



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

TERAPIA CON ANTICUERPOS  
MONOCLONALES EN ADULTOS CON  
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS  
NO PEQUEÑAS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN  
INMUNOLOGÍA

BRIGITTE FRANCOISE CHUIMA MOREANO  
LORENZO GERALD MACO CHAVEZ

LIMA – PERÚ

2025



**ASESOR**

**DR. JOHNY CESAR PONCE CANCHIHUAMAN**

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. JOSE LUIS AGUILAR OLANO

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO

SECRETARIO (A)

**BRIGITTE FRANCOISE CHUIMA MOREANO**

**DEDICATORIA.**

A Carmen, mi adorada mamá, por enseñarme a ser constante y que puedo lograr todo lo que me proponga, por apoyarme, inspirarme y guiarme en cada momento de mi vida.

**AGRADECIMIENTOS.**

A mi hermano, mi cuñada y mi papá

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Trabajo de investigación autofinanciado, sin conflicto de intereses.

**LORENZO GERALD MACO CHÁVEZ**

**DEDICATORIA.**

A mi madre, que me enseñó la perseverancia y me guía desde el cielo.

A mi esposa, por su constante apoyo.

A Adrianito, por ser el motivo de mi vida.

**AGRADECIMIENTOS.**

A mi padre y familia por su apoyo

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Trabajo de investigación autofinanciado, sin conflicto de intereses.

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

### Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	CHUIMA MOREANO BRIGITTE FRANCOISE
2.	MACO CHAVEZ LORENZO GERALD

Pertencientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

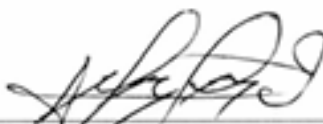
En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	PONCE CANCHIHUAMAN JOHNY CESAR	EPGVAC	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **16%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2886472149**; fecha de entrega: **23-02-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 23 de febrero de 2026**



Firma del asesor  
N° DNI: 10044972  
ORCID: 0000-0003-2738-0966

## ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
II. OBJETIVOS.....	3
II.1 Objetivo General.....	3
II.2 Objetivos Específicos.....	3
III. METODOLOGÍA Y PLAN DE ANALISIS.....	4
III.1 Identificación de fuentes de información.....	4
III.2 Estrategias de búsqueda.....	4
III.3 Selección de estudios.....	5
III.4 Criterios de Inclusión.....	5
III.5 Criterios de Exclusión.....	6
IV. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	7
V. PROCESAMIENTO DE DATOS.....	8
VI. DESARROLLO.....	9
VI.1 Inmunoterapia.....	9
VI.2 Tratamientos actuales.....	11
VII. RESULTADOS.....	16
Tabla 1.....	17
Tabla 2.....	27
VIII. CONCLUSIONES.....	32
IX. RECOMENDACIONES.....	34
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

## **RESUMEN**

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes y mortales a nivel mundial, con una tasa de mortalidad del 18.7%. Dentro de sus subtipos, el cáncer de células no pequeñas (CPCNP) es el más común, representando el 87% de los casos de cáncer de pulmón. A pesar de los avances en quimioterapia y radioterapia, la resección completa continúa siendo menor al 50%, y la recurrencia es una causa principal de mortalidad en estos pacientes. En la última década, se ha desarrollado un enfoque innovador mediante inmunoterapias que regulan la respuesta inmunológica activa o inactiva del sistema inmunitario, destacando los Inhibidores de Puntos de Control (Immune Checkpoint Inhibitors, ICTs). Estos medicamentos, que incluyen anti-PD-1 (muerte programada 1), anti-PD-L1 (ligando 1 del receptor de muerte programada), anti-CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) y anti-VEGF (factor de crecimiento endotelio vascular), han demostrado mejorar significativamente la supervivencia y el pronóstico en pacientes con estadios metastásicos del CPCNP siempre que la terapia sea personalizada según los biomarcadores presentes, como expresiones de PD-L1 o TMB.

El problema radica en la alta resistencia y variabilidad en la respuesta a estos tratamientos, además de la necesidad de identificar qué anticuerpos monoclonales son más efectivos en distintas circunstancias clínicas. La evidencia existente, basada en estudios de revisión exploratoria, integrativa, sistemática y ensayos clínicos recientes, muestra que tratamientos combinados y monoterapia con ICTs, en particular anti-PD-1, PD-L1 y anti-VEGF, mejoran la supervivencia global, libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva. Sin embargo, la elección del tratamiento depende de biomarcadores específicos y del estadio de la enfermedad, por lo que

resulta fundamental recopilar evidencia sólida para definir las opciones más eficaces en diferentes perfiles de pacientes. La investigación desarrollada sobre estos anticuerpos monoclonales, su mecanismo de acción, indicaciones y resultados clínicos busca optimizar las estrategias terapéuticas y reducir la mortalidad asociada al CPCNP metastásico.

### **PALABRAS CLAVE**

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, anti PD-1, anti PD-L1, anti-CTLA-4, anti VEGF

## **ABSTRACT**

Lung cancer is one of the most common and deadly neoplasms worldwide, with a mortality rate of 18.7%. Among its subtypes, non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most prevalent, accounting for 87% of lung cancer cases. Despite advances in chemotherapy and radiotherapy, complete resection remains below 50%, and recurrence is a primary cause of mortality in these patients. Over the past decade, an innovative approach has been developed through immunotherapies that regulate the active or inactive immune response of the immune system, highlighting Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). These drugs, including anti-PD-1 (programmed death 1), anti-PD-L1 (programmed death receptor ligand 1), anti-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), and anti-VEGF (vascular endothelial growth factor), have shown to significantly improve survival and prognosis in patients with metastatic NSCLC, if therapy is personalized based on present biomarkers, such as PD-L1 expression or TMB.

The challenge lies in the high resistance and variability in response to these treatments, as well as the need to identify which monoclonal antibodies are most effective in different clinical circumstances. Existing evidence, based on exploratory, integrative, systematic review studies and recent clinical trials, indicates that combined treatments and monotherapy with ICIs—particularly anti-PD-1, PD-L1, and anti-VEGF—improve overall survival, progression-free survival, and objective response rates. However, treatment decisions depend on specific biomarkers and disease stage, making it essential to gather solid evidence to determine the most effective options for different patient profiles. Research on these monoclonal antibodies, their mechanisms

of action, indications, and clinical outcomes aim to optimize therapeutic strategies and reduce mortality associated with metastatic NSCLC.

**KEYWORDS**

Non-small cell lung cancer, anti PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, anti VEGF.

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias con mayor incidencia a nivel mundial con una tasa de mortalidad del 18.7%,<sup>1</sup> siendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) el sub tipo más frecuente, representando el 87% de los casos.<sup>2</sup> A pesar de los avances en los tratamientos de quimioterapia y radioterapia la resección del cáncer de pulmón de células no pequeñas a la fecha continua siendo menor del 50% y la mortalidad en la mayoría de los casos se relaciona con la recurrencia<sup>3</sup>, en este contexto el desarrollo de tratamientos eficaces y efectivos han sido cruciales en la última década con el desarrollo de las inmunoterapias<sup>4</sup> este tipo de tratamientos basados en la regulación de la respuesta inmunológica por activación o inactivación del sistema inmune ha jugado un papel importante en los últimos años para la sobrevivencia y mejor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico; sin embargo, este tratamiento debe ser personalizado de acuerdo al estadio del cáncer y los biomarcadores presentes en el paciente, para poder predecir la respuesta y optar por la mejor estrategia de tratamiento, como sucede con los Immune Check Point Inhibitor (ICTs), principalmente los que se dirigen al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), muerte programada 1 (PD-1), ligando 1 del receptor de muerte programada (PD-L1) y factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) han permitido grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad.<sup>5</sup>

## **I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de pulmón es una enfermedad muy difícil de tratar hasta la actualidad, con una alta mortalidad y unas muy limitadas opciones de tratamiento; se tiene presente que la mayor parte de los casos corresponde a cáncer de pulmón de células no pequeñas, para el cual se tenía como opciones de tratamiento: Radioterapia, quimioterapia y cirugía, pero con tasas efectivas de tratamiento muy bajas.

