

Evaluación de las estrategias de tratamiento en pacientes con Cáncer de Pulmón

Experiencia de la Médica Uruguaya (2019-2022)

Ciclo de Metodología Científica II 2023 - Grupo 60



Estudiantes:

***Br. Benavidez , Martina¹ ; Br. Da Silveira, Maria Jesus¹ ;
Br. Dutra da Silveira, Alicia¹ ; Br. Fernandez, Brahian¹ ;
Br. Oliva, Juan¹ ; Br. Rado, Guillermina¹***

Orientadoras:

Prof. Agda. Dra. Teresa Freire² | Asist. Dra. Dahiana Amarillo^{3,4}

1. Ciclo de Metodología Científica II 2023 - Facultad de Medicina - Universidad de la República- MVD-UY

2. Laboratorio de Inmunomodulación y Vacunas. Departamento de Inmunobiología. Facultad de Medicina - Universidad de la República- MVD-UY

3. Catedra de Oncología. Hospital Universitario "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina- Universidad de la República- MVD-UY

4. Servicio de Oncología. Medica Uruguaya



**UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY**



Índice

Resumen	3
Abstract	3
Introducción	4
Marco Teórico	5
Justificación	10
Objetivos	10
Consideraciones éticas	11
Metodología	11
Resultados	13
Discusión	21
Conclusiones y Perspectivas:	27
Agradecimientos:	28
Referencias Bibliográficas	29
Lista de abreviaturas en orden alfabético:	34
Anexo	35

Índice de Tablas y Figuras:

→ Tabla n° 1: Características sociodemográficas de la población de estudio.	13
→ Tabla n° 2: Características histológicas y moleculares del tumor.	14
→ Tabla n° 3: Tipo de drogas utilizadas en 1L por grupo.	15
→ Tabla n° 4: Sobrevida global en función del tipo de tratamiento utilizado de 1L, porcentaje de expresión de PD-L1, si recibió o no tratamiento con IT, si recibió o no tratamiento de 2L.	16
→ Tabla n° 5: Sobrevida libre de progresión (PFS) en función del tipo de tratamiento utilizado de 1L, porcentaje de expresión de PD-L1, si recibió o no tratamiento con IT, si recibió o no tratamiento de 2L.	17
→ Tabla n° 6: Sobrevida bajo tratamiento de 1L en función del tipo de tratamiento utilizado de 1L, porcentaje de expresión de PD-L1, si recibió o no tratamiento con IT, si recibió o no tratamiento de 2L.	18
→ Figura n° 1: Sobrevida global (OS) en función del nivel de expresión de PD-L1, de si recibió o no tratamiento con IT, de tipo de tratamiento recibido, de si recibió o no tratamiento de 2L.	19
→ Figura n° 2: Sobrevida libre de progresión (PFS) en función del nivel de expresión de PD-L1, de si recibió o no tratamiento con IT, del tipo de tratamiento recibido, de si recibió o no tratamiento de 2L.	19
→ Figura n° 3: Sobrevida bajo tratamiento 1L (OST) en función del nivel de expresión de PD-L1, de si recibió o no tratamiento con IT, del tipo de tratamiento recibido.	20
→ Tabla n° 7: Proporción de riesgo (HR) para sobrevida global, HR para sobrevida libre de progresión, proporción de sobrevida bajo tratamiento de 1L.	22

Resumen

El cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) es de los más prevalentes en Uruguay, con una tasa de sobrevida a 5 años de 20-30%. Los tratamientos dependen del estadio, genética e histología del tumor, así como del estado general del paciente. Estos pueden ser: cirugía, radioterapia (RT), quimioterapia (QT), inmunoterapia (IT) y terapias dirigidas (TD), en modalidad de monoterapia o en combinación entre ellas, ya sea en primera (1L) o segunda línea (2L).

En este trabajo, se realizó un estudio de vida real (descriptivo, observacional, retrospectivo, unicéntrico) sobre la respuesta a distintos tratamientos en pacientes portadores de NSCLC estadios III y IV asistidos en el servicio de Oncología de la Médica Uruguaya en el periodo 2019-2022. Un total de 51 pacientes fueron incluidos en este estudio siendo el 37% mujeres, mientras que el 63% fueron hombres, con una mediana de edad de 66 años.

Los resultados obtenidos demuestran que la mediana de sobrevida global fue de 8,5 meses para los pacientes tratados con QT únicamente, 19,75 para los que recibieron TD y 42,25 meses para RT+QT. Por otro lado, la mediana sobrevida global en tratados con IT no pudo ser determinada debido a que más de la mitad de los pacientes se encontraban con vida al momento de finalizar este estudio, indicando mayor sobrevida global con respecto a los otros grupos. Por otro lado, se determinó la sobrevida libre de progresión (PFS) donde los que recibieron IT arrojaron la mayor PFS (20,25 meses) en comparación con los de QT (14,25 meses) y TD (16 meses).

A futuro, este estudio debe ser ampliado para contribuir al conocimiento sobre la efectividad de los tratamientos contra el NSCLC existentes, así como en identificar factores que influyen en la respuesta de los pacientes a estos tratamientos.

Palabras clave: cáncer de pulmón a células no pequeñas; inmunoterapia; quimioterapia; sobrevida.

Abstract

Lung cancer in non-small cell (NSCLC) is one of the most prevalent types in Uruguay, with a 5-year survival rate of 20-30%. Treatments depend on the stage, genetics, and histology of the tumor, as well as the overall condition of the patient. These may include surgery, radiotherapy (RT), chemotherapy (CT), immunotherapy (IT), and targeted therapies (TT), either as monotherapy or in combination, in either first-line (1L) or second-line (2L) settings.

In this study, a real-life (descriptive, observational, retrospective, single-center) examination was conducted on the response to different treatments in patients with stage III and IV NSCLC treated at the Oncology Department of Médica Uruguaya from 2019 to 2022. A total of 51 patients were included, with 37% being women and 63% men, and a median age of 66 years.

The results show that the median overall survival was 8.5 months for patients treated with CT alone, 19.75 for those receiving TT, and 42.25 months for RT+CT. On the other hand, the median overall survival for those treated with IT could not be determined

because more than half of the patients were still alive at the end of the study, indicating a higher overall survival compared to other groups. Additionally, progression-free survival (PFS) was determined, with those receiving IT showing the longest PFS (20.25 months) compared to CT (14.25 months) and TT (16 months).

In the future, this study should be expanded to contribute to the understanding of the effectiveness of existing treatments against NSCLC, as well as to identify factors influencing patients' responses to these treatments.

Keywords: non-small cell lung cancer; immunotherapy; chemotherapy; survival.

Introducción

ANTECEDENTES DEL TEMA:

El cáncer es considerado una de las enfermedades con mayor impacto sobre la salud. El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado en el mundo, se estima que en el 2020 ocasionó alrededor de 10 millones de muertes, constituyendo la primera causa de muerte a nivel mundial (1). En Uruguay, es el segundo cáncer más frecuente en hombres y el tercero en mujeres, siendo el cáncer más letal en hombres y la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres (2,3). Las tasas de incidencia y mortalidad de Uruguay en relación con los datos internacionales se encuentran entre las más altas en hombres y en el segundo quintil en mujeres (2). Se estima que la incidencia de cáncer de pulmón en Uruguay para mujeres aumentará un 69% en 2035, mientras que en hombres disminuirá un 8%(4)

El cáncer de pulmón se clasifica en células no pequeñas (NSCLC) y células pequeñas (SCLC) (5). El más prevalente (80-85% de los casos) es el NSCLC, dentro del cual se distinguen por su histología los adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas y carcinomas de células grandes (6). La supervivencia a 5 años del NSCLC es del 20-30%, siendo menor que la de otros tipos de cáncer (7). Esto podría explicarse por su diagnóstico tardío en etapas avanzadas, sino también a la biología compleja de la enfermedad (7).

Una de las complicaciones más graves del NSCLC es la metástasis a nivel del sistema nervioso central, incluyendo las metástasis cerebrales y las leptomeningeas (8). Estas afecciones tienen un impacto significativo en el pronóstico del paciente, disminuyendo su calidad de vida (8). De hecho, se estima que entre el 10% y el 20% de los pacientes con NSCLC presentan metástasis en el SNC en el momento del diagnóstico inicial, mientras que aproximadamente el 25% al 40% de los pacientes con NSCLC las desarrollan durante la manifestación clínica de la enfermedad (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El tratamiento de los pacientes con NSCLC ha involucrado tradicionalmente una **aproximación multidisciplinaria**, incluyendo una combinación de cirugía, RT, y/o QT, dependiendo de la resecabilidad, el estadio del cáncer, el subtipo histológico (escamoso frente a no escamoso) y el estado general del paciente (6). El estadio más temprano del NSCLC es el 0 (también denominado carcinoma *in situ* o CIS) seguido de los estadios tempranos (I y II) y avanzados (III y IV) (10).

Un alto porcentaje de los pacientes con NSCLC experimenta una **refractoriedad innata** o una resistencia secundaria a los **tratamientos tradicionales**, lo que pone de manifiesto la necesidad de explorar alternativas terapéuticas innovadoras (11).

Hoy en día contamos con estrategias más novedosas como las **terapias dirigidas** (TD) y la inmunoterapia (IT) utilizando los **inhibidores de puntos de control inmunitarios** (por su sigla en inglés: ICI) (12,13). Las primeras tienen como objetivo inhibir la transducción de señales específicas en las células tumorales y las segundas buscan activar directa o indirectamente la inmunidad antitumoral intrínseca (12,13).

Para que las TD sean una opción de tratamiento, es necesario que el paciente presente una alteración genética del tumor (incluida la presencia de mutaciones EGFR, reordenamientos ALK, reordenamientos ROS1, mutaciones BRAF V600E, fusiones génicas NTRK1/2/3, mutaciones de omisión METex14 y reordenamientos RET), lo cual lamentablemente es poco frecuente (13).

Entre los ICI se encuentran los anticuerpos contra el receptor de muerte celular programada 1 (**PD-1**) y su ligando 1 (**PD-L1**) así como los anticuerpos anti-CTLA4; estos últimos se utilizan menos frecuentemente en el tratamiento del NSCLC (12,13). La expresión de PD-L1 es un marcador predictivo de respuesta a la IT, ya que cuando el tumor o las células inmunitarias del microambiente tumoral expresan dichas moléculas esta terapia es más efectiva (13). Esta expresión es evidenciada generalmente por inmunohistoquímica (IHQ) en las biopsias (14). Sin embargo, la detección de PD-L1 por IHQ puede ser inconsistente con la respuesta del paciente, lo que supone un reto clínico para estratificar a los pacientes y definir si esta IT es la más adecuada (14).

En casos de NSCLC **en estadios tempranos** está indicada la resección quirúrgica del tumor (6,15). Sin embargo, debe considerarse además que, una gran proporción de estos pacientes, por su idiosincrasia, tienen otras patologías pulmonares, como el EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o enfermedades intersticiales, las cuales representan contraindicaciones para esta estrategia (15). Estos tumores irresecables pueden controlarse, hasta cierto punto, con RT, aunque solo un pequeño número de pacientes muestran resultados positivos (15).

Por otro lado, los pacientes diagnosticados con NSCLC en **etapas avanzadas irresecables** (III) o **metastásicas** (IV) que no presentan alteraciones genéticas, son generalmente tratados con QT como tratamiento estándar, pudiendo adicionar o no RT e IT (6,12). En los pacientes con alteraciones genéticas, la terapia de elección es la TD (6).

Marco Teórico

La **interacción de PD-1** en las células T con **PD-L1** en las células tumorales, las células dendríticas (CD) o los macrófagos, conduce a la **inhibición de la proliferación de los linfocitos T** y su producción de citoquinas, constituyendo un mecanismo de evasión inmunológico (11,16). Asimismo, la vía PD-1/PD-L1 favorece, no solo, el agotamiento de las células T, sino que también promueve el desarrollo de células T reguladoras (Tregs) y la disminución de la respuesta inmune humoral, ya que las células B pueden expresar PD-1 o PD-L1 (11,16).

Múltiples estudios han reportado que la expresión de PD-L1 puede verse alterada por la **interacción** con otros fármacos y moléculas, como la metformina (17), amlodipina (18), estatinas (19), colesterol (20) , Vitamina D (21) y lactato (22). Además, factores como la microbiota

(23,24), el uso de antibióticos (25,26) y los niveles de la lactato deshidrogenasa (LDH) (27,28) pueden ser predictores de la respuesta o no a la ICI en NSCLC.

Se ha descrito que las ICI generan un aumento significativo en la sobrevida de los pacientes con NSCLC en comparación con la QT convencional, tanto en **estudios de vida real (EVR)** (11,29,30) como en **ensayos clínicos aleatorizados (ECA)** (31,32). Además, existe evidencia de que los pacientes con NSCLC que recibieron ICI en monoterapia presentaron una **sobrevida mayor** frente a quienes recibieron regímenes combinados (30). Sin embargo, solo una **pequeña porción** de los mismos (20%) desarrolla **respuestas clínicas duraderas**, mientras que la mayoría desarrollan respuestas transitorias o son refractarios al tratamiento (33,34).

La mayoría de los estudios, tanto ECA como EVR, realizados en pacientes con NSCLC que reciben ICI, excluyen a los pacientes con alteraciones EGFR o ALK, pero la presencia de otros oncogenes (por ejemplo, MET, RET, ROS1, BRAF o KRAS) no se detalla ni se considera criterio de exclusión (31,32). En consecuencia, el nivel de evidencia que respalda el uso de la IT en estos pacientes es bastante bajo (31,32).

Generalmente, los pacientes con un buen estado general pueden recibir dobletes de QT de 1L con una droga a base de platino más uno de los siguientes fármacos citotóxicos de tercera generación: **vinorelbina, gemcitabina, pemetrexed, paclitaxel, nab-paclitaxel o docetaxel** (35,36). Los pacientes de edad avanzada y aquellos con un estado de salud reducido reciben tratamientos con agentes únicos o dobletes si son bien tolerados (35).

Un metaanálisis realizado en 2008 demuestra que la QT aumenta la sobrevida de los pacientes con NSCLC (37). El tratamiento con derivados del platino demostró tener una mejor tasa de respuesta que otros tipos de QT en pacientes con NSCLC (38,39). El cisplatino es ligeramente más efectivo que el carboplatino, sobre todo en adenocarcinomas (40). Los dobletes de QT mostraron un aumento significativo en la respuesta tumoral en comparación con la QT en monoterapia, aunque también se observaron mayores efectos tóxicos (41). No se encontró un aumento significativo en la sobrevida al comparar los regímenes de QT triple con los de dobletes de QT(41).

La FDA (US Food and Drug Administration) ha aprobado varios ICI para el tratamiento del NSCLC avanzado (12). El tratamiento con **pembrolizumab** (anticuerpo monoclonal **anti-PD1** aprobado por la FDA en 2014) está indicado para el tratamiento 1L del NSCLC si los tumores presentan un nivel de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en células tumorales (CT) por IHQ (**PD-L1+ $\geq 1\%$ CT**) y **no se detectan** mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK (**EGFR/ALK WT**) en combinación con QT (42). En pacientes con cualquier histología EGFR/ALK WT y nivel de expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales por IHQ (**PD-L1 + $\geq 50\%$ CT**) pembrolizumab monodroga es una opción válida (6).

