

**EFEECTO DE LA INMUNOTERAPIA EN LA SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO**  
**EFFECT OF IMMUNOTHERAPY ON OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH  
ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

**Autores: <sup>1</sup>José David Portero Miniguano, <sup>2</sup>Angie Melissa Ortega Paladines y <sup>3</sup>José Iván Villavicencio Soledispa.**

<sup>1</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4372-3742>

<sup>2</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6896-6335>

<sup>2</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2343-6678>

<sup>1</sup>E-mail de contacto: [jportero4@indoamerica.edu.ec](mailto:jportero4@indoamerica.edu.ec)

<sup>2</sup>E-mail de contacto: [aortega7@indoamerica.edu.ec](mailto:aortega7@indoamerica.edu.ec)

<sup>3</sup>E-mail de contacto: [jvillavicencio9@indoamerica.edu.ec](mailto:jvillavicencio9@indoamerica.edu.ec)

Afiliación: <sup>1\*</sup> <sup>2\*</sup> <sup>3\*</sup>Universidad Indoamérica, (Ecuador).

Artículo recibido: 2 de Mayo del 2026

Artículo revisado: 7 de Mayo del 2026

Artículo aprobado: 12 de Mayo del 2026

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina de la Universidad Indoamérica, (Ecuador).

<sup>2</sup>Estudiante de Medicina de la Universidad Indoamérica, (Ecuador).

<sup>3</sup>Médico, egresado de la Universidad Nacional de Chimborazo, (Ecuador). Con 18 años de experiencia laboral. Máster en Higiene Ocupacional, egresado de la Universidad Politécnica de Cataluña Barcelona Tech, (España). Médico Especialista en Oncología, egresado de la Belgorod National Research University, (Rusia). Doctor en Ciencias Médicas, egresado de la Universidad del Zulia, (Venezuela).

### **Resumen**

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la inmunoterapia en la supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Se realizó revisión sistemática siguiendo las directrices de metodología PRISMA, se ejecutaron las búsquedas en PubMed, Science Direct y Cochrane con términos DeCS/MeSH combinados, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados, meta-análisis y estudios de cohorte prospectivos publicados entre el 2020 hasta el 2025. Los resultados demuestran que la inmunoterapia produce mejoras significativas en supervivencia global, con medianas superiores a 27 meses y hazard ratios favorables (0.72-0.96). Las tasas de supervivencia a cuatro años alcanzan 29% versus 18% independientes del nivel de PD-L1. La durabilidad de respuesta mediana es de 23.2 versus 6.7 meses comparado con tratamientos convencionales. Los perfiles de seguridad resultan manejables, con eventos inmunológicos de grado 3-5 en 8.6% de pacientes, respondiendo a corticosteroides. PD-L1 se consolida como el biomarcador predictivo más robusto, aunque los beneficios se mantienen incluso en expresión negativa. Se

concluye que la inmunoterapia establece beneficios transformadores en supervivencia global con perfiles de seguridad favorables, alterando la historia natural del cáncer de pulmón no microcítico avanzado y convirtiéndolo de una enfermedad fatal en una condición crónica con perspectivas de supervivencia a largo plazo.

**Palabras clave: Inmunoterapia, Carcinoma de pulmón de células no pequeñas, Inhibidores de puntos de control inmunológico, Biomarcadores de tumor, Supervivencia.**

### **Abstract**

The aim of this study was to determine the effect of immunotherapy on overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. A systematic review was conducted following the PRISMA methodology guidelines. Searches were performed in PubMed, ScienceDirect, and Cochrane using combined DeCS/MeSH terms, including randomized controlled trials, meta-analyses, and prospective cohort studies published between 2020 and 2025. The results demonstrate that immunotherapy produces significant improvements in overall survival, with medians exceeding 27 months and

favorable hazard ratios (0.72–0.96). Four-year survival rates reached 29% versus 18%, independent of PD-L1 levels. Median durability of response was 23.2 versus 6.7 months compared to conventional treatments. The safety profiles were manageable, with grade 3–5 immunological events occurring in 8.6% of patients, responding to corticosteroids. PD-L1 has established itself as the most robust predictive biomarker, although its benefits persist even in cases of negative expression. The study concludes that immunotherapy offers transformative benefits in overall survival with favorable safety profiles, altering the natural history of advanced non-small cell lung cancer and transforming it from a fatal disease into a chronic condition with long-term survival prospects.

**Keywords: Immunotherapy, Carcinoma non-small-cell lung, Immune checkpoint inhibitors, Biomarkers tumor, Survivorship.**

### **Sumário**

O objetivo deste estudo foi determinar o efeito da imunoterapia na sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado. Uma revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes da metodologia PRISMA. As buscas foram realizadas no PubMed, ScienceDirect e Cochrane utilizando termos combinados DeCS/MeSH, incluindo ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos de coorte prospectivos publicados entre 2020 e 2025. Os resultados demonstram que a imunoterapia produz melhorias significativas na sobrevida global, com medianas superiores a 27 meses e razões de risco favoráveis (0,72–0,96). As taxas de sobrevida em quatro anos atingiram 29% versus 18%, independentemente dos níveis de PD-L1. A duração mediana da resposta foi de 23,2 meses versus 6,7 meses em comparação com os tratamentos convencionais. Os perfis de segurança foram controláveis, com eventos imunológicos de grau 3–5 ocorrendo em 8,6% dos pacientes, que responderam aos corticosteroides. O PD-L1 se estabeleceu como

o biomarcador preditivo mais robusto, embora seus benefícios persistam mesmo em casos de expressão negativa. O estudo conclui que a imunoterapia oferece benefícios transformadores na sobrevida global, com perfis de segurança favoráveis, alterando a história natural do câncer de pulmão de não pequenas células avançado e transformando-o de uma doença fatal em uma condição crônica com perspectivas de sobrevida a longo prazo.

**Palavras-chave: Imunoterapia, Carcinoma pulmonar de células não pequenas, Sobrevivência, Inibidores de checkpoint imunológico, Biomarcadores tumorais.**

### **Introducción**

La inmunoterapia constituye una modalidad terapéutica innovadora que emplea el sistema inmunológico del hospedero para erradicar células neoplásicas mediante la modulación de puntos de control inmunológico. Esta estrategia se fundamenta en la inhibición de proteínas regulatorias como PD-1, PD-L1 y CTLA-4, que funcionan como mecanismos de escape tumoral al suprimir la respuesta inmune antitumoral (Postow, M. et al., 2015). Los agentes más empleados incluyen pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab y durvalumab, los cuales restablecen la función efectora de linfocitos T CD8+ exhaustos dentro del microambiente tumoral. La eficacia terapéutica se logra mediante la restauración de la vigilancia inmune, optimización de la presentación antigénica y reactivación de respuestas inmunes específicas contra antígenos tumorales (Yang, K. et al., 2023).

