



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

Evaluación del impacto de las terceras y cuartas líneas en el tratamiento del Carcinoma Pulmonar No Microcítico

Autores:

Víctor Afonso Cabrera

Daniel Mederos Hernández

Tutor: Dr. Manuel José Morales González

Co-tutora: Dra. María Concepción Vilar Mesa

Grado en Medicina

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria

Convocatoria: Junio de 2022

San Cristóbal de La Laguna

Curso 2021/2022

RESUMEN

Introducción: Hasta hace tres décadas, los cuidados paliativos eran prácticamente la única opción válida para pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, hasta que la evidencia científica proveniente de varios metaanálisis demostró beneficios, empleando tratamientos quimioterápicos basados en platino e incluso con el uso de una segunda línea de tratamiento. Posteriormente, los fármacos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) dieron más opciones terapéuticas a la segunda e incluso 3ª línea de tratamiento. Posteriormente, la adición de bevacizumab, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas y la inmunoterapia aumentaron la eficacia del tratamiento médico en 1ª y 2ª línea. Debido al consiguiente aumento en la supervivencia es por lo que a que a muchos de los pacientes se les ofrece una 3ª y/o 4ª línea de terapia.

Objetivos: Evaluación del efecto de las 3ª y 4ª líneas de tratamiento en pacientes afectados de CPNM, a través de un análisis retrospectivo. Se estudiaron la supervivencia, intervalo libre de progresión (ILP) de la enfermedad, toxicidades e ingresos para el control de complicaciones.

Métodos y materiales: Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de CPNM en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) desde enero de 2015 hasta diciembre de 2021. La recolección de los datos se realizó a través del Registro Hospitalario de Tumores del HUNSC, el sistema informático “DRAGO” de atención especializada del Servicio Canario de la Salud y el sistema de prescripción oncológica del SCS (“ONCOFARM”).

Resultados: Se incluyeron un total de 44 pacientes. Los tratamientos más utilizados fueron: en 1ª línea, carboplatino/paclitaxel/bevacizumab; en 2ª línea, atezolizumab; en 3ª línea, atezolizumab o nivolumab y en 4ª línea, gemcitabina. La mediana de supervivencia para la 4ª línea fue de 2,1 meses (95% intervalo de confianza 0,79-3,41), mientras que no fue posible obtener la mediana para la 3ª línea, observándose diferencias significativas entre ambas líneas ($p < 0,001$). El ILP de los pacientes con mutaciones activadoras y sin las mismas fue muy similar. Presentaron una fuerte influencia de desviaciones típicas elevadas para la 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea de tratamiento. Sin embargo, estas diferencias numéricas en el ILP no fueron estadísticamente significativas. El tiempo de tratamiento de cada línea fue muy similar en 1ª, 2ª y 3ª línea, no así para la 4ª línea, teniendo una fuerte influencia de desviaciones típicas para

las cuatro líneas. El ILP en cada línea fue muy similar en 1ª, 2ª y 3ª línea, no así para la 4ª línea, teniendo una fuerte influencia de desviaciones típicas para las cuatro líneas. Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre índice IPA y edad, supervivencia global y edad, tiempo en 3ª línea y supervivencia global e ILP en 1ª línea y en 3ª línea.

Conclusiones: No existe una evidencia científica sólida del beneficio del uso de 4ª líneas de tratamiento en pacientes afectos de CPNM avanzado.

Palabras clave: Quimioterapia, inmunoterapia, carcinoma pulmonar no microcítico, 3ª línea, 4ª línea

ABSTRACT

Introduction: Three decades ago, palliative care was practically the only valid option for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), until scientific evidence from several meta-analyses showed benefits using platinum-based chemotherapy and the use of a 2nd line of treatment. Subsequently, drugs directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR) gave more therapeutic options to the 2nd and even 3rd line of treatment. With the addition of antiangiogenic drugs to chemotherapy and later with the use of immunotherapy, the efficacy of 1st and 2nd line of therapy increased. Due to this increase in survival, 3rd and/or 4th lines of therapy are offered to many patients.

Objectives: Evaluation of the outcomes of 3rd and 4th lines of therapy in patients who suffer from non-small-cell lung cancer throughout a retrospective analysis. We evaluated survival's time, progression free interval (PFI), toxicity and admissions for control of complications.

Material and methods: A retrospective analysis was developed with a cohort of patients with NSCLC, treated at Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) from January 2015 to December 2021. We analyzed the data using the hospital's electronic records, DRAGO and ONCOFARM).

Results: A total of 44 patients were included. The two most used treatments were: carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (1st line), atezolizumab (2nd line), atezolizumab or nivolumab (3rd line) and gemcitabine (4th line). The median survival time for the 4th line of

therapy was 2.1 months (95% confidence interval 0.79-3.41). It was not possible to obtain the median survival time for the 3rd line, because of significant differences observed between both lines ($p < 0.001$). When comparing the progression-free intervals between mutated and wild-type patients, they were very similar and had a strong influence of high standard deviations for the 1st, 2nd, 3rd and 4th lines of treatment. However, these differences in PFI were not statistically significant. The survival times were very similar for 1st, 2nd and 3rd lines, but not for the 4th lines, which showed a strong influence of standard deviations. The PFI for the 1st, 2nd and 3rd lines were similar, in contrast the 4th line, where a strong influence of standard deviations occurred. Statistically significant correlations were found between IPA Index and age, overall survival and age, duration of 3rd line and overall survival, and 1st and 3rd PFI.

Conclusions: There is no solid scientific evidence of the benefit of the use of 4th lines of treatment in patients with advanced NSCLC.

Keywords: Chemotherapy, immunotherapy, non-small-cell lung cancer, third-line therapy, fourth-line therapy

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1.Introducción | 6 |
| 2.Hipótesis y objetivo | 8 |
| 3.Materiales y Métodos | 9 |
| 3.1 Diseño del estudio | 9 |
| 3.2 Pacientes del estudio | 9 |
| 3.3 Criterios de inclusión y exclusión | 9 |
| 3.4 Variables presentes en el estudio | 9 |
| 3.5 Obtención de los datos | 10 |
| 3.6 Análisis estadístico de los datos | 10 |
| 4.Resultados | 12 |
| 4.1 Estudio de las características generales de la muestra | 12 |
| 4.2 Análisis de supervivencia de la muestra | 17 |
| 4.3. Análisis de comparación de medias | 18 |
| 4.4. Análisis de correlaciones entre las variables de estudio | 20 |
| 5.Discusión | 25 |
| 6.Conclusiones | 29 |

| | |
|---|----|
| 7.¿Qué hemos aprendido durante este TFG? | 30 |
| 8.Bibliografía | 31 |
| 9.Anexo | 34 |

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es uno de los tumores más frecuentes y con una mayor tasa de letalidad a nivel global. Según datos del Global Cancer Observatory, fue el segundo cáncer en incidencia mundial (11,4%) en el año 2020. También fue la causa líder de muerte por cáncer (18%). Con lo que respecta a los varones fue la neoplasia con mayor incidencia (14,3%) y con mayor tasa de mortalidad (21,5%) y en las mujeres, la tercera en incidencia (8,4%) y la segunda en mortalidad (13,5%) ⁽¹⁾. Según datos recogidos por la American Cancer Society, la supervivencia relativa del cáncer de pulmón a 5 años es del 21% ⁽²⁾.