Un estudio fase III muestra que la supervivencia libre de progresión (por su sigla en inglés: **PFS**), la sobrevida global (por su sigla en inglés: **OS**), la tasa de respuesta (**TR**), así como la media de duración de respuesta (**DOR**), fueron mayores en los pacientes con NSCLC avanzado, con expresión de PD-L1 $> 50\%$, tratados con pembrolizumab, en comparación con los pacientes con el mismo diagnóstico tratados con QT basada en platino (31). A su vez, los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron pembrolizumab (31). Una revisión sistemática comparó las medianas de OS y PFS resultantes de EVR con la encontrada en ECA en pacientes con NSCLC en etapa IV tratados con ICI; **pembrolizumab** en 1L, y nivolumab (tratamiento de segunda línea, 2L) (43). Se encontró que no

hay diferencia entre las **PFS**, pero sí lo hay entre las OS de los pacientes tratados con **pembrolizumab** (43).

Por otro lado, un estudio fase III multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad de la QT basada en platino (pemetrexed-carboplatino) en combinación con pembrolizumab en pacientes con NSCLC de histología no escamosa (44). La 1 L con pembrolizumab y QT fue superior a la QT sola en esta población, teniendo una mediana de OS y PFS de 20.6 meses y 9 meses respectivamente (44). La mediana de la PFS fue de 6,0 meses en el grupo PD-L1 < 1%, 8,4 meses en el grupo PD-L1 1-49% y 20,9 meses en el grupo PD-L1 ≥ 50% (44). La mediana de OS fue de 15,1 meses en el grupo PD-L1 < 1%, 18,0 meses en el grupo PD-L1 1-49% y no se alcanzó en el grupo PD-L1 ≥ 50% (44). Los trastornos renales y hepáticos fueron las principales causas de interrupción del tratamiento (44). Otro estudio también mostró eficacia de la combinación de pembrolizumab con platinos y taxanos en pacientes con histología escamosa, siendo los resultados similares (45).

Atezolizumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 fue aprobado por FDA en 2016) y también está indicado como 1L en combinación con PQT para el NSCLC metastásico o tras resección completa y QT en estadios tempranos (2L), si los pacientes presentan **PD-L1+ ≥ 50% CT y EGFR/ALK WT** (12). En nuestro medio, la monoterapia con atezolizumab en 1L representa una alternativa aceptable en pacientes portadores de NSCLC metastásicos, con alto nivel de expresión de PD-L1, de cualquier histología, siendo también una opción como 2L de tratamiento (6). En el ECA conocido como IMpower110 se comparó la OS de pacientes portadores de NSCLC metastásico sin mutaciones, tratados con atezolizumab frente a QT basada en platino en 1L. Se vio que la monoterapia con atezolizumab mejoró la mediana de la SG significativamente en 7,1 meses frente a la quimioterapia en el grupo con PD-L1 ≥ 50% CT y en 3,3 meses en el grupo TC ≥ 5% (46). En el grupo PD-L1 ≥ 1% CT la monoterapia con atezolizumab no mejoró la OS significativamente frente a la 1L con QT (46,47).

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1 aprobado por la FDA en 2018 para el tratamiento de cáncer (48). El mismo está indicado en NSCLC **PD-L1 ≥ 50% CT y EGFR/ALK WT**, en los casos que el tumor esté localmente avanzado y el paciente no sea candidato a recibir PQT o en casos de NSCLC metastásico (48). Si bien este fármaco no se encuentra actualmente registrado en nuestro país, se considera como otra opción válida en 1L del tratamiento del NSCLC avanzado con PD-L1 ≥ 50% (6).

El anticuerpo monoclonal **ipilimumab** anti-CTLA-4 (aprobado por FDA en 2011) en combinación con **nivolumab** (anticuerpo monoclonal anti-PD-1 aprobado por FDA en 2014) y 2 ciclos de QT basada en platino está indicado para el tratamiento de 1L del NSCLC metastásico en adultos EGFR/ALK WT (49,50). En nuestro medio este tratamiento se recomienda para los pacientes que presentan tumores de histología escamosa con una expresión PD-L1 < 1% CT (6).

Pero la IT también puede utilizarse en 2L, en caso de que no haya sido posible su uso en 1L. El estudio OAK, es un ensayo clínico fase III en pacientes con NSCLC en etapa IIIB/IV que previamente recibieron tratamiento con platino (47). En este, se comparó la SG de pacientes quienes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con atezolizumab o docetaxel. Los resultados de SG, con un seguimiento medio de 21 meses, favorecieron a atezolizumab con una reducción del riesgo (HR) de 0,73 p=0,0003 (47). La mediana de SG fue de 13,8 meses con atezolizumab y 9,6 meses con docetaxel (47). También mostró beneficio el grupo con PD-L1 < 1% (45% de la población), con una mediana de SG de 12,6 vs. 8,9 meses correspondiente al docetaxel (47).

El **durvalumab** (anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 aprobado por FDA en 2017) fue aprobado en 2018 por la FDA, como mantenimiento en pacientes con **NSCLC no resecable o estadio III**, tras QT con platino o RT (51). Recientemente, en 2022, la FDA ha aprobado el uso de tremelimumab (anti-CTLA-4) en combinación con durvalumab y QT basada en platino como tratamiento de 1L en pacientes con **NSCLC metastásico EGFR/ALK WT** (52).

Por último, un estudio multicéntrico en EEUU comparó la sobrevida en pacientes con NSCLC (estadio III) de descendencia hispana en relación con pacientes sin descendencia hispana (NHW), que recibieron QT seguido de **durvalumab** (53). Se vio que la sobrevida global para pacientes NHW fue significativamente mayor comparada a Hispanos (53). En nuestro país, en los pacientes con NSCLC estadio III que han recibido 2 a 3 ciclos de quimio-radioterapia y cuyo nivel de expresión de PD-L1 es superior al 1%, el uso de durvalumab como terapia de consolidación se considera una opción estándar de tratamiento (6). Esta estrategia puede ayudar a mejorar la supervivencia y prevenir la progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes (6).

Como es sabido, la IT no está exenta de **efectos adversos** (EA) si bien su perfil de toxicidad ha demostrado ser mejor en comparación con las terapias convencionales. Dentro de estos se destaca para pembrolizumab la diarrea (16,2%) y fatiga (14,3 %) según el estudio KeyNote-024 (54). Para el durvalumab, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, infecciones respiratorias, reducción de la actividad de la glándula tiroides, tos y síntomas GI (55). Similar al primero, el perfil de seguridad para el atezolizumab en el estudio IMpower 010 (40) demostró causar fatiga, anorexia, náuseas y erupciones cutáneas como principales EA. Por otra parte, para cemiplimab se destacó dentro de cualquier grado el aumento de las transaminasas, anemia y anorexia (56). En el caso del ipilimumab se destacan reacciones adversas gastrointestinales potencialmente graves que preceden a síntomas como diarrea, aumento de deposiciones y heces sanguinolentas (57). Cabe destacar que cada una de ellas conlleva EA G3-4 antes los cuales se debe suspender permanentemente la terapia (57).

Los pacientes con NSCLC metastásico que presenten mutaciones sensibilizadoras de EGFR son plausibles de tratamiento con TD del tipo inhibidores tirosina kinasa (ITK), dentro de estos encontramos a **gefitinib, erlotinib, afatinib, anlotinib, osimertinib y dacomitinib** (6). Estos generalmente se utilizan en monoterapia, pudiendo adicionar PQT (6). Cabe destacar que nuestro país recomienda solo realizar determinación del estado EGFR en la histología no escamosa, ya que en el resto la frecuencia de esta mutación es muy baja. Lo mismo sucede con la translocación de ALK/EML (6). Para esta última se han desarrollado inhibidores ALK, como lo son; **crizotinib, alectinib, brigatini, ceritinib, lorlatinib y ensartinib** (6). Interesantemente, la combinación de **anlotinib** con ICI demostró tener mayor eficacia para el tratamiento de NSCLC avanzado que la monoterapia con ICI (58,59).

En Uruguay el porcentaje de testeo de mutaciones EGFR es el menor del Mercosur, siendo de un 27% en comparación a Argentina un 79% (60). Un EVR realizado en pacientes con NSCLC estadio IV diagnosticados en 2017 en Latinoamérica demostró que la frecuencia de mutaciones de EGFR entre estos pacientes fue de 22% (para Uruguay 19%) y que la 1L más utilizada en ellos fue la QT (51%), seguido de TD (12.5%) e ICI (3.7%) (60).

Los estudios de vida real son vitales para evaluar la eficacia y seguridad de tratamientos en situaciones del mundo real, ya que reflejan mejor la diversidad de los pacientes y las complejidades de la atención médica, por ende contribuyen a tomar decisiones clínicas más informadas y mejorar la atención de los pacientes. A menudo, estos estudios arrojan una menor OS en comparación con ECA, debido a que contienen datos más representativos.

Un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido comparó los tipos de tratamiento que recibieron pacientes con NSCLC avanzado entre 2016-2018 (29). Los resultados fueron que, al inicio, 0% de los pacientes recibió como 1L ICI pasando a ser 26% al final del estudio, la TD fue 11,8% al inicio y 15,9% al final, mientras que la QT fue la 1L más utilizada en toda la duración del estudio 88,2% al inicio y 58,2% hacia el final (29). La media de OS fue de 8,1 meses en el grupo de QT, de 14 meses con monoterapia de ICI y de 20,2 meses en el grupo de TD (29). Un 28,6% del total de pacientes recibió 2L, entre ellos la ICI fue la más utilizada (29).

Otro EVR evaluó los resultados del tratamiento en pacientes con NSCLC metastásico utilizando la base de datos ConcertAI Oncology (12). Se encontró que las combinaciones de ICI y la monoterapia con ICI tuvieron una media OS más larga que la QT en la población total (12). El estudio destaca la importancia de la expresión de PD-L1 en la selección del tratamiento y sugiere que las combinaciones de ICI y la monoterapia con ICI pueden tener mejores resultados que la QT en pacientes con NSCLC metastásico (12).

Recientemente, se evaluó la OS, PFS y TNT (tiempo hasta el próximo tratamiento) en diferentes tratamientos para el NSCLC estadio IV (61). Este estudio retrospectivo multicéntrico utilizó datos de 5294 pacientes diagnosticados durante el período 2015-2019 en Francia (61). La mediana de OS en el grupo de IT + QT fue de 16,4 meses, la cual fue mayor que en el grupo de QT (11,6 meses) (61). Se observó una mejora en la OS para el grupo de IT + QT después de 3 meses en sujetos con un ECOG de 0-1 (HR= 0,59) (61). Los investigadores destacan la mejora en la supervivencia de los pacientes con buen estado de salud tratados con IT (61).

El estudio Real world KINDLE realizado en pacientes con NSCLC estadio III de América Latina diagnosticados entre 2013-2017, incluyó pacientes de Uruguay (62). Su objetivo fue evaluar qué tipo de 1L recibieron estos pacientes y conocer su perfil demográfico (62). Los resultados principales del trabajo demostraron que la 1L más comúnmente utilizada en estos pacientes fue la QT en monoterapia (24,8%), seguido por la QT-RT concurrente (17,3%) y QT-RT secuencial (10,4%) (62). El porcentaje de pacientes que recibieron RT sola, cirugía + QT o cirugía sola como 1L fue de 6,4%, 5,9%, 6,4% respectivamente (62). Este estudio no incluyó ICI ni TD como tratamiento de 1L a comparar, ya que para estos años aún no se contaba con estas opciones terapéuticas (62).

Un metaanálisis realizado en 2021 examinó la evidencia disponible hasta ese momento sobre la OS y la PFS en pacientes con NSCLC tratados con IT o QT (63). Los resultados mostraron que en pacientes con alta expresión del marcador PD-L1, independientemente de la histología del tumor, los tratamientos con **atezolizumab, pembrolizumab y cemiplimab** se asociaron con una OS significativamente más prolongada en comparación con la QT, no así con la PFS (63). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la OS ni PFS con **nivolumab** o **nivolumab más ipilimumab** en comparación con la QT (63). En cuanto a la histología escamosa, ninguno de los regímenes de tratamiento demostró una OS ni PFS significativamente mayor en comparación con la QT, incluido el tratamiento con pembrolizumab en combinación con carboplatino (QT) y paclitaxel (QT) (63). En cambio, en la histología no escamosa, el régimen de pembrolizumab en combinación con QT basada en platino seguida de mantenimiento con pemetrexed (QT) mostró

una mejora significativa en la OS y PFS en comparación con la QT sola (63). Además, la monoterapia con pembrolizumab también mejoró significativamente estas medidas en comparación con la QT (63).

Justificación

Las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento del NSCLC son muy diversas y no existen claras directrices sobre las decisiones a tomar en cada escenario clínico, haciendo difícil su elección por parte de los oncólogos (64). Además, si bien la expresión de PD-L1 mayor a 50% es el principal marcador predictivo de respuesta a la IT, muchas veces no existe una clara relación entre esta expresión y la respuesta (14). Adicionalmente los nuevos tratamientos, como la IT, tienen alto costo y la mayoría de la evidencia que hoy existe sobre su uso proviene de ECA realizados en poblaciones no hispanas, donde se tiene estrictos requisitos de inscripción, y en consecuencia, sus resultados no reflejan totalmente las situaciones clínicas reales de diferentes países (64,65). Por todo lo expuesto anteriormente, es evidente la necesidad de realizar EVR que evalúen la eficiencia de estos tratamientos en nuestro país. Sin embargo, esto aún no se ha realizado y en el mundo hay escasa bibliografía en el tema.

Un estudio realizado en Uruguay en el año 2004 por el servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas evaluó la sobrevida de los pacientes con NSCLC estadio IV tratados con QT (66). Se destacó en este estudio la limitada eficacia de regímenes de QT disponibles hasta ese momento, mencionando la importancia de realizar investigaciones de nuevos agentes neoplásicos (66).

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Italia resalta la utilidad e importancia de los EVR para la evaluación y modificaciones de los algoritmos diagnósticos y terapéuticos (67). Otro, publicado en el año 2023 en Medical Research Methodology, menciona la utilidad que tienen los datos individuales de pacientes, provenientes de ECA Y EVR, en la búsqueda de factores que explican la brecha entre efectividad y eficacia (68).

En este contexto, en el presente proyecto nos propusimos analizar si existe relación entre los niveles de expresión de PD-L1 por IHQ, la histología y genética de los tumores, estadio del tumor, características clínicas y la respuesta a los distintos tratamientos de pacientes con cáncer de pulmón atendidos en la Médica Uruguaya en el período comprendido entre los años 2019 y 2022.

Objetivos

Objetivo general:

Describir y analizar el perfil clínico, patológico y respuesta a tratamientos de pacientes portadores de cáncer de pulmón asistidos en la policlínica de Oncología de Médica Uruguaya en el periodo 2019-2022.

Objetivos específicos

1. Describir el perfil clínico y patológico de los pacientes incluidos en este estudio.
2. Describir los tratamientos del cáncer de pulmón de los pacientes incluidos en este estudio en función de las características moleculares del tumor.

3. Analizar la respuesta a tratamientos a través del análisis de la sobrevida de los pacientes incluidos en este estudio.
4. Comparar dichos hallazgos con la literatura nacional e internacional.

