

**“Tratamiento del cáncer de  
pulmón no microcítico:  
inmunoterapia como nueva arma  
terapéutica”**

---

***Autores:***

Efrén Bolaños Cabrera

Beatriz Cabrera Tejera

Marcia Capucho Rosa

***Tutor:***

Dr. Claudio Fuentes Sánchez

---

Facultad de Ciencias de la Salud. Grado en Medicina

Servicio de Oncología Radioterápica

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

## **ÍNDICE**

	Página
<b>1. Resumen</b>	03
<b>2. Abstract</b>	04
<b>3. Introducción</b>	05
3.1 Epidemiología	05
3.2 Carcinogénesis	06
3.3 Clasificación	07
3.3a Clasificación molecular	
3.3b Clasificación histológica	
3.3c Clasificación TNM	
3.4 Diagnóstico	14
3.5 Tratamiento	16
3.5a Tratamiento cirugía	
3.5b Tratamiento quimioterapia	
3.5c Tratamiento radioterapia	
3.5d Tratamiento inmunoterapia	
<b>4. Justificación</b>	21
<b>5. Objetivos</b>	21
<b>6. Materiales y métodos</b>	21
<b>7. Resultados</b>	23
<b>8. Discusión</b>	31
<b>9. Conclusiones</b>	34
<b>10. Bibliografía</b>	35

## **1. RESUMEN**

**Fundamento:** el cáncer de pulmón es el segundo tumor maligno más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer. Existe un amplio abanico de posibilidades en el abordaje terapéutico, lo cual dependerá de las características y estadiaje de la enfermedad. El objetivo principal de este trabajo es valorar el beneficio que supone la integración de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, además del estudio de la supervivencia global y específica para cada tratamiento.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de 199 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico entre enero de 2014 y julio de 2015. Los datos fueron recogidos en el Registro de Tumores del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en historia clínica informatizada.

**Resultados:** la edad media de diagnóstico fue de 63,1 años. Dentro de los carcinomas de pulmón no microcítico se diagnosticaron: un 71,3% de adenocarcinomas; 23,6% de carcinomas escamosos; 3,0% de carcinomas de células grandes. En el momento del diagnóstico presentó metástasis el 61,2% de los pacientes. Al tratamiento quirúrgico se sometió el 27,6%; el 21,1% fue tratado con quimioterapia; 14,1% recibió inmunoterapia; 72,4% recibió radioterapia. La supervivencia global a los 35 meses fue del 22,5%. Los estadios I y II, al cabo de 36 meses, presentaron una supervivencia del 61,2% mientras que, en los estadios III y IV (habiendo excluidos los M1) la supervivencia fue del 24,2% (p-valor 0,007). Los pacientes tratados con inmunoterapia sobreviven el 54,4% a los 36 meses. La supervivencia de los pacientes tratados con inmunoterapia y radioterapia al cabo de 25 meses es del 70,1% en contraposición, quienes solo recibieron inmunoterapia, sobreviven el 55,2% (p-valor 0,593).

**Conclusiones:** se observa un aumento de la supervivencia en los pacientes que fueron tratados con inmunoterapia. No obstante, los resultados no son concluyentes porque el número de pacientes fue bajo. Aún así, parece prometedor su inclusión en los algoritmos de tratamiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón no microcítico; tratamiento; inmunoterapia; radioterapia; supervivencia.

## **2. ABSTRACT**

**Background:** Non-small cell lung cancer is the second most frequent malignant tumor and the leading cause of death due to cancer. There is a large medical algorithm that offers several therapies to be administered, which depends on both, the characteristics and stage of the disease. This study's main aim is to determine the benefits of the immunotherapy's integration in non-small cell lung cancer treatment, in addition to assess the overall survival rates as well as those of each treatment type.

**Material and methods:** Retrospective study that included 199 non-small cell lung cancer diagnosed patients from January 2014 to July 2015. Data was collected from the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria's cancer registry electronic medical records.

**Results:** The diagnosis median age was 63,1 years. Non-small cell lung cancer types were as follows: adenocarcinomas (71.3%), squamous cell carcinomas (23.6%), large cell carcinomas (3%). Metastasis was present on diagnosis in 61.2% of patients. Regarding treatment options: 27,6% was treated with surgery; 21,1% with chemotherapy; 14,1% received immunotherapy; 72.4% radiotherapy. The 35-months overall survival rate was 22.5%. Stages I and II, after 36 months had passed, had 61,2% survival rate, meanwhile, stages III and IV (excluding M1) showed 24.2% survival rate (p=0,007). Immunotherapy-treated patients had a 54.4% 36-months survival rate. Patients treated with both immunotherapy and radiotherapy had a 70,1% 25-months survival rate vs 55.2% of those who only received immunotherapy (p=0.593).

**Conclusions:** Treatment with immunotherapy was associated with increased survival-rates. Including this therapy in the medical algorithm appears to be promising, even though these results may not be conclusive due to the low number of patients studied.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; treatment; immunotherapy; radiotherapy; survival.

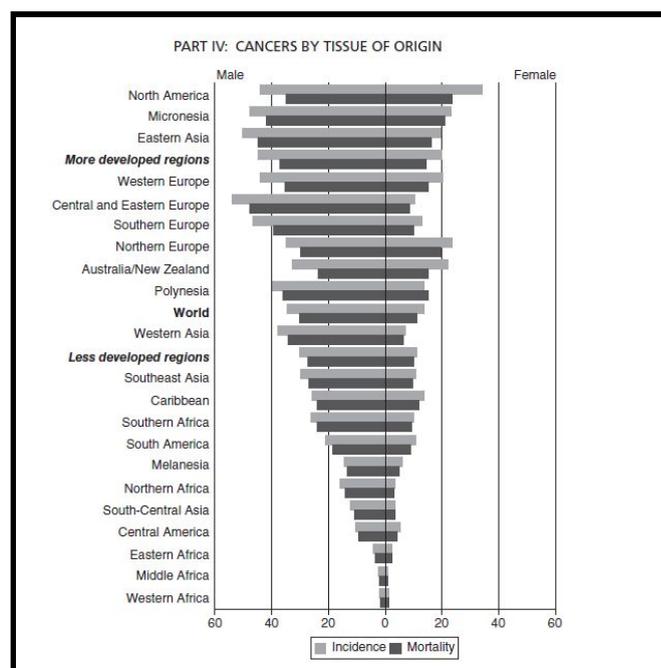
### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón representa el segundo tumor maligno más frecuente. Superado en el hombre por el cáncer de próstata y en la mujer por el cáncer de mama. Sin embargo, es la primera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos. Se diagnostican 1,35 millones de casos nuevos por año. Concretamente, en España se detectan 28645 nuevos casos de esta enfermedad, cuya tendencia epidemiológica revela un aumento de la incidencia en mujeres y no fumadores. En general, se producen 1,18 millones de muertes. Se trata de un problema de salud pública global<sup>1,2</sup>.

En países de ingresos altos, las tasas de incidencia y mortalidad están disminuyendo en hombre de todas las edades. Sin embargo, en mujeres jóvenes continúa siendo la tercera causa de muerte después de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares.

En cambio, en países cuyos ingresos son medios o bajos, está aumentando rápidamente la incidencia del cáncer de pulmón en hombres pero no en las mujeres. Este incremento se relaciona con la alta prevalencia del consumo de cigarrillos en los hombres, las bajas tasas de abandono del hábito de fumar y el envejecimiento de la población.



Esta gráfica muestra la variación de la tasa de incidencia y mortalidad asociada al cáncer de pulmón distribuida por género y región de la OMS. Como se puede observar, los patrones geográficos fueron similares para ambas tasas. En los hombres, las tasas de incidencia más altas se registraron en Europa Central y Oriental (53.5) y en Asia Oriental (50.4). En las mujeres, las tasas fueron más altas en América del Norte (33.8) y en Europa del Norte (23.7). Las tasas de repercusión notablemente bajas se observaron en África media y occidental para ambos sexos. El 58% de los casos recién diagnosticados en 2012 sucedieron en países con medios - bajos ingresos económicos. Aproximadamente, un tercio ocurrió en China<sup>3</sup>.

El principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón es el tabaco. El humo que se inhala directamente o indirectamente contiene aproximadamente 4000 compuestos químicos entre los cuales 69 son conocidos agentes etiológicos del cáncer de pulmón<sup>3</sup>. Los irritantes del pulmón y sustancias cancerígenas dañan las células que, con el tiempo, se transforman en neoplásicas. Las personas fumadoras tienen una función pulmonar comprometida en comparación con sujetos no fumadores. Igualmente, dejar de fumar reduce en gran medida el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de pulmón<sup>4</sup>.

### **3.2. CARCINOGENESIS**

El cáncer de pulmón es el resultado de la acción de múltiples factores que, poco a poco, lesionan el epitelio bronquial. El principal agente ambiental implicado en la carcinogénesis es el tabaco. También, existe relación con la exposición a otras sustancias como asbesto, radón, etc. Igualmente, existen factores genéticos y metabólicos de susceptibilidad<sup>2</sup>.

Por tanto, el cáncer de pulmón es consecuencia de la combinación de múltiples alteraciones moleculares que afectan secuencias genéticas que codifican proteínas relacionadas con la regulación de los siguientes procesos: proliferación celular, diferenciación y apoptosis.

### 3.3a CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Actualmente, los tumores pulmonares se clasifican según su perfil molecular. Las principales anomalías oncológicas se corresponden con las siguientes traslocaciones: EGFR, KRAS y EML4-ALK. No obstante, recientemente se han identificado nuevas dianas moleculares como las mutaciones BRAF de HER2 o PI3K, nuevas translocaciones como ROS1 o KIF5B-RET<sup>2</sup>.