Previo al advenimiento de la inmunoterapia, el tratamiento estándar del cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPCNM) se fundamentaba en quimioterapia citotóxica basada en platinos (cisplatino o carboplatino) combinados con taxanos, pemetrexed o gemcitabina, alcanzando medianas de supervivencia global de apenas 8-12 meses y

tasas de supervivencia a cinco años inferiores al 5% (Mamdani, H. et al., 2022). Estos regímenes, aunque efectivos, presentaban toxicidades significativas incluyendo mielosupresión, neuropatía periférica y nefrotoxicidad, con respuestas transitorias y desarrollo inevitable de quimiorresistencia (Xiang, Y. et al., 2024). Las terapias dirigidas con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) como erlotinib, gefitinib y crizotinib mejoraron los desenlaces en subpoblaciones específicas con mutaciones conductoras (EGFR, ALK, ROS1), representando 15-20% de los pacientes; sin embargo, la mayoría de pacientes sin alteraciones moleculares targetables permanecían limitados a opciones quimioterápicas convencionales. En contraste, la inmunoterapia ha demostrado beneficios sostenidos del perfil mutacional, con respuestas duraderas que persisten incluso tras la suspensión del tratamiento, transformando una enfermedad letal en una condición controlable a largo plazo (Punchhi, G. et al., 2024).

El CPCNM se caracteriza por una enfermedad avanzada no resecable o metastásica que constituye 85% de todas las neoplasias pulmonares. Los subtipos histológicos principales comprenden adenocarcinoma (40%), carcinoma escamocelular (25%) y carcinoma de células grandes (10%), cada uno con características moleculares distintivas que influyen en la respuesta terapéutica (Siegel, R. et al., 2024). El estadio III se define por extensión local o compromiso ganglionar extenso sin metástasis distantes, mientras el estadio IV presenta diseminación a órganos remotos incluyendo cerebro, huesos, hígado o pulmón contralateral. Las tasas de supervivencia a cinco años evidencian pronóstico dependiente del estadio: enfermedad localizada (64%), regional (36%) y metastásica distante (9%) (Xu, J. et al., 2024). La

heterogeneidad molecular determina estrategias terapéuticas personalizadas basadas en biomarcadores específicos.

A escala global, el cáncer pulmonar representa la principal causa de mortalidad oncológica con 2,480,675 casos nuevos y 1,817,469 defunciones registradas en 2022, constituyendo 12.4% de la incidencia total de cáncer y 18.7% de la mortalidad (Bray, F. et al., 2024). El CPCNM avanzado comprende 60-70% de todos los diagnósticos al momento de presentación inicial, estimándose cerca de un millón de casos nuevos anuales. Las disparidades geográficas revelan tasas de incidencia estandarizadas más elevadas en Europa Central-Oriental para hombres (53.5 por 100,000) y América del Norte para mujeres (33.8 por 100,000). La era de la inmunoterapia ha transformado los desenlaces, incrementando la supervivencia a cinco años del 6.8% al 10.7% en enfermedad metastásica y la supervivencia a un año del 33.5% al 40.1% (Punchhi, G. et al., 2024).

En Latinoamérica, el cáncer pulmonar exhibe patrones epidemiológicos heterogéneos con 105,000 casos nuevos anuales, estableciéndose como la principal causa de muerte oncológica regional. Las tasas de incidencia varían, desde 21.8 por 100,000 en Argentina hasta 17.9 por 100,000 en Colombia, reflejando diferencias en exposición a factores de riesgo y desarrollo socioeconómico (Sierra, M. et al., 2016). Cuba presenta las tasas de mortalidad más elevadas (139.3 por 100,000 en 2015-2019), siendo el único país con tendencias ascendentes en hombres, mientras Brasil muestra tasas de incidencia de 21.7 por 100,000 con mortalidad de 9.1 por 100,000, evidenciando tendencias decrecientes en hombres, pero incrementos en mujeres (Piñeros, M. et al., 2022). Las limitaciones regionales incluyen acceso restringido a tamizaje con tomografía de baja

dosis, diagnóstico tardío en más del 70% de casos, sistemas de salud fragmentados y adopción lenta de terapias dirigidas. La cobertura de registros de cáncer de alta calidad alcanza 23.3% de la población regional (Raez, L. et al., 2017).

En Ecuador, el cáncer pulmonar presenta tasas ajustadas de mortalidad de 6.7 por 100,000 hombres y 5.6 por 100,000 mujeres según datos de la OPS para 2019, posicionándose por debajo de neoplasias como próstata (18.3 por 100,000) y mama (9.9 por 100,000). El sistema sanitario nacional opera mediante el Ministerio de Salud Pública (MSP) que atiende 30% de la población, el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) con cobertura del 18%, y la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), establecida en 1951, que administra hospitales oncológicos especializados incluyendo el Instituto Oncológico Nacional en Guayaquil (Pan American Health Organization, 2022). El Registro de Cáncer Poblacional de Quito documenta incrementos sostenidos en incidencia de 1985-2017, con cambios porcentuales anuales de 2.0% en ambos sexos y concentración del 90% de diagnósticos en áreas urbanas. Ecuador implementó el Plan Decenal de Salud 2022-2031 para reducir inequidades en acceso, enfrentando desafíos como implementación limitada de medicina genómica y disparidades geográficas regionales (Paz, C. et al., 2020).

La problemática contemporánea del tratamiento del CPCNM avanzado se caracteriza por resistencia primaria en 50-80% de pacientes que reciben inhibidores de checkpoint inmunológico y resistencia adquirida que se desarrolla en 52-65% de respondedores iniciales dentro de cuatro años, constituyendo el principal obstáculo para beneficios terapéuticos duraderos. Las barreras de acceso evidencian

disparidades socioeconómicas significativas, donde pacientes de estratos socioeconómicos bajos presentan menor probabilidad de recibir inmunoterapia, mientras estudios de costo-efectividad revelan que estos tratamientos exceden umbrales oficiales en países como Estados Unidos, Brasil y Singapur a pesar de beneficios clínicos demostrados (Kareff, S. et al., 2024). En Brasil se estiman 2,332-11,193 muertes prematuras anuales atribuibles a acceso limitado a inmunoterapia, mientras disparidades raciales y étnicas adicionales incluyen menor utilización en poblaciones afroamericanas. Las poblaciones del mundo real incluyen más pacientes con estado funcional ECOG  $\geq 2$  comparado con ensayos clínicos, resultando en desenlaces subóptimos con supervivencia global mediana de 4.0 meses versus poblaciones seleccionadas de estudios prospectivos (Xiang, Y. et al., 2024).

La justificación para investigar los efectos de la inmunoterapia en sobrevida global radica en su impacto transformador del paradigma terapéutico, estableciendo tasas de supervivencia a cinco años del 20% en pacientes no seleccionados y hasta 40% en aquellos con alta expresión de PD-L1, convirtiendo el CPCNM de una enfermedad fatal en una condición crónica. Los estudios poblacionales demuestran mejoras mensurables con supervivencia anual incrementándose del 33.5% al 40.1% y supervivencia quinquenal del 6.8% al 10.7% en la era de la inmunoterapia (Punchhi, G. et al., 2024). La necesidad de evidencia del mundo real es crucial para comprender la traducción de eficacia de ensayos clínicos a efectividad en práctica clínica, relevante para políticas sanitarias y asignación de recursos. Las brechas de conocimiento incluyen optimización de biomarcadores más allá de expresión de PD-L1, duración óptima del tratamiento y secuencias

terapéuticas posteriores al desarrollo de resistencia. El impacto económico global del cáncer pulmonar alcanza \$3.9 billones, representando 15.4% de todos los costos oncológicos, con variaciones significativas de costo-efectividad por región y expresión de biomarcadores, requiriendo análisis específicos regionales de supervivencia y consideraciones económicas (Mamdani, H. et al., 2022).