Consideraciones éticas

Este proyecto recibió la aprobación del Comité de Ética de la Médica Uruguaya. Se estableció contacto telefónico con los pacientes o, en caso de fallecimiento, con sus familiares de primer grado utilizando los números proporcionados por el Servicio de Oncología de Médica Uruguaya. El listado incluyó a pacientes que habían sido diagnosticados con NSCLC en el período que abarca desde 2019 hasta 2022. Para garantizar la privacidad, se implementó un sistema de disociación mediante la asignación aleatoria de códigos numéricos a los datos extraídos de las historias clínicas, con el propósito de facilitar su análisis posterior de manera anónima.

Metodología

Características del Estudio:

El presente estudio se concibió con la finalidad de llevar a cabo una investigación de carácter descriptivo, observacional y retrospectivo en un entorno unicéntrico, enfocada en la evaluación de la respuesta a los tratamientos administrados a pacientes diagnosticados con NSCLC, en etapas III y IV. El período de estudio abarcó desde el año 2019 hasta el año 2022, durante el cual los pacientes recibieron atención en el Servicio de Oncología de la institución Médica Uruguaya.

Población del Estudio:

Los criterios de inclusión en la investigación se establecieron en función de los siguientes aspectos: ser mayor de 18 años, contar con un diagnóstico confirmado de NSCLC en etapa III o IV, haber realizado al menos una consulta en el Servicio de Oncología de la Médica Uruguaya entre los años 2019 y 2022, y haber otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio. Cabe mencionar que aquellos individuos que no cumplieron con los criterios de inclusión mencionados previamente fueron excluidos del análisis.

En el esquema de selección de la muestra se observa que el tamaño de la muestra total fue de 51 pacientes. Estos participantes abarcan a la totalidad de los individuos que fueron atendidos en el Servicio de Oncología de la Médica Uruguaya y que cumplían con los criterios de inclusión, a excepción de cuatro personas que declinaron su participación.

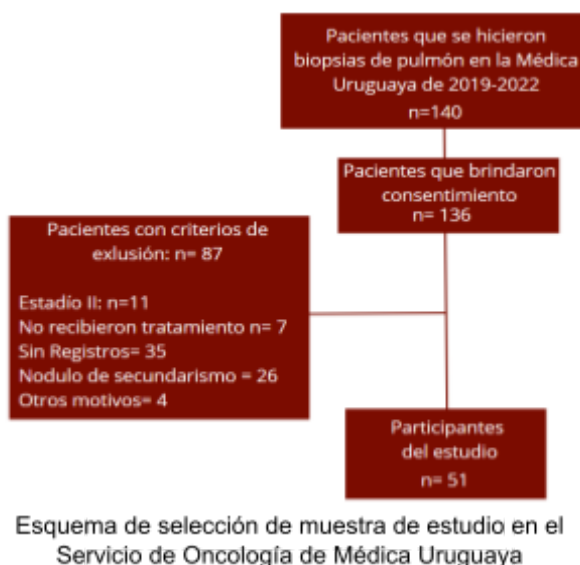
Procedimiento y Análisis:

En una primera etapa, el Servicio de Oncología de la Médica Uruguaya proporcionó una lista que identificaba a los pacientes a quienes se les había realizado una biopsia pulmonar (n=140). Posteriormente, el equipo de investigación llevó a cabo el proceso de obtención del consentimiento informado, tanto vía telefónica como por correo electrónico, con los pacientes o sus familiares de primer grado en caso de que estos hubieran fallecido. Los datos de contacto se obtuvieron del propio Servicio de Oncología. De los 140 pacientes a quienes se solicitó el consentimiento, 4 optaron por no participar.

A continuación, se accedió a la base de datos de la institución Médica Uruguaya, donde se procedió a excluir a aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de exclusión, lo que resultó en la exclusión de 87 pacientes. Finalmente, se seleccionaron 51 pacientes para participar en el estudio.

Cada participante incluido en la investigación recibió una asignación de un código de identificación único con el propósito de garantizar la anonimización de los datos, respetando de esta manera la privacidad y confidencialidad de los pacientes.

La recopilación de datos se llevó a cabo mediante un análisis retrospectivo de los registros médicos de los pacientes que aceptaron formar parte del estudio. La información se recopiló a través de un formulario diseñado en el programa Epi-Info, y la gestión de los datos se realizó utilizando el programa Microsoft Office Excel. En la sección de *Anexos* se encuentra el formulario utilizado (Figuras s1 y s2).



Se analizó la sobrevida global y se determinó el Hazard Ratio (HR) en los distintos grupos de tratamiento utilizando Graphpad Prism 9. Para calcular las medianas de supervivencia y los intervalos de confianza, se empleó IBM SPSS Statistics 29.0.

Para la comparación de las medias de variables cuantitativas continuas, se aplicó el estadístico ANOVA de una vía. En cuanto al análisis de las variables categóricas, se empleó el estadístico chi cuadrado y se calcularon las proporciones correspondientes a cada grupo. En todos los casos, se estableció un nivel de significancia con un error alfa de 0,05.

Se analizó la sobrevida de los grupos utilizando los siguientes parámetros:

- **Sobrevida global (OS):** definida como el tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la muerte o la última consulta con el servicio de Oncología de la Médica Uruguaya. Se calculó como mediana de OS medida en semanas y se expresa en meses, dividiendo entre 4 las semanas.
- **Sobrevida bajo tratamiento 1L (OST):** definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento de primera línea hasta muerte o fin de 1L. Se calculó como mediana de OST medida en semanas y se expresa en meses, dividiendo entre 4 las semanas.
- **Sobrevida libre de progresión (PFS):** definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento de primera línea hasta la muerte o la progresión. Se calculó como mediana de PFS medida en semanas y se expresa en meses, dividiendo entre 4 las semanas.

Se construyeron curvas de supervivencia utilizando el método Kaplan-Meier. Se compararon las supervivencias de los grupos utilizando el test de log-rank. Se asumió un error alfa de 0,05 corregido por el método de Bonferroni. Se calcularon los intervalos de confianza para el cociente de riesgos (Hazard ratio; HR), con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

El 37% (19) de los pacientes incluidos en este estudio fueron mujeres, mientras que el 63% (n=32) fueron hombres, con una mediana de edad de 66 años ($\pm 10,53$ años) y con residencia mayoritariamente en Montevideo (72,5%) (Tabla 1).

Tabla 1						
1L	GLOBAL	QT	IT $\pm$ QT	TD	RT+QT	Valor p
Características sociodemográficas de la población de estudio						
EDAD AL DIAGNÓSTICO n (mediana en años)						
	51(66)	27(65)	13(67)	6(65,5)	5(68)	0,8
SEXO n (%)						
Femenino	19(37)	9(60)	6(46)	1(17)	3(60)	
Masculino	31(63)	18(40)	7(54)	5(83)	2(40)	0,42
PROCEDENCIA n (%)						
Montevideo	37 (72,5)	21 (77,8)	8 (61,5)	3 (50)	5 (100)	
Interior Urbano	9 (17,8)	4 (14,8)	4 (30,8)	1 (16,7)	0 (0)	
Interior Rural	2 (3,9)	1 (3,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	
Exterior	3 (5,8)	1 (3,7)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	0,1451
ECOG						
0-1	17(33,3)	8(29,6)	6(46,1)	1(16,7)	2(40)	
2-4	7(13,7)	4(14,8)	0(0)	2(33,3)	1(20)	
s/dato	27(53)	15(55,5)	7(53,9)	3(50)	2(40)	0,524
Hipertensión arterial n(%)						
SI	22(43)	13(48)	3(23)	4(66,6)	2(40)	
NO	29(57)	14(52)	10(77)	2(33,4)	3(60)	0,2858
Diabetes Mellitus						
SI	8(15,7)	6(22,2)	0(0)	1(16,8)	1(20)	
NO	43(84,3)	21(77,8)	13(100)	5(83,2)	4(80)	0,338
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) n (%)						
SI	13(25,5)	8(29,6)	2(15,4)	0(0)	3(60)	
NO	38(74,5)	19(70,4)	11(84,6)	6(100)	2(40)	0,105
FUMADORES AL DIAGNÓSTICO n (%)						
Nunca	3(6)	3(11,1)	0(0)	0(0)	0(0)	
Alguna vez	48(94)	24(88,9)	13(100)	6(100)	5(100)	0,418
Exfumador	29(60)	15(62,5)	8(61,5)	3(50)	2(40)	
Fumador activo	19(40)	9(37,5)	5(38,5)	3(50)	3(60)	0,77
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO n (%)						
E IIIa	8(15,7)	6(22,2)	2(15,4)	0(0)	0	
E IIIb	11(21,6)	4(14,8)	2(15,4)	1(16,7)	4(80)	
E IV	30(58,8)	15(55,5)	9(69,2)	5(83,3)	1(20)	
s/dato	2(3,9)	2(7,4)	0(0)	0(0)	0(0)	0,0610

Se analizó el *performance status* al diagnóstico de los pacientes reclutados evaluado mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). La misma describe el nivel de capacidad de cuidar de sí mismo, realizar actividad diaria y física, siendo 0 el nivel en el que paciente tiene completa actividad sin restricciones y 4 completamente incapacitado (69). Un 33,3% (n=17) presentó un ECOG de 0 o 1, un 13,7% (n=7) entre 2 y 4 y del 53% (n=27) restante de los pacientes no se registró datos del ECOG al diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 2						
Características histológicas y moleculares del tumor						
HISTOLOGÍA n (%)						
Escamoso	11(21,7)	7(25,9)	1(7,7)	0(0)	3(60)	
Adenocarcinoma	31(60,7)	15(55,6)	11(84,6)	4(66,6)	1(20)	
Otro	4(7,8)	3(11,1)	0(0)	1(16,7)	0(0)	
s/dato	5(9,8)	2(7,4)	1(7,7)	1(16,7)	1(20)	0,198
PDL1 n (%)						
PDL1< 50%	21(41,2)	7(25,9)	7(53,8)	6(100)	1(20)	
PDL1≥50%	8(15,7)	1(3,7)	6(46,2)	0(0)	1(20)	
s/datoPDL1	22(43,1)	19(70,4)	0(0)	0(0)	3(60)	0,003
ESTUDIO DE MUTACIONES n (%)						
NO	15(29,4)	12(44,4)	0(0)	0(0)	3(60)	
SI	36(70,6)	15(55,6)	13(100)	6(100)	2(40)	0,004
NEGATIVAS	29(80,5)	14(93)	13(100)	0(0)	2(100)	
POSITIVAS	7(19,5)	1(7)	0(0)	6(100)	0(0)	<0,001
EGFR	4(57)	0(0)	0(0)	4(66,6)	0(0)	
ALK	1(14,3)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	
ROS1	1(14,3)	0(0)	0(0)	1(16,7)	0(0)	
MET	1(14,3)	0(0)	0(0)	1(16,7)	0(0)	Nd
Características de los tratamientos						
MUERTE	19(37,1)	13(48,1)	2(15,4)	4(66,6)	0(0)	
PROGRESION	12(23,6)	9(33,4)	0(0)	0(0)	3(60)	
ESTABLE	8(15,7)	1(3,7)	6(46,2)	1(16,7)	0(0)	
RP	10(19,7)	4(14,8)	4(30,7)	0(0)	2(40)	
RC	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
En tratamiento	2(3)	0(0)	1(7,7)	1(16,7)	0(0)	nd
Segunda línea (2L) n (%)						
NO	31(60,8)	16(59,2)	9(69,2)	5(83,3)	1(20)	
SI	20(39,2)	11(40,8)	4(30,8)	1(16,7)	4(80)	0,158
IT	5(25)	2(18,3)	2(50)	0(0)	1(25)	
OTRA	15(75)	9(81,8)	2(50)	1(100)	3(75)	0,50
ESTADO FIN ESTUDIO						
MUERTO	35(68,6)	25(93)	2(15,3)	5(83,3)	3(60)	
VIVO	16(31,4)	2(7)	11(84,7)	1(16,6)	2(40)	<0,0001

Dentro de las comorbilidades analizadas se incluyeron, Hipertensión Arterial (HTA) , Diabetes Mellitus de tipo 2 (DM2), Enfermedad Renal Crónica (ERC), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tabaquismo, portador del Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En la Tabla 1 se muestran las comorbilidades que presentó al menos un paciente. Un 43% (n=22) de los pacientes presentó HTA, un 15,7% (n=8) DM2 y 25,5% (n=13) diagnóstico confirmado de EPOC. Del total de la población estudiada, el 94% (n=48) fumó en algún momento de su vida, siendo el 40% (n=19) fumador activo al momento de diagnóstico, mientras que el 60% (n=29) restante había abandonado el hábito (Tabla 1).

Por último, el estadio al diagnóstico de la población total fue del 15,7% (n=8) para el EIIa, 21,6% (n=11) para el EIIb y 58,8% (n=30) para el EIV. De estos hubo un 3,9% (n=2) de los que no se encontraron datos del estadio (Tabla 1).

En lo que refiere a la histología, el 60,7% (n=31) fueron adenocarcinomas, el 21,7% (n=11) corresponden al tipo escamoso, el 11,8% (n=4) otras histologías, mientras que no se encontraron los datos 9,8% (n=5) (Tabla 2).

Para poder analizar la asociación entre el tratamiento 1L y la expresión de PD-L1 en los tumores de los pacientes incluidos, se agruparon los pacientes en dos grandes grupos: aquellos en los que la expresión de PD-L1 en células tumorales era < 50% o ≥ 50% (Tabla 2). En 21 pacientes (41,2%) se constató una expresión menor al 50% mientras que 8 pacientes (15,7%) tuvieron una expresión mayor al 50% (Tabla 2). De los 8 pacientes que expresaron PD-L1 ≥ 50%, 6 recibieron IT de 1L, y 1 de los 2 restantes recibieron IT de 2L. Por otro lado, sólo 9 de los pacientes que expresaron PD-L1 < 50% recibieron IT, dentro de los cuales 4 lo recibieron como 1L. Es importante destacar que la expresión de PD-L1 resultó desconocida para 22 (43,1%) pacientes, de los cuales únicamente 2 recibieron IT como 2L. Por tanto, de la población global estudiada 18 pacientes recibieron IT como 1L o 2L y 33 recibieron otro tipo de terapia.

Además, se analizó la presencia de mutaciones en el 70,6% (n=36) de la población total. De los 36 pacientes que se estudiaron, 4 presentaron mutaciones de EGFR, 1 de ALK, 1 de ROS1 y 1 de MET. De estos 7 pacientes positivos para mutaciones, 6 recibieron como tratamiento de 1L TD (Tabla 2).

La respuesta observada al tratamiento de 1L fue en un 37,1% (n=19) el fallecimiento, en un 23,6% (n=12) la progresión de la enfermedad, en un 15,7% (n=8) la enfermedad permaneció estable y en un 19,7% (n=10) se evidenció respuesta parcial (disminución del tamaño tumoral, adenomegalias o enfermedad metastásica evidenciada por TAC) (Tabla 2). Ninguno de los

Tabla 3 tipo de drogas utilizadas en 1L por grupo	
QT	n(%)
Carboplatino	2(7,4)
Cisplatino	1(3,7)
Carboplatino-paclitaxel	22(81,5)
Carboplatino-Pemetrexed	1(3,7)
Cisplatino-Docetaxel	1(3,7)
IT±QT	n (%)
Carboplatino- Paclitaxel /Pembrolizumab	7(53,8)
Carboplatino-Paclitaxel /Atezolizumab	1(7,7)
Pembrolizumab MT	4(30,8)
Atezolizumab MT	1(7,7)
TD	n (%)
Erlotinib	4(66,6)
Crizotinib	1(16,6)
Gefitinib	1(16,6)

pacientes tuvo una respuesta completa al tratamiento y un 3% (n=2) aún se encontraba en tratamiento de 1L al momento de la censura del presente estudio (Tabla 2).