El cáncer de pulmón se puede dividir en dos tipos distintos en función de su histología: Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM), aproximadamente el 85% del total, y el Cáncer de Pulmón Microcítico (CPM), aproximadamente el 15% del total. A su vez, el CPNM se divide en tres tipos: carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado ⁽³⁾. De acuerdo a la American Cancer Society, la supervivencia relativa a 5 años del CPNM es del 25% mientras que la del CPM es sólo del 7% ⁽²⁾.

El tratamiento médico del CPNM avanzado ha cambiado radicalmente en los últimos 20 años, gracias a los avances de la biología molecular. Esto ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos contra proteínas concretas, producto de mutaciones responsables del crecimiento tumoral o contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), responsable de la angiogénesis tumoral ⁽⁴⁾. También, el mejor conocimiento de los mecanismos de evasión del sistema inmune ha permitido el desarrollo de la inmunoterapia antitumoral ⁽⁵⁾.

Hace tres décadas, los cuidados paliativos eran prácticamente la única opción válida para pacientes con CPNM avanzado. Esto cambia cuando la evidencia científica, proveniente de varios metaanálisis, demuestra que el tratamiento quimioterápico basado en platino produce mejoras tanto en la supervivencia como en el control de síntomas ⁽⁶⁾. Dichos estudios también objetivaron beneficios con el uso de una 2ª línea de tratamiento con quimioterápicos como el pemetrexed y docetaxel ^(7,8,9).

Posteriormente, los fármacos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), dieron más opciones terapéuticas a la 2ª e incluso 3ª línea de tratamiento ⁽⁴⁾. Esta terapia cambió de raíz sus indicaciones, cuando se estableció que la presencia de

mutaciones en la tirosin-kinasa asociada al EGFR condiciona la respuesta a la misma. Así estos fármacos pasaron a ser la 1ª línea de tratamiento en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR ^(10,11,12).

La adición de fármacos antiangiogénicos al tratamiento quimioterápico y el posterior uso de la inmunoterapia, aumentó la eficacia del tratamiento médico del CPNM en la 1ª y 2ª línea del mismo ⁽¹³⁾.

Este aumento en la supervivencia de los pacientes tratados ha derivado en que a muchos pacientes se les ofrezca una 3ª e incluso 4ª línea de terapia, esta última, aunque sin una sólida evidencia científica ⁽¹⁴⁾.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

Con este estudio se pretende evaluar el resultado de las 3ª y 4ª líneas de tratamiento en pacientes afectados de CPNM, a través de un análisis retrospectivo.

Hipótesis

En el tratamiento de CPNM en estadios avanzados, existe una suficiente evidencia científica para la indicación de tratamientos de 1ª y 2ª línea ⁽¹²⁾. Tras la progresión a una 2ª línea y dependiendo del estado general del paciente, en práctica clínica se indican 3ª e incluso una 4ª línea de tratamiento ⁽¹²⁾. Como a día de hoy no existe una clara evidencia científica sobre el beneficio de las mismas, hemos decidido valorar su efectividad, en una muestra de pacientes tratados en el HUNSC.

Objetivo primario

Evaluar la supervivencia y el intervalo libre de progresión (ILP) de la enfermedad, en las/los pacientes tratados con 3ª y 4ª línea de tratamiento.

Objetivos secundarios

Evaluar la toxicidad e ingresos para el control de complicaciones.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1 Diseño del estudio

El presente trabajo se trata de un estudio del tipo retrospectivo y observacional, realizado con pacientes afectos de CPNM y recogidos a través del Registro Hospitalario de Tumores del HUNSC, desde el 7 de enero de 2015 hasta diciembre de 2021. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HUNSC y se obtuvo por parte de la Dirección Médica, la autorización para poder acceder a los datos de las historias clínicas.

3.2 Población de estudio

La población de estudio incluye todos aquellos pacientes recogidos en el Registro Hospitalario de Tumores del HUNSC, desde el 7 de enero de 2015 hasta diciembre de 2021, afectos de CPNM en estadio IV y que recibiesen hasta una 3ª o 4ª línea de tratamiento médico.

3.3 Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes recogidos en el registro de tumores hospitalario del HUNSC del 7 de enero de 2015 hasta diciembre de 2021 afectos de CPNM en estadio IV que recibiesen hasta una 3ª o 4ª línea de tratamiento médico.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Cualquier caso que por cualquier tipo de motivo se encontraron incongruencias en sus datos.

3.4 Variables del estudio

En el estudio se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, estado del hábito tabáquico, índice de paquetes al año (IPA), ECOG al diagnóstico, estadio clínico del tumor, histología del tumor, estado mutacional EGFR, nivel de expresión de PD-L1, tratamientos recibidos de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea, respuesta al tratamiento de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea, ILP de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea, supervivencia global, toxicidades grado III y grado IV experimentadas con tratamientos de tercera y cuarta línea, número de ingresos asociados a toxicidades grado III y grado IV

experimentadas con tratamientos de 3ª y 4ª línea, duración de los ingresos asociados a toxicidades grado III y grado IV experimentadas en tratamientos de 3ª y 4ª línea.

3.5 Recogida de datos

Se seleccionaron del total de 938 pacientes afectos de CPNM, de los cuales un total de 631, estaban en estadio clínico IV. De estos 631, se seleccionaron aquellos que recibieron una 3ª o 4ª línea de tratamiento médico, resultando un total de 50 pacientes. Finalmente, de estos 50 pacientes, se descartaron 6 pacientes por incongruencias en los datos de sus historias clínicas, quedando un total de 44 pacientes.

Una vez identificados los casos a través del Registro Hospitalario de Tumores, se completó la recogida de variables a través de la historia clínica electrónica del Servicio Canario de la Salud (sistema informático DRAGO) y del programa informático para tratamientos oncológicos del HUNSC (ONCOFARM).

3.6 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos y las gráficas de este estudio se realizaron utilizando el programa SPSS empleando métodos estándar (Sokal & Rohlf 1995) ⁽¹⁵⁾ con niveles de confianza del 95% ($p < 0,05$). Los supuestos de los análisis paramétricos de ANOVA y T de Student para la normalidad y la homocedasticidad se probaron para cada variable de respuesta utilizando las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene. Las curvas de supervivencia se analizaron utilizando el método de estimación de Kaplan-Meier y la prueba Log Rank para comparar distintas curvas. También, se realizaron pruebas de comparación de medias entre diferentes grupos.

Cuando las variables de respuesta no cumplieron con los supuestos de normalidad y homocedasticidad de los análisis paramétricos, se realizó una transformación logarítmica de los datos. Por un lado, debido a que las variables tiempo en cada línea y el índice de paquetes por año (IPA) entre hombres y mujeres cumplieron los supuestos de normalidad y homocedasticidad luego de la transformación logarítmica, se analizaron con las pruebas paramétricas de ANOVA de un factor y test de T de Student, respectivamente. El intervalo libre de progresión cumplió con los supuestos luego de la transformación logarítmica, fue analizado a través de un ANOVA de dos factores de modelo ortogonal considerando las líneas de tratamiento (4 líneas; solo 3ª y 4ª línea) y la mutación de los pacientes (mutados o

no mutados) como factores fijos. Por otro lado, debido a que las variables intervalo libre de progresión no satisficieron los supuestos después de la transformación logarítmica, fueron analizadas con los test no paramétricos de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney.