El objetivo de la investigación es determinar el efecto de la inmunoterapia en la sobrevida global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, a fin de establecer su eficacia como estrategia terapéutica y contribuir a la mejora de los protocolos de tratamiento oncológico.

### **Materiales y Métodos**

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para evaluar la evidencia disponible sobre el impacto de la inmunoterapia en la sobrevida global de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (Page M. et al., 2021).

La pregunta de investigación se estructuró mediante formato PICO:

- *P (Población)*: Pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (estadios III-IV) confirmado histopatológicamente.
- *I (Intervención)*: Inmunoterapia, que incluye inhibidores de checkpoint inmunológico (como pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab), combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia, y secuencias terapéuticas que incluyan inmunoterapia.
- *C (Comparador)*: Quimioterapia convencional, terapias dirigidas o mejor cuidado de soporte.

- *O (Resultados)*: Sobrevida global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, duración de respuesta, perfil de seguridad, eventos adversos relacionados con el sistema inmune y calidad de vida.

De esta forma, la pregunta se estructuró:

¿En pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (estadios III-IV), las intervenciones de inmunoterapia comparadas con la quimioterapia convencional mejoran la sobrevida global, reducen la progresión tumoral, optimizan los desenlaces clínicos (supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, duración de respuesta) y presentan un perfil de seguridad favorable, con menor riesgo de eventos adversos relacionados con el sistema inmune y una mejor calidad de vida?

Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos controlados aleatorizados fase II y III, meta-análisis bayesianos y en red, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohorte prospectivos, análisis agrupados de ensayos clínicos múltiples, análisis finales combinados de estudios fase II y III, ensayos clínicos de fase Ib en poblaciones pretratadas, y revisiones sistemáticas con meta-análisis que incluyan datos de supervivencia; pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado confirmado mediante estudio histopatológico; intervenciones de inmunoterapia con o sin grupo comparador directo; artículos en inglés y español publicados entre 2020-2025; estudios que reportaran al menos un resultado de interés definido relacionado con sobrevida global, supervivencia libre de progresión, o biomarcadores predictivos.

La búsqueda sistemática se ejecutó en cinco bases de datos electrónicas: PubMed, Science

Direct, y Cochrane. La estrategia para búsqueda combinó términos DeCS/MeSH y texto libre: (immunotherapy OR immune checkpoint inhibitors OR PD-1 OR PD-L1 OR CTLA-4) AND (survival OR prognosis OR overall survival OR progression-free survival OR outcomes) AND (advanced non-small cell lung cancer OR advanced NSCLC OR metastatic NSCLC OR stage III NSCLC OR stage IV NSCLC). Esta estrategia fue adaptada para cada base de datos considerando sus particularidades sintácticas. La búsqueda complementaria incluyó revisión manual de referencias de estudios incluidos y consulta de registros de ensayos clínicos internacionales (Tabla 1).

**Tabla 1. Estrategia de Búsqueda**

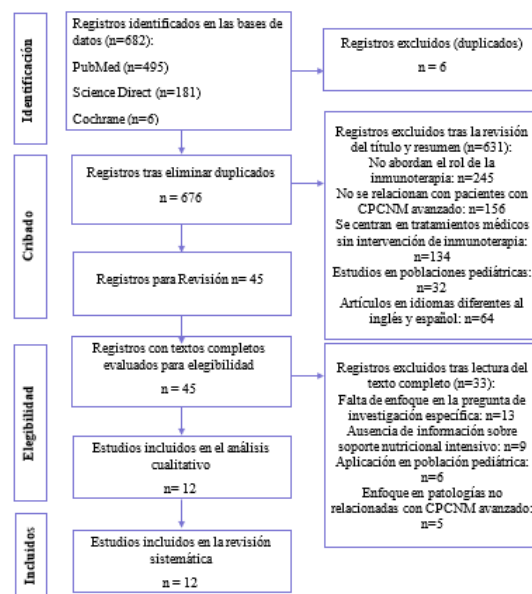
Base de Datos	Estrategia de Búsqueda
<b>PubMed</b>	Términos MeSH: “Immunotherapy”OR “Immune Checkpoint Inhibitors”OR “Programmed Cell Death 1 Receptor”OR “B7-H1 Antigen”OR “CTLA-4 Antigen” AND “Survival”OR “Prognosis”OR “Treatment Outcome”AND“Carcinoma, Non-Small-Cell Lung”OR “advanced NSCLC” OR “metastatic non-small cell lung cancer” OR “stage III NSCLC” OR “stage IV NSCLC” Filtros aplicados Fecha: 2020-2025 - Idioma: Inglés, Español - Tipo de artículo: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review
<b>Science Direct</b>	Estrategia de búsqueda avanzada: (“immunotherapy” OR “immune checkpoint inhibitors” OR “PD-1” OR “PD-L1” OR “CTLA-4” OR “pembrolizumab” OR “nivolumab” OR “atezolizumab” OR “durvalumab”) AND (“survival” OR “prognosis” OR “overall survival” OR “progression-free survival” OR “outcomes” OR “efficacy”) AND (“advanced non-small cell lung cancer” OR “advanced NSCLC” OR “metastatic NSCLC” OR “stage III NSCLC” OR “stage IV NSCLC” OR “non-small cell lung carcinoma”) Filtros aplicados: Fecha: 2020-2025 - Tipo de contenido: Research articles, Review articles - Idioma: Inglés, Español
<b>Cochrane Library</b>	Búsqueda con operadores booleanos y truncamiento: (immunotherap* OR “immune checkpoint inhibitor*” OR “PD-1” OR “PD-L1” OR “CTLA-4” OR pembrolizumab OR nivolumab OR atezolizumab OR durvalumab):ti,ab,kw AND (surviv* OR prognos* OR “overall survival” OR “progression free survival” OR outcome* OR efficacy):ti,ab,kw AND (“non-small cell lung cancer” OR “non small cell lung cancer” OR NSCLC OR “advanced NSCLC” OR “metastatic NSCLC” OR “stage III” OR “stage IV”):ti,ab,kw Filtros aplicados: Fecha: 2020-2025 - Base de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

**Fuente: Elaboración propia**

La extracción de datos se realizó utilizando un formulario estandarizado, piloteado. Se extrajeron las características del estudio (autor,

año, país, diseño, duración, muestra), de la población (demografía, estadio TNM, histología, estado funcional ECOG, expresión de PD-L1, mutaciones genómicas), de la intervención (tipo de inmunoterapia, dosis, esquema, duración, línea de tratamiento, protocolo de implementación) y los resultados (sobrevida global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta, duración de respuesta, eventos adversos, biomarcadores predictivos, calidad de vida). Además, se enfocó en el análisis del impacto de la inmunoterapia sobre la supervivencia global y libre de progresión, los factores pronósticos y biomarcadores predictivos, así como los perfiles de seguridad y eventos adversos relacionados con el sistema inmune y la calidad de vida de los pacientes tratados.