Posteriormente se profundizó en las características de los tratamientos recibidos (Tabla 2). Del total de la población estudiada, el 39,2% (n=20) recibió tratamiento de 2L, el cual fue IT en el 25% de los casos. Al finalizar el estudio, el 68,6% (n=35) de los pacientes habían fallecido. A continuación, se analizó el tipo de tratamiento de 1L que recibieron los pacientes. Del total de la población, 27 fueron tratados con QT únicamente, 13 con IT (sola o en combinación con QT), 5 fueron tratados con combinación de QT y RT y 6 con TD únicamente (Tabla 3).

En lo que refiere a los fármacos utilizados en cada tratamiento, para la QT el 81,5% (n=22) recibió carboplatino-paclitaxel, seguido en un 7,4% (n=2) por el carboplatino únicamente, y 3,7% (n=1) para cisplatino, 3,7% para carboplatino-pemetrexed y 3,7% para cisplatino-docetaxel (Tabla 3).

En el grupo de pacientes tratados con IT (IT ± QT) la combinación más utilizada 53,8%, (n=7) fue la de carboplatino-paclitaxel + pembrolizumab, seguido en un 30,8% (n=4) por el pembrolizumab en monoterapia; 7,7% (n=1) con carboplatino-paclitaxel + atezolizumab y 7,7% (n=1) con atezolizumab monoterapia. Finalmente, en referencia a la aplicación de TD, el 66% (n=4) recibió erlotinib de 1L, el 16,6% (n=1) recibió crizotinib y el 16,6% (n= 1) gefitinib (Tabla 3).

Para profundizar la eficacia de los tratamientos recibidos, se llevó a cabo el análisis de sobrevida en función de los diferentes tipos de tratamiento. La sobrevida global de la población en estudio fue de 17 meses (Tabla 4). En particular, los pacientes que recibieron QT presentaron una sobrevida global de 8,5 meses, mientras que fue considerablemente mayor para aquellos que recibieron TD (19,75 meses) o RT + QT (42,25 meses). Por otro lado, la sobrevida global del grupo de pacientes que recibió IT no fue alcanzada debido a que más de la mitad de los pacientes se encontraban con vida al momento de finalizar este estudio, indicando mayor sobrevida global con respecto a los otros tres grupos. La tasa estimada de supervivencia global a los 6, 12 y 24 meses, fue del

Tabla 4 Sobrevida global en función del tipo de tratamiento utilizado de 1L, porcentaje de expresión de PD-L1, si recibió o no tratamiento con IT, si recibió o no tratamiento de 2L.

Grupo	Mediana (IC95%) en meses	n	Error estándar
GLOBAL	17 (10,643-23,356)	51	3,243
TIPO DE 1L			
QT	8,5 (8,078-8,921)	27	0,215
IT±QT	Indeterminado	13	3,243
TD	19,75 (12,789-26,71)	6	3,551
RT+QT	45,25	5	,000
NIVEL DE EXPRESIÓN DE PD-L1			
PD-L1<50 %	19,75 (12,664-26,836)	21	3,615
PD-L1≥50 %	Indeterminado	8	n/c
S/dato PD-L1	9,5 (6,244-12,756)	22	1,661
ALGUNA VEZ RECIBIÓ IT (1L o 2L)			
s/IT	12,5 (6,873-18,127)	33	2,871
ALGUNA VEZ RECIBIÓ 2L			
c/2L	32 (19,973-44,027)	20	6,136
s/2L	9,5 (4,661-14,339)	31	2,469
c/IT	35,066	18	n/c

100%, 100% y 85% respectivamente para el grupo de IT $\pm$ QT, mientras que en el grupo de QT fue del 80%, 65%, 20% respectivamente (Figura 1C).

También se encontró una mayor mediana de sobrevida global para el grupo de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 $\geq$ 50% (no alcanzada al cierre del estudio) en relación PD-L1 < 50% (19,75 meses) (Tabla 4 y Figura 1). Para los pacientes de los que se desconocía la expresión de PD-L1 la sobrevida global fue de 9,5 meses. La tasa estimada de sobrevida global a los 6, 12 y 24 meses, fue del 100%, 100% y 85% respectivamente para el grupo de PD-L1 $\geq$ 50%, mientras que en el grupo de PD-L1 < 50% fue del 86%, 65%, 15% respectivamente y el grupo que se desconocía la expresión de PD-L1 fue de 72%, 35%, 17% respectivamente (Figura 1A). Aquellos pacientes que recibieron tratamiento de 2L tuvieron una mediana de sobrevida global de 32 meses, y quienes no recibieron tratamiento de 2L una de 9,5 meses (Tabla 4).

Por otro lado, la sobrevida global disminuyó considerablemente en aquellos pacientes que presentaron alguna restricción física definida por un nivel de ECOG mayor o igual a 1 (ninguno de los grupos superó los 17 meses), en relación con aquellos con un ECOG de 0 (45 meses) (Tabla anexo S1- Figura S3 D).

Por otro lado, evaluamos la mediana de sobrevida global de los pacientes en función del estadio tumoral al momento del diagnóstico. Los pacientes que fueron diagnosticados en estadio IIIa presentaron una mediana de sobrevida de 13,5 meses, los que fueron

Tabla 5 - Sobrevida libre de progresión (PFS) en función del tipo de tratamiento utilizado de 1L, porcentaje de expresión de PD-L1, si recibió o no tratamiento con IT, si recibió o no tratamiento de 2L.

Grupo	Mediana (IC95%) en meses	n	Error estándar
GLOBAL	11,25 (5,803-16,697)	51	2,779
TIPO DE 1L			
QT	5,5 (3,808-7,191)	27	0,863
IT $\pm$ QT	20,25	13	n/c
TD	16 (14,019-17,98)	6	1,01
RT+QT	Indeterminado	5	n/c
NIVEL DE EXPRESIÓN DE PDL1			
PDL1<50%	14,25 (8,357-20,142)	21	3,006
PDL1 $\geq$ 50%	20,25 (12,558-27,942)	8	3,924
S/dato PDL1	7,5 (3,034-11,965)	22	2,395
ALGUNA VEZ RECIBIÓ IT (1L o 2L)			
c/IT	20,25 (12,235-28,264)	18	4,089
s/IT	8,5 (5,686-11,313)	33	1,431
ALGUNA VEZ RECIBIÓ 2L			
c/2L	21 (9,409-32,59)	20	5,913
s/2L	6 (3,52-8,479)	31	1,265

diagnosticados en estadio IIIb una de 34 meses, y los que fueron diagnosticados en estadio IV una de 17,25 meses (Tabla anexo S1- Figura S3 C).

En cuanto a la diferenciación de los grupos según la histología de NSCLC aquellos pacientes con adenocarcinoma tuvieron una mediana de OS de 16,75 meses; en los pacientes con NSLCC de tipo escamoso el resultado fue de 38,75 meses, y para otros tipos histológicos la mediana de OS alcanzó los 23,25 meses (Tabla anexo S1- figura S3 E).

Posteriormente, se llevó a cabo la determinación de la **PFS**, siendo la mediana de 11,25 meses para la población global. Al compararla en función de los tratamientos recibidos, se observó que los pacientes que recibieron IT presentaron la mayor PFS (20,25 meses) en comparación con los de QT (5,5 meses) y TD (16 meses) (Tabla 5 y Figura 2).

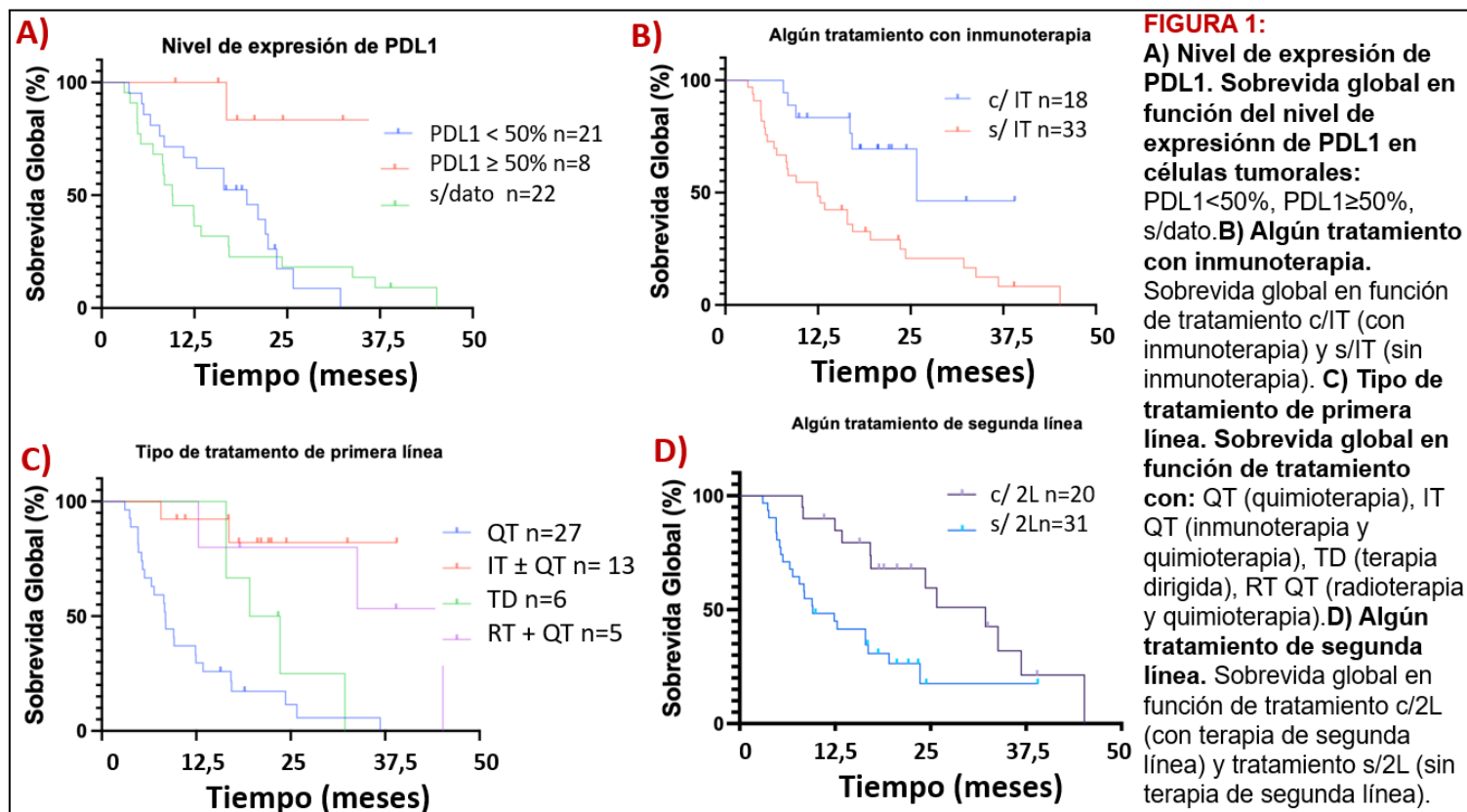
Por otro lado, aquellos pacientes con tumores con una expresión de PD-L1 menor al 50% presentaron una PFS menor (mediana de 14,25 meses) que los que expresaron más del 50% de PD-L1 (20,25 meses) (Tabla 5 y Figura 2). Para los que no recibieron IT se obtuvo una mediana de PFS de 8,5 meses. El grupo que recibió 2L de tratamiento tuvo una PFS de 21 meses y para quienes no recibieron 2L la PFS fue de 6 meses (Tabla 5 y Figura 2). Por último, se analizó la **sobrevida bajo tratamiento 1L (OST)**. Los resultados obtenidos indicaron que la mediana fue de 17,75 meses para la población global, 5,25 meses para el grupo de pacientes que recibió QT y 17,75 meses para los de TD (Tabla 6 y Figura 3). No se pudo determinar esta variable para el resto de los grupos analizados.

Quienes expresaban valores de PD-L1 menores a 50% tuvieron una mediana de OST de 17,75 meses; mientras que para quienes expresaban valores de PD-L1 mayores a 50% la misma no fue alcanzada al cierre del estudio (Tabla 6 y Figura 3). En el grupo de quienes no hay datos de valores de PD-L1 la mediana de OST fue de 6 meses (Tabla 6 y Figura 3). De los pacientes que recibieron IT no se pudo determinar el OST, y quienes no recibieron IT tuvieron un OST de 17,75 meses (Tabla 6 y Figura 3).

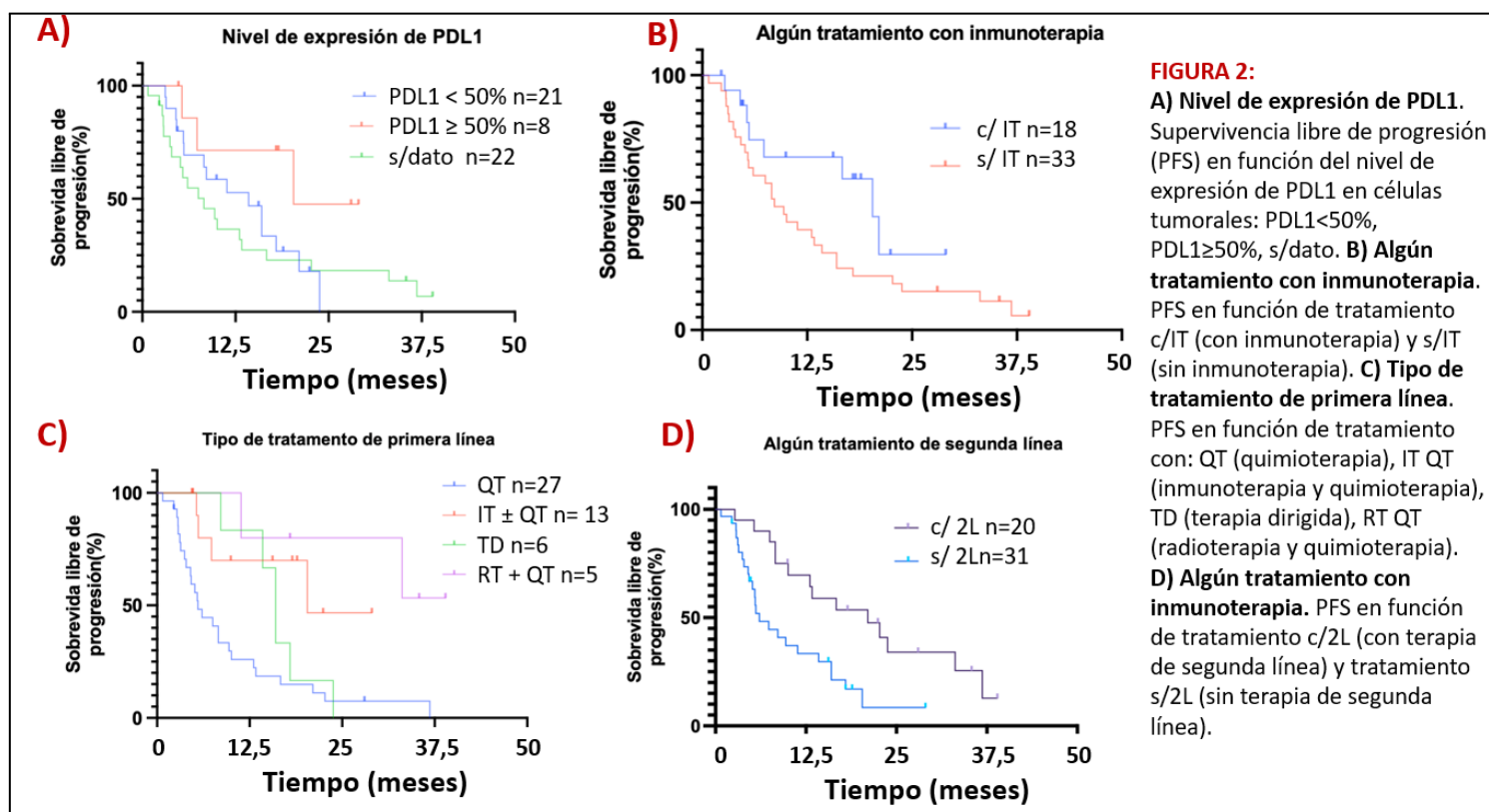
Tabla 6 Sobrevida bajo tratamiento de 1L en función del tipo de tratamiento utilizado de 1L, porcentaje de expresión de PD-L1, si recibió o no tratamiento con IT, si recibió o no tratamiento de 2L.