En las últimas décadas se han desarrollado novedosas opciones de tratamiento que se han sumado al arsenal de tratamientos existentes para esta enfermedad, como los Immune Check Point Inhibitor, que abarca: los que se dirigen al antígeno 4 del Linfocito T citotóxico (CTLA-4), muerte programada (PD-1), ligando 1 del receptor de muerte programada (PD-L1) y los que actúan contra el Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF),<sup>1</sup> que ya sea solos, en combinación entre ellos o en combinación con quimioterapia<sup>4</sup> han permitido grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad, logrando reducir la mortalidad en el tiempo.

Esto nos impulsa a recopilar y sintetizar la evidencia sobre los diferentes medicamentos disponibles en estas categorías. Por tanto, podemos plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué anticuerpos monoclonales son eficaces para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en escenario metastásico?

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1 Objetivo General:**

Analizar la evidencia científica sobre anticuerpos monoclonales disponibles para el tratamiento de adultos con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico.

### **II.2 Objetivos específicos:**

- Identificar los inhibidores de puntos de control inmunitario (Immune Check Point Inhibitor) utilizados en el tratamiento de Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico.
- Describir los anticuerpos monoclonales dirigidos contra VEGF empleados en el tratamiento de Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico.
- Comparar las indicaciones, mecanismos de acción y resultados clínicos: Sobrevida Global (OS), Sobrevida libre de Progresión (PFS), ORR (Tasa de Respuesta Objetiva), duración de la respuesta (DOR); de los principales anticuerpos monoclonales aplicados en el tratamiento del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico

### **III. METODOLOGÍA Y PLAN DE ANÁLISIS**

Se trabajó de manera sistemática basándose en la extensión de PRISMA-ScR (2018) para scoping reviews, recopilando información y elaborando un registro de los diversos estudios, realizando un plan de análisis de manera transparente y asegurando la calidad de la información enfocándose en la relevancia del impacto clínico de la literatura científica documentada.

#### **III.1 Identificación de Fuentes de Información**

La búsqueda de información se realizó de la siguiente manera: revisando bases de datos científicas tales como Pubmed, google scholar, Web of science, Base, Scopus, Elsevier, Doaj, Springer, para poder obtener información actualizada sobre distintos tipos de estudios realizados con el uso de anticuerpos monoclonales en cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico.

#### **III.2 Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una búsqueda exhaustiva enfocada en los objetivos, incluyendo los siguientes términos para la búsqueda: “Immune Check Point Inhibitor”, “immunotherapy”, “metastatic non-small cell lung cancer”.

La búsqueda se limitó a los últimos 10 años y se revisaron artículos en inglés, español y portugués publicados en todo el mundo.

#### **PubMed:**

((("immune checkpoint inhibitors"[All Fields] OR "immune checkpoint inhibitors"[Supplementary Concept] OR "immune checkpoint inhibitors"[All Fields] OR "immune checkpoint inhibitor"[All Fields] OR "immune checkpoint

inhibitors"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "checkpoint"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR ("immune"[All Fields] AND "checkpoint"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields])) AND ("immunotherapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy"[All Fields]) AND ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields])) AND ("2015/07/22"[PDat] : "2025/07/18"[PDat]).

### **III.3 Selección de estudios**

La selección de los estudios se realizó utilizando la aplicación Rayyan<sup>126</sup> según los criterios de inclusión y exclusión.

### **III.4 Criterios de Inclusión de artículos:**

- Estudios de ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años en inglés, español y portugués.
- Estudios de ensayos clínicos en inhibidores de punto de control inmunitario en cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico. AntiPD-1/PD-L1 (Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab,

Atezolizumab, Durvalumab) Anti CTLA-4 (Ipilimumab, Tremelimumab),  
Anti VEGF (bevacizumab, ramucirumab)

- Estudios de ensayos clínicos en población adulta (mayores de 18 años)

### **III.5 Criterios de Exclusión:**

- Estudios de ensayos clínicos publicados hace más de 10 años.
- Estudios de inhibidores de punto de control inmunitarios en estadios tempranos de cáncer de pulmón.
- Estudios en inhibidores de punto de control inmunitario en cáncer de pulmón de células pequeñas.
- Estudios de inhibidores de punto de control inmunitario en cáncer de pulmón con mutaciones driver: EGFR, ALK, Ros-1.
- Estudios con Anti VEGF en cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones: EGFR, ALK.
- Estudios en población menor de 18 años.

#### **IV. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- La búsqueda, recolección y procesamiento de la información se realizó respetando en todo momento los principios de conducta responsable en investigación.
- No se requiere aprobación de un comité de ética pues esta revisión no trabajará con humanos.

## **V. PROCESAMIENTO DE DATOS**

Se revisó cuidadosamente los artículos encontrados. se examinó el objetivo, el diseño de la investigación, los resultados y las conclusiones de cada uno de ellos.

Los artículos seleccionados fueron analizados y revisados para extraer la información relevante, sintetizar y redactar el documento final.

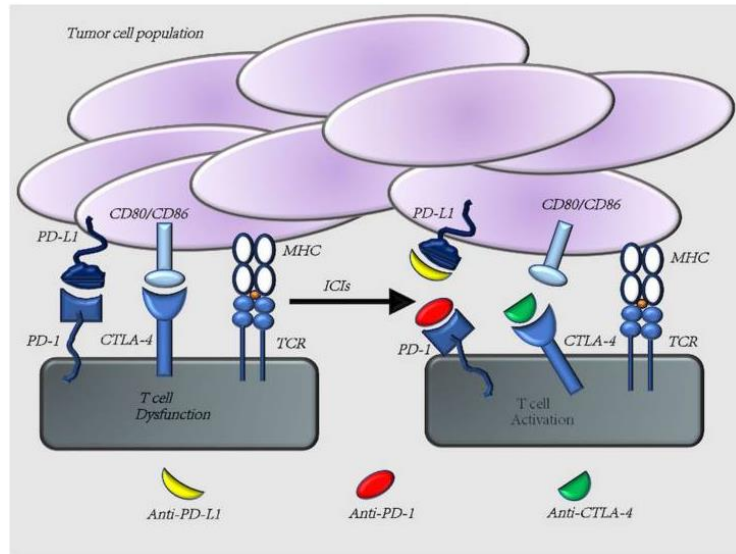
Este trabajo fue redactado utilizando la estructura de acuerdo a las guías PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y el manual del instituto Joanna Briggs 2015 para la realización de Scoping Reviews.<sup>7</sup>