#### ❖ **Mutaciones en el EGFR:**

Se identificaron por primera vez en el año 2004 y se correlaciona con la actividad de los inhibidores de EGFR-tirosina quinasa (EGFR-TKI). En el cáncer de pulmón no microcítico las mutaciones oncogénicas se sitúan en los exones 18, 19, 20 y 21, encargados de codificar el receptor tirosina quinasa. Dichas mutaciones están presentes casi exclusivamente en adenocarcinomas bronquiales primarios. Predomina en mujeres, poco o no fumadores e individuos asiáticos<sup>2,5</sup>.

#### ❖ **Translocación ALK:**

En torno al (4 - 5)% de la población con adenocarcinoma es portadora de esta translocación. Más frecuentemente afecta a los pacientes jóvenes, es independiente del hábito de fumar y del sexo. Responden favorablemente a los inhibidores de ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib). Igualmente, la presencia de reordenamiento de EMLA4-ALK puede ser un buen factor pronóstico<sup>2,6</sup>.

#### ❖ **Mutación KRAS:**

Está presente en al menos un tercio de los adenocarcinomas, (2-7)% de los carcinomas escamosas, 13% de los carcinomas de células grandes y 10% de los carcinomas adenoescamosos. Afecta tanto a fumadores como no fumadores. Es significativamente menos frecuente en pacientes asiáticos. Esta anomalía a menudo se asocia a un factor de mal pronóstico así como mala respuesta a la quimioterapia e inhibidores de la EGFR tirosina quinasa<sup>2,7</sup>.

#### ❖ **Mutación BRAF:**

Oncogen mutado en el 3% de los adenocarcinomas de pulmón. Está presente en el 1,6% de los fumadores y en el 1,8% de los no fumadores. En ambos casos, la mutación hallada es V600E, seguida de G469A y D594G. Recientemente se han descrito, en el adenocarcinoma de pulmón, mutaciones oncogénicas in vitro ARAF y RAF1 que predicen una adecuada respuesta a terapias dirigidas<sup>2,8</sup>.

#### ❖ **Mutación de HER2:**

El oncogen HER2 codifica la proteína HER2, un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa que pertenece a la familia HER. Las mutaciones somáticas conocidas hacen referencia fundamentalmente a las inserciones en el exón 20 del gen. En un estudio realizado a pacientes con adenocarcinoma de pulmón en EEUU, el 1,7% presentaba la mutación HER2 con una supervivencia de 19 meses. En Europa, entre 2002 y 2014 se determinó un 1,7% de incidencia con una supervivencia de 40 meses. En ambos estudios se encontraron que la mayoría de los casos eran mujeres con edad promedio de 60 años y predominio en no fumadoras<sup>2,9</sup>.

#### ❖ **Mutaciones PI3K:**

La vía PI3K es uno de los mecanismos de regulación de múltiples funciones celulares: proliferación, adhesión o invasión celular. De este modo, PI3K fosforila los sustratos de fosfatidilinositol lipídico a la membrana, lo cual resulta en la activación de proteínas efectoras como AKT1 y AKT2 que suprimen las señales de apoptosis<sup>2</sup>.

#### ❖ **Translocación de ROS1:**

Los reordenamientos cromosómicos del gen que codifica el receptor de tirosina quinasa ROS1 conducen a la formación de proteínas de fusión cuyo dominio activo conserva propiedades oncogénicas. Dichos reordenamientos también se han descrito en el glioblastoma, colangiocarcinoma, cáncer de ovario y carcinoma bronquial. Este defecto se ha descrito en el (1-2)% de los cáncer de pulmón no microcítico<sup>2</sup>.

### 3.3b. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El cáncer de pulmón se divide, de forma tradicional, en dos grandes grupos:

- **Carcinoma microcítico o de células pequeñas:** constituye el 10-20%<sup>14</sup> de los casos de cáncer de pulmón y presenta un comportamiento muy agresivo, siendo común la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. El pronóstico es malo, con una supervivencia a los 2 años menor del 10%<sup>14</sup>. El hábito tabáquico como antecedente está presente en la gran mayoría de los casos<sup>14</sup>.

Con frecuencia, la neoplasia se origina en la submucosa de la vía aérea central<sup>12</sup>. Las células tumorales, como su nombre indica, son de pequeño tamaño en comparación con otros tipos de cáncer pulmonar, de bordes mal definidos y citoplasma escaso. Muestran un alto recuento mitótico (>10 mitosis por 2mm<sup>2</sup>), alta tasa de apoptosis y presencia de zonas extensas de necrosis tumoral<sup>11,12</sup>. La clasificación de la OMS divide este grupo en 2 subtipos: microcítico puro y microcítico combinado con componentes no microcíticos.

Por lo general, el tratamiento de estos tumores será no quirúrgico, siendo la quimioterapia el pilar principal del mismo.

- **Carcinoma no microcítico:** aproximadamente el 80% de los casos. A su vez, debido a la gran diversidad que presentan, este grupo se subclasifica en: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o escamoso y carcinoma de células grandes<sup>13</sup>.
- **Adenocarcinoma:** es el tipo más frecuente. Tiene menor asociación con el tabaco. Su incidencia ha aumentado en la última década, representando más del 40% de los casos de neoplasia de pulmón<sup>13,14</sup>. Por definición, se trata de una masa neoplásica con diferenciación glandular o producción mucinosa, generalmente de localización periférica y que suele presentar fibrosis central.

Respecto al diagnóstico inmunohistoquímico, más del 85% de estos tumores expresan el factor 1 de transcripción tiroidea y napsin A, por lo que se pueden usar como marcadores que ayuden en la detección de los mismos<sup>15</sup>.

Subtipos principales de adenocarcinomas: mínimamente invasivo, invasivo, de crecimiento lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido.

- **Carcinoma escamoso:** el segundo más frecuente. En este caso, presenta una mayor asociación con el tabaco. Su incidencia ha disminuido en las últimas décadas, constituyendo el 20% de neoplasias pulmonares. De forma característica, microscópicamente suelen mostrar queratinización y formación de puentes intercelulares, presentando un patrón de crecimiento en nidos<sup>13,14</sup>.

La localización de este tipo suele ser central, próximo a vías aéreas de mayor diámetro, en zonas de epitelio crónicamente dañado y pueden llegar a formar cavidades cuando adquieren un gran tamaño<sup>12</sup>.

El pronóstico es mejor que en los adenocarcinomas. Subtipos principales de carcinomas escamosos: queratinizante, no queratinizante y basaloides.

- **Carcinoma de células grandes:** el menos frecuente de los tipos principales, siendo su incidencia menor del 3% en las neoplasias pulmonares<sup>14</sup>. Representa a un grupo de neoplasias cuyas células están muy indiferenciadas, por lo que carecen de características morfológicas e inmunohistoquímicas claras. Están formados por células de gran tamaño, de morfología poligonal y con gran pleomorfismo<sup>12</sup>.

Suelen tener localización periférica, de aspecto voluminoso y necrótico. El pronóstico en estas neoplasias no es muy favorable, especialmente en aquellas que tengan inmunofenotipo nulo<sup>11</sup>.

- **Otros tipos de carcinomas no microcíticos:** carcinoma adenoescamoso (menos del 5%, tumor mixto de componentes adenocarcinoma y carcinoma epidermoide); fusiforme, pleomórfico y de células gigantes (menos del 3%, con peor pronóstico que otros no microcíticos); carcinosarcomas<sup>13</sup>.
- Otros tipos de neoplasias pulmonares: tumores neuroendocrinos, mesenquimales, linfohistiocíticos; melanoma

### 3.3c CLASIFICACIÓN TNM<sup>17,18</sup>

Estadificación TNM (2017) en carcinoma no microcítico de pulmón

T	(tumor primario)
Tx	Tumor no puede ser evaluado o tumor evidenciado por detección de células neoplásicas en lavado bronquial o esputo pero no visible en pruebas de imagen
T0	No se objetiva tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor con diámetro mayor $\leq 3$ cm rodeado por parénquima pulmonar o pleura visceral que en broncoscopia no invade el bronquio principal
T1a (mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
T1a	Tumor con diámetro mayor $\leq 1$ cm
T1b	Tumor $> 1$ cm pero $\leq 2$ cm de diámetro mayor
T1c	Tumor $> 2$ cm pero $\leq 3$ cm de diámetro mayor
T2	Tumor $> 3$ cm pero $\leq 5$ cm de diámetro mayor; tumor que invade bronquio principal sin afectación de la carina; que invade pleura visceral; asociado a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende hasta la región hiliar
T2a	Tumor $> 3$ cm pero $\leq 4$ cm de diámetro mayor
T2b	Tumor $> 4$ cm pero $\leq 5$ cm de diámetro mayor

T3	Tumor >5cm pero ≤7cm de diámetro mayor; con nódulos tumorales en mismo lóbulo que el tumor primario; que invade directamente pleura parietal, pared torácica, nervio frénico, pericardio parietal
T4	Tumor con diámetro mayor >7cm; con nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral que el tumor primario; que invade diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina

N	(ganglios linfáticos regionales)
Nx	Ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No se objetiva metástasis de ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales; invasión directa de dichos ganglios
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis en ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales; supraclaviculares

M	(metástasis a distancia)
Mx	Metástasis no pueden ser evaluadas
M0	No se objetiva metástasis
M1a	Metástasis en pulmón contralateral; pleura; pericardio; derrame pleural; derrame pericárdico
M1b	Metástasis extratorácica aislada
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en uno o varios órganos

Estadios			
<b>Oculto</b>	Tx	N0	M0
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA1</b>	T1a (mi)	N0	M0

	T1a	N0	M0
<b>Estadio IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>Estadio IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T2	N2	M0
<b>Estadio IIIC</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>Estadio IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a-b
<b>Estadio IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1c

### 3.4. DIAGNÓSTICO

Es importante tener en cuenta la clínica del paciente que llevará al médico a emplear diferentes herramientas para guiar su diagnóstico: pruebas por imagen, pruebas de laboratorio e incluso pruebas citológicas.