Finalmente, se realizaron 55 análisis de correlación independientes para todas las combinaciones posibles de las 11 variables continuas del estudio. Primero, se evaluó el supuesto de normalidad para cada una de las variables, usando el test de Kolmogorov Smirnov. Cuando las variables no cumplieron el supuesto de distribución normal de los datos, se realizó una transformación logarítmica. Sólo cuatro de las variables no cumplieron con el supuesto de normalidad (intervalo libre de progresión para las 4 líneas), aplicándose el test no paramétrico de Spearman. Para las correlaciones donde se incluye sólo variables que cumplieron el supuesto de normalidad (edad, índice IPA, supervivencia global, tiempo en las 4 líneas), se utilizó el test paramétrico de Pearson.

4. RESULTADOS

4.1 Estudio de las características generales de la muestra.

Un total de 44 pacientes conformaron la muestra, de los cuales 28 fueron hombres y 16 fueron mujeres. La edad media de la muestra fue de 58,8 años (DT = 7,5). Con respecto al estado del hábito tabáquico al momento del diagnóstico, 23 eran fumadores en activo, 10 ex fumadores y 5 no fumadores. El IPA medio fue de 52,8 (DT = 30,9). Los distintos tipos de histología que presentaron los pacientes fueron 36 adenocarcinomas, 6 carcinomas escamosos y 2 de otros tipos de histologías. Sólo 8 presentaron dianas terapéuticas, de los cuáles 3 presentaron EGFR mutado y 5 expresaron PDL1 > 50%. En lo que al TNM respecta, la T fue T1 en 7 pacientes, T2 en 6, T3 en 7 y T4 en 20 . La N fue N0 en 3 pacientes, N1 en 1, N2 en 11 y N3 en 21 . La M fue M1 en 44 pacientes. El ECOG al diagnóstico fue ECOG 0 en 24 pacientes, ECOG 1 en 16 y ECOG 2 en 1. Con respecto a las toxicidades causadas por los tratamientos, hubo 2 ingresos por toxicidades grado III o IV en 3ª línea. La duración de ambos ingresos en conjunto fue de 93 días. Las patologías detectadas fueron una neutropenia grado IV, una hiperpotasemia grado III y una trombopenia grado IV. En 4ª línea, hubo 3 ingresos por toxicidades grado III o IV. La duración de ambos ingresos en conjunto fue de 89 días. Las patologías detectadas fueron una hiponatremia grado III, una trombopenia grado IV y una neumonitis grado III-IV.

Tabla 1.- Características generales de la población de estudio

| Característica | N | % |
|----------------|----|-----|
| Total | 44 | 100 |
| Sexo | | |
| Hombre | 28 | 64 |
| Mujer | 16 | 36 |

Estado tabaquismo ^a

| | | |
|--------------|----|----|
| Fumador/a | 23 | 61 |
| No fumador/a | 5 | 13 |
| Ex fumador/a | 10 | 26 |

Características del tumor

Histología

| | | |
|--------------------|----|----|
| Adenocarcinoma | 36 | 82 |
| Carcinoma escamoso | 6 | 14 |
| Otros | 2 | 5 |

Tamaño del tumor (T) ^b

| | | |
|---|----|------|
| 1 | 7 | 17.5 |
| 2 | 6 | 15 |
| 3 | 7 | 17.5 |
| 4 | 20 | 50 |

Afectación ganglionar (N) ^c

| | | |
|---|----|------|
| 0 | 3 | 8.3 |
| 1 | 1 | 2.8 |
| 2 | 11 | 30.6 |

| | | |
|---|----|------|
| 3 | 21 | 58.3 |
| Metástasis (M) | 44 | 100 |
| ECOG al diagnóstico ^d | | |
| 0 | 24 | 58.5 |
| 1 | 16 | 39.0 |
| 2 | 1 | 6.3 |
| Toxicidades | | |
| Número de ingresos en 3ª línea | 2 | 4.5 |
| Duración total ingresos (días) | 93 | |
| Patologías detectadas | | |
| Neutropenia grado IV | 1 | |
| Hiperpotasemia grado III + Trombopenia grado IV | 1 | |
| Número de ingresos en 4ta línea | 3 | 6.8 |
| Duración total ingresos (días) | 89 | |
| Patologías detectadas | | |
| Trombopenia grado IV + Hiponatremia Grado III | 1 | |
| Neumonitis G III-IV | 2 | |
| Mutaciones | | |

| | | |
|-----------------------------|---|------|
| Número de pacientes mutados | 8 | 18.2 |
| Tipo de mutación | | |
| EGFR delección exón 19 | 2 | 4.5 |
| EGFR L858R exón 21 | 1 | 2.3 |
| PDL1 < 50% | 0 | |
| PDL1 ≥ 50% | 5 | 11.3 |

*Variables con un *n* diferente a 44 se indican con una letra minúscula en el superíndice de la siguiente forma: ^a = n total 38; ^b = n total 40; ^c = n total 36; ^d = n total 41.

Los tratamientos más utilizados en 1^a línea fueron: carboplatino/paclitaxel/ bevacizumab y carboplatino/paclitaxel; en 2^a línea: atezolizumab y pemetrexed; en 3^a línea: atezolizumab y nivolumab; y en 4^a línea: gemcitabina, gemcitabina/vinorelbina, nivolumab y pemetrexed.

Tabla 2.- Tipos de tratamiento aplicados en las cuatro diferentes líneas.

| Tratamiento | 1ra línea (n=44) | 2da línea (n=44) | 3ra línea (n=44) | 4ta línea (n=21) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| atezolizumab | - | 13 (29.55) | 8 (18.18) | 1 (4.76) |
| carboplatino | - | 1 (2.27) | 1 (2.27) | - |
| Carboplatino/gemcitabina | 1 (2.27) | 1 (2.27) | - | 1 (4.76) |
| Carboplatino/paclitaxel | 12 (27.27) | - | 1 (2.27) | 1 (4.76) |
| carboplatino/paclitaxel/bevacizumab | 14 (31.82) | 3 (6.82) | 1 (2.27) | 2 (9.52) |
| carboplatino/pemetrexed | - | 1 (2.27) | 2 (4.55) | - |

| | | | | |
|--|-----------|----------|-----------|-----------|
| carboplatino/paclitaxel/ cisplatino | 1 (2.27) | - | - | - |
| Carboplatino/pemetrexed/ pertuzumab | 1 (2.27) | - | - | - |
| cisplatino | 1 (2.27) | - | - | - |
| cisplatino/etopósido | 3 (6.82) | - | - | - |
| cisplatino/pemetrexed | 8 (18.18) | - | 4 (9.09) | 1 (4.76) |
| cisplatino/gemcitabina | - | 1 (2.27) | - | - |
| cisplatino/paclitaxel/bevacizuma b | - | 1 (2.27) | - | - |
| cisplatino/vinorelbina/ pembrolizumab | - | - | 1 (2.27) | - |
| crizotinib | - | 1 (2.27) | - | - |
| docetaxel | - | 4 (9.09) | 3 (6.82) | - |
| docetaxel/nintedanib | - | 1 (2.27) | 4 (9.09) | 1 (4.76) |
| docetaxel/pemetrexed | - | - | 1 (2.27) | - |
| gefitinib | 1 (2.27) | 2 (4.55) | - | - |
| gemcitabina | - | 2 (4.55) | 4 (9.09) | 4 (19.05) |
| gemcitabina/vinorelbina | - | 1 (2.27) | 1 (2.27) | 3 (14.29) |
| loratinib | - | - | 1 (2.27) | - |
| nivolumab | - | 1 (2.27) | 6 (13.64) | 3 (14.29) |
| osimertinib | - | 1 (2.27) | - | - |
| paclitaxel | - | - | 1 (2.27) | - |

| | | | | |
|---------------|----------|-----------|----------|-----------|
| pembrolizumab | 2 (4.55) | 3 (6.82) | 1 (2.27) | - |
| pemetrexed | - | 6 (13.64) | 3 (6.82) | 3 (14.29) |
| topotecan | - | 1 (2.27) | - | - |
| vinorelbina | - | - | 1 (2.27) | 1 (4.76) |