## **VI. DESARROLLO**

### **VI.1 Inmunoterapia**

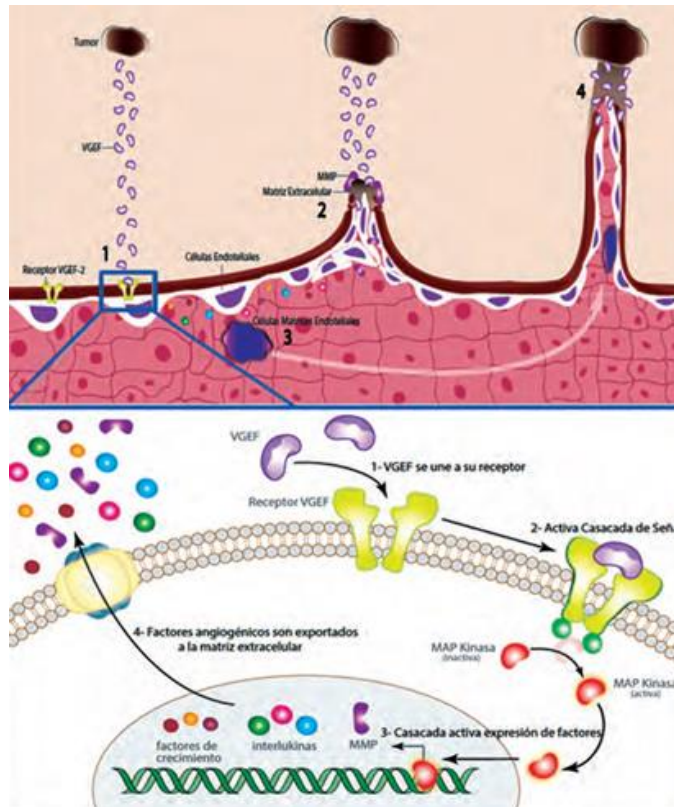
La proliferación tumoral es un proceso mediado por el microambiente de las células tumorales y el comportamiento del sistema inmune, en este complejo proceso la evasión de la respuesta inmunitaria dará lugar a la tumorigénesis; esta evasión de la vigilancia inmunitaria por parte de las células tumorales ya sea reprogramando o inhibiendo la respuesta inmune, también conocida como edición inmunitaria, ha dado lugar a diversos estudios con dianas conocidas como es el caso de los puntos de control inmunitario.

En 1991 Letbetter et al, descubren el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), este antígeno se expresa tras la activación de los linfocitos T compitiendo con el receptor CD28 por el ligando CD80/CD86<sup>8</sup>, posteriormente se conocería el mecanismo de esta molécula como regulador negativo de la actividad de las células T, Allison et al, postula que el bloqueo de CTL4 favorecía la acción del sistema inmune contra las células tumorales. Honjo et al en 1990, identificaron el rol del receptor PD-1 en el proceso de muerte celular programada de los linfocitos T<sup>9</sup>, posteriormente Sharpe y Freeman en 2000, identificaron los dos ligandos para este receptor: PD-L1 y PD-L2, confirmando el mecanismo regulador de esta vía de señalización inmunosupresora; además de la expresión de ambos ligandos en células tumorales, evidenciando un posible mecanismo de evasión de las células tumorales.<sup>10</sup>



**Fig. 1. Mecanismo Inmunitario Tumoral<sup>11</sup>**

La interacción de PD-1 y CTLA-4 con sus ligandos, PD-L1 y CD80/CD86, respectivamente, produce una regulación negativa de los linfocitos T. (T cell dysfunction). Los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 provocaran una regulación positiva de los linfocitos T. (T cell activation). Tomado de Tang, S., et al (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells*, 11(3), 320. <https://doi.org/10.3390/cells11030320>



**Fig. 2. Vía de señalización VEGF<sup>12</sup>**

Liberación de VEGF por células tumorales. 1. La proteína VEGF se une a su receptor. 2. Activación de la vía MAP Kinasa. 3. Activación de expresión de factores de crecimiento en el núcleo. 4. Exportación de factores angiogénicos a matriz extracelular. Tomado de Torres, J. et al. (2017). El rol de VEGF en la angiogénesis fisiológica y tumoral. *Medicina*, 39(3), 190-209.

## **VI.2 Tratamientos actuales**

### **Nivolumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano dirigido contra PD-1, este inhibe la expresión del receptor PD-1 en los linfocitos T activados, ocasionando así su proliferación y restaurando su función antitumoral. Fue el primer anticuerpo

monoclonal humanizado contra el receptor PD-1 aprobado por la FDA, y también el primer anticuerpo de esta clase en someterse a ensayos clínicos relacionados con el Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

### **Pembrolizumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo IgG4- $\kappa$  que se une al receptor PD-1, evitando la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando el receptor PD-1, presente en las células T del sistema inmune. Al bloquear PD-1, pembrolizumab "libera el freno" de estas células T, permitiéndoles reconocer y atacar de forma más eficaz las células cancerosas.

### **Atezolizumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a la vía PD-1/ PD-L1. Esta molécula no presenta citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), por lo tanto, evitaría la destrucción de los linfocitos T activados directamente por los tumores. Aprobado para terapia de CPCNP avanzado, en terapia de primera línea en combinación con quimioterapia.

### **Durvalumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  humanizado que se dirige a PD-L1 con alta afinidad y bloquea selectivamente la unión del ligando PD-L1 a PD-1. Bloquea la proteína PD-L1 en las células tumorales. Esto permite que las células T inmunes ataquen y destruyan el cáncer de pulmón

### **Cemiplimab**

Es una inmunoterapia que actúa como anticuerpo monoclonal bloqueando la proteína PD-1 en las células T. Esto reactiva el sistema inmune del paciente para que combata el cáncer. Está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que expresan un alto nivel de PD-L1, ofreciendo una opción importante para la terapia de primera línea en esta población específica.

### **Ipilimumab**

Es una inmunoterapia que actúa bloqueando la proteína CTLA-4, lo que amplifica la respuesta antitumoral de las células T y aumenta las células T de memoria. En el cáncer de pulmón, no se usa como monoterapia. Su relevancia principal es en combinación con inhibidores de PD-1/PD-L1 (como nivolumab), para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Esta combinación mejora significativamente la supervivencia al potenciar la actividad inmunológica contra el tumor.

### **Sugemalimab**

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína PD-L1, reactivando la respuesta inmune contra el cáncer de pulmón. Ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (escamoso y no escamoso) no tratado previamente, cuando se combina con quimioterapia. Este beneficio se observa independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

### **Tremelimumab**

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína CTLA-4, potenciando la activación de las células T para montar una respuesta antitumoral. En el cáncer de pulmón, no se emplea en monoterapia. Su principal aplicación es en combinación con inhibidores de PD-1/PD-L1 (como durvalumab) y quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. Esta triple combinación ha demostrado mejorar la supervivencia global como terapia de primera línea, ofreciendo una opción robusta para esta enfermedad.

### **Bevacizumab**

Es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la vía VEGF/VEGFR e inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos tumorales; aprobado para subconjuntos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, incluso como terapia de primera línea.

### **Ramucirumab**

Anticuerpo monoclonal que se dirige a la vía VEGF/VEGFR2 e inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos tumorales; aprobado para subconjuntos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), también como terapia de primera línea.