- **Pruebas de diagnóstico por imágenes.** La tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada (TC) son las pruebas de elección para la identificación de masas pulmonares de origen neoplásico y, en caso de que hubiese afectación a distancia, estudiar la extensión de la enfermedad.

El PET detecta la actividad metabólica de las células tumorales, un SUV (valor de captación estándar) mayor del 2,5-3% es patológico. Esta prueba tiene como limitación un 25% de falsos positivos. No obstante, en conjunto, presenta una mejor valoración del mediastino y una mayor sensibilidad para la captación de metástasis<sup>18</sup>.

Otra prueba al alcance es la resonancia magnética nuclear (RMN), útil tanto en el momento del diagnóstico como para el posterior seguimiento de la enfermedad.

- **Citología y biopsia.** Siempre que se identifique una lesión sospechosa de malignidad en una prueba de imagen, se recomienda la toma de muestra del tejido afecto. Determinar la histología puede ayudar a definir el pronóstico y a guiar el tratamiento. Por tanto, con el objetivo de confirmar el diagnóstico de una neoplasia pulmonar existen distintas pruebas de tipo histológico. Para ello, se describen diferentes formas de tomar una muestra de tejido que, a menudo, depende de la ubicación de la lesión.

La biopsia se puede realizar mediante una broncoscopia. Su uso permite examinar las zonas anormales de los pulmones mediante un tubo con una luz distal, esta va descendiendo por la tráquea hasta llegar a los pulmones donde se tomará la muestra. Igualmente, se puede recurrir a una punción con aguja gorda guiada por TAC o medidas quirúrgicas, como la mediastinoscopia. Esta última técnica consiste en realizar una incisión en la base del cuello para introducir los instrumentos quirúrgicos por la parte posterior del esternón y, así, obtener muestras del tejido linfático. Sin embargo, la mediastinoscopia se ha visto desplazada por una técnica

muy novedosa: EBUS (broncoscopia con ultrasonido endobronquial), que supone el estudio no quirúrgico del mediastino<sup>18</sup>.

La Citología se puede realizar por Punción Aspiración Aguja Fina (PAAF), para la cual el médico emplea pruebas de imágenes (radiografías o tomografías computarizadas) con el objetivo de guiar la aguja a través de la pared torácica hasta llegar a los pulmones donde tomará la muestra del tejido. Por otra parte, el Aspirado Bronco Alveolar (BAL) o esputo permite realizar estudios de tipo inmuno-histoquímico y genético.

Por otro lado, el diagnóstico precoz es un punto clave cuya importancia radica en la capacidad por parte de las células cancerosa del pulmón de viajar a otras partes del cuerpo. Trabajos recientes con TC de baja radiación han demostrado detectar tumores en estadios precoces consiguiendo una disminución de la mortalidad específica por cáncer de pulmón de hasta un 20% comparado con un grupo placebo en pacientes considerados de alto riesgo, definidos como fumadores o exfumadores (15 años) de al menos 30 paquetes/año con edad entre 55 y 74 años.

De acuerdo con la American Lung Association, los candidatos a la realización de un screening serán aquellas personas que cumplan los siguientes requisitos:

- Edad comprendida entre 55-80 años.
- Fumador activo o que haya dejado de fumar en los últimos 15 años
- Paciente con historia de fumador de un paquete /día durante 30 años o 2 paquetes/día durante 15 años.

No obstante, los principales problemas que plantea son la elevada tasa de falsos positivos, el sobrediagnóstico, la exposición a radiación y el coste económico de su realización. Debido a estas desventajas que presenta, actualmente no está aprobada ninguna estrategia de screening a nivel estatal.

### 3.5a TRATAMIENTO CIRUGÍA

Una de las opciones de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas es la cirugía. Sin embargo, para ello es necesario una detección temprana de la enfermedad (T1aN0M0) ya que, en etapas avanzadas, no es posible beneficiarse de un tratamiento quirúrgico<sup>19</sup>.

Solo los estadios clínicos I y II son candidatos a cirugía. Los estadios IIIA deben recibir tratamiento multidisciplinario con radio-quimioterapia, posteriormente se puede optar a la cirugía siempre que la respuesta sea favorable. Los pacientes en estadio IIIB, por lo general, reciben tratamiento paliativo y, en casos excepcionales, se considera la cirugía. Finalmente, aquellos en estadio clínico IV deben recibir tratamiento paliativo con quimioterapia, radioterapia o combinación de ambos<sup>19</sup>.

Puede darse la circunstancia de tener un paciente que presente un nódulo pulmonar de pequeño tamaño y con metástasis cerebral única periférica de pequeñas dimensiones. En este caso, se puede contemplar la posibilidad de cirugía para la extirpación tanto del tumor primario como de la metástasis cerebral, seguida de radioterapia y quimioterapia.

El procedimiento quirúrgico consiste en la resección pulmonar con su correspondiente drenaje linfático, los márgenes de resección quedan libres y se realiza una evaluación de los territorios ganglionares homolaterales.

Las técnicas quirúrgicas más empleadas son las siguientes:

- Resección en cuña para eliminar una pequeña parte del pulmón donde está el tumor más un margen de tejido sano.
- Resección segmentaria para eliminar una parte más grande del pulmón, pero no un lóbulo entero.
- Lobectomía para eliminar el lóbulo entero de un pulmón.
- Neumonectomía para eliminar un pulmón entero.

### 3.5b TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

A pesar de que la resección quirúrgica con intención curativa es de elección en los estadios tempranos de la enfermedad, un (10-15)% de los pacientes sufren una recaída local. Igualmente, entre un (15-60)% padecen recidiva a distancia. Por ello, con el objetivo de mejorar el control local y distante de la enfermedad, se ha desarrollado la quimioterapia adyuvante. Esta última puede reducir potencialmente el riesgo de desarrollar una enfermedad recurrente y metastásica tratando, en teoría, la enfermedad micrometastásica antes de que se haga evidente en la clínica<sup>4</sup>.

La quimioterapia adyuvante basada en la administración de platino se acepta como tratamiento estándar en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio II, III y, con frecuencia, en enfermedades con estadio IB que tienen tumores  $\geq 4$  cm de tamaño. No obstante, la ventaja de supervivencia en estos casos se define modesta, con aproximadamente el 5% a los 5 años.

Del mismo modo, cuando se descubre afectación ganglionar N2, es decir, estadio III, la quimioterapia adyuvante basada en el cisplatino supone una mejora de la supervivencia general. Sin embargo, aunque la combinación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento estándar, se pueden considerar enfoques alternativos como la quimioterapia de inducción. El resultado puede ser óptimo cuando la resección quirúrgica se puede hacer al finalizar la terapia de inducción<sup>20</sup>.

En caso de afectación metastásica (estadio IV), el tratamiento de elección es la quimioterapia. Las pautas disponibles son numerosas. No obstante, se conserva el principio de administrar en primera línea un esquema de poliquimioterapia que incluya un derivado del platino. En estos casos, la determinación de la pauta de tratamiento está condicionada por el tipo histológico y los marcadores moleculares.

En general, los compuestos de platino utilizados actualmente en el cáncer de pulmón no microcítico son cisplatino y carboplatino. Estudios recientes sugieren que el uso de cisplatino de tercera generación ofrece resultados superiores al carboplatino<sup>21</sup>.

### 3.5c TRATAMIENTO RADIOTERAPIA

Como ya se ha comentado en los tratamientos anteriores, la radioterapia en el cáncer de pulmón va a depender de la etapa de la enfermedad. De este modo, puede ser el tratamiento principal (algunas veces con quimioterapia adyuvante); también se emplea la radioterapia después de la cirugía para intentar destruir cualquier área neoplásica residual; previa a la cirugía con la intención de reducir el tamaño del tumor para su mejor manejo quirúrgico; por último, se usa la radioterapia con intención paliativa para aliviar los síntomas del cáncer de pulmón tales como el dolor, sangrado o tos.

En cuanto a los tipos de radioterapia encontramos dos grandes grupos, la radioterapia con haces externos y la braquiterapia o terapia de radiación interna.

**La radioterapia con haces externos** es la más empleada para tratar un cáncer de pulmón no microcítico o su propagación a otros órganos. Antes de comenzar con la terapia el equipo de radiólogos se encarga de tomar las medidas oportunas para que la dosis de radiación sea la adecuada, esta planificación se denomina simulación y generalmente incluye pruebas de imágenes como RMN o TC.

Las técnicas más novedosas permiten un tratamiento con mayor precisión y reducen la exposición a radiación de los tejidos sanos adyacentes. Entre estas nuevas técnicas se encuentran las siguientes:

- Radioterapia en 3D: mapea con una mayor precisión la localización de la neoplasia.
- Radioterapia de intensidad modulada o IMRT: permite la configuración individual de la intensidad y el ángulo de los rayos de radiación. Por tanto, se emplea cuando los tumores se encuentran cerca de estructuras vitales importantes. Uno de los subtipos de IMRT más prometedores es la terapia volumétrica de arco modulado, que posibilita un gran acortamiento de la duración de cada sesión de tratamiento.
- Radioterapia corporal estereotáxica o SBRT. En ella, se sustituye el esquema más común de administración de pequeñas dosis de radiación cada día durante varias semanas por el uso de radiación de altas dosis de forma muy localizada y de menor

duración de tratamiento (desde 1 hasta 5 por norma general). La gran precisión necesaria para ésto se consigue mediante la inmovilización del paciente con armazones diseñados de forma personalizada para cada tratamiento, lo cual permite reducir el movimiento de la neoplasia pulmonar durante la respiración. Este tipo de tratamiento no sólo presenta muy buenos resultados generales en combinación con otros tratamientos o bien como alternativa en aquellos pacientes que no puedan ser operados o no lo deseen, en especial para los tumores en estadios iniciales y de tamaños pequeños, sino que también se está expandiendo su uso como tratamiento único de primera línea en los estadios más precoces de la enfermedad (sustituyendo al abordaje quirúrgico), así como su uso más generalizado en el tratamiento de pequeñas neoplasias del cerebro<sup>22</sup>.