Grupo	Mediana (IC95%) en meses	n	Error estándar
GLOBAL	17,75	48	n/c
TIPO DE 1L			
QT	5,25 (4,039-6,46)	27	0,685
IT±QT	Indeterminado	10	n/c
TD	17,75 (4,509-30,99)	6	6,755
RT+QT	Indeterminado	5	n/c
NIVEL DE EXPRESIÓN DE PD-L1			
PD-L1<50%	17,75 (0,858-34,641)	12	8,618
PD-L1≥50%	Indeterminado	14	n/c
S/dato PD-L1	6	22	n/c
ALGUNA VEZ RECIBIÓ IT (1L o 2L)			
c/IT	Indeterminado	15	n/c
s/IT	17,75 (2,221-33,278)	33	7,923

Sobrevida global (OS) en función del nivel de expresión de PD-L1, de si recibió o no tratamiento con IT, de tipo de tratamiento recibido, de si recibió o no tratamiento de 2L.



Sobrevida libre de progresión (PFS) en función del nivel de expresión de PD-L1, de si recibió o no tratamiento con IT, del tipo de tratamiento recibido, de si recibió o no tratamiento de 2L.



Sobrevida bajo tratamiento 1L (OST) en función del nivel de expresión de PD-L1, de si recibió o no tratamiento con IT, del tipo de tratamiento recibido.

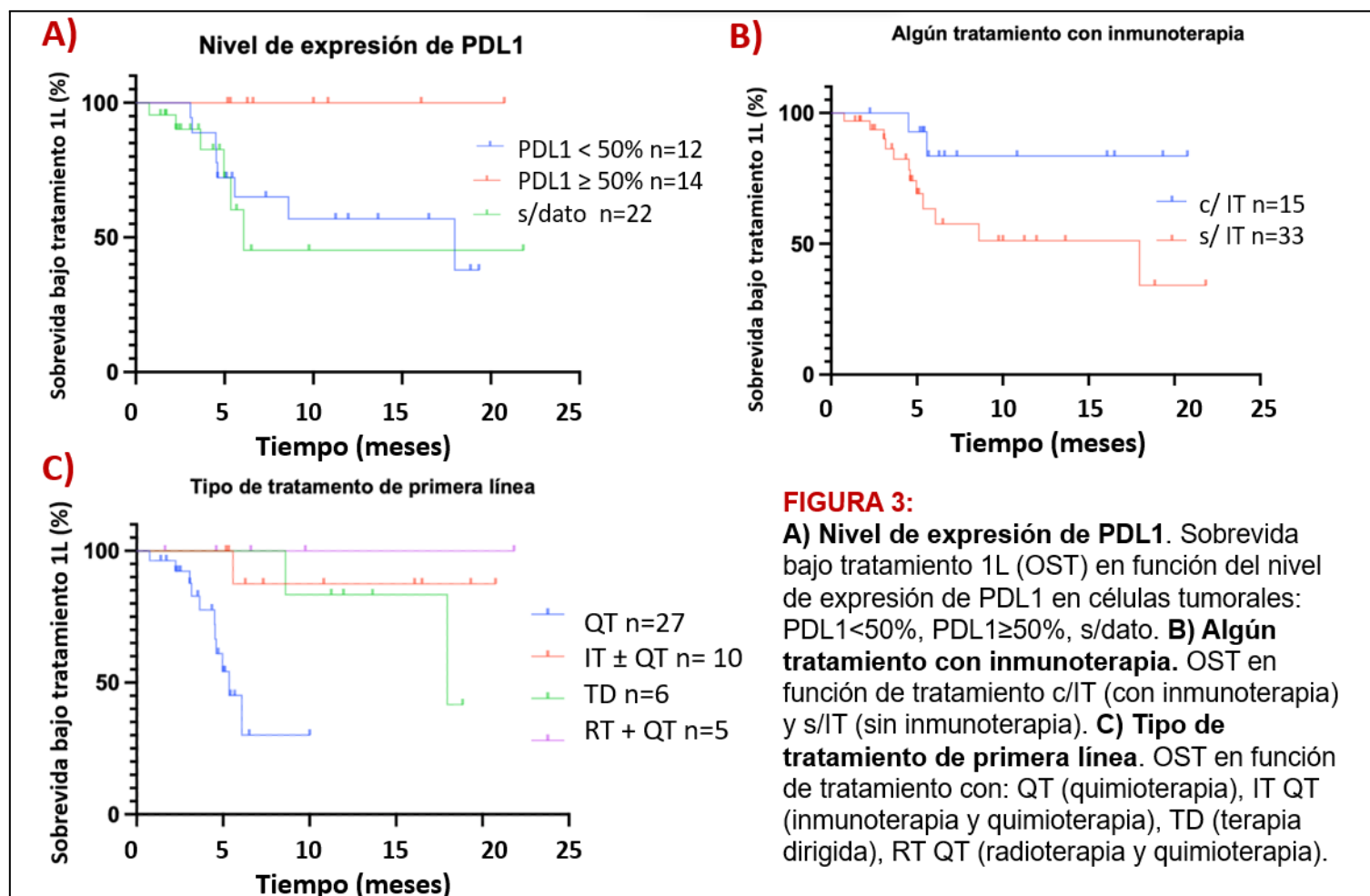


FIGURA 3:

A) Nivel de expresión de PDL1. Sobrevida bajo tratamiento 1L (OST) en función del nivel de expresión de PDL1 en células tumorales: PDL1<50%, PDL1≥50%, s/dato. **B) Algún tratamiento con inmunoterapia.** OST en función de tratamiento c/IT (con inmunoterapia) y s/IT (sin inmunoterapia). **C) Tipo de tratamiento de primera línea.** OST en función de tratamiento con: QT (quimioterapia), IT QT (inmunoterapia y quimioterapia), TD (terapia dirigida), RT QT (radioterapia y quimioterapia).

Discusión

El principal objetivo de este trabajo consistió en analizar el perfil clínico, patológico y la respuesta a los diferentes tratamientos recibidos de un grupo de pacientes diagnosticados con NSCLC, mediante el análisis de curvas de supervivencia. Los pacientes incluidos en este estudio, en su mayoría del sexo masculino, se caracterizaron por presentar adenocarcinomas y antecedentes de tabaquismo. Esto es concordante con las bases de datos publicadas por el Registro Nacional de Cáncer en Uruguay en marzo de 2023 y en las Pautas de Oncología Médica de la Facultad de Medicina de Montevideo, Uruguay, así como también los datos a nivel mundial (poner referencias). A continuación se destacan los principales resultados encontrados y se discuten a través de la comparación con los hallazgos reportados en la literatura nacional e internacional.

El estudio Real-world KINDLE-Latin America incluyó 231 pacientes de Argentina, Chile, Colombia, República Dominicana, México, Perú y Uruguay diagnosticados con NSCLC en estadio III y un ECOG 0-1 (62). La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años, el porcentaje de hombres entre los pacientes fue de 60%, el porcentaje de fumadores activos fue de 35%, el tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma en un 64% de los pacientes, siendo estas cifras muy similares a las encontradas en nuestro estudio (Tabla 1 y 2) (62). Por otro lado, los pacientes que nunca fumaron en este estudio fueron el 17% siendo de 6% en nuestro estudio (Tabla 1) (62). Esto se explica en parte porque en países como México y Colombia existe más asociación entre el Cáncer de pulmón y la exposición a combustión de biomasa (70). Las medianas globales de OS y PFS globales fueron de 48,6 meses y 14,8 meses respectivamente. Nuestro estudio arrojó unas medianas de OS y PFS globales de 17 y 11,25 meses respectivamente (Tablas 5 y 6) (62). Cabe destacar que es esperable que la OS en los pacientes de ese estudio sea mayor a la del nuestro, debido a que estos se encontraban en un estadio más temprano de la enfermedad (58,8% de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron diagnosticados en estadio IV como indicado en la Tabla 1) (62).

Martín et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo para evaluar la prevalencia de mutaciones EGFR, que incluyó a 465 pacientes latinoamericanos diagnosticados con NSCLC (60). Para los pacientes uruguayos (n=76) incluidos en ese estudio, la mediana de edad fue de 66 años, el 56% de ellos eran de sexo masculino, el 61,8% eran fumadores activos, y el 7,9% nunca fumaron, datos que son muy similares a los encontrados en nuestro estudio (Tabla 1) (60). Este estudio reveló un porcentaje menor de pacientes portadores de adenocarcinoma, ya que esta histología representó el 39% de los tumores (Tabla 2)(60).

En cuanto al porcentaje de testeo de PD-L1 en los pacientes uruguayos, fue del 27,6% (60). En contraste, en nuestro estudio, el porcentaje de testeo fue mayor, alcanzando el 56,9% (Tabla 2) (60). En cuanto al porcentaje de estudio de mutaciones en la población uruguaya, fue del 28% (21 pacientes de 76), mientras que en nuestro caso fue mayor, llegando al 70,6% (36 pacientes de 51, Tabla 2) (60). Es importante destacar que el 90% de los pacientes en nuestro trabajo eran usuarios de la salud pública, además de que los pacientes incluidos en el mismo fueron diagnosticados en 2019, razón por la cual podemos justificar estas diferencias (60).

El mismo estudio reportó que la frecuencia de mutaciones EGFR fue del 22% (26-8.6%), mientras que entre los pacientes uruguayos fue del 19% (60). En nuestro estudio, este porcentaje fue menor, con un 11% de los pacientes estudiados que presentaban esta mutación (Tabla 2), valor que se encuentra dentro de lo esperado, esta mutación se ve entre un 10-20% de los adenocarcinomas en la población caucásica (60,71). En cuanto a la frecuencia de la mutación

ALK el estudio de Martin et al. arrojó que correspondía al 2,4%, seguida por KRAS 1,4%, MET 1,4%, y ROS1 1,04% (60). Para la población uruguaya incluida en el estudio, no se encontraron mutaciones en ROS1 ni MET, pero un 4,8% de los pacientes estudiados presentaron mutaciones en ALK. En nuestro estudio, encontramos un 2,7% de mutaciones en ALK, un 2,7% de mutaciones en ROS1, y un 2,7% de mutaciones en MET entre el total de pacientes estudiados (Tabla 2) (60).

Estas diferencias entre los porcentajes encontrados en nuestro estudio y la población uruguaya incluida en el estudio de Martín et al. pueden deberse a que el porcentaje de testeo en el estudio de este fue menor, por lo tanto, es difícil comparar estos datos. De forma general podemos decir que en ambos estudios la mutación más frecuente en la población de pacientes con NSCLC uruguaya fue la EGFR, en concordancia con lo reportado a nivel mundial (71). De todas formas, un Análisis Sistemático de la Prevalencia de Mutaciones Conductoras en NSCLC en el mundo real, arrojó que la mutación más prevalente fue la KRAS (27.3%), mientras que la EGFR se encontró en un 13.8% de los participantes (72).

De los 76 pacientes uruguayos, el 40,8% recibió QT como 1L, mientras que en nuestro estudio esta cifra fue del 52%. Solo el 3,9% de los pacientes recibió TD en 1L, en contraste, en nuestro estudio, el 11,7% lo hizo. Respecto a la RT, el 46% de los pacientes la recibió, mientras que en nuestro estudio, solo en el 9,8% se optó por este tratamiento. En cuanto a la cirugía, el 3,9% de los pacientes la recibió, sin embargo, ninguno de nuestros pacientes se sometió a este tipo de tratamiento. Ningún paciente recibió IT en 1L, pero el 5% la recibió en 2L. En nuestro caso, el 25% de los pacientes recibió IT en 1L, y el 25% de aquellos que recibieron tratamiento de 2L fue de IT.

De forma general podemos decir que en ambos estudios la QT fue la 1L más utilizada en la población con NSCLC uruguaya. Cabe destacar que este estudio incluyó pacientes con estadíos iniciales de NSCLC, en los cuales la radioterapia y la cirugía son opciones de tratamiento aceptables. Esto difiere de nuestra población, donde la mayoría de los pacientes fueron

Tabla 7 - Proporción de riesgo para sobrevida global, HR para sobrevida libre de progresión, proporción de sobrevida bajo tratamiento de 1L.

Grupo	HR (IC 95%)	Valor-p (Log-rank)
QT vs IT±QT	10,40(4,876-22,19)	<0,0001
QT vs RT+QT	4,255(1,945-9,311)	0,0044
PD-L1<50% vs PD-L1≥50%	9,575(3,658-25,06)	0,0058
s/datoPD-L1 vs PD-L1≥50%	10,78(4,459-26,06)	0,0028
s/IT vs c/IT	3,245(1,651-6,379)	0,0045
s/2L vs c/2L	2,531(1,296-4,941)	0,0012
Proporción de riesgo para sobrevida libre de progresión		
QT vs IT ± QT	3,832 (1,827-8,039)	0,0061
QT vs RT + QT	5,714(2,556-12,77)	0,0048
s/2L vs c/2L	2,429(1,274-4,633)	0,0039
Proporción de sobrevida bajo tratamiento de 1L		
QT vs IT ± QT	9,030 (2,896-28,15)	0,0079

diagnosticados en estadio IV (58,8%). La diferencia observada en la cantidad de pacientes que recibió IT en el estudio de Martin et al. se debe probablemente a que este fue llevado a cabo en el 2019, y en ese momento la IT no tenía la accesibilidad que tiene hoy en día para el tratamiento de NSCLC.