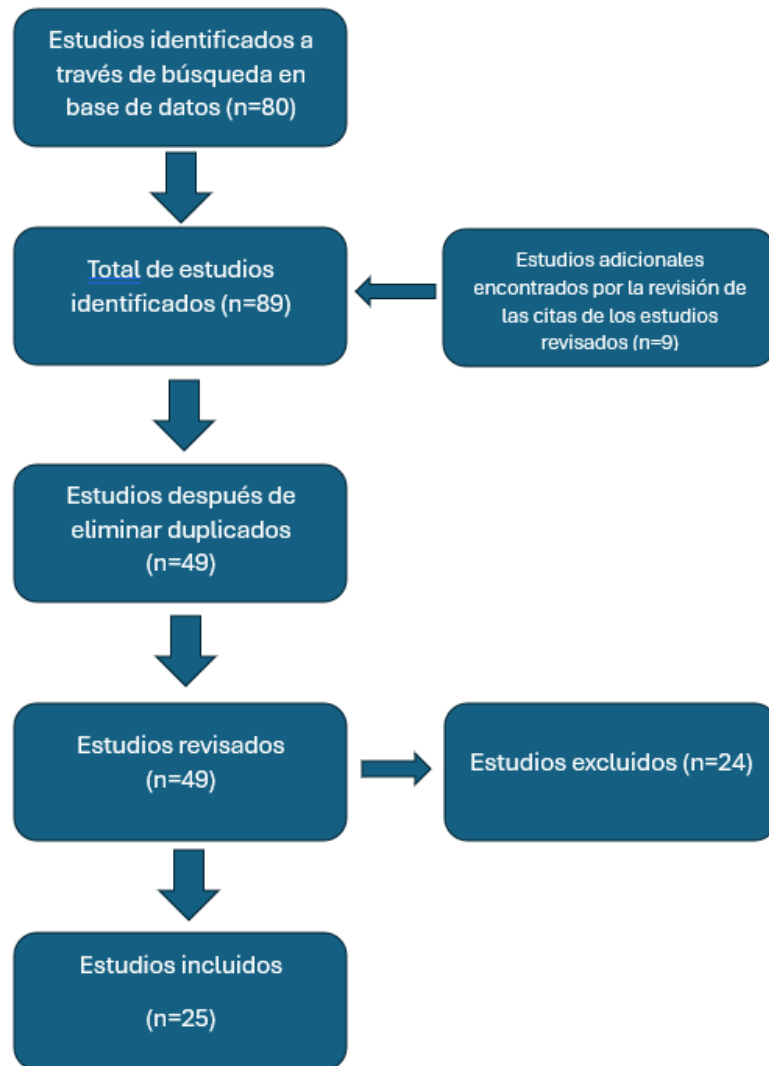
### **Quavonlimab**

Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humanizado que se une a CTLA-4 y bloquea la interacción con sus ligandos, CD80 y CD86.

Diversos estudios y ensayos clínicos en la última década han comprobado el aporte de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. La inmunoterapia neoadyuvante se estudió por primera vez en 2018. Forde et al. realizaron el estudio Checkmate-159, que evaluó si dos dosis preoperatorias de nivolumab en 20 adultos con CPCNP en estadio I-IIIa sin tratamiento serían beneficiosas en el contexto neoadyuvante. Los criterios de valoración fueron la seguridad y la viabilidad además de la respuesta patológica mayor (RPM), que se define como un 10 % de tumor residual tras la terapia neoadyuvante. El estudio comprobó que la MPR ocurrió en el 45% de los pacientes.<sup>13</sup> Desde entonces se han realizado distintos ensayos clínicos, muchos de ellos dirigidos a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico, como el estudio Checkmate 227 parte 1, que compara los tratamientos de nivolumab más ipilimumab vs quimioterapia y evalúa supervivencia global y eventos adversos, Checkmate 9LA, KEYNOTE-189, IMpower150, KEYNOTE-407, realizados en simultáneo en diversos países, en los que se han obtenido información relevante que en la actualidad es de gran ayuda para la toma de decisiones clínicas y las mejores elecciones de tratamiento contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio metastásico.<sup>14</sup>

## VII. RESULTADOS

Al final del proceso de búsqueda y revisión de los artículos, ensayos clínicos, estudios experimentales, revisiones, metaanálisis. Los artículos fueron examinados cuidadosamente. Se consideraron para revisión un total de 25 artículos (Fig.1)



**Tabla 1. Estudios seleccionados según criterios de inclusión y exclusión**

	Estudio	Esquema de tratamiento	Criterios de valoración	Diseño	Resultados
1	Checkmate 227 <sup>15</sup>	Evalúa eficacia de tratamientos en adultos con CPCNP en estadio IV o recurrente sin tratamiento previo, Nivolumab más ipilimumab, nivolumab o quimioterapia (PD-L1 $\geq$ 1%); Nivolumab más ipilimumab, nivolumab más quimioterapia o quimioterapia (PD-L1 <1%).	OS EA	Ensayo clínico	Este estudio determina una supervivencia global más prolongada con nivolumab más ipilimumab frente a los otros dos esquemas de tratamientos, con beneficios en los exámenes histológicos, los eventos adversos se presentaron tempranamente y se resolvieron oportunamente
2	Checkmate 9LA <sup>16</sup>	Evalúa eficacia de tratamiento en adultos con CPCNP en estadio IV/recurrente sin alteraciones sensibilizantes del EGFR/ALK fueron aleatorizados para recibir nivolumab más ipilimumab con quimioterapia o quimioterapia	OS DOR PFS	Ensayo clínico	En estudio los pacientes del primer grupo presentaron una supervivencia mayor al grupo con solo quimioterapia, la tasa de duración de respuesta (DOR) y supervivencia libre de progresión (PFS) a 5 años, fueron del 55% para el primer grupo frente al 38% tuvieron también mejor respuesta y más prolongada que el grupo con solo quimioterapia.
3	Keynote 189 <sup>17</sup>	Evalúa pacientes con CPCNP no escamoso metastásico sin tratamiento y sin alteraciones de EGFR ni ALK recibieron pembrolizumab o placebo en combinación con quimioterapia con platino y pemetrexed.	OS	Ensayo clínico	La tasa de supervivencia global a 5 años fue de 19,4 meses con pembrolizumab más quimioterapia frente a 11,3 meses con placebo más quimioterapia. El beneficio en la supervivencia global favoreció a pembrolizumab más quimioterapia en todos los grupos de PD-L1

4	IMpower 150 <sup>18</sup>	El presente estudio evalúa pacientes con CPCNP no escamoso metastásico sin alteraciones <i>del EGFR</i> ni <i>del ALK</i> fueron aleatorizados para recibir atezolizumab-carboplatino-paclitaxel (ACP), atezolizumab-bevacizumab-carboplatino-paclitaxel (ABCP) o bevacizumab-carboplatino-paclitaxel (BCP)	OS	Ensayo clínico	El grupo con el esquema de tratamiento ABCP mostró un beneficio en la supervivencia global en comparación con el esquema BCP, 5 meses mayor. Se observó una supervivencia global significativamente mayor en los subgrupos con PD-L1 positivos.
5	Keynote 407 <sup>19</sup>	Este estudio evalúa pacientes con CPCNP metastásico asignando esquemas de pembrolizumab o placebo en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel durante cuatro ciclos, seguido de pembrolizumab o placebo	OS	Ensayo clínico	En este estudio las tasas estimadas de supervivencia global a 5 años fueron mayores con pembrolizumab más quimioterapia en todos los subgrupos de PD-L1 positivo.
6	Lung-MAP S1400I <sup>20</sup>	En este estudio 24 pacientes del grupo de nivolumab más ipilimumab y 123 pacientes del grupo de nivolumab recibieron al menos una dosis del tratamiento de protocolo.	OS PFS	Ensayo clínico	Las tasas de supervivencia global a 1 y 2 años fueron del 45 % y 28 % respectivamente, en el grupo de nivolumab más ipilimumab, y del 44 % y 22 %, respectivamente, en el grupo de nivolumab. Las tasas de PFS a 1 y 2 años fueron del 17 % y 12 %, respectivamente, en el grupo de nivolumab más ipilimumab y del 10 % y 5 % respectivamente, en el grupo de solo nivolumab.

7	BFAST <sup>21</sup>	En este estudio fueron inscritos en la población por intención de tratar y aleatorizados a atezolizumab (n = 234) o quimioterapia (n = 237)	OS PFS	Ensayo clínico	Los resultados mostraron una mediana de supervivencia global de 20,2 meses con monoterapia con atezolizumab versus 13,1 meses con quimioterapia basada en platino. los pacientes que recibieron atezolizumab tuvieron una supervivencia libre de progresión más prolongada que los pacientes que recibieron quimioterapia.
8	Gemstone-302 <sup>22</sup>	En este estudio se evalúa la eficacia de Sugemalimab combinado con quimioterapia versus quimioterapia sola en el tratamiento de Cáncer de Pulmón Metastásico independiente de la expresión de PD-L1	PFS OS	Ensayo clínico	Se observó que Sugemalimab más quimioterapia mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo más quimioterapia, en pacientes con CPCNM metastásico escamoso y no escamoso no tratados previamente, independientemente de la expresión de PD-L1.
9	MK-1308 <sup>23</sup>	En el presentes estudio se evalúa pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio IIIB/IV que recibieron quavonlimab de primera línea más pembrolizumab	Seguridad Tolerabilidad Establecer dosis recomendada ORR	Ensayo clínico	Se observó eficacia en todos los niveles de dosis en pacientes con CPCNP. Las ORR fueron mayores en el grupo con Quavonlimab 25 mg Q6W más pembrolizumab demostró una eficacia similar y un mejor perfil de seguridad entre todas las dosis de quavonlimab evaluados.
10	CCTG BR34 <sup>24</sup>	En este estudio los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir	OS ORR Seguridad	Ensayo clínico	Se pudo determinar una mediana de supervivencia global de 16,6 meses con quimioterapia más inmunoterapia y de