**La braquiterapia** se suele usar de manera paliativa para los tumores que se encuentran en la vía respiratoria, en este caso se coloca una fuente de material radiactivo directamente en el tumor. Por lo general la radiación tiene un corto alcance y se va reduciendo a medida que pasa el tiempo<sup>23</sup>.

### **3.5d TRATAMIENTO INMUNOTERAPIA**

A pesar de que las terapias dirigidas han reestructurado los esquemas de tratamiento para los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico bien definidos molecularmente, existe un gran porcentaje de éstos que no poseen dichas características genéticas. Es en estos casos en donde el tratamiento con inmunoterapia se ha integrado principalmente, presentando una mejoría en las tasas de supervivencia y calidad de vida.

El tratamiento para pacientes con cáncer avanzado posee un carácter paliativo, prolongando la supervivencia y preservando la calidad de vida en la mayor medida de lo posible, siempre minimizando los posibles efectos adversos de los tratamientos. Los inhibidores de puntos de control inmunitario cuya diana sean el receptor 1 de muerte programada (PD-1) o el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), principalmente, se han convertido en un pilar fundamental en el manejo clínico del cáncer de pulmón<sup>24</sup>.

El PD-1, una proteína presente en los linfocitos T, se encarga de evitar que dichas células ataquen a otras células del sistema. Mediante su bloqueo se consigue un aumento de la respuesta inmune frente a las células neoplásicas, ralentizando su crecimiento, disminuyendo su tamaño e, incluso, destruyendo prácticamente la totalidad de la neoplasia. El nivolumab y pembrolizumab son agentes inmunoterápicos cuya diana es el PD-1<sup>25</sup>.

Concretamente, el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4), un anticuerpo antagonista monoclonal. Su principal papel actual aparece como tratamiento de segunda línea una vez se presente progresión de la enfermedad o bien después de tratamientos quimioterápicos estándar de platino. Sin embargo, es uno de los fármacos que está siendo investigado para su uso tanto como terapia única de primera línea como en combinación con otros tipos de tratamientos, como radioterapia u otros fármacos inmunoterapéuticos, presentando mejores resultados en combinación con otras terapias que como único tratamiento<sup>26</sup>.

Por otro lado, el PD-L1 es una proteína presente en ciertas células tumorales e inmunes, y cuyo bloqueo también provocará una mejoría en la respuesta inmune frente a las células cancerígenas. Entran dentro de este grupo el atezolizumab y durvalumabentra . Este último, sin embargo, presenta unas características terapéuticas distintas a otras inmunoterapias. Se emplea en pacientes con determinados tipos de cáncer no microcítico que no han presentado progresión de la enfermedad (RECIST) después de haber recibido tratamiento con quimioterapia y radioterapia, teniendo como objetivo principal un tratamiento paliativo, evitando el crecimiento de la neoplasia<sup>25</sup>.

Los factores más importantes que hay que tener en cuenta en la elección del tratamiento son: los niveles de expresión de PD-1/PD-L1, la extensión del tumor y las características histológicas y moleculares. Específicamente, en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% se emplea preferiblemente monoterapia con pembrolizumab (asociándose a quimioterapia cuando presenta un patrón muy agresivo). En

cambio, en pacientes con expresión menor al 50% el plan inicial estándar es la asociación de quimioterapia e inmunoterapia.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de pulmón tiene una alta incidencia y muy baja tasa de supervivencia a pesar de los abordajes terapéuticos disponibles en la actualidad. La introducción de la inmunoterapia como medida de terapia dirigida y su combinación con estrategias convencionales parece abrir un campo de buenos augurios respecto a la evolución de esta neoplasia.

#### **5. OBJETIVOS**

El objetivo principal del trabajo es valorar el beneficio que supone la integración de la inmunoterapia como medida terapéutica del cáncer de pulmón no microcítico.

Como objetivos secundarios se plantea estudiar la supervivencia global de estos pacientes y de manera individual en función de los tratamientos recibidos.

#### **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realiza un estudio analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo (cohorte). Se estudian 199 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico entre enero de 2014 y julio de 2015. Los datos fueron recogidos en el Registro de Tumores del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, en Tenerife. Para ello, se realizó una revisión sistemática de las Historias Clínicas, informes de Anatomía Patológica, comité de tumores y pruebas de imagen de los pacientes, reunidos en el sistema de gestión Drago-WEB del Servicio Canario de Salud. Finalmente, se eligieron como parámetros relevantes los incluidos a continuación:

## DATOS DE FILIACIÓN

- Número de historia
- Fecha de nacimiento

## DATOS CLÍNICOS

- Sexo
- Edad de diagnóstico

## DATOS DEL TUMOR

- Fecha del diagnóstico por anatomía patológica
- Tipo histológico
- Estadio TNM
- Escala de Karnofsky

## DATOS DEL TRATAMIENTO

- Cirugía (SÍ/NO) y fecha en la cual se realizó
- Quimioterapia (SÍ/NO), fecha en la cual la recibió y adyuvancia
- Inmunoterapia (SÍ/NO), tipo, fecha en la que se administró y adyuvancia
- Radioterapia (SÍ/NO), fecha de inicio, fecha de final, dosis total y adyuvancia

## DATOS DE SEGUIMIENTO

- Respuesta tumoral (RECIST)
- Recidiva (SÍ/NO) y fecha de recurrencia de la enfermedad
- Metástasis (SÍ/NO) y localización
- Vivo (SÍ/NO)
- Fecha de defunción
- Fecha de último contacto
- Supervivencia global (en meses)

1	Nº HC	Fecha nacimiento	Sexo	Fecha diagnóstico	Edad diagnóstico	Tipo histológico	Estadaje tumor (T)	Estadaje nódulo (N)	Estadaje metástasis (M)
2	267118	16/03/1943	Mujer	02/01/2014	71	Adenocarcinoma	T2	N2	M1
3	1133325	04/04/1948	Hombre	02/01/2014	66	Ca. epidermoide	T4	N2	M0
4	266770	24/07/1951	Hombre	06/01/2014	62	Adenocarcinoma	T4	N3	M1
5	358251	23/10/1964	Mujer	13/01/2014	49	Adenocarcinoma	T4	N3	M1
6	516727	27/10/1955	Hombre	16/01/2014	58	Adenocarcinoma	T4	N3	M1

1	Estadio tumoral	Escala de Karnofsky	Cirugía	Fecha cirugía	Quimioterapia	Fecha quimioterapia	Adyuvancia quimioterapia	Inmunoterapia	Tipo inmunoterapia
2	Estadio IV		80 No		Sí	28/04/2017	Adyuvante	Sí	Agente biológico
3	Estadio III		80 No		Sí	19/02/2014	Concomitante	No	
4	Estadio IV		70 No		Sí	10/02/2014	Concomitante	No	
5	Estadio IV		80 No		Sí	05/03/2014	Concomitante	No	
6	Estadio IV		80 No		Sí	29/01/2014	Paliativa	No	

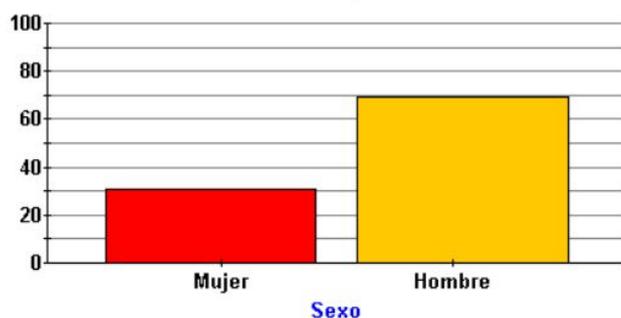
1	Fecha inmunoterapia	Adyuvancia inmunoterapia	Radioterapia	Fecha inicio radioterapia	Fecha fin radioterapia	Dosis total radioterapia	Adyuvancia radioterapia
2	01/01/2014	Primera línea	Sí	31/05/2017	13/06/2017	3000	Paliativa
3			Sí	12/03/2014	02/05/2014	5800	Concomitante
4			Sí	24/01/2014	07/02/2014	3000	Concomitante
5			Sí	28/07/2014	07/08/2014	2700	Concomitante
6			No				

1	Respuesta tumoral (RECIST)	Recidiva	Metástasis	Lugar metástasis	Fecha de recidiva	Vivo	Fecha defunción	Fecha último contacto	Supervivencia (meses)
2	PE (progresión de enf.)	Sí	Distancia	Cerebral	01/03/2017	No	14/05/2018	14/05/2018	53
3	RC (resp. completa)	No				Sí		08/01/2019	61
4	PE (progresión de enf.)	No				No	02/10/2014	02/10/2014	9
5	PE (progresión de enf.)	No				No	22/09/2014	22/09/2014	8
6	PE (progresión de enf.)	No				No	28/02/2014	28/02/2014	1

Todos los datos fueron recogidos a través de un formulario de Google de forma anónima que almacena dicha información en una hoja de cálculo. Se utilizó el programa estadístico *G-stat*, versión 2.0.1. La prueba chi-cuadrado se empleó para comparar variables cualitativas. El estudio de supervivencia global se realizó mediante curvas Kaplan-Meier con el test de Log-Rank. Finalmente, se admite la existencia de diferencias significativas cuando el valor de *p* fue inferior a 0,05.

