos adversos en comparación con la quimioterapia a base de platino.

Artículo 4: Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Cheng, S. Y.-S., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., ... Garassino, M. C. (2018). *Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>

El documento proporcionado se refiere a un ensayo clínico que se publicó en The New England Journal of Medicine en mayo de 2018. Este ensayo tuvo como objetivo primario evaluar la eficacia y la seguridad del pembrolizumab en combinación con la quimioterapia en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

El ensayo en cuestión era un ensayo clínico de fase tres que siguió un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Su objetivo principal era evaluar la eficacia y la seguridad del pembrolizumab cuando se usa junto con la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

El ensayo se diseñó cuidadosamente con una potencia del 90% para demostrar una relación de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte de 0,70, con un nivel alfa unilateral establecido en 0,0095. El plan inicial consistía en inscribir a un total de 570 pacientes, y el primer análisis provisional se realizaría una vez finalizada la inscripción y se produjeran aproximadamente 370 casos de progresión de la enfermedad o muerte.

Los criterios de inclusión de este ensayo especificaron que los pacientes aptos debían haber recibido un diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico metastásico, mientras que los criterios de exclusión incluían, entre otros factores, la presencia de otras neoplasias malignas activas.

En cuanto a los resultados del ensayo, la estimación de la tasa de supervivencia global a los 12 meses fue del 69,2% en el grupo que recibió la combinación con pembrolizumab, en comparación con el 49,4% en el grupo que recibió la combinación con placebo. Se observó una

reducción significativa en el riesgo de muerte en el grupo tratado con pembrolizumab, con un valor de hazard ratio de 0,49. Además, se encontró que la puntuación del cociente tumoral PD-L1 era del 1% o superior en el 63,0% de los pacientes.

Con una duración media de seguimiento de 10,5 meses, se determinó que la duración media del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo combinado con pembrolizumab y de 5,4 meses en el grupo combinado con placebo.

El estudio encontró que la combinación de pembrolizumab y quimioterapia produjo una mejora significativa en la supervivencia general en comparación con la quimioterapia sola. La mediana de supervivencia sin progresión fue de 8.8 meses en el grupo que recibió la combinación con pembrolizumab, en comparación con 4.9 meses en el grupo que recibió la combinación con placebo. Se observó una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el grupo tratado con pembrolizumab. Este estudio apoya el uso de inmunoterapia asociada a quimioterapia en pacientes diagnosticados de CNMP estadio IV independientemente de la expresión de PDL1, como primera línea de tratamiento.

Artículo 5: *Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Yokoi, T., Chiappori, A., Lee, K. H., de Wit, M., Cho, B. C., Bourhaba, M., Quantin, X., Tokito, T., Mekhail, T., Planchard, D., Kim, Y.-C., Karapetis, C. S., Hirt, S., ... Özgüroğlu, M. (2017). Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 377(20), 1919–1929. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709937>*

El documento titulado «Durvalumab después de la quimiorradioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III». Se trata de un estudio aleatorizado de fase 3 en el que se comparó la eficacia del durvalumab, el anticuerpo antiligando de la muerte programada 1 (anti-PDL1), como tratamiento de consolidación con la de un placebo en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en estadio III que no experimentaron progresión de la enfermedad después de dos o más ciclos de quimiorradioterapia a base de platino. En el estudio se comparó la eficacia del anticuerpo 1 durvalumab, un anticuerpo contra el ligando de la muerte programada, frente a un placebo.

Los participantes incluidos en el estudio eran personas con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado e irreseccable, que no mostraban ningún signo de progresión de la enfermedad después de recibir dos o más ciclos de quimiorradioterapia a base de platino.

Los objetivos principales del estudio fueron la supervivencia sin progresión y la supervivencia general. Los criterios de valoración secundarios incluyeron las tasas de supervivencia sin progresión a los 12 y 18 meses, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, el tiempo hasta la muerte o la metástasis a distancia y la seguridad.