		cuatro ciclos de terapia inicial con durvalumab (1500 mg cada 3 semanas) más tremelimumab (75 mg cada 3 semanas) más quimioterapia doble con platino (cada 3 semanas), seguido de terapia de mantenimiento con durvalumab (1500 mg cada 4 semanas a partir de la semana 13), o cuatro ciclos de durvalumab (1500 mg cada 4 semanas) más tremelimumab (75 mg cada 4 semanas) seguido de terapia de mantenimiento con durvalumab solo hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del paciente.			14,1 meses con inmunoterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión con quimioterapia más inmunoterapia fue de 7,7 meses y de 3,2 meses con inmunoterapia. La tasa de respuesta global con quimio más inmunoterapia fue del 42,4 % y del 29,3 % con inmunoterapia. El porcentaje de pacientes con eventos adversos de grado 3 o superior fue del 82 % en el grupo de quimioterapia más inmunoterapia y del 70 % en el grupo de inmunoterapia.
11	CheckMate 057 <sup>25</sup>	En este estudio Fase III, se evalúa la eficacia de Nivolumab versus docetaxel en paciente con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas, PD-L1 positivo y previamente tratados	OS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Nivolumab prolonga la supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y independientemente de la expresión de PD-L1 en comparación con docetaxel, en pacientes previamente tratados.
12	Keynote 024 <sup>26</sup>	En este estudio Fase III se comparó PFS y SG entre Pembrolizumab vs quimioterapia basada en	OS, PFS	Ensayo clínico	Este estudio establece con un seguimiento prolongado que la monoterapia de primera línea con Pembrolizumab tiene un beneficio en SG, con respecto a la

		doblete de platino, en pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas PD-L1 $\geq 50\%$ y sin driver accionable: no EGFR, ni ALK			quimioterapia en pacientes con CPCNP no tratados previamente y sin driver accionable: ni EGFR, ni ALK, a pesar de que en el grupo control se permitió el cruce a Pembrolizumab
13	Keynote 021 <sup>27</sup>	En este estudio Fase II se evaluó la eficacia de adicionar Pembrolizumab a Carboplatino Pemetrexed para los pacientes con Cáncer de Pulmón no Escamosos en estadio Clínico IV, sin driver accionable: no EGFR, ni ALK	ORR	Ensayo clínico	Este estudio establece que la combinación de pembrolizumab, carboplatino y pemetrexed, puede ser una efectiva y tolerable primera línea de tratamiento de los pacientes con Cáncer de pulmón metastásicos no escamosos.
14	POSEIDON <sup>28</sup>	Este estudio, evalúa la eficacia de Durvalumab con o sin Tremelimumab en combinación con quimioterapia en la 1ra línea del tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que la adición de Durvalumab a la quimioterapia mejora la PFS y que un curso limitado de tremelimumab añadido a Durvalumab y quimioterapia mejoró significativamente la sobrevida global y sobrevida libre de progresión frente a quimioterapia para pacientes con cáncer de pulmón metastásico en 1ra Línea.
15	Keynote 010 <sup>29</sup>	En este estudio Fase III, se evalúa la eficacia de Pembrolizumab versus docetaxel en paciente con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas, PD-L1 positivo y previamente tratados	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Pembrolizumab prolonga la sobrevida global en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y PD-L1 positivo en comparación con doceaxel, en pacientes previamente tratados.

16	IMpower 110 <sup>30</sup>	Este estudio evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento con Atezolizumab en comparación con quimioterapia de doblete de platino en paciente con expresión de PD-L1.	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Atezolizumab resulta en un aumento significativo de la sobrevida global en comparación con quimioterapia de doblete de platino en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas con expresión de PD-L1 alta, independientemente del tipo histológico.
17	IMpower 132 <sup>31</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Atezolizumab en combinación con Carboplatino o Cisplatino y Pemetrexed versus quimioterapia de doblete de platino en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas tipo no escamoso	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determinar que hay un beneficio en la PFS en la combinación de Atezolizumab con platino y pemetrexed en comparación con quimioterapia sola; pero a pesar de haber un beneficio numérico en la sobrevida global, este no fue estadísticamente significativo.
18	OAK <sup>32</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Atezolizumab en monoterapia versus Docetaxel en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratados	OS	Ensayo clínico	Este estudio determinar que Atezolizumab en monoterapia resulta en una mejor sobrevida global en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en comparación con docetaxel, previamente tratados independiente de la expresión de PD-L1 y de la histología, con adecuada seguridad.
19	IMpower 130 <sup>33</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Atezolizumab en combinación con Carboplatino y Nab-Paclitaxel comparada con quimioterapia sola como primera línea de tratamiento en	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Atezolizumab en combinación con Carboplatino y Nab-Paclitaxel en comparación con quimioterapia mejora la Sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en pacientes con Cáncer de Pulmón de

		pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico no escamoso			células no pequeñas no escamoso, sin mutación EGFR, ni ALK.
20	IMpower 131 <sup>34</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Atezolizumab en combinación con Carboplatino y Nab-Paclitaxel comparada con quimioterapia sola como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico escamoso	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Atezolizumab en combinación con Carboplatino y Nab-Paclitaxel en comparación con quimioterapia mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas escamoso, sin mutación EGFR, ni ALK, mientras que la supervivencia global fue similar.
21	CheckMate 078 <sup>35</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Nivolumab en monoterapia versus Docetaxel en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratados, en población esencialmente china	OS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Nivolumab en monoterapia resulta en una mejor supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en comparación con docetaxel, previamente tratados independiente de la expresión de PD-L1 y de la histología en población esencialmente China, con adecuada seguridad.
22	REVEL <sup>36</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Ramucirumab en combinación con Docetaxel versus Docetaxel como segunda línea de tratamiento en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas después de progresión a terapia basada en platino	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que la combinación de Ramucirumab en combinación con Docetaxel da una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global como una segunda línea de tratamiento en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásicos.

23	CheckMate 227 1a en NSCLC con High TMB <sup>37</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de la combinación de Nivolumab con Ipilimumab en Cáncer de pulmón de células no pequeñas que presentan un Tumor Mutational Burden Alto en comparación con quimioterapia	PFS ORR	Ensayo clínico	Este estudio determina que la combinación de Nivolumab con Ipilimumab da una mayor sobrevida libre de progresión en comparación con quimioterapia en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas y que tiene un Tumor Mutational Burden Alto.
24	MYSTIC <sup>38</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Durvalumab con o sin Tremelimumab en comparación con quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que la combinación de Durvalumab con Tremelimumab o Durvalumab sólo no hay beneficio versus quimioterapia, ni beneficio en sobrevida global, ni sobrevida libre de progresión de la combinación de Durvalumab con Tremelimumab versus quimioterapia, pero si identifica un beneficio exploratorio en pacientes con Tumor Mutational Burden $\geq 20$ .
25	EMPOWER-Lung 3 <sup>39</sup>	Este estudio evalúa la eficacia de Cemiplimab en comparación con quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas	OS PFS	Ensayo clínico	Este estudio determina que Cemiplimab en combinación con quimioterapia tiene mayor Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Progresión que quimioterapia sólo.