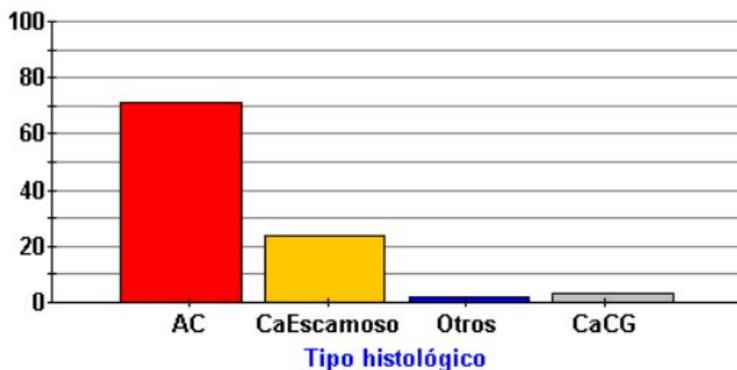
## 7. RESULTADOS

De los 199 pacientes estudiados, 138 fueron hombres (69,3%) y 61 mujeres (30,6%). La edad mínima al diagnóstico es de 39 años y la edad máxima de 83 años, siendo la media de 63,1 años y la mediana de 63,0 años.



Estadístico	Edad diagnóstico
<b>N</b>	<b>199</b>
<b>Media</b>	<b>63.0603</b>
<b>Mediana</b>	<b>63.0000</b>
<b>Moda</b>	<b>62.0000</b>
<b>Media Geométrica</b>	<b>62.2350</b>
<b>Varianza</b>	<b>101.2792</b>
<b>Desviación Típica</b>	<b>10.0638</b>
<b>E.E. de la Media (*)</b>	<b>0.7134</b>
<b>Mínimo</b>	<b>39.0000</b>
<b>Máximo</b>	<b>83.0000</b>

Dentro de los carcinomas de pulmón no microcíticos se diagnosticaron un 71,3% de adenocarcinomas, un 23,6% carcinomas escamosos, un 3,0% carcinoma de células grandes y un 2,0% otros tipos histológicos menos frecuentes.



AC: Adenocarcinoma

Ca Escamoso: Carcinoma Escamoso

CaCG: Carcinoma de células grandes

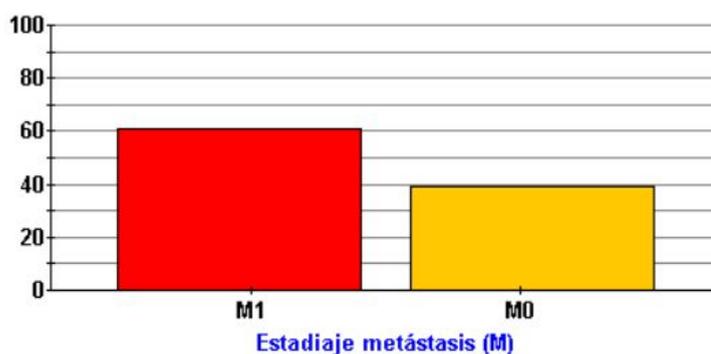
En las mujeres se detectaron 51 casos de adenocarcinomas (83,6%), 9 de carcinomas escamosos (14,7%), 1 de otros tipos histológicos menos frecuentes (1,6%) y 0 de carcinomas de células grandes. Por otra parte, en los hombres se evidenciaron 91 casos de adenocarcinomas (65,9%), 38 de carcinomas escamosos (27,5%), 6 de carcinomas de células grandes (4,3%) y 3 de otros tipos de tumores (2,2%) (p- valor 0,057).

**Número de Casos: 199**

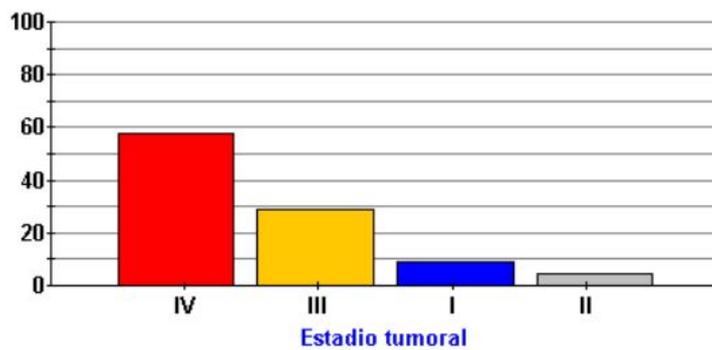
Tipo histológico	AC	CaEscamoso	Otros	CaCG	Total
Sexo					Fila
Mujer	51 83.61	9 14.75	1 1.64	0 0.00	61 30.65
Hombre	91 65.94	38 27.54	3 2.17	6 4.35	138 69.35
Total	142	47	4	6	199
Columna	71.36	23.62	2.01	3.02	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de cada fila

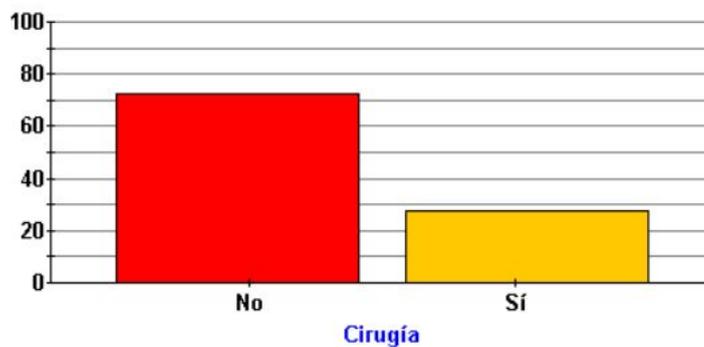
Al diagnóstico, tenían metástasis el 61,2% de los pacientes, mientras que un 38,8% no presentaba dicha afectación.



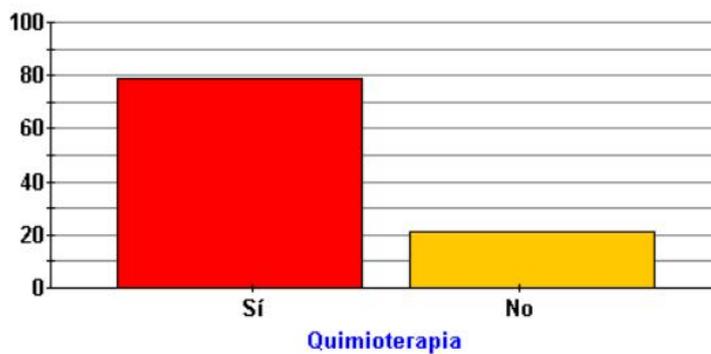
Se diagnosticaron 18 tumores en estadio I (9,0%), 9 en estadio II (4,5%), 57 en estadio III (28,6%) y, finalmente, 115 en estadio IV (57,8%).



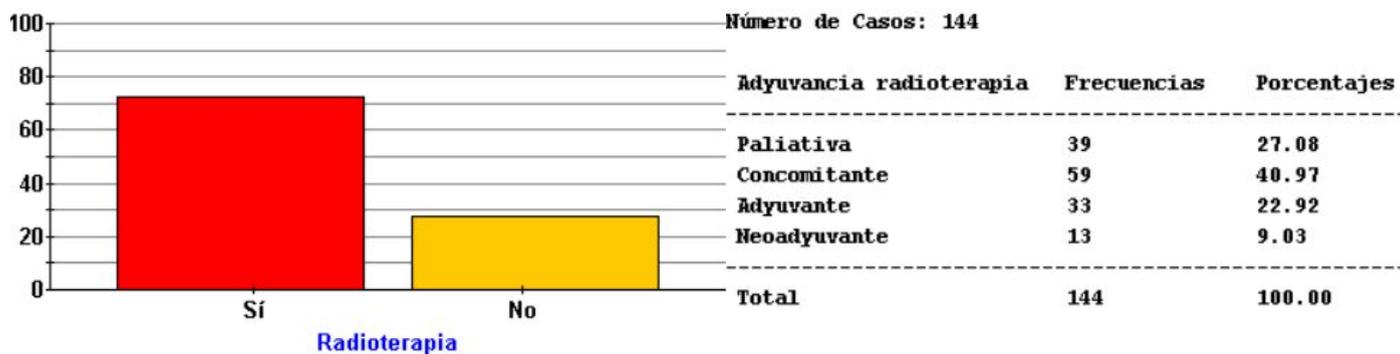
**Tratamiento quirúrgico:** se sometieron 55 pacientes (27,6 %) frente a 144 (72,4%).



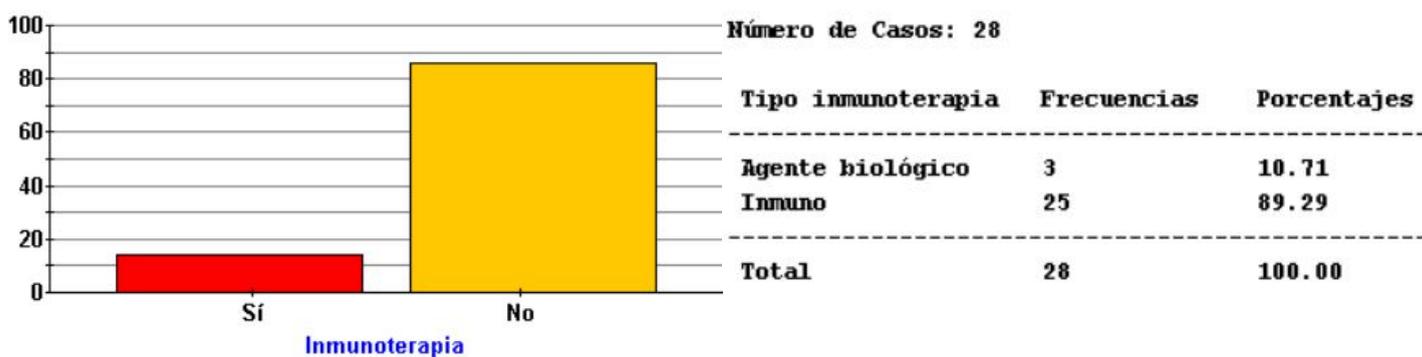
**Tratamiento con quimioterapia:** lo recibieron 42 enfermos (21,1%) frente a 157 (78,9%).