**Figura 1. Diagrama PRISMA**



**Fuente: Elaboración propia**

## Resultados

### Impacto de la inmunoterapia

Los resultados demuestran que las combinaciones de inmunoterapia representan un avance significativo en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. El seguimiento a largo

plazo confirma beneficios sostenidos de supervivencia, notable en el estudio de camrelizumab donde la supervivencia global mediana alcanzó 27.1 meses comparado con 19.8 meses en el grupo control. Los estudios en estadio III no resecable confirman que

durvalumab después de quimiorradioterapia secuencial mantiene un perfil de seguridad comparable al tratamiento concurrente, ofreciendo una opción terapéutica para pacientes no candidatos a modalidades más intensivas

**Tabla 2. Impacto de la inmunoterapia**

Autores y año	Título del artículo	Objetivo	Metodología	Tipo de estudio	Resultados principales	Conclusiones
Zhou et al. (2023)	Camrelizumab Plus Carboplatin and Pemetrexed as First-Line Treatment for Advanced Nonsquamous NSCLC: Extended Follow-Up of CameL Phase 3 Trial	Demostrar beneficios de supervivencia a largo plazo de inmunoterapia + quimioterapia.	Ensayo aleatorizado 1:1, 52 centros en China, seguimiento mínimo 43.9 meses.	Ensayo clínico controlado aleatorizado fase 3.	Supervivencia global mediana: 27.1 vs 19.8 meses (HR=0.72, IC 95%: 0.57-0.92). HR ajustado por crossover=0.55 (IC 95%: 0.42-0.71). 97% tasa respuesta en pacientes con 2 años de tratamiento.	Confirma beneficio de supervivencia a largo plazo con toxicidad manejable. Establece camrelizumab como tratamiento estándar de primera línea.
Garassino et al. (2022)	Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial	Analizar durvalumab después de quimiorradioterapia secuencial.	Ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, brazo único. Durvalumab 1500 mg IV cada 4 semanas por 24 meses.	Ensayo clínico fase 2.	117 pacientes, mediana edad 68 años. Eventos adversos grado 3-4: 18.8%. Supervivencia libre de progresión mediana: 10.9 meses. Tasas a 12 meses: 49.6% supervivencia libre de progresión, 84.1% supervivencia global.	Perfil de seguridad comparable al estudio PACIFIC. Estrategia alternativa razonable para pacientes no aptos para quimiorradioterapia concurrente.

**Fuente:** *Elaboración propia*

### Supervivencia global y libre de progresión

La evidencia acumulada demuestra mejoras consistentes y significativas en los desenlaces de supervivencia con inmunoterapia comparada con tratamientos convencionales. Los resultados a cuatro años del estudio CheckMate 227 establecen beneficios duraderos independientes del nivel de expresión de PD-L1, con supervivencia a cuatro años del 29% versus 18% en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , y 24% versus 10% en aquellos con PD-L1  $< 1\%$ .

El estudio PACIFIC revolucionó el tratamiento del estadio III no resecable, demostrando que durvalumab como terapia de consolidación produce mejoras dramáticas en supervivencia global con una mediana de 47.5 versus 29.1 meses. Los análisis a cinco años confirman la

durabilidad de estos beneficios, con la mitad de los pacientes tratados con durvalumab vivos a cuatro años comparado con un tercio en el grupo placebo.

La estrategia de inmunoterapia dual con nivolumab más ipilimumab seguida de dos ciclos de quimioterapia demuestra superioridad sobre quimioterapia sola, con supervivencia global mediana de 15.8 versus 11.0 meses y tasas de supervivencia a dos años del 38% versus 26%. Los datos de seguimiento a cinco años en segunda línea revelan aumentos de cinco veces en la supervivencia a largo plazo, confirmando el impacto transformador de la inmunoterapia en la historia natural de la enfermedad.

**Tabla 3. Supervivencia global y libre de progresión**

Autores y año	Título del artículo	Objetivo	Metodología	Tipo de estudio	Resultados principales	Conclusiones
Paz-Ares et al. (2022)	First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From CheckMate 227 Part 1 Trial.	Demostrar beneficios superiores y duraderos de inmunoterapia dual vs quimioterapia.	1739 pacientes, seguimiento mínimo 49.4 meses, evaluación por expresión de PD-L1.	Ensayo clínico controlado aleatorizado fase 3.	PD-L1 $\geq$ 1%: HR 0.76 (IC 95%: 0.65-0.90), supervivencia 4 años 29% vs 18%. PD-L1 <1%: HR 0.64 (IC 95%: 0.51-0.81), supervivencia 4 años 24% vs 10%. Duración respuesta mediana: 23.2 vs 6.7 meses.	Establece nuevo paradigma terapéutico. Beneficios duraderos independientes del nivel de PD-L1, histología o características basales.
Faivre-Finn et al. (2021)	Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - PACIFIC Trial	Demostrar beneficios sostenidos de durvalumab como terapia de consolidación.	713 pacientes, aleatorización 2:1, seguimiento mediano 34.2 meses.	Ensayo clínico controlado aleatorizado fase 3, doble ciego.	Supervivencia global: HR 0.71 (IC 95%: 0.57-0.88), mediana 47.5 vs 29.1 meses. Tasas 4 años: 49.6% vs 36.3%. Supervivencia libre progresión: HR 0.55 (IC 95%: 0.44-0.67), mediana 17.2 vs 5.6 meses.	Avance terapéutico revolucionario. La mitad de pacientes con durvalumab vivos a 4 años vs un tercio con placebo.
Borghaei et al. (2021)	Five-year outcomes from CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel.	Evaluar supervivencia a largo plazo de nivolumab vs docetaxel en segunda línea.	Análisis agrupado, 854 pacientes, seguimiento mínimo 64.2 meses.	Análisis agrupado de ensayos fase III.	Supervivencia 5 años: 13.4% vs 2.6%. Mediana supervivencia: 11.1 vs 8.1 meses. Supervivencia libre progresión 5 años: 8.0% vs 0%. Tasa respuesta: 19.7% vs 11.2%, duración mediana: 19.9 vs 5.6 meses.	Aumento de cinco veces en supervivencia a cinco años. Confirma superioridad a largo plazo independiente de expresión PD-L1 e histología.
Reck et al. (2021)	First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone - CheckMate 9LA 2-year update.	Evaluar eficacia de inmunoterapia dual con quimioterapia limitada vs quimioterapia sola.	719 pacientes, aleatorización 1:1, seguimiento mínimo 24.4 meses.	Ensayo clínico controlado aleatorizado fase III.	Supervivencia global mediana: 15.8 vs 11.0 meses. Tasas 2 años: 38% vs 26%. Supervivencia libre progresión 2 años: 20% vs 8%. Tasa respuesta: 38% vs 25%, respuestas continuas: 34% vs 12%.	Estrategia más eficaz que terapias convencionales. Establece nuevo estándar para tratamiento de primera línea.

**Fuente:** *Elaboración propia*

### Factores pronósticos y biomarcadores predictivos

La expresión de PD-L1 se consolida como el biomarcador predictivo más robusto y consistente para el beneficio de la inmunoterapia. Los análisis combinados demuestran que pacientes con alta expresión de PD-L1 ( $\geq$ 50%) obtienen beneficios superiores, pero, los datos revelan que incluso pacientes con PD-L1 negativo mantienen beneficios clínicos significativos. La histología no escamosa emerge como un factor pronóstico favorable adicional, con beneficios de supervivencia más pronunciados comparado con histología escamosa.