En cuanto a los resultados, la mediana de supervivencia sin progresión tras la aleatorización fue de 16,8 meses en los pacientes que recibieron durvalumab, en comparación con los 5,6 meses en los que recibieron el placebo. La tasa de supervivencia sin progresión a los 12 meses fue del 55,9% en el grupo de durvalumab y del 35,3% en el grupo de placebo, mientras que la tasa de

supervivencia sin progresión a los 18 meses fue del 44,2% y el 27,0%, respectivamente. La tasa de respuesta fue mayor en el grupo tratado con durvalumab que en el grupo tratado con placebo (el 28,4% frente al 16,0%) y la duración media de la respuesta fue mayor (el 72,8% frente al 46,8% de los pacientes mantuvieron una respuesta continua a los 18 meses). La mediana del tiempo transcurrido hasta la muerte o la metástasis a distancia fue mayor con el durvalumab que con el placebo (23,2 meses frente a 14,6 meses). Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 29,9% de los pacientes que recibieron durvalumab y en el 26,1% de los pacientes que recibieron el placebo; la reacción adversa de grado 3 o 4 más frecuente notificada fue la neumonía (4,4% y 3,8%, respectivamente).

En conclusión, los resultados demuestran que la supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente en los pacientes que recibieron durvalumab en comparación con los que recibieron el placebo. Los criterios de valoración secundarios también favorecieron el uso del durvalumab, y los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos. Los resultados del ensayo respaldaron el uso de durvalumab como tratamiento de mantenimiento en paciente con CNMP estadio III, con estabilidad o respuesta tras tratamiento con quimio-radioterapia basada en platino.

6. DISCUSIÓN:

Los estudios revisados proporcionan datos convincentes que respaldan el uso de la inmunoterapia en lugar de, o en combinación, con la quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón metastásico y localmente avanzado. La selección de artículos representa cómo la inmunoterapia se ha introducido en el tratamiento estándar de esta patología, adelantando cada vez más su uso en los distintos escenarios de la enfermedad y abarcando a una mayor población. Estos estudios, que abarcan un período de solo ocho años, desde 2015 hasta 2023, han sido cruciales para avanzar en la comprensión y aplicación clínica de la inmunoterapia en esta patología.

Inicialmente, la inmunoterapia se posicionó como una opción de tratamiento en líneas avanzadas de la enfermedad, dirigida principalmente a pacientes pretratados, como se evidencia en los primeros dos artículos. En este contexto, se observó un notable beneficio en términos de supervivencia global y tasas de respuesta objetiva confirmada con agentes como nivolumab y atezolizumab en comparación con la quimioterapia estándar con docetaxel. Estos resultados fueron respaldados por una menor incidencia de eventos adversos de grado 3 ó 4, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable de la inmunoterapia en este grupo de pacientes.

Sin embargo, un importante avance en el campo de la inmunoterapia en CNMP llegó con la identificación de biomarcadores predictivos, como la expresión de PD-L1, que ayudaron a seleccionar pacientes que podrían beneficiarse aún más de este enfoque terapéutico. Los estudios analizados revelaron que los pacientes con una alta expresión de PD-L1 experimentaron una mejora significativa en la supervivencia global y la supervivencia sin progresión cuando fueron tratados con inmunoterapia en comparación con la quimioterapia estándar.

Este hallazgo fue especialmente destacado en el tercer artículo, donde se demostró que el pembrolizumab ofrecía una supervivencia global sin progresión significativamente mayor en comparación con la quimioterapia a base de platino en pacientes con expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales. Esta evidencia llevó a la aprobación y adopción generalizada de la inmunoterapia como agente de primera línea en pacientes con CNMP avanzado y alta expresión de PD-L1.

Además, la estrategia de combinar inmunoterapia con quimioterapia demostró una opción no solo tolerable sino más eficaz que la quimioterapia sola, como se evidencia en el cuarto artículo, donde la combinación de pembrolizumab y quimioterapia resultó en una mejora significativa en la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola. Esta estrategia consigue mejorar los resultados de la quimioterapia y ofrecer la oportunidad de un tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia. Este enfoque combinado consigue una mayor eficacia terapéutica, independientemente de la expresión de PDL1, y ha sido respaldado por los resultados de ensayos clínicos de fase III.