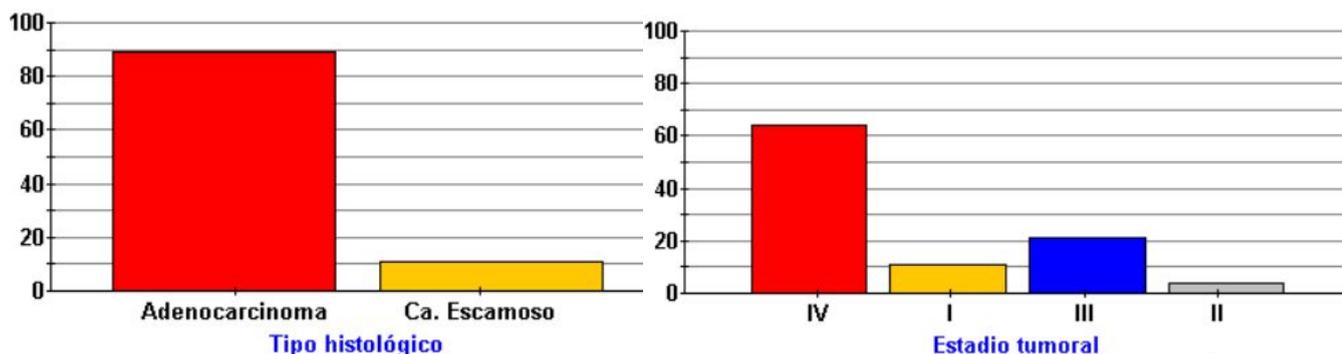
**Tratamiento con radioterapia:** lo recibieron 144 pacientes (72,4%) frente a 55 (27,6%). Dentro de los 144 casos que recibieron radioterapia, un 40,9% fue concomitante, 27,1% fue con intención paliativa, un 22,9% adyuvante y un 9,0% fue neoadyuvante.



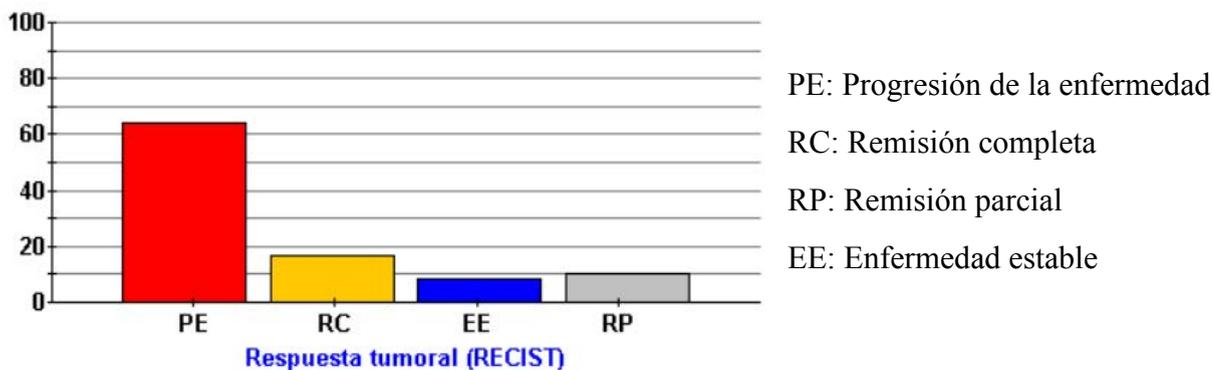
**Tratamiento con inmunoterapia:** lo recibieron 28 pacientes (14,1%) frente a 171 (86,0%). Dentro de los 28 pacientes tratados 25 recibieron inmunoterapia y 3 agentes biológicos.



Dentro de los 28 pacientes tratados con inmunoterapia, 25 (89,3%) fueron adenocarcinomas y 3 (10,7%) Ca. escamosos. Igualmente, 18 (64,3%) eran estadios IV; 6 (21,4%) estadio III; 1 (3,6%) estadio II; 3 (10,7%) estadio I.



En relación a la respuesta tumoral tras el tratamiento recibido, el 64,3% sufre progresión de la enfermedad, un 16,6% experimenta una respuesta completa, el 10,5% responde parcialmente y, un 8,5%, mantiene la enfermedad estable.

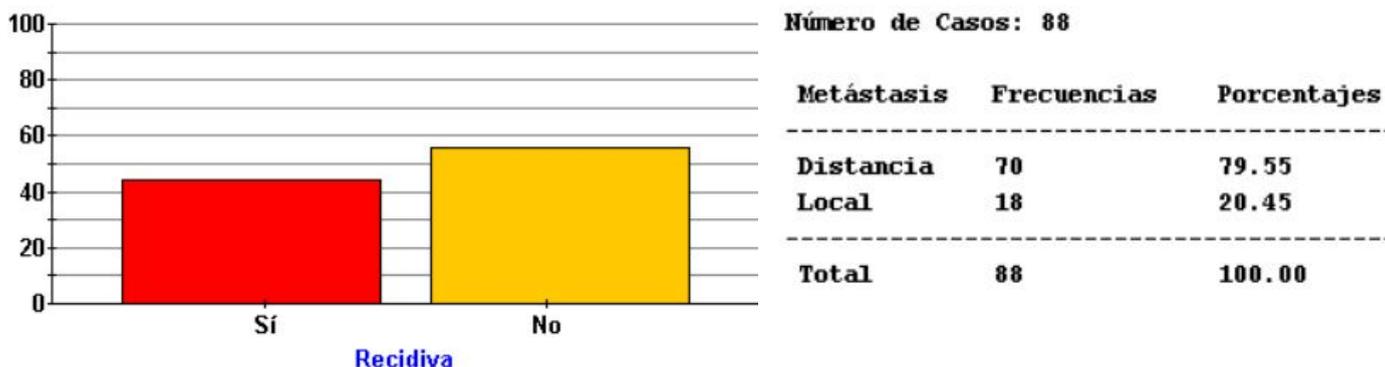


En concreto, los pacientes que fueron tratados con inmunoterapia, presentaron la siguiente respuesta terapéutica: 14 (50,0%) progresión de la enfermedad; 6 (21,4%) enfermedad estable; 6 (21,4%) respuesta parcial; 2 (7,1%) respuesta completa.

Número de Casos: 28

Respuesta tumoral (RECIST)	Frecuencias	Porcentajes
PE	14	50.00
EE	6	21.43
RP	6	21.43
RC	2	7.14
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100.00</b>

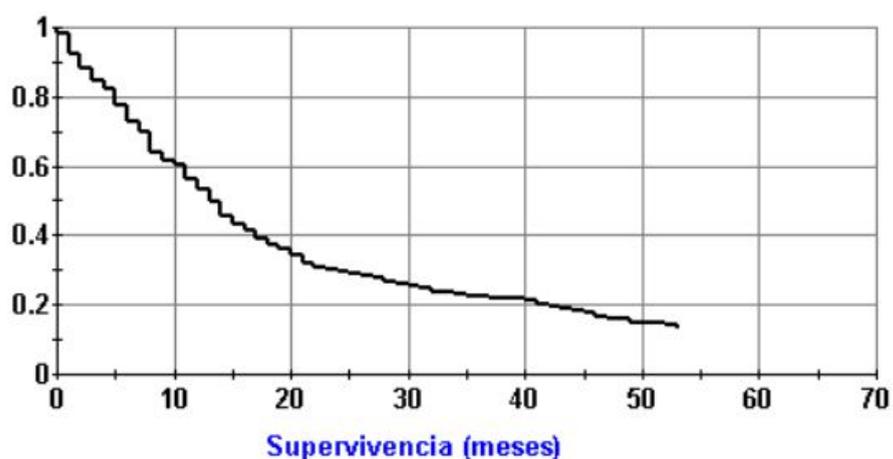
Con respecto a la recidiva tumoral, la padecen 88 pacientes (44,2%). Se localizan a distancia el 79,5% mientras que, a nivel local, el 20,4%.



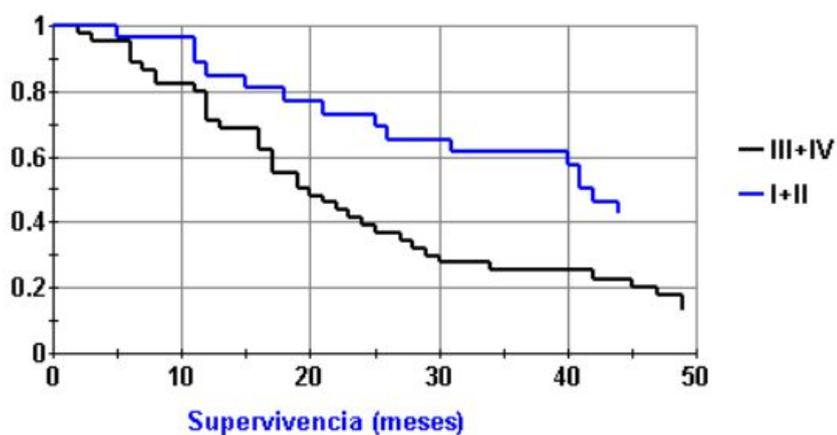
Dentro de las recidivas a distancias, a nivel cerebral se producen el 47,1% (33 pacientes), a nivel óseo el 12,9% (9 pacientes), en el hígado 4,3% (3 pacientes), en el riñón 1,43% (1 paciente), en el páncreas 1,43% (1 paciente) y, finalmente, en múltiples localizaciones simultáneas el 32,9 % (23 pacientes).