La carga mutacional tumoral en sangre (bTMB) representa un biomarcador complementario prometedor, aunque los resultados indican que

bTMB  $\geq$ 16 no alcanzó significancia estadística como predictor independiente. Sin embargo, funciona como biomarcador continuo, en histología no escamosa donde demuestra mayor capacidad predictiva.

El estado funcional del paciente (performance status) mantiene valor pronóstico significativo, aunque la selección cuidadosa mediante exclusión de síntomas severos puede optimizar los resultados en poblaciones con performance status subóptimo. La evaluación geriátrica integral proporciona información pronóstica valiosa adicional, permitiendo mejor estratificación de riesgo en poblaciones de edad avanzada. El estado de tabaquismo emerge como factor pronóstico relevante, con fumadores que expresan PD-L1  $\geq$ 50% demostrando mayor beneficio terapéutico.

**Tabla 4. Factores pronósticos y biomarcadores predictivos**

Autores y año	Título del artículo	Objetivo	Metodología	Tipo de estudio	Resultados principales	Conclusiones
Mazieres et al. (2021)	Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From POPLAR and OAK Clinical Trials.	Evaluar expresión PD-L1 e histología como biomarcadores predictivos.	Análisis combinado POPLAR y OAK, seguimiento mediano 48.6 y 47.7 meses, inmunohistoquímica VENTANA SP142.	Análisis final combinado estudios fase 2 y 3.	PD-L1 alto (TC3/IC3): 33.3% vs 14.9% supervivencia 4 años. PD-L1 negativo: 15.2% vs 6.8%. Histología no escamosa: 18.6% vs 10.0%. Performance status 0: 73% supervivientes en POPLAR, 56% en OAK.	PD-L1 funciona como biomarcador predictivo consistente. Beneficio mantenido incluso en PD-L1 negativo. Histología no escamosa y buen performance status son factores pronósticos favorables.
Peters et al. (2022)	Atezolizumab versus chemotherapy in advanced NSCLC with high blood-based tumor mutational burden: BFAST cohort C phase 3 trial.	Analizar bTMB como biomarcador predictivo de eficacia.	Ensayo aleatorizado con Foundation Medicine bTMB, estratificación por niveles $\geq 10$ y $\geq 16$ mutaciones.	Estudio clínico prospectivo aleatorizado fase 3.	bTMB $\geq 16$ : HR 0.77 (IC 95%: 0.59-1.00, p=0.053). Supervivencia libre progresión 12 y 18 meses: 24% vs 7% y 14% vs 1%. Histología no escamosa: HR 0.65 vs escamosa HR 1.14.	bTMB $\geq 16$ no alcanzó significancia como predictor independiente. Funciona como biomarcador continuo. Histología no escamosa muestra mayor beneficio.
Mark et al. (2024)	First-line durvalumab in patients with PD-L1 positive, advanced NSCLC with performance status 2: SAKK 19/17.	Identificar criterios de selección para optimizar eficacia en población PS2.	Estudio fase II brazo único, PD-L1 $\geq 25\%$ , exclusión disnea grado $\geq 3$ , evaluación geriátrica G8.	Estudio clínico prospectivo fase II.	Exclusión disnea severa mejoró supervivencia global mediana: 6.3 a 16.2 meses. PD-L1 $\geq 25\%$ sin diferencias entre niveles superiores. G8 con valor pronóstico (p=0.028). 25% pacientes mejoró PS de 2 a 0-1.	Selección cuidadosa mediante exclusión disnea severa es crítica. PD-L1 $\geq 25\%$ se confirma como biomarcador efectivo. Evaluación geriátrica proporciona información pronóstica valiosa.

**Fuente:** elaboración propia

### Perfiles de seguridad, eventos adversos y calidad de vida

Los perfiles de seguridad de la inmunoterapia demuestran ser manejables y consistentes tanto en contextos adyuvantes como de enfermedad avanzada. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurren en 78.6% de los pacientes comparado con 58.7% en grupos placebo, pero la mayoría son de severidad leve a moderada. Los eventos adversos relacionados con el sistema inmune, aunque más frecuentes (36.2% versus 8.4% con placebo), son manejables con protocolos establecidos de corticosteroides.

La mediana de aparición de eventos inmunológicos es de 80 días, permitiendo implementación oportuna de medidas de manejo. Los eventos de grado 3-5 relacionados con inmunidad ocurren en 8.6% de los pacientes, una frecuencia aceptable

considerando los beneficios de supervivencia obtenidos. Las estrategias de rescate con combinaciones de inhibidores CTLA-4 y PD-1 en pacientes pretratados muestran eficacia limitada y perfil de seguridad menos favorable, sugiriendo que esta aproximación no debe considerarse estándar.

Los resultados reportados por pacientes revelan que la inmunoterapia no solo mantiene la calidad de vida, sino que reduce el riesgo de deterioro sintomático definitivo. El análisis a dos años demuestra que 67.6% de los pacientes tratados con inmunoterapia permanecen libres de deterioro definitivo comparado con 49.4% en el grupo control. Esta preservación de la calidad de vida, combinada con los beneficios de supervivencia, refuerza el valor terapéutico integral de la inmunoterapia en el manejo del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

**Tabla 5. Perfiles de seguridad, eventos adversos y calidad de vida**

Autores y año	Título del artículo	Objetivo	Metodología	Tipo de estudio	Resultados principales	Conclusiones
Luke et al. (2024)	Safety of pembrolizumab as adjuvant therapy in pooled analysis of phase 3 clinical trials.	Caracterizar eventos adversos relacionados con tratamiento e inmunológicos en contexto adyuvante.	Análisis agrupado 4 ensayos fase 3 controlados con placebo, 4,125 pacientes, monitoreo durante tratamiento y 30 días posteriores.	Análisis agrupado ensayos fase 3.	Eventos adversos relacionados con tratamiento: 78.6% vs 58.7% placebo. Eventos inmunológicos: 36.2% vs 8.4% placebo. Grado 3-5 inmunológicos: 8.6% vs 1.1%. Corticosteroides requeridos en 35.2% con eventos inmunológicos. Mediana aparición: 80 días.	Perfil de seguridad manejable y consistente con enfermedad avanzada. Eventos inmunológicos manejados con corticosteroides. No nuevas señales de seguridad identificadas.
Reck et al. (2023)	First-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes.	Analizar resultados reportados por pacientes durante dos años de seguimiento.	Cuestionarios LCSS y EQ-5D-3L, análisis descriptivos, modelos mixtos, análisis tiempo hasta deterioro.	Análisis exploratorio resultados reportados por pacientes.	Complejidad cuestionarios >80%. Sin deterioro desde inicio en ambos grupos. HR tiempo hasta deterioro definitivo: 0.62 (IC 95% 0.45-0.87). Proporción libre deterioro definitivo 2 años: 67.6% vs 49.4%.	Inmunoterapia mantuvo calidad de vida y redujo riesgo de deterioro en carga de síntomas. Beneficios eficacia acompañados de reducción riesgo deterioro sintomático.
Garon et al. (2023)	Brief Report: Safety and Antitumor Activity of Durvalumab Plus Tremelimumab in PD-(L)1 Pretreated Advanced NSCLC.	Determinar si adición CTLA-4 a bloqueo PD-1 proporciona beneficio en pacientes que fallaron anti-PD-(L)1.	Ensayo fase 1b multicéntrico abierto, 78 pacientes (38 refractarios, 40 recaídos), durvalumab + tremelimumab.	Ensayo clínico fase 1b.	Eventos adversos tratamiento más comunes: fatiga (26.3% refractarios), diarrea (27.5% recaídos). Grado 3-4: 22 pacientes. Tasa respuesta: 5.3% refractarios, 0% recaídos. Supervivencia libre progresión mediana: 1.7 vs 2.0 meses.	Perfil seguridad manejable, pero eficacia limitada después del fallo PD-(L)1. No respalda inhibición combinada CTLA-4 + PD-1 como estrategia de rescate.