Por otro lado, nuestros resultados sugieren que el tratamiento más efectivo fue el de la IT $\pm$ QT en comparación con la QT única, ya que presentaron mayor sobrevida global y libre de progresión. Los pacientes tratados con QT 1L presentaron 10 veces más probabilidad de morir (HR de 10,4) y 4 veces más probabilidad de que su enfermedad progrese (HR de 3,83), comparándolos con los tratados con IT $\pm$ QT T (Tablas 8 y 9). Además, este grupo presentó 9 veces más probabilidad de morir durante el tratamiento de 1L (HR de 9,03) que los tratados con IT $\pm$ QT (Tabla 7). Si comparamos las medianas de sobrevida global entre estos grupos, nos encontramos que el grupo de QT en 1L presenta una mediana de 8,5 meses, mientras que en el grupo de inmunoterapia (IT $\pm$ QT) en 1L la misma no fue alcanzada al momento del análisis (dado que no se llegó a que el 50% de los participantes presentarán el evento), siendo la diferencia estadísticamente significativa (valor $p < 0,0001$) (Tablas 5 y 8). De hecho, la PFS fue significativamente más alta en el grupo de pacientes que recibió IT $\pm$ QT (20 meses) en comparación con el de QT (5,5 meses) (valor p de 0,0061). Por lo tanto, estos resultados indican el beneficio de la IT en 1L en contraposición a la QT, el cual parece ser mayor si este tratamiento se instaura en 1L, como está reportado en la literatura (73). En la misma línea, los pacientes que nunca recibieron IT presentaron alrededor de 3 veces más probabilidad de morir (HR de 3,245) en comparación a los que alguna vez la recibieron, ya sea de 1L o 2L (Tabla 7).

El estudio de fase 3 **KEYNOTE-024** incluyó a 305 pacientes con NSCLC y PD-L1 $\geq 50\%$ CT EGFR/ALK WT(31). Este grupo de pacientes fue asignado aleatoriamente para recibir QT basada en platino o IT con pembrolizumab (31). La mediana de PFS fue de 10,3 meses en el grupo de pembrolizumab y 6 meses en el grupo de QT (31). La tasa estimada de sobrevida global a los 6 meses fue del 80,2% en el grupo de pembrolizumab y del 72,4% en el grupo de QT(31). En nuestro caso, el grupo de IT $\pm$ QT presentó una sobrevida global del 100%, mientras que en el grupo de QT fue del 80% (31). Esta diferencia podría corresponder a que en nuestro estudio la mayor parte de los pacientes tratados con IT también recibieron QT en conjunto, siendo estos el 61,5% ($n=8$); además, sólo un 30,8 % ($n=4$) recibió pembrolizumab en monoterapia (Tabla 3) (31).

Un ensayo de fase 3, doble ciego, en el que participaron 616 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico aleatorizados a recibir QT basada en platino en combinación con pembrolizumab o QT con placebo en proporción 2:1, mostró que la tasa de OS a los 12 meses fue de 69,2% para el primer grupo y 49,4% para el segundo con un $p < 0,001$ (74). Se constató además una mejora en términos de OS en todos los pacientes que recibieron IT + QT, independientemente de su categoría de PD-L1 (74). En lo que refiere a la PFS esta fue de 8,8 meses en la combinación de QT + IT y de 4,9 meses en la combinación con placebo (74).

Por otro lado, otro ensayo fase 3, doble ciego, en el que fueron incluidos 559 pacientes con diagnósticos de NSCLC de tipo histológico escamoso concluyó que aquellos tratados en 1L con QT o IT (pembrolizumab) tuvieron una mediana de OS y PFS significativamente mayores a aquellos tratados únicamente con QT en monoterapia, independientemente de los niveles de PD-L1 expresados (45). Medianas de OS 15,9 meses vs 11,9 meses para los grupos que recibieron terapia combinada de QT + pembrolizumab y los que recibieron QT en monoterapia, respectivamente (45).

Al cotejar estos resultados con nuestro estudio, a los 12 meses la OS de la población que recibió QT fue del 65% , mientras que el grupo de pacientes que recibió IT $\pm$ QT fue del 100% a los 12 meses (Figura 2C). Si bien coinciden en que ambos muestran una mayor OS para el tratamiento estándar combinado con IT, los mayores resultados en nuestro estudio se pueden deber a que también se consideraron la histología escamosa en el análisis del grupo IT $\pm$ QT, aunque representó solo un paciente del total.

Por otro lado, el estudio fase 3 **IMpower130** incluyó 723 pacientes con NSCLC y comparó la eficiencia de atezolizumab en combinación con QT vs. QT sola(75). Las medianas de OS y PFS fueron de 18,6 y 7 meses en el grupo de atezolizumab con QT y de 13,9 y 5,5 meses en el grupo de QT respectivamente (75). Este último estudio arrojó un HR de IT $\pm$ QT vs QT de 0,64 mientras que el nuestro fue de 0,096 (75). Estas medianas de sobrevida son más parecidas a las alcanzadas en nuestro estudio porque se compara con la QT en lugar de la IT. De los pacientes incluidos en nuestro estudio, sólo uno (7,7%) recibió atezolizumab con QT (Tabla 3).

Al comparar nuestros hallazgos con los resultados presentados en la literatura internacional, observamos que los estudios de vida real Xinke et al. y Belaroussi et al informaron tasas de OS, PFS y OST similares a las obtenidas en nuestro estudio (12,61). En el primer estudio se incluyeron 501 pacientes con NSCLC metastásico y tumores PD-L1 positivo (expresión $\geq$ 1% en las células tumorales) (12). En el segundo, se estudiaron 5294 pacientes con NSCLC diagnosticados en estadio IV, independientemente de su expresión de PD-L1 (61).

Observamos que los pacientes tratados con QT presentaron una sobrevida global de 8,5 meses, mientras que los tratados con IT $\pm$ QT presentaron una OS indeterminada (Tabla 4). Siguiendo las investigaciones de Xinke et al., se encontró que los pacientes tratados con IT $\pm$ QT exhibieron una sobrevida de 19,8 meses, mientras que los que recibieron IT en monoterapia presentaron una sobrevida de 18,2 meses(12). Por otro lado, la QT reportó una supervivencia de 11,2 meses según el mismo estudio (12). El estudio de Belaroussi et al. registró una supervivencia de 16,4 meses para los pacientes tratados con IT y 11,6 meses para los que recibieron QT (61).

En lo que respecta a la OST: en nuestra investigación, observamos una OST de 5,25 meses con QT y una OST indeterminada con IT $\pm$ QT (Tabla 6). Siguiendo las investigaciones de Xinke et al., se encontró que la IT $\pm$ QT tuvo una OST de 6,0 meses, y la IT en monoterapia presentó una OST de 4,6 meses (12). La QT se asoció con una OST de 2,9 meses en el mismo estudio(12).

Con respecto a la PFS: nuestros hallazgos indicaron una mediana de PFS de 5,5 meses QT y una PFS de 20,25 meses con IT $\pm$ QT (Tabla 5). En las investigaciones de Xinke et al., se encontró que la IT $\pm$ QT mostró una PFS de 10,8 meses, y la IT en monoterapia presentó una PFS de 6,7 meses (12). Por otro lado, la QT reportó una PFS de 4,8 meses según el mismo estudio (12). En el estudio de Belaroussi et al., la IT resultó en una PFS de 5 meses, mientras que la QT se asoció con una PFS de 4 meses (61).

Analizando los datos de OS, nuestro estudio arrojó valores más altos para el grupo tratado con IT y menores para el grupo tratado con QT.

Por otro lado, la OST de nuestro estudio supuso una sobrevida mayor en ambos grupos. Esto puede deberse a diferencias en la calidad de seguimiento y atención entre las instituciones, al hecho de que el número de pacientes incluidos en los estudios fue significativamente mayor que el nuestro y a que los criterios de inclusión de estos estudios no fueron los mismos a los

empleados en nuestro estudio. En cuanto a la PFS nuestros datos arrojan valores más altos que los reportados, esto puede deberse a que el análisis de historias clínicas podría no ser tan confiable como la consulta con el paciente, siendo esencial en el primer caso, una correcta documentación por parte del oncólogo tratante.

Para interpretar los datos en función a la expresión de PD-L1, primero debemos aclarar que en el grupo PD-L1 $\geq 50\%$ sólo 2 de los 8 pacientes no recibieron IT en 1L, de estos dos uno la recibió en 2L, mientras que el otro nunca la recibió (Tabla 2). En el grupo de PD-L1 $< 50\%$, solo 9 de los 21 pacientes no recibieron IT (Tabla 2). De estos, 4 lo hicieron en 1L y 5 en 2L. En el grupo que no se estudió PD-L1, ninguno de los 22 recibió IT en 1L, mientras que 2 pacientes lo hicieron en 2L (Tabla 2). Considerando esto, sería coherente que el grupo con mayor expresión de PD-L1 presente una mediana de sobrevida global más alta, ya que la mayoría de estos fueron tratados con IT (PD-L1 $< 50\%$ 19,75 meses y PD-L1 $\geq 50\%$ indeterminado, valor $p=0,0058$, Tablas 5 y 8). El grupo de PD-L1 $< 50\%$ presentó alrededor de 9 veces más probabilidades de morir que el de $\geq 50\%$, la diferencia en el riesgo de progresión (PFS) entre estos grupos no fue estadísticamente significativa, como tampoco el riesgo de morir durante el tratamiento de 1L (Tabla 7). Si comparamos el riesgo de morir entre el grupo que no se estudió PD-L1 y el de $\geq 50\%$ vemos que el primero presenta alrededor de 10 veces más chances de morir (Tabla 7).

Ahora bien, si analizamos la sobrevida dentro del grupo tratado con IT en 1L ($n=13$) en función al nivel de expresión de PD-L1, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre PD-L1 $< 50\%$ ($n=7$, mediana de OS indeterminada) o $\geq 50\%$ ($n=6$, mediana de OS indeterminada), siendo el valor p de 0,98 (Figura anexo s3). Para el grupo que no recibió IT en 1L ($n=38$) la diferencia en función al nivel de expresión de PD-L1, no fue estadísticamente significativa entre PD-L1 $< 50\%$ ($n=14$, mediana de OS de 16,4 meses), $\geq 50\%$ ($n=2$, mediana de OS indeterminada) o sin dato ($n=22$, mediana de OS de 9,5 meses), valor p de 0,35 (Figura anexo s3). Esto puede deberse a que en el grupo de PD-L1 $\geq 50\%$ solo hay 2 pacientes, siendo un número de individuos por grupo insuficientemente como para poder extraer conclusiones significativas, además de que ambos pacientes recibieron una 2L de tratamiento, siendo en uno de los dos casos IT. El grupo de pacientes tratados con IT + QT reportados por Xinke et al., presentó una mediana de OS sin diferencias significativas entre el subgrupo de PD-L1 ≤ 1 (19,8 meses), PD-L1 1-49% (18,7 meses) y PD-L1 $\geq 50\%$ (22,4 meses), lo que va en línea con los hallazgos de nuestro estudio (12). Este mismo estudio mostró una mediana de OS para los pacientes tratados con QT de 11,2 meses en PD-L1 ≤ 1 , 9,5 meses en PD-L1 1-49% y 19,6 meses en PD-L1 $\geq 50\%$, siendo concordante con lo reportado por nosotros(12).

En consecuencia, podemos decir que, en nuestro medio, los pacientes se benefician enormemente del tratamiento de IT 1L. Para esto es requisito contar con el estudio de la expresión de PD-L1, por ende su solicitud es favorable para el paciente, evidenciado por la mayor sobrevida de los pacientes en los que sí se estudió PD-L1, ya que de esta forma son plausibles del beneficio de la IT. Queremos destacar la importancia de la medicina innovadora e investigación en oncología, adecuar los tratamientos a las características moleculares y genéticas de los tumores, es lo que hoy en día se debería hacer. Gracias a la investigación cada día nos acercamos a tratamientos más eficientes para los pacientes. De todas formas, no se determinó una clara asociación entre el nivel de expresión de PD-L1 y la respuesta a la IT, lo que conduce a la pregunta sobre la real utilidad del estudio de PD-L1 por IHQ, al menos de la forma que se realiza actualmente, hecho que ha sido reportado anteriormente (76). Para obtener resultados más robustos sería interesante incluir más pacientes en el estudio, preferentemente derivados de otro centro. De forma general, por más que entendemos que el n de nuestro estudio no es lo

suficientemente grande como para poder arrojar conclusiones sólidas, creemos importante destacar el beneficio de la IT en 1L independientemente del nivel de expresión de PD-L1 en CT.

También encontramos un beneficio en la sobrevida de los pacientes que sí recibieron 2L contra los que no, presentando estos últimos alrededor de 2 veces menos de probabilidad de morir (Tabla 7). Esto es de esperarse, ya que muchas veces la causa por la cual los pacientes no reciben 2L es debido a su muerte (37% del total de pacientes incluidos en el estudio murió en 1L) (Tabla 2). En el grupo de QT el 48% de los pacientes murió durante su 1L, del 52% que no murió, el 78,5% recibió 2L. El 85% de los pacientes que sobrevivieron a la 1L se encontraba muerto al final del estudio. En el grupo de IT sólo el 15% murió en 1L y del 85% que no murió sólo el 40% requirió 2L. Todos los pacientes que sobrevivieron a la 1L seguían vivos al final del estudio. Por lo tanto, podemos decir que la IT no sólo prolonga la vida de los pacientes, sino que también disminuye la necesidad de un tratamiento de 2L manteniendo esta superior efectividad. Estos datos toman aún más valor si contemplamos que el 69% de los pacientes que recibieron IT en 1L fueron diagnosticados en estadio IV, mientras que en el grupo de QT fue de 55%.

En cuanto al estudio OAK, es un ensayo clínico fase III, controlado, aleatorio, multicéntrico y abierto, en pacientes con NSCLC en etapa IIB/IV que previamente recibieron uno o dos regímenes de QT basadas en platino, se comparó la SG de pacientes quienes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con atezolizumab o docetaxel en 2L(47). Los resultados de OS, favorecieron a atezolizumab con una reducción del riesgo (HR) de 0,73 $p=0,0003$ (47). La mediana de OS fue de 13,8 meses con atezolizumab y 9,6 meses con docetaxel. Si lo contrastamos con nuestro estudio, dentro del grupo tratado con IT en 1L la mediana de OS fue indeterminada, mientras que la mediana de OS en el grupo de alguna vez IT (ya sea 1L o 2L) fue de 35 meses, por ende podemos decir que los pacientes incluidos en nuestro estudio se beneficiaron más con IT en 1L que en 2L (47). De todas formas es difícil poder comparar nuestros resultados con los del estudio OAK, ya que en nuestro caso la monoterapia con atezolizumab en segunda línea representó una minoría del grupo tratado con IT.

Es importante discutir que la sobrevida del grupo de pacientes tratados con TD en nuestro estudio fue levemente más baja que la reportada en la literatura, mientras que la PFS fue más alta. Et al reportaron en un estudio de vida real que la PFS fue de 11,7 meses y la OS fue de 25,8 meses en un grupo de 177 pacientes con NSCLC avanzado tratado con erlotinib, mientras que en el presente trabajo fue de 16 y 19,75 meses, respectivamente, para el grupo tratado con TD (77). Ello podría deberse a que, las diferencias en la atención en salud entre las poblaciones de estudio, en los criterios de inclusión y exclusión de los estudios y a la falta de información en las historias clínicas (77).