### Curvas de supervivencia

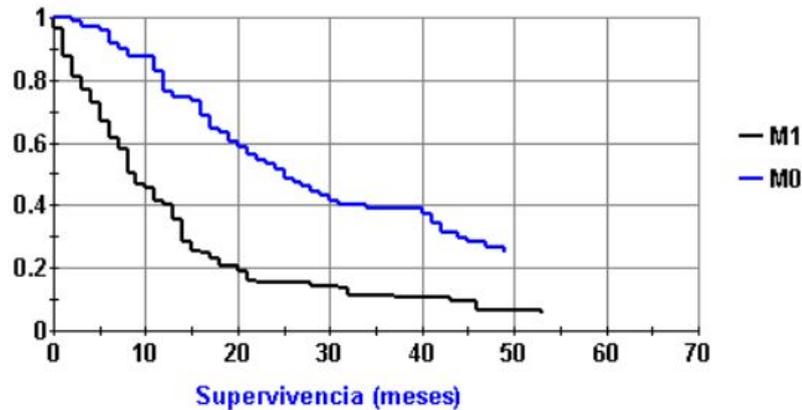
De forma global, la curva de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico es la siguiente: a los 15 meses la probabilidad de supervivencia es del 43,4% a los 35 meses del 22,5% y a los 50 meses del 14,2%.



En la siguiente gráfica se estudia la supervivencia de los estadios I+II frente a los estadios III+IV habiendo excluido los pacientes metastásicos. De modo que, la supervivencia de los estadios I+II en un año es del 84,6% y, al cabo de 3 años, 61,2%. Por el contrario, la supervivencia de los estadios III+IV en un año es del 71,1% y, al cabo de 3 años, 24,2% (p-valor 0,007).

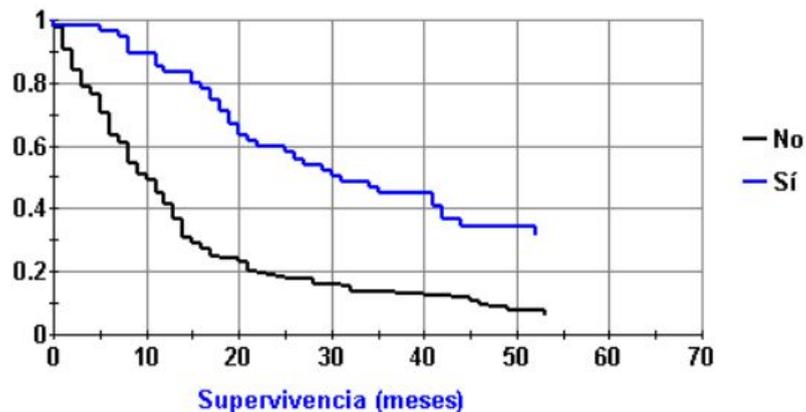


En relación a la presencia o no de metástasis en el momento del diagnóstico, los pacientes sin afectación metastásica (M0) al cabo de un año sobreviven el 76,1% y, a los 3 años, 38,3%. En cambio, la tasa de supervivencia de los pacientes afectados de metástasis (M1) es del 40,3% al año y, del 10,8%, a los 3 años (p-valor 0,180).

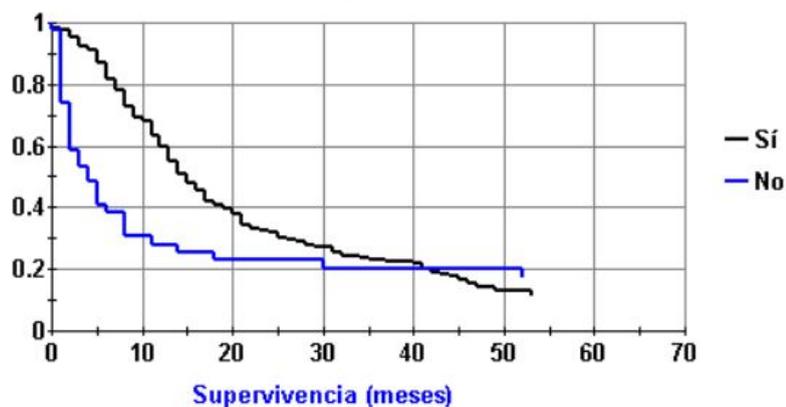


### Supervivencia según el tratamiento

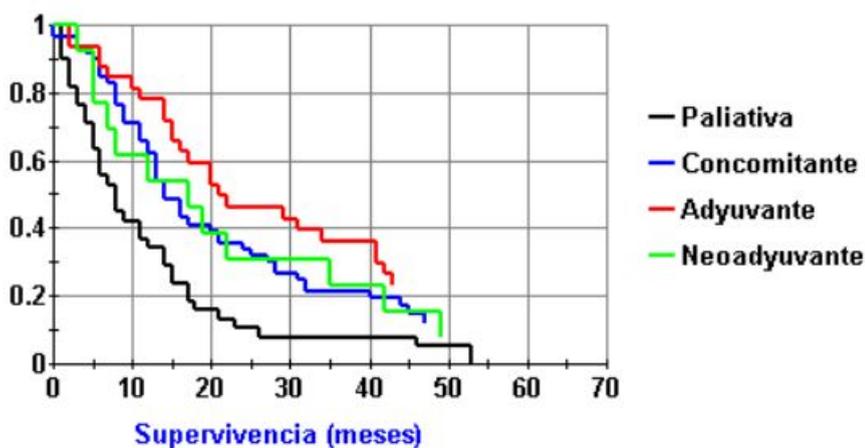
**Cirugía:** Al cabo de un año, los pacientes sometidos a intervención quirúrgica (55) sobreviven el 83,6% frente al 41,4% no operados (144) (p-valor 0,783).



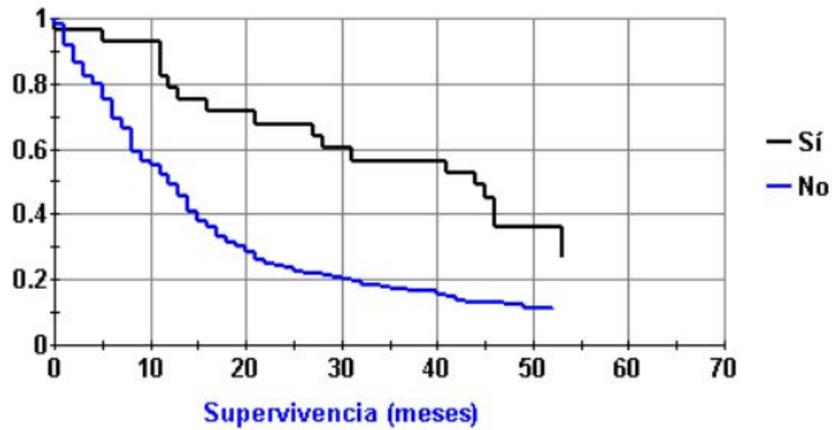
**Quimioterapia:** Los pacientes tratados con quimioterapia, presentan una tasa de supervivencia al año del 59,7% y del 22,6% a los 3 años. En cambio, los pacientes que no son subsidiarios de recibir quimioterapia sobreviven el 27,2% al año, y, el 19,5% a los 3 años. (p-valor 0,519)



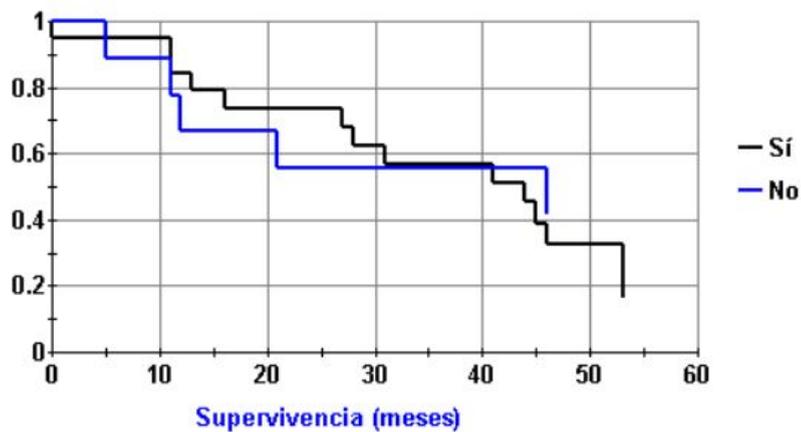
**Radioterapia:** Al cabo de 20 meses, la radioterapia adyuvante tiene un 52,8% de supervivencia, la radioterapia paliativa un 14, 3%, la radioterapia neoadyuvante 37,5% y, finalmente, la radioterapia concomitante un 39,3%.



**Inmunoterapia:** Los pacientes tratados con inmunoterapia sobreviven el 78,6% al año y, a los 3 años 54,4%. En contraposición, los pacientes que no reciben inmunoterapia sobreviven el 49,0% al año y, a los 3 años, 16,5%. (p-valor 0,475).



En esta última gráfica se comparan los pacientes que recibieron inmunoterapia y radioterapia frente a los que únicamente recibieron inmunoterapia. Al cabo de 25 meses la supervivencia de los enfermos que recibieron ambos tratamientos es del 70,1% mientras que, los que recibieron solo inmunoterapia es del 55,2%. (p-valor 0,593).



## 8. DISCUSIÓN

Como era de esperar, en nuestro estudio, el cáncer de pulmón no microcítico mostró una mayor incidencia en el sexo masculino, lo cual coincide con los datos epidemiológicos señalados en otras publicaciones.