**Fuente:** Elaboración propia

### Discusión

Los resultados de la revisión sistemática confirman el impacto transformador de la inmunoterapia en la supervivencia global de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Zhou, C. et al. (2023) demuestran supervivencia global mediana de 27.1 versus 19.8 meses (HR 0.72, IC 95%: 0.57-0.92), mientras que Faivre, C. et al. (2021) reportan resultados aún más favorables con 47.5 versus 29.1 meses (HR 0.71, IC 95%: 0.57-0.88) en estadio III no resecable. Estos resultados contrastan con los beneficios más modestos observados por Reck, M. et al. (2021), quienes documentan supervivencia global mediana de 15.8 versus 11.0 meses, sugiriendo variabilidad en la efectividad según el contexto clínico y la estrategia terapéutica empleada.

La supervivencia a largo plazo documenta beneficios duraderos que superan las expectativas históricas de tratamientos

convencionales. Paz, L. et al. (2022) establecen supervivencia a cuatro años del 29% versus 18% en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  y 24% versus 10% en aquellos con PD-L1  $< 1\%$ , demostrando beneficios independientes del nivel de expresión del biomarcador. Borghaei, H. et al. (2021) proporcionan evidencia aún más convincente en segunda línea, documentando supervivencia a cinco años del 13.4% versus 2.6%, representando un aumento de cinco veces que confirma el impacto transformador de la inmunoterapia en la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, los resultados de Garassino, M. et al. (2022) revelan desenlaces más modestos en poblaciones específicas, con supervivencia libre de progresión mediana de 10.9 meses y tasas a 12 meses del 49.6%, sugiriendo que la efectividad puede variar según las características de la población y el contexto de tratamiento.

Los biomarcadores predictivos muestran patrones consistentes, pero con limitaciones importantes para la implementación clínica. Mazieres, J. et al. (2021) confirman que PD-L1 funciona como predictor robusto con supervivencia a cuatro años del 33.3% versus 14.9% en expresión alta, mientras que incluso pacientes con PD-L1 negativo mantienen beneficios del 15.2% versus 6.8%. Por el contrario, Peters, S. et al. (2022) demuestran limitaciones de biomarcadores más complejos, donde la carga mutacional tumoral en sangre  $\geq 16$  no alcanza significancia como predictor independiente (HR 0.77, IC 95%: 0.59-1.00,  $p=0.053$ ), sugiriendo que la dependencia en biomarcadores sofisticados puede limitar la aplicabilidad clínica. Los resultados de Mark, M. et al. (2024) añaden complejidad al demostrar que la selección cuidadosa mediante exclusión de síntomas severos mejora la supervivencia global mediana de 6.3 a 16.2 meses en poblaciones con performance status subóptimo.

El perfil de seguridad documenta tolerabilidad favorable que respalda la implementación amplia de inmunoterapia. Luke, J. et al. (2024) reportan eventos adversos relacionados con tratamiento en 78.6% versus 58.7% en controles, pero eventos inmunológicos de grado 3-5 ocurren solo en 8.6% versus 1.1%, respondiendo a corticosteroides en 35.2% de casos. Reck, M. et al. (2023) demuestran que la inmunoterapia preserva calidad de vida con reducción del riesgo de deterioro sintomático definitivo (HR 0.62, IC 95%: 0.45-0.87), manteniendo 67.6% de pacientes libres de deterioro a dos años versus 49.4% en controles. Estos resultados contrastan con las limitaciones observadas por Garon, E. et al. (2023) en estrategias de rescate, donde tasas de respuesta fueron mínimas (5.3% en refractarios, 0% en recaídas) con perfil de seguridad menos

favorable, sugiriendo que la optimización de primera línea es crítica para maximizar beneficios terapéuticos mientras se minimizan riesgos.

Los resultados revelan discrepancias importantes en la efectividad según el contexto de administración y las características de la población. La durabilidad de respuesta emerge como característica distintiva, con Paz, L. et al. (2022) reportando duración mediana de respuesta de 23.2 versus 6.7 meses comparado con tratamientos convencionales, estableciendo ventajas terapéuticas que se extienden más allá de la supervivencia global hacia la preservación funcional a largo plazo.

Las limitaciones principales incluyen la heterogeneidad de poblaciones estudiadas, variabilidad en esquemas de tratamiento y seguimiento diferencial entre estudios que limita comparaciones directas de efectividad, mientras que la ausencia de análisis de costo-efectividad específicos y datos poblacionales representativos limita la evaluación integral del impacto de implementación. Las recomendaciones futuras incluyen estudios que evalúen efectividad en práctica clínica real con poblaciones más heterogéneas, investigación de biomarcadores predictivos factibles más allá de PD-L1, ensayos que incluyan poblaciones con performance status subóptimo para mejorar representatividad, y análisis económicos específicos que evalúen costo-efectividad de diferentes estrategias terapéuticas para informar políticas de implementación equitativa.

### **Conclusiones**

Se concluye que, la inmunoterapia demuestra un efecto transformador en la supervivencia global de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, estableciendo mejoras significativas que superan a los tratamientos

convencionales. Los beneficios documentados incluyen supervivencia global mediana superior a 27 meses en primera línea y tasas de supervivencia a largo plazo que alcanzan hasta 49.6% a cuatro años en estadio III no resecable. La evidencia confirma que la inmunoterapia ha alterado la historia natural de esta enfermedad, convirtiéndola de una condición fatal en una patología crónica con perspectivas de supervivencia a largo plazo.

Las combinaciones de inmunoterapia representan un avance paradigmático en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, estableciendo jerarquías terapéuticas claras donde las estrategias anti-PD-1 superan a las anti-PD-L1. Los meta-análisis en red confirman que pembrolizumab combinado con quimioterapia y las combinaciones de nivolumab-ipilimumab constituyen las estrategias más efectivas disponibles. La administración neoadyuvante emerge como alternativa viable con potencial para reducir duración y costos del tratamiento, mientras que durvalumab después de quimioradioterapia secuencial mantiene perfiles de seguridad comparables ofreciendo opciones terapéuticas para pacientes no candidatos a modalidades más intensivas.