Teniendo presente los estudios considerados se ha realizado el siguiente cuadro resumen:

**Tabla 2: Resumen de los hallazgos de los estudios revisados**

	<b>Estudio</b>	<b>Año</b>	<b>ICI</b>	<b>N</b>	<b>Indicación</b>	<b>PD-L1 + (diferencia significativa en resultados)</b>	<b>OS (Mediana)</b>	<b>OS (comparador)</b>	<b>PFS (Mediana)</b>	<b>TRO (%)</b>	<b>DR (Mediana)</b>
1	IMpower150	2021	PD-L1 VEGF	1202	CPNCPm 1L, no escamoso, sin EGFR/ALK. Atezolizumab + Bevacizumab + Quimio (ABCP) vs Bevacizumab + Quimio (BCP)	>1%	19.2 meses (ABCP)	No especificado	8.3 meses (ABCP)	55.4% (ABCP)	No especificado en el texto proporcionado
			PD-L1 VEGF	1202	Bevacizumab + Quimio (BCP)	>1%	14.7 meses (BCP)	No especificado	6.8 meses (BCP)	40.2% (BCP)	No especificado en el texto proporcionado
2	Keynote 189	2023	PD-1	616	CPNCPm 1L, no escamoso, sin EGFR/ALK. Pembrolizumab + Quimio vs Quimio	>1%	22.0 meses (Pembrolizumab + Quimio)	10.7 meses	9.0 meses (Pembrolizumab + Quimio)	47.60%	No especificado en el texto proporcionado
3	Keynote 407	2023	PD-1	559	CPNCPm 1L, escamoso.	-	17.2 meses (Pembrolizumab + Quimio)	11.6 meses	6.4 meses (Pembrolizumab + Quimio)	57.9% (Pembrolizu)	9.0 meses

					Pembrolizumab + Quimio vs Quimio					mab + Quimio)	
4	IMpower130	2019	PD-L1	723	CPNCPm 1L, no escamoso, sin EGFR/ALK. Atezolizumab + Quimio vs Quimio	-	15.7 meses (Atezolizumab + Quimio)	13.9 meses	7.0 meses (Atezolizumab + Quimio)	49% (Atezolizumab + Quimio)	No especificado en el texto proporcionado
5	CheckMate 9LA	2024	PD-1 CTLA-4	719	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK. Nivolumab + Ipilimumab + 2 ciclos de Quimio vs Quimio	>1%	15.8 meses (Nivo+Ipi+Quimio)	11 meses	6.7 meses (Nivo+Ipi+Quimio)	38% (Nivo+Ipi+Q uimio)	12.4 meses
6	CheckMate 227	2023	PD-1 CTLA-4	1739	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK. Nivolumab + Ipilimumab vs Quimio	>1%	17.2 meses (Nivo + Ipi)	14.9 meses	No especificado	36% (Nivo+Ipi)	24.5 meses
7	MYSTIC	2020	PD-L1 CTLA-4	1118	CPNCPm 1L, Durvalumab +/- Tremelimumab vs Quimio	>25%	11.3 meses (Durvalumab) 12.9 meses ( Durva + Treme)	10.5 meses	4.9 meses (Durva + Treme)	No especificado	No especificado en el texto proporcionado
8	Empower- Lung-3	2023	PD-1	466	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK. Cemiplimab + Quimio vs Quimio	>1%	21.1 meses (Cemiplimab+Quimio)	12.9 meses	8.3 meses (Cemiplimab+Quimio)	43.2% (Cemiplimab + Quimio)	No especificado en el texto proporcionado
9	Keynote 024	2019	PD-1	305	CPNCPm 1L, escamoso. sin EGFR/ALK.	>50%	30.0 meses	14.2 meses	No especificado	20.7% (Pembrolizu mab)	No especificado en el texto proporcionado

					Pembrolizumab vs Quimio						
10	Keynote 021	2021	PD-1	123	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK, escamoso. Pembrolizumab + Quimio vs Quimio	>1%	34 meses	21.1 meses	24.5 meses	58% (Pembro + Quimio)	36.3 meses
11	Impower 110	2020	PD-L1	572	CPNCPm 1L, escamoso. Atezolizumab vs Quimio	>1%	20.2 meses	13.1 meses	8.1 meses	No especificado en el texto proporcionado	No especificado en el texto proporcionado
12	Lung-Map S1400I	2021	PD-1 CTLA-4	252	CPNCPm 1L. Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab	>1%	10 meses (Nivo + Ipi)	11 meses	3.8 meses	18% (Nivo + Quimio)	28.4 meses
13	Keynote 010	2016	PD-1	1034	CPNCPm, escamoso. Pembrolizumab vs Quimio	>1%	12.7 meses (Pembro 10mg/kg)	8.5 meses	4 meses (Pembro 10mg/kg)	No especificado	No especificado
			PD-1	1034	CPNCPm, escamoso. Pembrolizumab vs Quimio	>1%	10.4 meses (Pembro 2mg/kg)	8.5 meses	3.9 meses (Pembro 2mg/kg)	No especificado	No especificado
14	BFAST	2022	PD-L1	471	CPNCPm 1L, escamoso/no escamoso, sin EGFR/ALK. Atezolizumab vs Quimio	>50%	13.3 meses	10.3 meses	4.5 meses	26%	11.9 meses

15	Impower 132	2021	PD-L1	578	CPNCPm 1L, no escamoso, sin EGFR/ALK. Atezolizumab + Quimio vs Quimio	>1%	17.5 meses	13.6 meses	No especificado	47%	10.1 meses
16	OAK	2017	PD-L1	1225	CPNCPm 1L, escamoso/no escamoso. Atezolizumab vs Quimio	>1%	15.7 meses	10.3 meses	2.8 meses	No especificado	16.3 meses
17	Impower131	2020	PD-L1	1021	CPNCPm 1L, escamoso. (Atezolizumab+ Quimio) vs Quimio	-	14.2 meses	13.5 meses	6.3 meses	No especificado	No especificado
18	MK 1308	2021	CTLA-4 PD-1	134	CPNCPm 1L. (Quavonlimab 25mg y 75mg) + Pembrolizumab	-	11.0 meses	No especificado	4.2 meses	26.6% (25mg + Pembro)	13.8 meses
19	CCTG BR34	2022	PD-L1 CTLA-4	301	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK, Durva +Treme+Quimio vs (Durva + Treme)	-	16.6 meses	14.1 meses	7.7 meses	42.40%	No especificado
20	Checkmate 078	2019	PD-1	504	CPNCPm , esc o no esc, despues de Quimio comb basada en platino.	>1%	12 meses	9.6 meses	No especificado	17%	No especificado

					Nivolumab vs Quimio						
21	REVEL	2015	VEGF	1253	CPCCPm en 2da Linea Ramucirumab + docetaxel vs Docetaxel	-	10.5 meses	9.1 meses	4.5 meses	23%	6.7 meses
22	POSEIDON	2023	PD-L1 CTLA-4	1013	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK, Durva +Treme+Quimio vs (Durva + quimio) vs Quimio	-	14.0 meses	11.7 meses	6.2 meses	39.10%	11.1 meses
23	CheckMate 057	2015	PD-L1	582	CPCCPm en 2da Linea Nivolumab vs Docetaxel	-	12.2 meses	9.4 meses	2.3 meses	19.20%	17.2 meses
24	Gemstone-302	2021	PD-L1	453	CPNCPm 1L, sin EGFR/ALK, Sugemalimab + Quimio vs Quimio	-	No alcanzada	16.9 meses	8.9 meses	61.40%	10.6 meses
25	CheckMate 227 1a (TMB High)	2018	PD-L1 CTLA-4	453	CPNCPm , esc o no esc, TMB High > 10 Mut/Mb	-	17.1 meses	14.9 meses	7.2 meses	45.30%	No especificado

**OS:** Sobrevida Global, **PFS:** Supervivencia Libre de Progresión, **TRO:** Tasa de Respuesta Objetiva, **DR:** Duración de la Respuesta

## VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo con el análisis del estudio, se identifican hallazgos que destacan el progreso significativo realizado en las últimas décadas con el desarrollo de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) y terapias anti-VEGF, que han ampliado las opciones de tratamiento más allá de la quimioterapia, la radiación y la cirugía tradicionales.