4.2 Análisis de supervivencia de la muestra

La mediana de supervivencia global de la muestra del estudio, fue de 22,4 meses (IC 95% 18,1 - 26,7 meses). En lo que respecta a mediana de supervivencia global según el tipo de histología, la mediana de supervivencia global para los pacientes con adenocarcinoma fue de 22,4 meses (IC 95% 18,6 - 26,2 meses), para los pacientes con carcinoma escamoso fue de 16,3 meses (IC 95% 0,0 - 36,5 meses) y para los pacientes con otro tipo de histología fue de 12,9 meses (IC 95% 18,2 - 26,7 meses). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre tipos de histología ($p = 0,729$). En cuanto a la mediana de supervivencia global por sexos, para los hombres fue de 23,1 meses (IC 95% 19,42 - 26,78 meses) y para las mujeres de 22,4 meses (IC 95% 3,3 - 41,5 meses).

Con respecto a la mediana de supervivencia de las/ los pacientes tratados con una 3ª línea, no fue posible estimarla ya que afortunadamente no hubo la cantidad de fallecimientos necesaria, mientras que la mediana de supervivencia, de las/los pacientes en 4ª línea de tratamiento, fue de 2,1 meses (IC 95% 0,8 - 3,4 meses). Hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las supervivencias en 3ª línea y 4ª línea de tratamiento ($p < 0,001$).

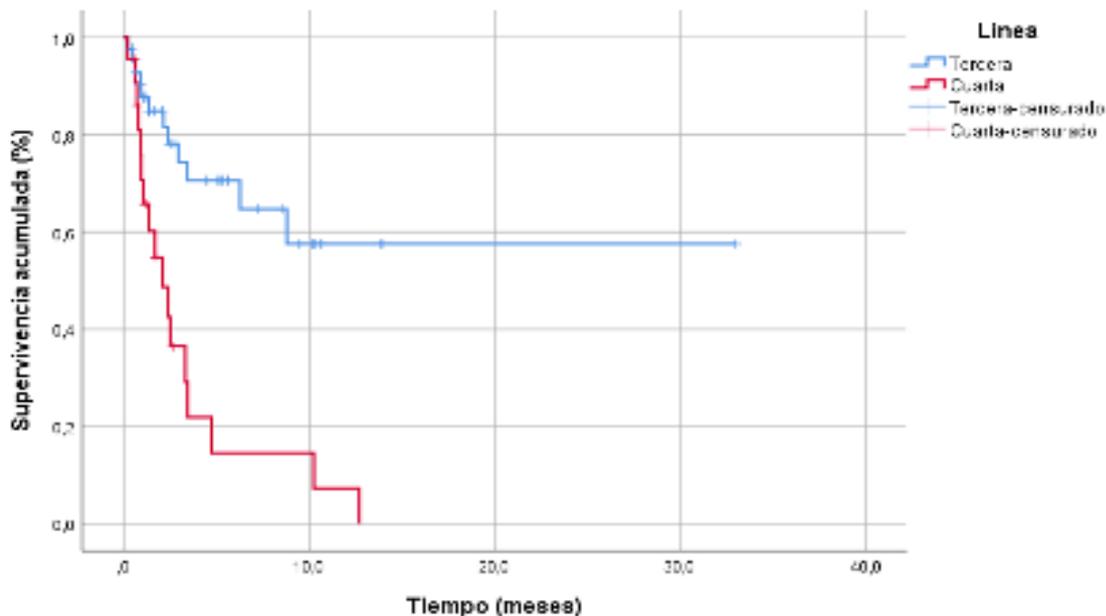


Figura 1.- Curva de supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón en estadio IV que recibieron terapia de tercera línea (n = 42) y cuarta línea (n = 22).

En cuanto a las diferencia en las medianas por sexos, en 3ª línea, en varones no fue posible estimarla dado al escaso número de fallecimientos, mientras que la de las mujeres fue de 10,25 meses (IC 95% 0,40 - 20,10). No hubo diferencias significativas respecto a la supervivencia en 3º línea entre hombres y mujeres (p = 0,454)

En relación a la diferencias por sexo en las medianas de supervivencia en 4ª línea, para los hombres fue de 1,7 meses (IC 95% 0,2 - 3,1 meses) mientras que la de las mujeres fue de 3,4 meses (IC 95% 0,3 - 6,5 meses). No hubo diferencias significativas respecto a la supervivencia en 4ª línea entre hombres y mujeres (p = 0,423)

4.3. Análisis de comparación de medias.

Se observaron algunas diferencias numéricas en el intervalo libre de progresión entre pacientes mutados y no mutados en cada una de las líneas de tratamiento. El intervalo libre de progresión de los pacientes mutados y no mutados fue muy similar y tuvieron una fuerte influencia de desviaciones típicas elevadas para la 1ª (1,43 ± 2,53 vs 5,56 ± 5,55 meses), 2ª (10,12 ± 8,84 vs 4,52 ± 9,18 meses), 3ª (5,10 ± 4,61 vs 6,35 ± 9,96 meses) y 4ª línea de tratamiento (3,45 ± 4,96 vs 1,74 ± 3,15 meses). Sin embargo, estas diferencias

numéricas en el intervalo libre de progresión no fueron estadísticamente significativas considerando la interacción de los factores línea de tratamiento y mutación de los pacientes (ANOVA de los factores ortogonal $F_{3, 124} = 1.79$; $p = 0.15$ (Figura 2).

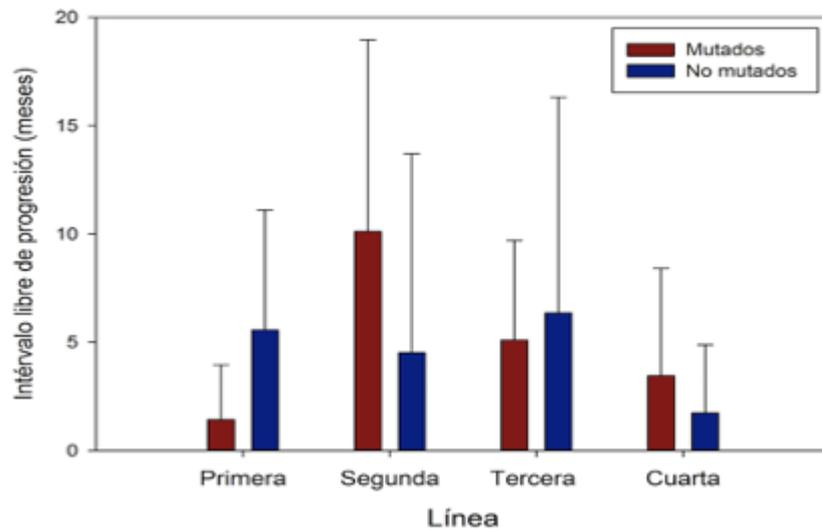


Figura 2.- Intervalo libre de progresión de pacientes que recibieron 4 líneas diferentes de tratamiento.