Los tipos histológicos más frecuentes fueron el adenocarcinoma (71,4%), el carcinoma escamoso (23,6%) y el carcinoma de células grandes (3%). Estos resultados guardan relación con los recogidos por *Lewis DR et al*<sup>4</sup>. No se observan diferencias significativas en la distribución por sexos, lo cual puede vincularse a una normalización del consumo de tabaco tanto en hombres como mujeres.

En las últimas décadas la incidencia de adenocarcinoma y carcinoma escamoso han sufrido grandes cambios: el adenocarcinoma tiende a aumentar su frecuencia, mientras que el carcinoma escamoso va disminuyendo. Esto se puede relacionar con la tendencia decreciente del hábito tabáquico en la población general, ya que la asociación de este factor de riesgo es mayor en el carcinoma escamoso.

En nuestro estudio llama la atención el alto porcentaje de pacientes con metástasis al diagnóstico (61,2%), principalmente cerebrales. Este hecho también ha sido informado en otros estudios *Wagar S et al*<sup>27</sup>, lo cual no es de extrañar, por cuanto el tumor más frecuente es el adenocarcinoma, que tiene tendencia a metastatizar en cerebro *Wagar S et al*<sup>28</sup>. Esto supone el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados (estadio IV 57,8%) y, por tanto, evidencia las características agresivas de este tipo de neoplasia.

Solo el 27,6 % de los pacientes se sometieron a una intervención quirúrgica, un bajo porcentaje que guarda relación con la pequeña incidencia de los estadios I y II en nuestro estudio y cuyo tratamiento de elección es la cirugía como recoge *Burdett S et al*<sup>19</sup>.

Por otra parte, con este alto porcentaje de enfermedad metastásica al diagnóstico, llama la atención que solo el 21,1% recibió quimioterapia. Teniendo en cuenta que la quimioterapia es el tratamiento de elección ante la presencia de metástasis, el porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia es bajo. Posiblemente esto sea debido a que la mayor parte de las metástasis eran cerebrales, las cuales tienen muy mal pronóstico y el uso de la quimioterapia en estos casos es cuestionable; y al mal estado general de los pacientes.

Por el contrario un alto porcentaje de pacientes recibieron radioterapia, concretamente el 72,4% de los enfermos, ello se explica porque la radioterapia es el tratamiento de elección para las metástasis cerebrales y casos inoperables. Entre ellos, el 40,9% se administró concomitante a la quimioterapia; el 9,0% con la intención de reducir el tamaño tumoral favoreciendo la mejora del posterior manejo quirúrgico (neoadyuvante); el 22,9% fueron tratados después de la cirugía (adyuvante) para intentar destruir cualquier área neoplásica residual; finalmente, el 27,8% fue tratado con intención paliativa para aliviar los síntomas causados por el cáncer de pulmón como dolor, sangrado o tos.

La inmunoterapia es un tratamiento recientemente introducido en el abordaje terapéutico del cáncer de pulmón no microcítico con unos resultados superiores al tratamiento convencional con quimioterapia en pacientes en progresión, aunque la tasa de respuestas como monoterapia sola es baja 20-25%<sup>29</sup>. En nuestro centro fue introducido por primera vez a finales de 2014. En el presente estudio solo el 14,1% de los pacientes fueron tratados con inmunoterapia. Aunque la muestra fue escasa e insuficiente para observar diferencias estadísticamente significativas, sí observamos un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con inmunoterapia (54.4% vs 16.5%), siendo estos resultados de acorde con lo publicado<sup>29</sup>.

Como era de esperar la supervivencia global de estos pacientes es baja, siendo a los 50 meses del 14,2%. Para los estadios I y II la supervivencia a los 3 años fue del 61,2% vs 24,2% para los estadios III y IV. Un resultado lógico de esperar teniendo en cuenta que en los estadios iniciales el compromiso de la enfermedad es menor que en los estadios avanzados. Esta supervivencia es similar a la observada en Reino Unido<sup>30</sup>.

Los pacientes que recibieron quimioterapia, presentan una supervivencia mayor (59,7% a los 12 meses) durante los 20 primeros meses frente aquellos que no fueron tratados (27,2%), esta tendencia cambia, igualándose las tasas de supervivencia en ambos grupos una vez ha transcurrido dicho periodo de tiempo (22.6% a los 26 meses en los que han recibido quimioterapia frente al 19,5% de los que no la recibieron).

En cuanto a la administración de radioterapia, la supervivencia varía en función a la intención con la que se pauta. Es decir, la radioterapia adyuvante muestra la mayor supervivencia, con un 52,5% a los 20 meses mientras que, la radioterapia paliativa refleja, lógicamente, la menor tasa con un 14,3%. En cambio, la radioterapia concomitante y neoadyuvante presentan cifras de supervivencia intermedias y similares entre ellas (39,3% y 37,5% respectivamente).

Finalmente, se plantea nuestro objetivo principal del trabajo: valorar el beneficio que supone integrar la inmunoterapia como tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. En este caso, llama la atención la curva de supervivencia de los pacientes tratados con inmunoterapia (54,4% a los 3 años) frente a los que no fueron tratados (16,5%). Como recogía *N. Shoushtari A et al*<sup>24</sup>, la inmunoterapia en estadios avanzados prolonga la supervivencia. A pesar de que estos datos no son significativos ( $p=0,475$ ), probablemente en relación con el escaso número de pacientes registrados con dicho tratamiento, parece prometedor mantener esta medida terapéutica dentro de los esquemas actuales de tratamiento ante un diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico.

Igualmente, si comparamos la supervivencia de los pacientes que reciben inmunoterapia y radioterapia frente a aquellos que reciben radioterapia sola, la supervivencia global parece similar. Sin embargo, la combinación de ambos tratamientos refleja un mayor periodo libre de progresión de la enfermedad entre los 10 y 30 primeros meses y, transcurrido este tiempo, se iguala. Estos datos se correlacionan con los recogidos por *Hellmann M et al*<sup>26</sup> sobre investigaciones actuales del uso de anticuerpos monoclonales como terapia única o en combinación con otros tratamientos, entre ellos la radioterapia.

## **9. CONCLUSIONES**

Los pacientes con cáncer de pulmón, a pesar de los avances introducidos en los últimos años, presentan una mala supervivencia. Ello es explicable, en parte, porque un alto porcentaje de pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada o metastásica. A pesar de lo cual un bajo porcentaje reciben quimioterapia. La radioterapia es el tratamiento más

frecuentemente utilizado en sus distintas modalidades. La inmunoterapia es un tratamiento recientemente introducido en el abordaje terapéutico del cáncer de pulmón avanzado con resultados prometedores pero todavía está por determinar cuál es el momento óptimo de tratamiento y sus posibles asociaciones: radioterapia, quimioterapia, etc. En nuestro estudio, el número de pacientes tratados con inmunoterapia fue pequeño y los resultados no son concluyentes, aunque sí se observa un aumento de supervivencia.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Cáncer de pulmón [Internet]. Aecc.es. 2019. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon>
2. Guibert N, Milia J. Épidémiologie moléculaire du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2016;33(8):675-681.
3. Thun M, S. Linet M, R. Cerhan J. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. 2019;:121-142.
4. A. Roth J, Ki Hong W. *Lung Cancer*. 2014;:519-541.
5. Marchetti A, Martella C, Felicioni L. EGFR Mutations in Non–Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Large Series of Cases and Development of a Rapid and Sensitive Method for Diagnostic Screening With Potential Implications on Pharmacologic Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(4):857-865.
6. Kwak E, Bang Y, Camidge D. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):588-588.
7. Mascaux C, Iannino N, Martin B. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2004;92(1):131-139.

8. Paik P, Arcila M, Riely G. Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2046-2051.
9. Arcila M, Chaft J, Nafa K. Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of ERBB2 (HER2) Tyrosine Kinase Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(18):4910-4918.
10. Travis W, Brambilla E, Nicholson A. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243-1260.
11. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2016;25(3):447-468.
12. Salvatierra Velázquez Á, Algar Algar F, Cerezo Madueño F. Cáncer de pulmón. Actualización. Estadificación. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.neumosur.net/>
13. Travis W, Brambilla E, Nicholson A. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243-1260.
14. Lewis D, Check D, Caporaso N. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-2892.
15. Rekhtman N, Ang D, Sima C. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Modern Pathology*. 2011;24(10):1348-1359.
16. Updated U.S. Cancer Statistics Report from CDC and NCI. *Oncology Times*. 2014;36(2):51.

17. Clasificación TNM (2017) en carcinoma no microcítico pulmonar [Internet]. Empendium.com. 2019. Available from: <https://empendium.com/manualmibe/table/B34.3.14-1>.
18. Non-Small Cell Lung Cancer Stages [Internet]. Cancer.org. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
19. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;.
20. Watanabe S, Nakagawa K, Suzuki K. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2017;47(12):1112-1118.
21. Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. Expert Review of Anticancer Therapy. 2016;16(6):653-660.
22. Bryant A, Mundt R, Sandhu A. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Surgery for Early Lung Cancer Among US Veterans. The Annals of Thoracic Surgery. 2018;105(2):425-431.
23. Jackman D, Johnson B. Small-cell lung cancer. The Lancet. 2005;366(9494):1385-1396.
24. N Shoushtari A, Wolchok J, Hellmann M. Principles of cancer immunotherapy. UpToDate. 2018;.
25. Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Cancer.org. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/treating/immunotherapy.html>

26. Hellmann M, Ciuleanu T, Pluzanski A. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2093-2104.
27. Waqar S, Samson P, Robinson C. Non–small-cell Lung Cancer With Brain Metastasis at Presentation. *Clinical Lung Cancer*. 2018;19(4):e373-e379.
28. Waqar S, Waqar S, Trinkaus K. Brain Metastases at Presentation in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2015;:1.
29. Cho J. Immunotherapy for Non-small-cell Lung Cancer: Current Status and Future Obstacles. 2019.
30. Lung cancer survival statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2019. Available from:  
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/survival>