Ahora, si analizamos la sobrevida de los pacientes que recibieron RT junto QT en comparación con los que recibieron QT en monoT vemos que los últimos tienen alrededor de 4 veces más probabilidad de morir (HR de 4,255) y 5 veces más probabilidad de progresar que los tratados con RT (Tablas 8 y 9). Esto puede explicarse, ya que el 80% de los pacientes que recibieron RT fueron diagnosticados en un estadio III, donde el tratamiento es potencialmente curativo, mientras que en el grupo de QT esta cifra fue de 37% (Tabla 1); por ende resulta coherente que la sobrevida de estos pacientes sea mayor. Además, los pacientes en estadio tres que no reciben el tratamiento combinado, generalmente tienen un peor estado general, lo que lleva al oncólogo a no hacer el tratamiento concurrente. Cabe aclarar que cuando analizamos la sobrevida en función al estadio al diagnóstico (valor p de 0,6918) los pacientes con estadio IIIa fueron los que menor sobrevida tuvieron (13,5 meses vs 17,5 meses en estadio IV, tabla en

anexo s2), contrario a lo reportado en la literatura internacional (78). Esto puede deberse a que el número de pacientes en este grupo fue muy pequeño en comparación con los pacientes diagnosticados en estadio IV (8 vs 30). De todas formas, esta aclaración no invalida lo analizado anteriormente, ya que ningún paciente diagnosticado en estadio IIIa recibió RT en 1L (Tabla 1), lo cual se relaciona con que probablemente el estado general de estos pacientes no era bueno, y esto afecta la sobrevida.

Por último, Jazieh et al reportaron que la sobrevida en función de la histología de los tumores de los pacientes con NSCLC fue estadísticamente significativa, mientras que no fue así en nuestro estudio (valor p de 0,6918) (78). Además, en nuestro estudio vimos que la mediana de OS para adenocarcinoma fue menor que la de carcinoma escamoso (16,75 meses vs 38,75 meses), resultado contrario a lo reportado internacionalmente (Tabla anexo S1- Figura S3 E) (78). Esto puede deberse a que el n de nuestro estudio no es lo suficientemente grande como para poder concluir, sumado a que la mayoría de los pacientes presentaron adenocarcinomas (60,7%). Este mismo estudio reportó que la sobrevida en función al ECOG de los pacientes con NSCLC fue estadísticamente significativa, teniendo una mayor sobrevida los pacientes con ECOG menor. Nuestro estudio arrojó datos contrarios a esto (Tabla anexo S1- Figura S3 D). Creemos que esta diferencia puede deberse a que este dato no estaba correctamente documentado en las historias clínicas, solo contamos con este en un 47% de los pacientes (23 pacientes). Nos parece importante resaltar la importancia de la correcta documentación de esta escala en las historias clínicas, ya que la misma es un factor pronóstico muy relevante.

Esperamos que este trabajo pueda contribuir a la mejora del manejo clínico de los pacientes con cáncer de pulmón, adecuando los tratamientos a un perfil específico de candidatos para el cual se posee evidencia que es más efectivo. De esta forma se podrían maximizar los recursos económicos destinados al tratamiento del cáncer de pulmón en nuestro país.

Conclusiones y Perspectivas:

Los resultados de este estudio retrospectivo de vida real confirman que el tratamiento del cáncer de pulmón NSCLC basado en IT es más efectivo que los tratamientos tradicionales. Los principales resultados nos llevan a sacar las siguientes conclusiones:

- La sobrevida global de los pacientes según el tratamiento fue:
IT + QT > RT + QT > TD > QT.
- La tasa estimada de sobrevida global a los 6, 12 y 24 meses en función del tratamiento fue: para IT ± QT fue del 100%, 100% y 85% respectivamente, y para QT fue del 80%, 65%, 20%.
- La sobrevida global en función de la expresión de PD-L1 fue:
PD-L1 ≥ 50% mayor que PD-L1 < 50%. La PFS en función del tratamiento fue: IT + QT > TD > QT.
- La PFS en función de la expresión de PD-L1 fue: PD-L1 ≥ 50% mayor que PD-L1 < 50%.
- Los resultados obtenidos acerca de la sobrevida bajo tratamiento de 1L (OST) indicaron que el mismo fue: IT + QT > TD > QT.

Estos resultados se corresponden con los de la literatura internacional, lo que aporta validez a los mismos. Además, el presente trabajo indica que es particularmente relevante contar con estos teniendo en cuenta la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en nuestro país.

Considerando el beneficio en los resultados en cuanto a la supervivencia global y progresión libre de enfermedad que presenta el tratamiento basado en IT en los diversos grupos poblacionales, es pertinente que se desarrollen más estudios de este tipo en Uruguay, que incluyan un mayor número de pacientes y que podamos caracterizar mejor a la población que obtendría mejor respuesta con este tipo de terapia en comparación con las convencionales. Estos deberían considerar las variables que se presentan en la literatura internacional como se hizo en este estudio; la presencia de mutaciones, el ECOG al diagnóstico, la expresión de PD-L1, el estadio y las comorbilidades. Contar con mayor evidencia de calidad podría permitir en un futuro que se realicen tratamientos más eficaces y mejore el pronóstico de los pacientes frente al diagnóstico de cáncer de pulmón.

Agradecimientos:

En el presente estudio es nuestro deseo agradecer a la mutualista Médica Uruguay por brindarle al equipo investigador la oportunidad de acceder a sus instalaciones y a sus usuarios permitiendo llevar adelante esta investigación, especialmente al Servicio de Oncología Clínica liderado por la Dra. Marta Aghazarian.

A la Dra. Florencia Gentini, Lucía Delfino y Sylvia Domínguez, por ayudar en la recolección de datos.

A la Dra. Silvina Bartesaghi, por la coordinación del curso y el desarrollo de actividades y a todo el equipo docente del curso, especialmente al Lic. Santiago Mansilla y al equipo de Bioética, a quienes agradecemos sus consultorías.

A los integrantes del Laboratorio de Inmunomodulación y Vacunas, de Facultad de Medicina (UdelaR).

Finalmente, agradecer a las orientadoras del trabajo, a la Dra. Teresa Freire y la Dra. Dahiana Amarillo que siempre estuvieron disponibles para planificar, corregir y brindar orientación en cada etapa de la investigación.

Referencias Bibliográficas

1. Cancer [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
2. Registro Nacional de Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. CANCER DE PULMON (C33-34) EN URUGUAY. marzo de 2023;4.
3. Garau M, Alonso R, Musetti C, Barrios E. Cancer incidence and mortality in Uruguay: 2013-2017. *Colomb Med*. 15 de febrero de 2022;53(1):e2014966.
4. Alonso R, Piñeros M, Laversanne M, Musetti C, Garau M, Barrios E, et al. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990–2014: An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiology*. agosto de 2018;55:17-22.
5. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*. 28 de agosto de 2017;7:193.
6. Cátedra de Oncología Clínica Servicio de Oncología Clínica, Hospital de, Clínicas Facultad de, Medicina Universidad de, la República. PAUTAS DE ONCOLOGIA MÉDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTEMICO Y SEGUIMIENTO [Internet]. Montevideo, Uruguay; 71-112 p. Disponible en: <https://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/wp-content/uploads/2023/02/PAUTAS-DE-ONCOLOGIA-MEDICA-2022.pdf>
7. Cancer.Net [Internet]. 2012 [citado 18 de mayo de 2023]. Cáncer de pulmón de células no pequeñas - Estadísticas. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmon-de-celulas-no-pequenas/estadisticas>
8. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey. *Journal of Thoracic Oncology*. enero de 2010;5(1):29-33.
9. Waqar SN, Samson PP, Robinson CG, Bradley J, Devarakonda S, Du L, et al. Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastasis at Presentation. *Clinical Lung Cancer*. julio de 2018;19(4):e373-9.
10. Non-small Cell Lung Cancer Staging | Stages of Lung Cancer [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nscl.html>
11. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. *Sci Adv*. 18 de septiembre de 2020;6(38):eabd2712.
12. Zhang X, DeClue RW, Herms L, Yang M, Pawar V, Masters ET, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *Immunotherapy*. diciembre de 2021;13(18):1521-33.
13. Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 17 de diciembre de 2019;4(1):61.
14. Wang YN, Lee HH, Hsu JL, Yu D, Hung MC. The impact of PD-L1 N-linked glycosylation on cancer therapy and clinical diagnosis. *J Biomed Sci*. diciembre de 2020;27(1):77.
15. Jemal A, Thun MJ, Ries LAG, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. diciembre de 2008;100(23):1672-94.
16. Manjili MH, Butler SE. Role of Tregs in Cancer Dormancy or Recurrence. *Immunological Investigations*. 16 de noviembre de 2016;45(8):759-66.
17. Cha JH, Yang WH, Xia W, Wei Y, Chan LC, Lim SO, et al. Metformin Promotes Antitumor Immunity via Endoplasmic-Reticulum-Associated Degradation of PD-L1. *Molecular Cell*. agosto de 2018;71(4):606-620.e7.
18. Li C, Yao H, Wang H, Fang JY, Xu J. Repurposing screen identifies Amlodipine as an inducer of PD-L1

degradation and antitumor immunity. *Oncogene*. 11 de febrero de 2021;40(6):1128-46.

19. Rossi A, Filetti M, Taurelli Salimbeni B, Piras M, Rizzo F, Giusti R, et al. Statins and immunotherapy: Togetherness makes strength The potential effect of statins on immunotherapy for NSCLC. *Cancer Reports [Internet]*. agosto de 2021 [citado 18 de mayo de 2023];4(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1368>

20. Wang Q, Cao Y, Shen L, Xiao T, Cao R, Wei S, et al. Regulation of PD-L1 through direct binding of cholesterol to CRAC motifs. *Sci Adv*. 26 de agosto de 2022;8(34):eabq4722.

21. Cusato J, Genova C, Tomasello C, Carrega P, Ottonello S, Pietra G, et al. Influence of Vitamin D in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *Cancers*. 21 de enero de 2019;11(1):125.

22. Feng J, Yang H, Zhang Y, Wei H, Zhu Z, Zhu B, et al. Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells. *Oncogene*. 19 de octubre de 2017;36(42):5829-39.

23. Nagasaka M, Sexton R, Alhasan R, Rahman S, Azmi AS, Sukari A. Gut microbiome and response to checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer—A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. enero de 2020;145:102841.

24. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 5 de febrero de 2021;371(6529):602-9.

25. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. junio de 2018;29(6):1437-44.

26. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Annals of Oncology*. abril de 2020;31(4):525-31.

27. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 de marzo de 2018;4(3):351.

28. Banna GL, Signorelli D, Metro G, Galetta D, De Toma A, Cantale O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in combination with PD-L1 or lactate dehydrogenase as biomarkers for high PD-L1 non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab. *Transl Lung Cancer Res*. agosto de 2020;9(4):1533-42.

29. Lester J, Escriu C, Khan S, Hudson E, Mansy T, Conn A, et al. Retrospective analysis of real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer starting first-line systemic therapy in the United Kingdom. *BMC Cancer*. diciembre de 2021;21(1):515.

30. Nadler E, Arondekar B, Aguilar KM, Zhou J, Chang J, Zhang X, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer initiating first-line treatment in the US community oncology setting: a real-world retrospective observational study. *J Cancer Res Clin Oncol*. marzo de 2021;147(3):671-90.

31. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 de noviembre de 2016;375(19):1823-33.

32. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. mayo de 2019;393(10183):1819-30.

33. Shukuya T, Carbone DP. Predictive Markers for the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. julio de 2016;11(7):976-88.
34. Bernichon E, Tissot C, Bayle-Bleuez S, Rivoirard R, Bouleftour W, Forest F, et al. Predictive resistance factors in lung cancer patients treated with Nivolumab. Retrospective study. *Bulletin du Cancer*. marzo de 2021;108(3):250-65.
35. Pirker R. Chemotherapy remains a cornerstone in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Current Opinion in Oncology*. enero de 2020;32(1):63-7.
36. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. diciembre de 2017;18(12):1610-23.
37. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *JCO*. 1 de octubre de 2008;26(28):4617-25.
38. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-Based Versus Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. *JCO*. 1 de mayo de 2005;23(13):2926-36.
39. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *JCO*. 20 de julio de 2008;26(21):3552-9.
40. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 6 de junio de 2007;99(11):847-57.
41. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. En: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [citado 25 de mayo de 2023]. p. CD004569.pub2. Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004569.pub2>
42. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION KEYTRUDA® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
43. Cramer-van Der Welle CM, Verschueren MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel FMNH, Klungel OH, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep*. 18 de marzo de 2021;11(1):6306.
44. Renaud E, Ricordel C, Corre R, Leveiller G, Gadby F, Babey H, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin combination in first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a multicenter real-life study (CAP29). *Transl Lung Cancer Res*. febrero de 2023;12(2):266-76.
45. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 de noviembre de 2018;379(21):2040-51.
46. Fizazi K, Maillard A, Penel N, Baciarello G, Allouache D, Daugaard G, et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAP1 04). *Annals of Oncology*. octubre de 2019;30:v851.
47. 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. *The Lancet*. enero de 2017;389(10066):255-65.

48. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc). Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761097s007lbl.pdf

49. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. YERVOY™ (ipilimumab). Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf

50. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OPDIVO (nivolumab) i. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125554s112lbl.pdf

51. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION IMFINZI® (durvalumab). Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761069s035lbl.pdf

52. Research C for DE and. FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer. FDA [Internet]. 18 de noviembre de 2022 [citado 18 de mayo de 2023]; Disponible en:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-and-platinum-based-chemotherapy-metastatic-non>

53. Raez LE, Arrieta O, Chamorro DF, Soberanis-Piña PD, Corrales L, Martín C, et al. Durvalumab After Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Inferior Outcomes and Lack of Health Equity in Hispanic Patients Treated With PACIFIC Protocol (LA1-CLICaP). *Front Oncol*. 12 de julio de 2022;12:904800.

54. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, De Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1–positive advanced non–small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. septiembre de 2019;135:188-95.

55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA IMFINZI 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html

56. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA LIBTAYO 350 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html

57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA YERVOY 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html

58. Shi Y, Ji M, Jiang Y, Yin R, Wang Z, Li H, et al. A cohort study of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors plus anlotinib versus immune checkpoint inhibitors alone as the treatment of advanced non-small cell lung cancer in the real world. *Transl Lung Cancer Res*. junio de 2022;11(6):1051-68.

59. Zhang X, Zeng L, Li Y, Xu Q, Yang H, Lizaso A, et al. Anlotinib combined with PD-1 blockade for the treatment of lung cancer: a real-world retrospective study in China. *Cancer Immunol Immunother*. septiembre de 2021;70(9):2517-28.

60. Claudio M, Mauricio C, Olga B, Gonzalo R, Sandra A, Herman P, et al. Real-world evaluation of molecular testing and treatment patterns for EGFR mutations in non-small cell lung cancer in Latin America. *Mol Clin Oncol*. 12 de noviembre de 2021;16(1):6.

61. Belaroussi Y, Bouteiller F, Bellera C, Pasquier D, Perol M, Debieuvre D, et al. Survival outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving chemotherapy or immunotherapy as first-line

in a real-life setting. *Sci Rep*. 13 de junio de 2023;13(1):9584.