Se identificaron varios ICIs, incluidos aquellos dirigidos a CTLA-4 (p. ej., ipilimumab), PD-1 (p. ej., nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) y PD-L1 (p. ej., atezolizumab, durvalumab), así como anticuerpos anti-VEGF (p. ej., bevacizumab, ramucirumab) utilizados en el tratamiento del CPCNP metastásico. Los estudios examinados demuestran que estos anticuerpos monoclonales, solos o en combinación con quimioterapia, han mostrado una mejoría en la supervivencia global (OS), la supervivencia libre de progresión (PFS) y las tasas de respuesta objetiva (TRO) en pacientes con CPCNP metastásico.

Específicamente, estudios como Checkmate 227, Checkmate 9LA, Empower-Lung-3, Keynote 189 e IMpower 150 demuestran los beneficios de combinar ICIs entre sí o con quimioterapia. Además, estudios como Keynote 024, IMpower 110 y OAK resaltan la eficacia de los ICIs de agente único en poblaciones de pacientes específicas. La inclusión de datos del mundo real de estudios como Keynote 024 y Keynote 042 proporciona información sobre la duración del tratamiento en la práctica clínica.

Si bien la evidencia respalda el uso de estos anticuerpos monoclonales, las decisiones de tratamiento deben personalizarse en función de factores como el estadio del cáncer, la expresión de PD-L1, la carga mutacional tumoral (TMB) y la

presencia de mutaciones específicas (p. ej., EGFR, ALK). Se necesita más investigación para optimizar las estrategias de tratamiento e identificar biomarcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes con CPCNP metastásico, así mismo se debe tener presente que si bien los diferentes estudios plasman sus resultados de OS y PFS, no se puede hacer una comparación directa entre las diferentes inmunoterapias, ya que no existen hasta el momento estudios Head to Head, por lo cual no se puede establecer por la comparación indirecta si algún tratamiento es superior a otro.

De acuerdo con la revisión de los estudios en los últimos 10 años, la inmunoterapia ha logrado grandes avances en la mejora de tratamiento y control de esta enfermedad que tiene una alta tasa de mortalidad; sin embargo, hasta la fecha los eventos adversos relacionados con la inmunoterapia son muchas veces nuevos para los clínicos, ya que las complicaciones van desde síntomas gripales, reacciones cutáneas, disfunción tiroidea, neumonitis, hasta la muerte. No obstante la inmunoterapia ha contribuido a tener presente que se pueden lograr respuestas sostenidas y permitir al organismo a mejorar la memoria inmunológica; logrando en algunos casos mejorar la supervivencia global como tratamiento de primera línea o en combinación con quimioterapia, contribuyendo además a la supervivencia libre de progresión, mejorando la calidad de vida de los pacientes y alargando su pronóstico de vida en algunos casos por más de 5 años, después de un diagnóstico de enfermedad metastásica; algo que con la quimioterapia anteriormente era poco posible de lograr.

## IX. RECOMENDACIONES:

- Dada la multitud de opciones de tratamiento, se necesitan estudios futuros para comparar directamente la eficacia de diferentes regímenes basados en inmunoterapia en subgrupos de pacientes *específicos*.
- Dado el alto costo de la inmunoterapia, se debe realizar análisis de costo-efectividad para evaluar el valor de estos tratamientos en relación con las opciones estándar. Esto se considera crucial para tomar decisiones informadas sobre la asignación de recursos.
- Posibilidad de a futuro poder evaluar Inmunoterapias en estudios Head to Head, ya que actualmente sólo se puede hacer comparaciones indirectas entre las diferentes inmunoterapias disponibles.
- Se debe considerar la necesidad de un equipo multidisciplinario (oncólogo médico, radioterapeuta, neumólogo, etc.) para manejar a los pacientes que reciben inmunoterapia, particularmente dado el potencial de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
2. Lydia Formanti Alonso, Lidia Atienza Cuevas, Raquel Romero García, et al. Estudio de variantes genéticas en 169 pacientes de cáncer de pulmón no microcítico, *Revista Española de Patología*, Volume 56, Issue 4, 2023, Pages 233-242, ISSN 1699-8855. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2023.06.002>
3. Kozower, B.D. · Sheng, S. · O'Brien, S.M. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection *Ann Thorac Surg.* 2010; 90:875-881
4. Naratornsirakul, D., Chewaskulyong, B., Kongkarnka, S., & Oranratnachai, S. (2024). Comparison of treatment outcome between first-line combination immunotherapy (anti-PD-L1 or anti-PD1) with or without chemotherapy and chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer patients in tertiary care hospital. *Cancer medicine*, 13(14), e70007. <https://doi.org/10.1002/cam4.70007>
5. Zhao, Y., Chen, G., Chen, J., Zhuang, L., et al. (2023). AK112, a novel PD-1/VEGF bispecific antibody, in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an open-label, multicenter, phase II trial. *EClinicalMedicine*, 62, 102106. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102106>

6. Rayyan | Overview [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://new.rayyan.ai/reviews/1158848/overview>
7. Reviewers' Manual. Methodology for JBI Scoping Reviews. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015. 24 p.
8. Linsley, P. S., Brady, W., Urnes, M., Grosmaire, L. S., Damle, N. K., & Ledbetter, J. A. (1991). CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *The Journal of experimental medicine*, *174*(3), 561-569.
9. Okazaki, T., & Honjo, T. (2007). PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *International immunology*, *19*(7), 813-824.
10. Liang, S. C., Latchman, Y. E., Buhlmann, J. E., Tomczak, M. F., Horwitz, B. H., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2003). Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *European journal of immunology*, *33*(10), 2706-2716.
11. Tang, S., Qin, C., Hu, H., Liu, T., He, Y., Guo, H., Yan, H., Zhang, J., Tang, S., & Zhou, H. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells*, *11*(3), 320. <https://doi.org/10.3390/cells11030320>
12. Torres, J. S. S., Cerón, L. F. Z., Bernal, S. I. F., Ordoñez, G. W. M., & Salguero, C. (2017). El rol de VEGF en la angiogénesis fisiológica y tumoral. *Medicina*, *39*(3), 190-209.
13. Bulbul, A., Forde, P. M., Murtuza, A., Woodward, B., Yang, H., Bastian, I., ... & Husain, H. (2018). Systemic treatment options for brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Oncology (08909091)*, *32*(4).

14. Mithoowani, H., & Febbraro, M. (2022). Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current oncology* (Toronto, Ont.), 29(3), 1828-1839. <https://doi.org/10.3390/curroncol29030150>
15. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, Audigier-Valette C, Lupinacci L, Sangha R, Pluzanski A et al (2023) Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol* 41(6):1200–1212
16. Martín Reck a , Michael Schenker c ·Stephanie Bordenaved·Manuel Cobo mi·Óscar Juan VidalF·Niels Reinmuthgramo·Eduardo Richardeth·Enriqueta Felipei·Juliana Menezesy·Ying Chengk·Hideaki Mizutaniyo·Bogdan Zurawskimetr o·Aurelia Alexandrunorte·DavidP. Carboneo·Shun Lupag·Thomas Johnq·Takekazu Aoyamao·Diederik J. GrootendorstoNan Hu r·Laura J. Eccles r·Luis G. Paz-Ares (2024) Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *European Journal of Cancer*, Volume 211, 114296
17. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, Hochmair MJ, Powell SF, Bischoff HG, Peled N et al (2023) Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 41(11):1992–1998
18. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA et al (2021)

IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC.