Se observaron algunas diferencias numéricas en el tiempo, en cada línea (meses), en el total de pacientes del estudio. El tiempo en cada línea fue muy similar en 1ª, 2ª y 3ª línea, no así para la 4ª línea, teniendo una fuerte influencia de desviaciones típicas para la 1ª ($4,21 \pm 3,15$), 2ª ($5,19 \pm 6,50$), 3ª ($4,85 \pm 5,79$) y 4ª línea ($2,59 \pm 3,19$). No obstante, estas diferencias numéricas en el tiempo en cada línea no fueron estadísticamente significativas (ANOVA de los factores ortogonales $F = 2,15$; $p = 0.1$). (Figura 3a).

Se observaron algunas diferencias numéricas en el intervalo libre de progresión (meses) en el total de pacientes del estudio. El intervalo libre de progresión en cada línea fue muy similar en 1ª, 2ª y 3ª línea, no así para la 4ª línea, teniendo una fuerte influencia de desviaciones típicas para la 1ª ($4,84 \pm 5,36$), 2ª ($5,64 \pm 9,28$), 3ª ($6,13 \pm 9,20$) y 4ª línea ($2,02 \pm 3,39$). No obstante, estas diferencias numéricas en el intervalo libre de progresión en cada línea no fueron estadísticamente significativas (Kruskal- Wallis test $H(3, N=132) = 2.3$; $p = 0.51$). (Figura 3b).

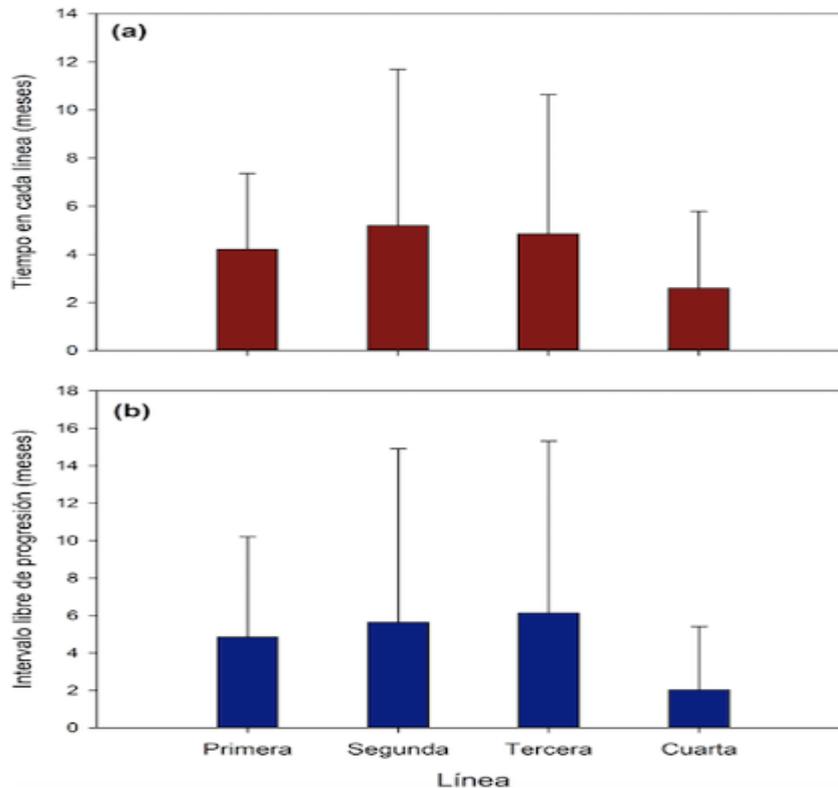


Figura 3 (a).- Tiempo en cada línea de pacientes que han recibido 4 líneas diferentes de tratamiento, portadores o no mutaciones activadoras.

Figura 3 (b).- Intervalo libre de progresión de pacientes que han recibido 4 líneas diferentes de tratamiento, portadores o no mutaciones activadoras.

4.4. Análisis de correlaciones entre las variables de estudio.

Se llevó a cabo un estudio de correlación entre las variables de estudio con el fin de hallar correlaciones estadísticamente significativas basadas en el análisis paramétrico de Pearson o no paramétrico de Spearman.

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre Índice IPA y edad (0.530), por lo que a mayor edad, mayor índice IPA; supervivencia global y edad (-0.347), lo que explica que a mayor edad, menor supervivencia global; tiempo en 3ª línea y supervivencia global (0.535), lo que indica que a mayor tiempo en 3ª línea, mayor supervivencia global; ILP en 1ª línea y tiempo en 1ª línea (0.742); ILP en 2ª línea y tiempo en 2ª línea (0.696); ILP en 3ª línea y tiempo en 3ª línea (0.841); ILP en 4ª línea y tiempo en 4ª línea (0.556), indicando estos datos que a mayor tiempo en cada línea, mayor ILP; ILP en 2ª línea y tiempo en 4ª línea

(-0.454), lo que explica que a menor ILP en 2ª línea, menor fue la duración del tiempo en 4ª línea; ILP 3ª línea y supervivencia global (0.516), lo que establece que a mayor ILP de la 3ª línea, mayor fue la supervivencia global; ILP 3ª línea e ILP 1ª línea (0.455), lo que indica que a mayor ILP en 1ª línea, mayor fue el ILP en 3ª línea.

Tabla 3.- Matriz de los coeficientes de correlación (11 x 11) para todas las comparaciones pareadas entre las variables de estudio. Las correlaciones estadísticamente significativas están marcadas con un asterisco en el superíndice (*).

| | Edad | Índice IPA | Sup. Global | Tiempo 1ª línea | Tiempo 2ª línea | Tiempo 3ª línea | Tiempo 4ª línea | ILP 1ª línea | ILP 2ª línea | ILP 3ª línea | ILP 4ª línea |
|-----------------|---------|------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Edad | 1 | | | | | | | | | | |
| Índice IPA | 0.530* | 1 | | | | | | | | | |
| Sup. Global | -0.347* | -0.032 | 1 | | | | | | | | |
| Tiempo 1ª línea | 0.146 | 0.163 | 0.094 | 1 | | | | | | | |
| Tiempo 2ª línea | 0.041 | 0.242 | -0.180 | 0.142 | 1 | | | | | | |
| Tiempo 3ª línea | -0.085 | -0.085 | 0.535* | 0.165 | 0.131 | 1 | | | | | |
| Tiempo 4ª línea | -0.192 | -0.080 | 0.113 | -0.060 | -0.157 | 0.220 | 1 | | | | |
| ILP 1ª línea | 0.247 | 0.099 | 0.164 | 0.742* | 0.126 | 0.238 | -0.144 | 1 | | | |
| ILP 2ª línea | 0.070 | 0.355 | -0.040 | -0.056 | 0.696* | 0.139 | -0.454* | 0.013 | 1 | | |
| ILP 3ª línea | -0.004 | -0.050 | 0.516* | 0.422* | 0.112 | 0.841* | 0.096 | 0.455* | 0.263 | 1 | |
| ILP 4ª línea | 0.115 | 0.283 | 0.249 | 0.216 | 0.168 | 0.421 | 0.556* | 0.041 | -0.031 | 0.286 | 1 |