También es importante mencionar que, tal y como se expresa en el artículo 5, la inmunoterapia se ha adelantado a estadios más precoces, más concretamente en el estadio III, tras tratamiento con QT-RT, donde la inmunoterapia de mantenimiento durante 1 año disminuye significativamente el % de recaídas, lo que se traduce en hasta un aumento del 55,9% de la tasa de supervivencia sin progresión a los 12 meses fue del 55,9% en el grupo de durvalumab frente al 35,3% en el grupo de placebo.

No obstante, a pesar de los avances prometedores, existen limitaciones importantes en el tratamiento con inmunoterapia. El retraso en el diagnóstico sigue siendo un obstáculo importante para el acceso oportuno a estos tratamientos, ya que muchos pacientes se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que limita la efectividad de la terapia. Los programas de detección precoz de cáncer de pulmón siguen siendo una asignatura pendiente

en esta patología. Además, aunque la toxicidad asociada con la inmunoterapia puede ser menor en comparación con la quimioterapia, su naturaleza impredecible y los efectos inmunomediados, especialmente toxicidad endocrina, pueden ser graves y a veces de por vida, lo que requiere una vigilancia y manejo cuidadoso.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, es importante reconocer que el campo de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón está en constante evolución, con una cantidad considerable de literatura científica disponible y una rápida velocidad de cambio en los enfoques terapéuticos. Además, el análisis se basó en una selección específica de artículos y puede haber otras investigaciones relevantes que no se hayan incluido en esta revisión bibliográfica.



7. CONCLUSIÓN:

Esta revisión bibliográfica sobre el tratamiento del cáncer de pulmón nos ofrece una visión esperanzadora y esclarecedora en un campo médico de mucha importancia. En primer lugar, resalta el significativo avance que representa la inmunoterapia, en comparación con la quimioterapia estándar, como el docetaxel. Los resultados revelan que la inmunoterapia no solo mejora la supervivencia global de los pacientes, sino que también demuestra ser más tolerable, con menos efectos secundarios graves en comparación con la quimioterapia tradicional. Esta diferencia en la seguridad y la eficacia entre los tratamientos ofrece una perspectiva alentadora para los pacientes y los médicos, brindando una opción terapéutica más efectiva y menos impactante en la calidad de vida del paciente.

Además, los estudios resaltan la importancia de considerar la individualidad de los pacientes al buscar biomarcadores y factores predictivos que puedan influir en la respuesta al tratamiento. Aunque este aspecto no se profundizó en el estudio, sugiere la necesidad de una medicina personalizada, donde la selección del tratamiento se base en las características genéticas y moleculares del paciente, lo que podría conducir a resultados óptimos y una mejor calidad de vida.

Por otro lado, los estudios enfatizan la necesidad de mantenernos al día con los avances terapéuticos más recientes y explorar continuamente nuevas estrategias para mejorar el manejo del cáncer de pulmón. Esta área de investigación está en constante evolución, con ensayos clínicos en curso y terapias emergentes que podrían tener un impacto significativo en el tratamiento de la enfermedad. Estar al tanto de estas innovaciones es crucial para ofrecer a los pacientes las mejores opciones disponibles y mejorar sus resultados a largo plazo.

En definitiva, esta revisión no solo destaca los avances significativos en el tratamiento del cáncer de pulmón, sino que también nos recuerda la importancia de una atención médica personalizada y en constante evolución. Nos ofrece esperanza en la lucha contra esta enfermedad y nos

muestra el camino hacia opciones de tratamiento más seguras, efectivas y adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente.



8. BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*, 85(1). <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
- 2 Clofent, D., Culebras, M., Loor, K., & Cruz, M. J. (2021). Contaminación ambiental y Cáncer de Pulmón: El poder Carcinogénico del Aire Que respiramos. *Archivos de Bronconeumología*, 57(5), 317–318. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.031>
- 3 Pérez de las Casas, M., & Fernández Infante, B. (2005). Carcinoma de pulmón de origen laboral. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 28. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272005000200013>
- 4 Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A. (2008). Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(5), 584–594. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(11\)60735-0](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(11)60735-0)
- 5 Wadowska, K., Bil-Lula, I., Trembecki, Ł., & Śliwińska-Mossoń, M. (2020). Genetic markers in lung cancer diagnosis: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4569. <https://doi.org/10.3390/ijms21134569>
- 6 Rozman Borstnar C, Cardellach F. Farreras: Medicina Interna. 16ª ed. Madrid, España. Elsevier; 2008.
- 7 Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez C, Del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E. Oncología clínica; 6ª ed. Madrid, España. Elsevier; Nov 2017.
- 8 Duma, N., Santana-Davila, R., & Molina, J. R. (2019). Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(8), 1623–1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
- 9 Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Kim, A. W., & Tanoue, L. T. (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*, 151(1), 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>