*J Thorac Oncol* 16(11):1909–1924

19. Novello, S., Kowalski, D. M., Luft, A., Gümüş, M., Vicente, D., Mazières, J., Rodríguez-Cid, J., Tafreshi, A., Cheng, Y., Lee, K. H., Golf, A., Sugawara, S., Robinson, A. G., Halmos, B., Jensen, E., Schwarzenberger, P., Pietanza, M. C., & Paz-Ares, L. (2023). Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41(11), 1999–2006. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990>

20. Gettinger, S. N., Redman, M. W., Bazhenova, L., Hirsch, F. R., Mack, P. C., Schwartz, L. H., Bradley, J. D., Stinchcombe, T. E., Leighl, N. B., Ramalingam, S. S., Tavernier, S. S., Yu, H., Unger, J. M., Minichiello, K., Highleyman, L., Papadimitrakopoulou, V. A., Kelly, K., Gandara, D. R., & Herbst, R. S. (2021). Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab for Previously Treated Patients With Stage IV Squamous Cell Lung Cancer: The Lung-MAP S1400I Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 7(9), 1368–1377. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2209>

21. Peters, S., Dziadziuszko, R., Morabito, A., Felip, E., Gadgeel, S. M., Cheema, P., Cobo, M., Andric, Z., Barrios, C. H., Yamaguchi, M., Dansin, E., Danchaivijitr, P., Johnson, M., Novello, S., Mathisen, M. S., Shagan, S. M., Schleifman, E., Wang, J., Yan, M., Mocchi, S., ... Mok, T. (2022). Atezolizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC with high blood-based tumor mutational burden: primary analysis of BFAST cohort C randomized phase

3 trial. *Nature medicine*, 28(9), 1831–1839. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01933-w>

22. Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., Cao, Y., Ma, Z. (2022). Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-base chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomized, phase 3 clinical trial. *The Lancet Oncology*, 23(2), 220–233

23. Perets, R., Bar, J., Rasco, D. W., Ahn, M. J., Yoh, K., Kim, D. W., Nagrial, A., Satouchi, M., Lee, D. H., Spigel, D. R., Kotasek, D., Gutierrez, M., Niu, J., Siddiqi, S., Li, X., Cyrus, J., Chackerian, A., Chain, A., Altura, R. A., & Cho, B. C. (2021). Safety and efficacy of quavonlimab, a novel anti-CTLA-4 antibody (MK-1308), in combination with pembrolizumab in first-line advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(3), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.020>

24. Leighl, N. B., Laurie, S. A., Goss, G. D., Hughes, B. G. M., Stockler, M., Tsao, M. S., Hwang, D. M., Joubert, P., Kulkarni, S., Blais, N., Joy, A. A., Mates, M., Rana, P., Yadav, S. K., Underhill, C., Lee, C., Bradbury, P. A., Hiltz, A., Dancey, J., Ding, K., ... Canadian Cancer Trials Group Lung Disease Site and the Australasian Lung Cancer Trials Group (2022). CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 17(3), 434–445. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.023>

25. Brahmer JR, Gettinger SN, Ready N, Waterhouse D, Oxnard GR, Bauer TM, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1209-20. doi:[10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643).
26. Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Vandormael, K., Riccio, A., Yang, J., Pietanza, M. C., & Brahmer, J. R. (2019). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(7), 537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>
27. Awad, M. M., Gadgeel, S. M., Borghaei, H., Patnaik, A., Yang, J. C., Powell, S. F., Gentzler, R. D., Martins, R. G., Stevenson, J. P., Altan, M., Jalal, S. I., Panwalkar, A., Gubens, M., Sequist, L. V., Saraf, S., Zhao, B., Piperdi, B., & Langer, C. J. (2021). Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 16(1), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.015>
28. Johnson ML, Cho BC, Kowalski D, Luft A, Ahn MJ, Felip E, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung

Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1213-27.

doi:[10.1200/JCO.22.00975](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975)

29. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., Molina, J., Kim, J. H., Arvis, C. D., Ahn, M. J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Jr, Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).

30. Herbst, R. S., Giaccone, G., de Marinis, F., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C. H., Morise, M., Felip, E., Andric, Z., Geater, S., Özgüroğlu, M., Zou, W., Sandler, A., Enquist, I., Komatsubara, K., Deng, Y., Kuriki, H., Wen, X., McClelland, M., Mocchi, S., ... Spigel, D. R. (2020). Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *The New England journal of medicine*, 383(14), 1328–1339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>.

31. Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., Longeras, P. D., Goldschmidt, J., Jr, Novello, S., Orlandi, F., Sanborn, R. E., Szalai, Z., Ursol, G., Mendus, D., Wang, L., Wen, X., McClelland, M., Hoang, T., Phan, S., & Socinski, M. A. (2021). Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 16(4), 653–664. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>.

32. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., Gadgeel, S. M., Hida, T., Kowalski, D. M., Dols, M. C., Cortinovis, D. L., Leach, J., Polikoff, J., Barrios, C., Kabbinavar, F., Frontera, O. A., De Marinis, F., Turna, H., Lee, J. S., Ballinger, M., ... OAK Study Group (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 389(10066), 255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
33. West, H., McCleod, M., Hussein, M., Morabito, A., Rittmeyer, A., Conter, H. J., Kopp, H. G., Daniel, D., McCune, S., Mekhail, T., Zer, A., Reinmuth, N., Sadiq, A., Sandler, A., Lin, W., Ochi Lohmann, T., Archer, V., Wang, L., Kowanetz, M., & Cappuzzo, F. (2019). Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(7), 924–937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6).
34. Jotte, R., Cappuzzo, F., Vynnychenko, I., Stroyakovskiy, D., Rodríguez-Abreu, D., Hussein, M., Soo, R., Conter, H. J., Kozuki, T., Huang, K. C., Graupner, V., Sun, S. W., Hoang, T., Jessop, H., McClelland, M., Ballinger, M., Sandler, A., & Socinski, M. A. (2020). Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of thoracic oncology* :

*official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 15(8), 1351–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028>.

35. Wu, Y. L., Lu, S., Cheng, Y., Zhou, C., Wang, J., Mok, T., Zhang, L., Tu, H. Y., Wu, L., Feng, J., Zhang, Y., Luft, A. V., Zhou, J., Ma, Z., Lu, Y., Hu, C., Shi, Y., Baudelet, C., Cai, J., & Chang, J. (2019). Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 14(5), 867–875. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.006>.

36. Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhaskar, K., Syrigos, K. N., Goksel, T., Park, K., Gorbunova, V., Kowalyszyn, R. D., Pikiel, J., Czyzewicz, G., Orlov, S. V., Lewanski, C. R., Thomas, M., Bidoli, P., Dakhil, S., Gans, S., Kim, J. H., Grigorescu, A., Karaseva, N., ... Pérol, M. (2014). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 384(9944), 665–673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X).

37. Hellmann, M. D., Ciuleanu, T. E., Pluzanski, A., Lee, J. S., Otterson, G. A., Audigier-Valette, C., Minenza, E., Linardou, H., Burgers, S., Salman, P., Borghaei, H., Ramalingam, S. S., Brahmer, J., Reck, M., O'Byrne, K. J., Geese, W. J., Green, G., Chang, H., Szustakowski, J., Bhagavatheeswaran, P., ... Paz-Ares, L. (2018). Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor

Mutational Burden. *The New England journal of medicine*, 378(22), 2093–2104.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>.

38. Rizvi, N. A., Cho, B. C., Reinmuth, N., Lee, K. H., Luft, A., Ahn, M. J., van den Heuvel, M. M., Cobo, M., Vicente, D., Smolin, A., Moiseyenko, V., Antonia, S. J., Le Moulec, S., Robinet, G., Natale, R., Schneider, J., Shepherd, F. A., Geater, S. L., Garon, E. B., Kim, E. S., ... MYSTIC Investigators (2020). Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-

line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase

3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(5), 661–674.

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>.

39. Makharadze, Tamta et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 18, Issue 6, 755 - 768