GGraph

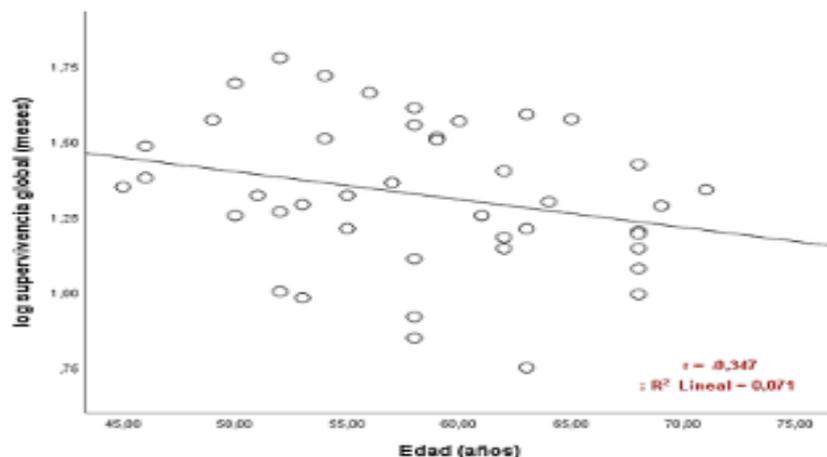


Figura 4.- Diagrama de dispersión de la correlación entre las variables supervivencia global y edad de pacientes con CPNM tratados en el HUNSC de Santa Cruz de Tenerife. n total = 44.

GGraph

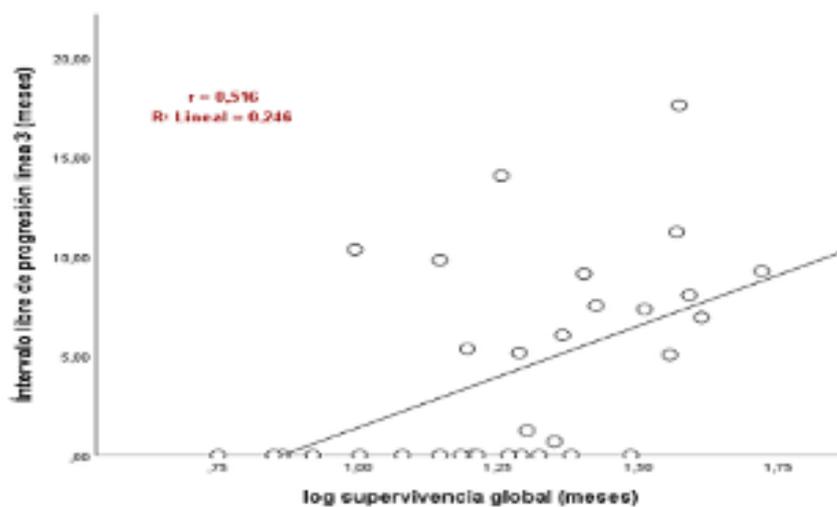


Figura 5.- Diagrama de dispersión de la correlación entre las variables ILP en 3ª línea y supervivencia global de pacientes con CPNM tratados en el HUNSC de Santa Cruz de Tenerife. n total = 34.

GGraph

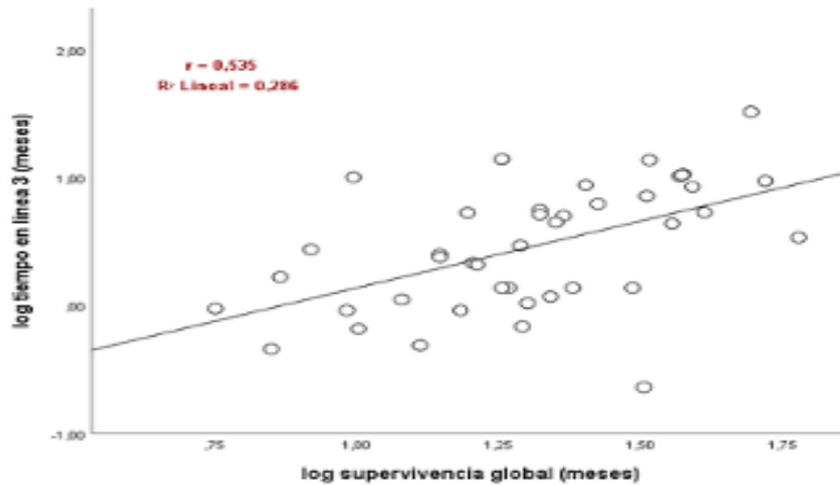


Figura 6.- Diagrama de dispersión de la correlación entre las variables tiempo en 3ª línea y supervivencia global de pacientes con CPNM tratados en el HUNSC de Santa Cruz de Tenerife. n total = 42.

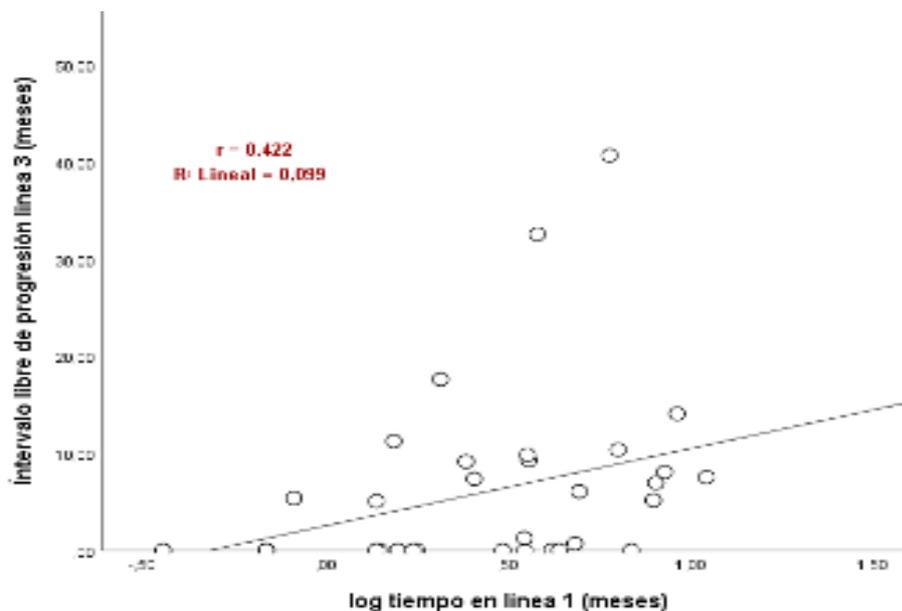


Figura 7.- Diagrama de dispersión de la correlación entre las variables ILP en 3ª línea y tiempo en 1ª línea de pacientes con CPNM tratados en el HUNSC de Santa Cruz de Tenerife. n total = 34 .