62. Martin CM, Puello-Guerrero A, Mas-Lopez LA, Campos-Gómez S, Orlando-Orlandi FJ, Tejado Gallegos LF, et al. Real-world KINDLE-LATIN America subset data on treatment patterns and clinical outcomes in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Medicine*. enero de 2023;12(2):1247-59.
63. Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol*. 9 de julio de 2021;11:676732.
64. Pasello G, Pavan A, Attili I, Bortolami A, Bonanno L, Menis J, et al. Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. *Cancer Treatment Reviews*. julio de 2020;87:102031.
65. Sheng J, Li H, Yu X, Yu S, Chen K, Pan G, et al. Efficacy of PD -1/ PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases: A real-world retrospective study in CHINA. *Thorac Cancer*. noviembre de 2021;12(22):3019-31.
66. Suárez L, Delgado L, Afonzo Y, Barrios E, Musé I, Viola A. Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial. *Revista Médica del Uruguay*. 2004;20:187-92.
67. Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, et al. Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach: a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice. *J Clin Pathol*. abril de 2022;75(4):234-40.
68. Ismail RK, Schramel FMNH, Van Dartel M, Pasmooij AMG, Cramer-van Der Welle CM, Hilarius DL, et al. Individual patient data to allow a more elaborated comparison of trial results with real-world outcomes from second-line immunotherapy in NSCLC. *BMC Med Res Methodol*. 3 de enero de 2023;23(1):1.
69. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. diciembre de 1982;5(6):649-55.
70. Hernández-Solís A, Onofre-Borja M, Reding-Bernal A, García-Hernández C, Cruz-Ortiz H, Cicero-Sabido R. Cáncer pulmonar en mujeres mexicanas. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2013;76(3):118-24.
71. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 de enero de 2021;157:103194.
72. Terrenato I, Ercolani C, Di Benedetto A, Gallo E, Melucci E, Casini B, et al. A Real-World Systematic Analysis of Driver Mutations' Prevalence in Early- and Advanced-Stage NSCLC: Implications for Targeted Therapies in the Adjuvant Setting. *Cancers*. 16 de junio de 2022;14(12):2971.
73. Wu S, Wang L, Li W, Chen B, Liu Y, Wang H, et al. Comparison between the first-line and second-line immunotherapy drugs in the progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Palliative Medicine*. febrero de 2021;10(2):1717726-1711726.
74. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 de mayo de 2018;378(22):2078-92.
75. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. julio de 2019;20(7):924-37.
76. Lee HH, Wang YN, Xia W, Chen CH, Rau KM, Ye L, et al. Removal of N-Linked Glycosylation Enhances

PD-L1 Detection and Predicts Anti-PD-1/PD-L1 Therapeutic Efficacy. Cancer Cell. agosto de 2019;36(2):168-178.e4.

77. Payen T, Trédaniel J, Moreau L, Larivé S, Le Treut J, Nocent C, et al. Real world data of efficacy and safety of erlotinib as first-line TKI treatment in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: Results from the EGFR-2013-CPHG study. *Respiratory Medicine and Research. noviembre de 2021;80:100795.*

78. Jazieh AR, Onal HC, Tan DSW, Soo RA, Prabhash K, Kumar A, et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. *Journal of Thoracic Oncology. octubre de 2021;16(10):1733-44*

Lista de abreviaturas en orden alfabético:

- **ALK** - quinasas del linfoma anaplásico
- **CT** - Células tumorales
- **DC** - células dendríticas
- **DOR** - duración de respuesta
- **EA** - efectos adversos
- **ECA** - ensayos clínicos aleatorizados
- **EGFR** - Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- **EPOC** - enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **EVR** - estudios de vida real
- **FDA** - US Food and Drug Administration
- **ICI** - Inhibidores de puntos de control Inmunitario
- **IHQ** - inmunohistoquímica
- **IT** - inmunoterapia
- **LM** - metástasis leptomenígeas
- **MC** - metástasis cerebrales
- **NHW** - paciente sin descendencia hispana
- **NSCLC** - cáncer de pulmón no células pequeñas
- **OS** - supervivencia global
- **PD-1** - proteína de muerte celular programada 1
- **PD-L1** - ligando 1 de muerte programada
- **PFS** - supervivencia libre de progresión
- **PQT** - poliquimioterapia
- **RT** - radioterapia
- **QT** - quimioterapia
- **SCLC** - cáncer de pulmón células pequeñas
- **SNC** - sistema nervioso central
- **TD** - terapia dirigida
- **TR** - tasa de respuesta
- **Tregs** - células T reguladoras
- **1L** - primera línea
- **2L** - segunda línea

Figura S1: Formulario utilizado para recolección de datos - parte 1.

CODIGO		METODOLOGIA CIENTIFICA II	
 EDAD DIAGNOSTICO 		sexo ☐ femenino cis ☐ masculino cis ☐ no binario ☐ femenino trans ☐ masculino trans	
☐ HTA ☐ EPOC ☐ DMII ☐ AF DE CANCER ☐ VIH ☐ pfx atb ☐ METFORMINA ☐ AMLODIPINA ☐ ERC ☐ AP Cancer		procedencia ☐ Montevideo ☐ interior rural ☐ interior urbano ☐ exterior ☐ no dato	
FUMADOR ☐ MARIHUANA ☐ TABACO ☐ AMBOS ☐ NADA		fumador ☐ ACTIVO ☐ PASIVO ☐ EX-FUMADORES ☐ NUNCA	
FECHA DIAGNOSTICO D/M/YYYY H:MM:SS FECHA 1° CONSULTA ONCOLOGÍA D/M/YYYY H:MM:SS ☐ IIIA ☐ IIIB ☐ IV		STATUS PERFORMANCE AL DIAGNOSTICO ☐ 1 ☐ 5 ☐ 2 ☐ 0 ☐ 3 ☐ No dato ☐ 4	
PDL1 ☐ LOW PDL1 <1% ☐ MIDI 50% > PDL1 >1% ☐ HIGT PDL1 >50% ☐ NO 		HISTOLOGIA NSCLC ☐ ESCAMOSO ☐ ADENOCARCINOMA ☐ OTRO	
MUTACIONES ☐ EGFR ☐ BRAF ☐ KRAS ☐ ERBB2 ☐ ROS1 ☐ RET ☐ ALK ☐ MAP2K1 ☐ MET ☐ NO		PARA SV ☐ FALLO ☐ CENSURA TIPO CENSURA ☐ EXCLUIDO VIVO ☐ PERDIDO DE VISTA	
		IPA 	
		DIAS DESDE DIAGNOSTICO A 1° CONSULTA DIAS DESDE 1° CONSULTA A 1L 	
		MESES DESDE 1L A CENSURA O MUERTE 	
		ALGUNA VEZ ALCANZO RP ALGUNA VEZ ALCANZO RC 	
		PROGRESION FECHA PROGRESIÓN D/M/YYYY H:MM:SS	
		ESTADO FIN ESTUDIO ☐ MUERTO ☐ RP ☐ RC ☐ EN TRATAMIENTO ☐ NO DATOS	
		FECHA MUERTE D/M/YYYY FECHA CENSURA D/M/YYYY	

Figura S2: Formulario utilizado para recolección de datos - parte 2.

1L ☐ SOPORTE ☐ QT ☐ IT ☐ COMBINADO QT + IT ☐ TD ☐ OTRO ☐ RT ☐ RT + QT	2L ☐ IT ☐ IT + QT ☐ QT ☐ OTRO ☐ TD ☐ RT FECHA INICIO 1L D/M/YYYY H:MM:SS FECHA FIN 1L D/M/YYYY H:MM:SS	complicaciones 1l ☐ ASIDOSIS LACTICA ☐ INFECCION ☐ OTRAS ☐ EAG ☐ EAL ☐ TEP ☐ ANEMIA ☐ NEUTROPENIA
TIPO QT 1L ☐ carboplatin ☐ cisplatin ☐ docetaxel ☐ docetaxel + nintedanib ☐ gemcitabine ☐ nintedanib ☐ paclitaxel ☐ pemetrexed ☐ vinorelbine ☐ carboplatin + paclitaxel ☐ cisplatin + docetaxel ☐ cisplatin + pemetrexed ☐ OTRO ☐ Carbo-pemetrexed	DURACION MESES 1L TIPO IT 1L ☐ Pembrolizumab ☐ atezolisumab ☐ ipilimumab+nivolumab ☐ durvalumab ☐ otro RESPUESTA A 1L ☐ RC ☐ PROGRE ☐ RP ☐ MUERTE ☐ ESTABLE	FECHA INICIO 2L D/M/YYYY H:MM:SS FECHA FIN 2L D/M/YYYY H:MM:SS DURACION MESES 2L TIPO DE TD ☐ AFATINIB ☐ ALECTINIB ☐ CERITINIB ☐ CRIZOTINIB ☐ ERLOTINIB ☐ GEFITINIB ☐ OSIMERTINIB ☐ BEVACIZUMAB ☐ OTRO
FECHA UCO D/M/YYYY MESES DESDE diagnostico A MUERTE O UCO (OS) MESES DESDE INICIO 1L A MUERTE O PRO (PFS) MESES DESDE INI 1 L A FIN 1L POR CUALQUIER MOTIVO (TTD) MESES DESDE 1L A MUERTE O UCO (SV BAJO TTO) 		
tiempo meses desde RP o RC a muerte o progre (DOR) MESES DESDE 1L A RC O RP 		

Figura S3: Análisis de supervivencia en función de características tumorales y clínicas.

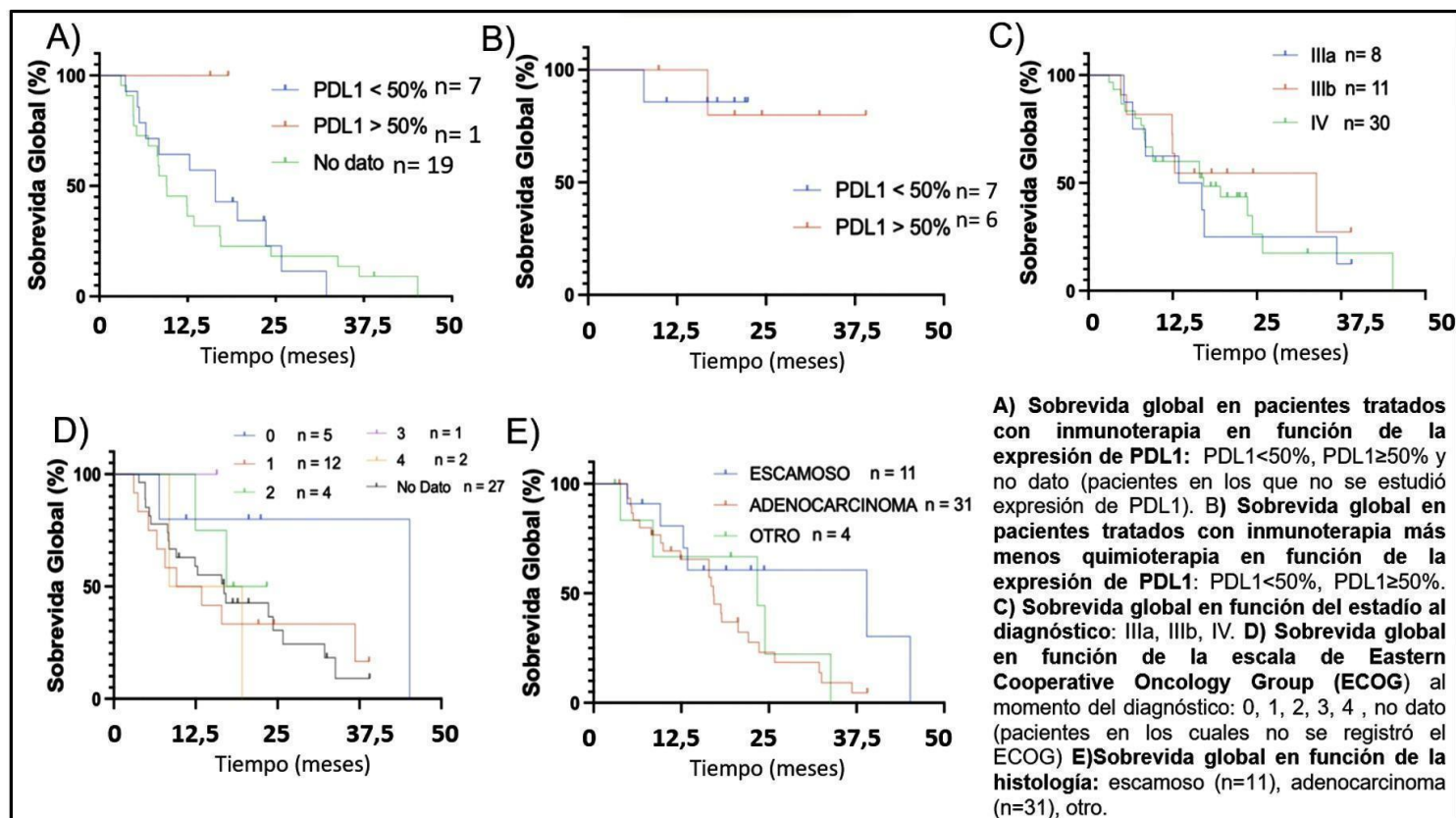


Tabla S1-Sobrevida en función de características clínicas

Grupo	Mediana (IC95%) en meses	n	Error estándar	Valor p (Log-rank)
GLOBAL	17 (10,643-23,356)	51	3,243	
ECOG				
ECOG0	45	5	,000	
ECOG1	9,5 (0,164-18,835)	12	4,763	
ECOG2	17	4		
ECOG3	Indeterminado	1		
ECOG4	8,25	2		0,5081
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO				
EIIla	13,5 (1,719-25,28)	8	6,01	
EIIlb	34 (10,018-57,981)	11	12,235	
EIV	17,25 (6,014-28,485)	30	5,732	0,6918
EPOC				
SI	13,25 (11,63-14,869)	13	0,826	
NO	17 (10,36-23,639)	38	3,387	0,7188
HISTOLOGÍA				
ADENOCARCINOMA	16,75 (15,843-17,656)	31	0,462	
ESCAMOSO	38,75 (1,193-76,306)	11	19,161	
OTRA	23,25 (0,0-52,65)	4	15,0	0,2201

Consentimiento informado presencial en el caso de que el paciente esté en tratamiento y acuda a consulta en el servicio de oncología de la médica uruguaya:

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

*Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica, Av. 8 de Octubre 2492 Montevideo, Uruguay.
Departamento inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Avenida General Flores 2125, Montevideo, Uruguay*

Investigadores:

Dra. Dahiana Amarillo, Dra. Teresa Freire

Título del estudio: Estudio retrospectivo de la respuesta a diferentes tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón de la Médica Uruguaya en el periodo 2019-2022

Mediante la firma de este formulario, usted confirma lo siguiente:

He tenido tiempo para leer esta información y pensar en el estudio, y se ha respondido a mis preguntas adecuadamente. Acepto participar en este estudio de investigación y soy consciente de que mi participación es enteramente voluntaria. Acepto que mi información personal codificada se pueda recopilar y utilizar tal y como se describe en este documento.

Firma del Paciente	Fecha
Nombre del Paciente	N° de Documento Nacional de Identidad
Firma del Investigador	
Nombre del investigador	Fecha