La supervivencia global y libre de progresión documentan mejoras consistentes y duraderas que superan las expectativas históricas de tratamientos convencionales, con beneficios independientes del nivel de expresión de PD-L1 y características basales de los pacientes. Los datos a largo plazo revelan supervivencia a cuatro años del 29% versus 18% en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  y aumentos de cinco veces en supervivencia a cinco años en segunda línea. El estudio PACIFIC revolucionó el manejo del estadio III no resecable demostrando supervivencia global mediana de 47.5 versus

29.1 meses, estableciendo durvalumab como terapia de consolidación estándar con la mitad de pacientes vivos a cuatro años comparado con un tercio en grupos control.

La expresión de PD-L1 se consolida como el biomarcador predictivo más robusto y consistente, con pacientes que expresan niveles altos obteniendo beneficios superiores mientras que incluso aquellos con PD-L1 negativo mantienen beneficios clínicos significativos. La carga mutacional tumoral en sangre representa un biomarcador complementario prometedor, aunque no alcanza significancia estadística como predictor independiente, sugiriendo limitaciones en la dependencia de biomarcadores sofisticados. El estado funcional del paciente mantiene valor pronóstico significativo, donde la selección cuidadosa mediante exclusión de síntomas severos puede optimizar los resultados en poblaciones con performance status subóptimo, mientras que la evaluación geriátrica integral proporciona información pronóstica valiosa adicional.

Y los perfiles de seguridad demuestran tolerabilidad favorable que respalda la implementación amplia de inmunoterapia, con eventos adversos relacionados con el sistema inmune manejables mediante protocolos establecidos de corticosteroides y mediana de aparición de 80 días que permite intervención oportuna. La inmunoterapia no solo mantiene la calidad de vida, sino que reduce el riesgo de deterioro sintomático definitivo, manteniendo 67.6% de pacientes libres de deterioro a dos años versus 49.4% en controles. Las estrategias de rescate con combinaciones de inhibidores CTLA-4 y PD-1 en pacientes pretratados muestran eficacia limitada y perfiles de seguridad menos favorables, sugiriendo que la optimización de primera línea es crítica para

maximizar beneficios terapéuticos mientras se minimizan riesgos.

### Referencias Bibliográficas

- Borghaei, H., Gettinger, S., Vokes, E. E., Chow, L. Q. M., Burgio, M. A., de Castro Carpeno, J., Pluzanski, A., Arrieta, O., Frontera, O. A., Chiari, R., Butts, C., Wójcik-Tomaszewska, J., Coudert, B., Garassino, M. C., Ready, N., Felip, E., García, M. A., Waterhouse, D., Domine, M., ... Brahmer, J. (2021). Five-year outcomes from the randomized, phase iii trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *39*(7), 723–733.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *74*(3), 229–263.  
[https://doi.org/10.3322/CAAC.21834;REQ\\_UESTEDJOURNAL:JOURNAL:15424863;WGROU:STRING:PUBLICATION](https://doi.org/10.3322/CAAC.21834;REQ_UESTEDJOURNAL:JOURNAL:15424863;WGROU:STRING:PUBLICATION)
- Faivre, C., Vicente, D., Kurata, T., Planchard, D., Paz-Ares, L., Vansteenkiste, J. F., Spigel, D. R., Garassino, M. C., Reck, M., Senan, S., Naidoo, J., Rimmer, A., Wu, Y. L., Gray, J. E., Özgüroğlu, M., Lee, K. H., Cho, B. C., Kato, T., de Wit, M., ... Antonia, S. J. (2021). Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, *16*(5), 860–867.  
<https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2020.12.015>
- Garassino, M., Mazieres, J., Reck, M., Chouaid, C., Bischoff, H., Reinmuth, N., Cove-Smith, L., Mansy, T., Cortinovis, D., Migliorino, M. R., Delmonte, A., Sánchez, J. G., Chara Velarde, L. E., Bernabe, R., Paz-Ares, L., Perez, I. D., Trunova, N., Foroutanpour, K., & Faivre-Finn, C. (2022). Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, *17*(12), 1415–1427.  
<https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2022.07.1148>
- Garon, E., Spira, A. I., Goldberg, S. B., Chaft, J. E., Papadimitrakopoulou, V., Cascone, T., Antonia, S. J., Brahmer, J. R., Camidge, D. R., Powderly, J. D., Wozniak, A. J., Felip, E., Wu, S., Ascierto, M. L., Elgeioushi, N., & Awad, M. M. (2023). Brief Report: Safety and Antitumor Activity of Durvalumab Plus Tremelimumab in Programmed Cell Death-(Ligand)1–Monotherapy Pretreated, Advanced NSCLC: Results From a Phase 1b Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, *18*(8), 1094–1102.  
<https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2023.04.020>
- Kareff, S., Han, S., Haaland, B., Jani, C. J., Kohli, R., Aguiar, P. N., Huang, Y., Soo, R. A., Rodríguez-Perez, Á., García-Foncillas, J., Dómine, M., & De Lima Lopes, G. (2024). International Cost-Effectiveness Analysis of Durvalumab in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Network Open*, *7*(5), e2413938–e2413938.  
<https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2024.13938>
- Luke, J., Long, G. V., Robert, C., Carlino, M. S., Choueiri, T. K., Haas, N. B., O'Brien, M., Paz-Ares, L., Peters, S., Powles, T., Leiby, M. A., Lin, J., Zhao, Y., Krepler, C., Perini, R. F., Catherine Pietanza, M., Samkari, A., Gruber, T., Ibrahim, N., & Eggermont, A. M. M. (2024). Safety of pembrolizumab as adjuvant therapy in a pooled analysis of phase 3 clinical trials of melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, *207*.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114146>
- Mamdani, H., Matosevic, S., Khalid, A. B., Durm, G., & Jalal, S. I. (2022). Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, *13*, 823618.  
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.823618/XML/NLM>
- Mark, M., Froesch, P., Gysel, K., Rothschild, S. I., Addeo, A., Ackermann, C. J., Chiquet, S.,

- Schneider, M., Ribí, K., Maranta, A. F., Bastian, S., von Moos, R., Joerger, M., & Früh, M. (2024). First-line durvalumab in patients with PD-L1 positive, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with a performance status of 2 (PS2). Primary analysis of the multicenter, single-arm phase II trial SAKK 19/17. *European Journal of Cancer*, 200. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2024.11360>
- Mazieres, J., Rittmeyer, A., Gadgeel, S., Hida, T., Gandara, D. R., Cortinovis, D. L., Barlesi, F., Yu, W., Matheny, C., Ballinger, M., & Park, K. (2021). Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(1), 140–150. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2020.09.022>
- Page, M., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S13643-021-01626-4/METRICS>
- Pan American Health Organization. (2022). *Health in the Americas 2022: Overview of the Region of the Americas in the Context of the COVID-19 Pandemic*. iris.paho.org; PAHO. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56472>
- Paz, L., Ramalingam, S. S., Ciuleanu, T. E., Lee, J. S., Urban, L., Caro, R. B., Park, K., Sakai, H., Ohe, Y., Nishio, M., Audigier-Valette, C., Burgers, J. A., Pluzanski, A., Sangha, R., Gallardo, C., Takeda, M., Linardou, H., Lupinacci, L., Lee, K. H., ... Reck, M. (2022). First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(2), 289–308. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2021.09.010>
- Paz, C., Yumiceba, V., Moreta, G., Paredes, R., Ruiz, M., Ocampo, L., Llamas Paneque, A., Ochoa Pérez, C., Ruiz-Cabezas, J. C., Álvarez Vidal, J., Jiménez Torres, I., Vargas-Vera, R., Cruz, F., Guapi N, V. H., Montalván, M., Meneses Álvarez, S., Garzón Castro, M., Lamar Segura, E., Recalde Báez, M. A., ... Leone, P. E. (2020). Multi-institutional experience of genetic diagnosis in Ecuador: National registry of chromosome alterations and polymorphisms. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(2), e1087. <https://doi.org/10.1002/MGG3.1087>
- 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., ... 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>
- Piñeros, M., Laversanne, M., Barrios, E., Cancela, M. de C., de Vries, E., Pardo, C., & Bray, F. (2022). An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Regional Health - Americas*, 13. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>
- Postow, M., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1974–1982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358/ASSET/8DA28E6E-A827-40AA-BF5A-DF1B53C9E86C/ASSETS/GRAPHIC/ZLJ01715-5035-T02.JPEG>
- Punchhi, G., Hussein, A., & Kulkarni, S. (2024). Real-world survival outcomes of immunotherapy for advanced non-small cell