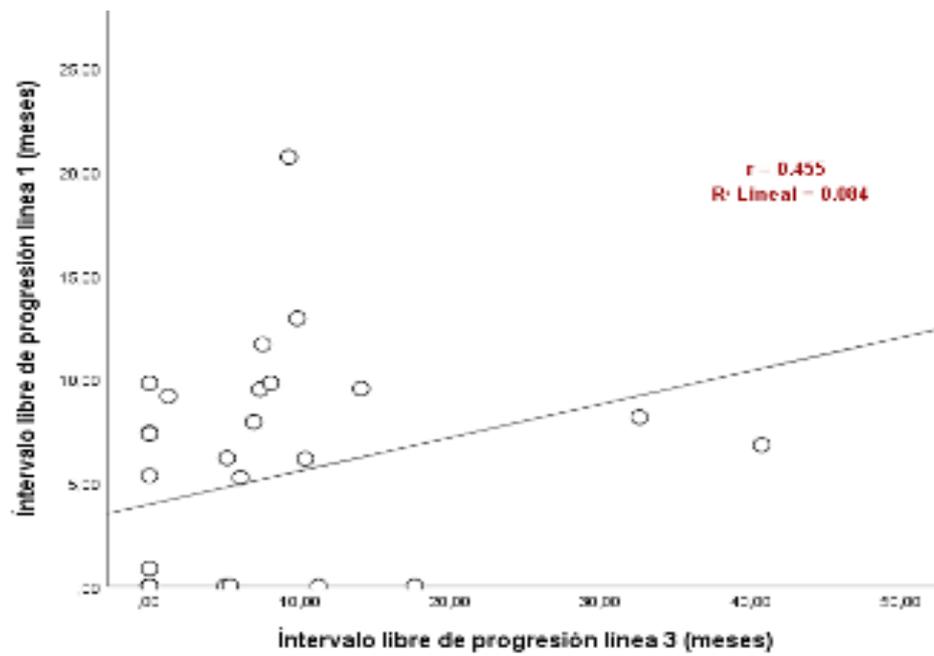


Figura 8.- Diagrama de dispersión de la correlación entre las variables ILP en 1ª línea e ILP en 3ª línea de pacientes con CPNM tratados en el HUNSC de Santa Cruz de Tenerife. n total = 34.

5. DISCUSIÓN

El presente trabajo se trata de un estudio del tipo retrospectivo y observacional, realizado con pacientes afectos de CPNM, recogidos en el registro de hospitalario tumores del HUNSC, entre el 7 de enero de 2015 hasta diciembre de 2021, con el objetivo de evaluar los resultados de las 3ª y 4ª líneas de tratamiento en los mismos.

Con respecto a las características generales de la muestra de estudio, se encontró que la prevalencia de los distintos tipos de histología fue del 82% para adenocarcinoma, 14% para los carcinomas escamosos y 5% para otros tipos de histologías. En un estudio publicado en 2019 por Bing-Yen Wang ⁽¹⁶⁾, con 37.463 casos de CPNM, registrados entre 2009 y 2014, se encontró que la prevalencia del adenocarcinoma fue del 77,4% y la del carcinoma escamoso, del 22,6%. Otro estudio publicado en 2009 por Nicolas Girard ⁽¹⁷⁾ observó una prevalencia del adenocarcinoma del 64%, del carcinoma escamoso del 22% y de otro tipo de histologías en del 14%.

En relación a la presencia de mutaciones EGFR, se objetiva una prevalencia del 18,2%, de la cual un 4,5% presentó una delección en exón 19 y un 2,3% presentó una mutación aleatoria EGFR L858R en el exón 21. Estos resultados, coinciden con los de un estudio publicado en 2019 por Alexandra Grosse, donde se encontró una prevalencia de 19,2% con EGFR mutado y cuyas mutaciones más frecuente fueron la delección del exón 19 (54,4%) y la mutación aleatoria L858R en el exón 21 (38,9%) ⁽¹⁸⁾.

En cuanto al estado expresión de la proteína PD-L1, un 11,3% presentaron una expresión \geq 50%. Dietel, encontró que un 20%, presentaban una expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% ⁽¹⁹⁾.

En cuanto a los tipos de tratamiento en nuestro estudio, los dos tratamientos utilizados con mayor frecuencia en 1ª línea fueron carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (31,82%) y carboplatino/ paclitaxel (27,27%). En 2ª línea fueron atezolizumab (29,55%) y pemetrexed (13,64%). En 3ª línea, fueron atezolizumab (18,18%) y nivolumab (13,64%). Por último, en 4ª línea, fueron gemcitabina (19,05%), y gemcitabina/vinorelbina, nivolumab y pemetrexed (14,29% cada uno). Un estudio dirigido por Simeone encontró que los dos esquemas de tratamiento más usadas en 1ª línea fueron carboplatino/pacitaxel (18,6%) y

carboplatino/pemetrexed (16,6%); en 2ª línea, nivolumab (31,0 %) y pemetrexed (9,4%) y para la 3ª línea, nivolumab (38,4%) y gemcitabina (17,8%) (20). Estos resultados coinciden en gran medida con los obtenidos en este trabajo, demostrando así que se utilizaron las guías clínicas vigentes del momento (12).

En referencia a las complicaciones, que precisaron ingreso, para pacientes en 3ª y 4ª línea de tratamiento, se observó lo siguiente: para la 3ª línea, hubo 4,5% de ingresos debidos a neutropenia grado IV y trombopenia grado IV con hiperpotasemia grado III respectivamente; para la 4ª línea hubo un 6,8% de ingresos, debidos a trombopenia grado IV con hiponatremia grado III y neumonitis grado III-IV. Zhen Ying Geng encontró un 37% de toxicidades grado III y IV (21).

En lo que respecta a la mediana de supervivencia según sexo, en la muestra de nuestro estudio se halló que la mediana de supervivencia de los hombres en 4ª línea fue de 1,7 meses (IC 95% 0,2 - 3,1 meses) mientras que la de las mujeres fue de 3,4 meses (IC 95% 0,3 - 6,5 meses), pero sin que hubiera diferencias significativas ($p = 0,423$). Esto podría ir en línea con un estudio publicado por Aguiar, donde se halló que para pacientes sin la mutación EGFR, el sexo femenino presentó una mejor supervivencia general ($p = 0,03$) (22).

Con referencia a la mediana de supervivencia en 3ª y 4ª línea, en la muestra de nuestro estudio no fue posible estimar la mediana de supervivencia en 3ª línea de la muestra, mientras que la mediana de supervivencia de la muestra en 4ª línea fue de 2,1 meses (IC 95% 0,8 - 3,4 meses). Hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia entre 3ª línea y 4ª línea ($p < 0,001$). En el estudio de Girard se halló que la mediana de supervivencia a los 6 y 12 meses después del tratamiento de 3ª línea fue de 5,8 meses, con un 47 y 25 %, respectivamente. Además, la supervivencia tras el tratamiento de 3ª fue superior a 3 meses en el 70% de pacientes y superior a 6 meses en el 48% (17).

Comparando el ILP entre pacientes que presentaban mutaciones activadoras de EGFR frente aquellos que no, se halló que el ILP de los pacientes mutados y no mutados fue muy similar. Se observó una fuerte influencia de desviaciones típicas elevadas para la 1ª ($1,43 \pm 2,53$ vs $5,56 \pm 5,55$ meses), 2ª ($10,12 \pm 8,84$ vs $4,52 \pm 9,18$ meses), 3ª ($5,10 \pm 4,61$ vs $6,35 \pm 9,96$ meses) y 4ª línea de tratamiento ($3,45 \pm 4,96$ vs $1,74 \pm 3,15$ meses). Sin embargo, estas diferencias numéricas en el ILP no fueron estadísticamente significativas. En un estudio publicado por

Aslan se vio que en los pacientes portadores de mutaciones EGFR, el ILP fue de 12,45 meses (IC del 95 %, 9,06 a 15,83) en los tratados con terapia anti-EGFR y de 2,33 meses (IC del 95 %, 2,15 a 2,5) para los pacientes que recibieron quimioterapia, como tratamiento de 3ª línea ($p=0,001$) (23).