- 10 de Castro, J., Cobo, M., Isla, D., Puente, J., Reguart, N., Cabeza, B., Gayete, A., Sánchez, M., Torres, M. I., & Ferreirós, J. (2014). Recommendations for radiological diagnosis and assessment of treatment response in lung cancer: A national consensus statement by the Spanish Society of Medical Radiology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology*, *17*(1), 11–23. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1231-5>
- 11 Albano, D., Feraca, M., Bilfinger, T., Kuperberg, S., & Nemesure, B. (2020). A multidisciplinary lung cancer program: Does it reduce delay between diagnosis and treatment? *C73. THORACIC ONCOLOGY: OPTIMIZING LUNG CANCER SCREENING, DIAGNOSIS, AND SURGERY*. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_meetingabstracts.a5912
- 12 Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *28*(10), 1563–1579. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0221>
- 13 Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, J., Escriu, C., & Peters, S. (2017). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *28*(Supplement 4), iv1–iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
- 14 Hong, B., Heuvel, A., Prabhu, V., Zhang, S., & El-Deiry, W. (2014). Targeting tumor suppressor p53 for cancer therapy: Strategies, challenges and opportunities. *Current Drug Targets*, *15*(1), 80–89. <https://doi.org/10.2174/1389450114666140106101412>
- 15 Hoy, H., Lynch, T., & Beck, M. (2019). Surgical Treatment of Lung Cancer. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, *31*(3), 303–313. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.05.002>
- 16 Law, A. M. K., Valdes-Mora, F., & Gallego-Ortega, D. (2020). Myeloid-Derived Suppressor Cells as a Therapeutic Target for Cancer. *Cells*, *9*(3), 561. <https://doi.org/10.3390/cells9030561>

- 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 CIG Media Group. (2000). Phase II and III trials: Comparison of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer (ECOG 1594). *Clinical Lung Cancer*, 2(1), 21–22. [https://doi.org/10.1016/s1525-7304\(11\)70620-9](https://doi.org/10.1016/s1525-7304(11)70620-9)
- 19 FDA approves nivolumab plus ipilimumab for first-line mNSCLC (PD-L1 tu [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Disponible: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnslc-pd-l1-tumor-expression-1>
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Nana-Sinkam, P. (2017). Faculty opinions recommendation of nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <https://doi.org/10.3410/f.725813702.793539629>

- 23 Seom.org.2021. [online]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf> [Accesed 14 July 2022].
- 24 Markowitz, S. B., Levin, S. M., Miller, A., & Morabia, A. (2013). Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. new findings from the North American insulator cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(1), 90–96. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0257oc>
- 25 van Loon, A. J., Kant, I. J., Swaen, G. M., Goldbohm, R. A., Kremer, A. M., & van den Brandt, P. A. (1997). Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: Results from the Netherlands Cohort Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 54(11), 817–824. <https://doi.org/10.1136/oem.54.11.817>
- 26 Morabito, A. (2018). Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: Is immunotherapy the ‘panacea’ for all patients? *BMC Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1011-0>
- 27 Somasundaram, A., & Burns, T. F. (2017). The next generation of immunotherapy: Keeping lung cancer in check. *Journal of Hematology & Oncology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0456-5>
- 28 Huddart, R. (2021). Faculty opinions recommendation of Global Cancer Statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <https://doi.org/10.3410/f.734004835.793587632>

9. ANEXOS:



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 24/10/2023

Nombre del tutor/a	Asunción Juárez Marroquí
Nombre del alumno/a	Adrián Verdú Pérez
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Inmunoterapia y cáncer de pulmón: una revisión bibliográfica.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231023103449
Código de autorización COIR	TFG.GME.AJM.AVP.231023
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Inmunoterapia y cáncer de pulmón: una revisión bibliográfica**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Biblioteca
UNIVERSITAT Miguel Hernández



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