- lung cancer: A single-center retrospective review. *Thoracic Cancer*, 15(5), 394–401. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15205>
- Raez, L., Santos, E. S., Rolfo, C., Lopes, G., Barrios, C., Cardona, A., Mas, L. A., Arrieta, O., Richardet, E., Vallejos S, C., Wistuba, I., Gandara, D., & Hirsch, F. R. (2017). Challenges in Facing the Lung Cancer Epidemic and Treating Advanced Disease in Latin America. *Clinical Lung Cancer*, 18(1), e71–e79. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.05.003>
- Reck, M., Ciuleanu, T. E., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., Richardet, E., Bennouna, J., Felip, E., Juan-Vidal, O., Alexandru, A., Cheng, Y., Sakai, H., Paz-Ares, L., Lu, S., John, T., Sun, X., Moisei, A., Taylor, F., ... Carbone, D. P. (2023). First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *European Journal of Cancer*, 183, 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.015>
- Reck, M., Ciuleanu, T. E., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., Richardet, E., Bennouna, J., Felip, E., Juan-Vidal, O., Alexandru, A., Sakai, H., Lingua, A., Reyes, F., Souquet, P. J., De Marchi, P., Martin, C., Pérol, M., Scherpereel, A., ... John, T. (2021). First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*, 6(5). <https://doi.org/10.1016/J.ESMOOP.2021.10.0273>
- Siegel, R., Giaquinto, A. N., Ahmedin, J., & Siegel, R. L. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(1), 12–49. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21820>
- Sierra, M., Soerjomataram, I., Antoni, S., Laversanne, M., Piñeros, M., de Vries, E., & Forman, D. (2016). Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 44, S23–S42. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2016.07.013>
- Xiang, Y., Liu, X., Wang, Y., Zheng, D., Meng, Q., Jiang, L., Yang, S., Zhang, S., Zhang, X., Liu, Y., & Wang, B. (2024). Mechanisms of resistance to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: promising strategies to overcoming challenges. *Frontiers in Immunology*, 15, 1366260. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1366260/XML/NLM>
- Xu, J., Liao, J., Yan, Q., Jiao, J., Hu, N., Zhang, W., Shi, L., Deng, M., Huang, S., & Tang, X. (2024). Trends analysis of cancer incidence, mortality, and survival for the elderly in the United States, 1975–2020. *Cancer Medicine*, 13(15), e70062. <https://doi.org/10.1002/CAM4.70062;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATON>
- Yang, K., Halima, A., & Chan, T. A. (2023). Antigen presentation in cancer — mechanisms and clinical implications for immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2023 20:9, 20(9), 604–623. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00789-4>
- Zhou, C., Chen, G., Huang, Y., Zhou, J., Lin, L. Z., Feng, J., Wang, Z., Shu, Y., Shi, J., Hu, Y., Wang, Q. M., Cheng, Y., Wu, F., Chen, J., Lin, X., Wang, Y., Huang, J., Cui, J., Cao, L., ... Shi, W. (2023). Camrelizumab Plus Carboplatin and Pemetrexed as First-Line Treatment for Advanced Nonsquamous NSCLC: Extended Follow-Up of CameL Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(5), 628–639. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2022.12.017>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © José David Portero Miniguano, Angie Melissa Ortega Paladines y José Iván Villavicencio Soledispa.

**Declaraciones éticas y editoriales del artículo**

**Contribución de los autores (Taxonomía CRediT)**

José David Portero Miniguano: conceptualización de la investigación, diseño metodológico, desarrollo del proceso investigativo, análisis formal de los datos, redacción del borrador original del manuscrito, revisión crítica del contenido científico y supervisión general del estudio.

Angie Melissa Ortega Paladines: curación y organización de los datos, participación en la recolección de información, validación de los resultados obtenidos y elaboración de representaciones gráficas y visualización de los datos.

José Iván Villavicencio Soledispa: provisión de recursos académicos y materiales para el desarrollo del estudio, apoyo en la administración del proyecto investigativo y revisión editorial del manuscrito antes de su publicación.

**Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con la investigación presentada, la autoría del manuscrito ni la publicación del presente artículo.

**Declaración de financiamiento**

La presente investigación no recibió financiamiento específico de agencias públicas, comerciales o de organizaciones sin fines de lucro. En caso de existir financiamiento institucional o externo, este deberá ser declarado explícitamente por los autores en esta sección.

**Declaración del editor**

El editor responsable certifica que el proceso editorial del presente artículo se desarrolló conforme a los principios de integridad científica, transparencia y buenas prácticas editoriales. El manuscrito fue sometido a un proceso de evaluación mediante revisión por pares doble ciego, garantizando la confidencialidad de la identidad de los autores y revisores durante todo el proceso de dictamen académico. Asimismo, el editor declara que el artículo cumple con los criterios científicos, metodológicos y éticos establecidos por la revista.

**Declaración de los revisores**

Los revisores externos que participaron en la evaluación del presente manuscrito declaran haber realizado el proceso de revisión de manera objetiva, independiente y confidencial. Asimismo, manifiestan que no mantienen conflictos de interés con los autores ni con la investigación evaluada, y que sus observaciones y recomendaciones se fundamentan exclusivamente en criterios científicos, metodológicos y académicos.

**Declaración ética de la investigación**

Los autores declaran que la investigación se desarrolló respetando los principios éticos de la investigación científica, garantizando la confidencialidad de los datos y el respeto a los participantes del estudio. En los casos en que la investigación involucre seres humanos, los procedimientos deben ajustarse a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y a las normativas institucionales correspondientes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial**

Los autores declaran que el uso de herramientas de inteligencia artificial, en caso de haberse utilizado durante el proceso de investigación o redacción del manuscrito, se realizó únicamente como apoyo técnico para mejorar la claridad del lenguaje o el análisis de información, manteniendo siempre la responsabilidad intelectual sobre el contenido del artículo. Las herramientas de inteligencia artificial no fueron utilizadas como autoras del manuscrito ni sustituyen la responsabilidad académica de los investigadores.

**Disponibilidad de datos**

Los datos que respaldan los resultados de esta investigación estarán disponibles previa solicitud razonable al autor de correspondencia, respetando las normas éticas y de confidencialidad establecidas por la investigación.