En lo referente al tiempo de tratamiento en cada línea, se hallaron algunas diferencias numéricas en el tiempo para cada una. El tiempo en cada línea fue muy similar en 1ª, 2ª y 3ª línea, no así para la 4ª, observándose una fuerte influencia de desviaciones típicas para la primera ($4,21 \pm 3,15$), segunda ($5,19 \pm 6,50$), tercera ($4,85 \pm 5,79$) y cuarta línea ($2,59 \pm 3,19$). No obstante, estas diferencias numéricas en el tiempo en cada línea no fueron estadísticamente significativas. En el estudio de Girard se encontró que la mediana de duración del tratamiento de 3ª línea fue de 2,1 meses (IC 95 %: 1,9–2,2 meses), en comparación con 3,3 meses (IC 95 %: 3,0–3,6 meses) y 2,3 meses (IC 95 %: 2,1–2,5 meses), para tratamientos de 1ª y 2ª línea, respectivamente ($p = 0,534$) (17).

Con respecto al ILP de los pacientes en general, observamos algunas diferencias numéricas en el ILP para el total de pacientes del estudio. El ILP para cada línea fue muy similar en 1ª, 2ª y 3ª línea, no así para la 4ª, habiendo una fuerte influencia de desviaciones típicas para la 1ª ($4,84 \pm 5,36$), 2ª ($5,64 \pm 9,28$), 3ª ($6,13 \pm 9,20$) y 4ª línea ($2,02 \pm 3,39$). Estas diferencias numéricas en el intervalo libre de progresión en cada línea no fueron estadísticamente significativas. En un estudio publicado por Geng se halló que la mediana del ILP en 3ª línea fue de 3,83 meses para los pacientes tratados con terapia anti-EGFR, 2,72 meses (poliquimioterapia), 2,9 meses (combinación de 2 fármacos citotóxicos) y 3,3 meses (un quimioterápico), ($p = 0,07$) (21).

En otro estudio publicado por Aslan se encontró que la mediana del ILP en el tratamiento de 3ª línea fue de 2,4 (rango: 1,15-36,1) meses. (23) En otro estudio publicado por Zietemann se halló, que la mediana del ILP decreció drásticamente desde la 1ª línea de tratamiento a la 2ª, manteniéndose estable después de esta, (1ª línea: 146 días, 2ª línea: 49 días; 3ª línea: 51 días) (24).

En el presente estudio se hallaron correlaciones estadísticamente significativas en varios aspectos. Uno de ellos fue la correlación entre edad y supervivencia global (-0,347), lo que explica que a menor edad hay mayor supervivencia global. En un estudio publicado en 2013 por Faruk Tas se obtuvo una mediana de supervivencia en pacientes ≥ 60 años de 37.8 semanas (IC 95% 11.6 - 64.0 meses) y en los < 60 años de 57.0 semanas (IC 95% 45.8 - 68.1 meses) con

diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,009$) (²⁵).

En un trabajo publicado en 2020 por Ferit Aslan se encontró que la supervivencia global fue mejor en pacientes <45 años HR de 0,51 (IC 95% 0,30 - 0,86) ($p=0,013$) (²³).

También se encuentra una relación estadísticamente significativa entre el ILP de 1ª línea y el ILP de 3ª línea (0.455), lo que indica que a mayor ILP de 1ª línea, mayor será el de 3ª línea. En el estudio publicado en 2010 por Zietemann se obtuvo que la ausencia de control de la enfermedad en 2ª línea se relaciona de manera estadísticamente significativa con un menor ILP, HR de 2,00 (IC 95% 1,23 - 3,27) ($p= 0,005$) así como la aparición de nuevas metástasis, HR de 1,62 (IC 95% 1,02 - 2,57) ($p= 0,041$) También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ILP de 3ª línea de pacientes con y sin control de la enfermedad en 2ª línea, siendo de 65 días (IC 95% 46 - 133) y 41 días (IC 95% 28 - 53) ($p < 0,001$) respectivamente (²⁴).

6. CONCLUSIONES

- Actualmente no existe una evidencia científica sólida del beneficio del uso de 4º líneas de tratamiento en pacientes afectos de CPNM avanzado.
- Los pacientes con un rango menor de edad y los que se han beneficiado de las primeras líneas de tratamiento parecen ser los que más se beneficiarían de las sucesivas líneas de tratamiento.

7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

- Conceptos básicos de Oncología.
- Bases del cáncer de pulmón, su diagnóstico y tratamiento.
- Manejo de una base de datos y programas informáticos de habitual uso en las mismas.
- Realizar un análisis estadístico de datos.
- Realizar una búsqueda bibliográfica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Cancer.org. [citado el 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>
3. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(13):1367–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0802714>
4. Reck M, Crinò L. Advances in anti-VEGF and anti-EGFR therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2009;63(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.05.015>
5. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2021;16(1):223–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>
6. Azzoli CG, Giaccone G, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2010;6(1):39–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.091065>
7. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(10):2095–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2000.18.10.2095>
8. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(12):2354–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2354>
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell

lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004;22(9):1589–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>

10. Lee CK, Davies L, Wu Y-L, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: Individual patient data meta-analysis of overall survival. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2017;109(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw279>

11. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(2):141–51. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8)

12. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):3–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>

13. Sánchez de Cos Escuín J. New immunotherapy and lung cancer. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;53(12):682–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.06.016>

14. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Efficacy of fourth-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis of published studies. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2015;26(8):807–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0000000000000252>

15. Sokal RR, Rohlf J. *The principles and practice of statistics in Biological Research*. New York: W.H. Freeman & Co; 1995.

16. Wang B-Y, Huang J-Y, Chen H-C, Lin C-H, Lin S-H, Hung W-H, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2020;146(1):43–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-019-03079-8>

17. Girard N, Jacoulet P, Gainet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009;4(12):1544–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181bbf223>

18. Grosse A, Grosse C, Rechsteiner M, Soltermann A. Analysis of the frequency of oncogenic driver mutations and correlation with clinicopathological characteristics in patients with lung adenocarcinoma from Northeastern Switzerland. *Diagn Pathol* [Internet]. 2019;14(1):18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-019-0789-1>

19. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer* [Internet]. 2019;134:174–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012>
20. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol* [Internet]. 2019;15(30):3491–502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2019-0348>
21. Ying Geng Z, Chang Jiao S, Cui Liu S, Li Y, Feng Liu Z, Qing Zhang G, et al. Third-line therapy in advanced non-small cell lung cancer. *J BUON*. [Internet]. 2013;18(4):899–907.
22. Aguiar F, Fernandes G, Queiroga H, Machado JC, Cirnes L, Souto Moura C, et al. Overall survival analysis and characterization of an EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) population. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018;54(1):10–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.012>
23. Aslan F, Demirci U, Kizilgöz D, Yildiz F, Akin Kabalak P, Buğdayci Başal F, et al. Prognostic factors affecting survival in third-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Retrospective cohort study. *J Surg Med* [Internet]. 2020;4(2):135-138. Disponible en: <https://doi.org/10.28982/josam.686819>
24. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2011;73(1):70–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.017>
25. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett* [Internet]. 2013;6(5):1507–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2013.1566>

9. ANEXO

Se adjunta el documento de aprobación por parte del CEIm.



El estudio de investigación titulado: "**Evaluación del impacto de las 3ª y 4ª líneas de tratamiento en pacientes afectos de Carcinoma Pulmonar No Microcítico**", versión 2, de 9 de febrero de 2022, con código **CHUNSC_2021_84**, del que es Investigador Principal el Dr. MANUEL JOSE MORALES GONZALEZ, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del 25/11/2021, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Secretaria Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde=
puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de
documento electrónico siguiente:

0s2SvVOoWf8WFfvg2Ww2vZIUetTYa6U_O

