

Artículo original

Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con docetaxel en segunda línea

Survival in patients with non-small cell lung cancer treated with second-line docetaxel

Diana Laura Páramo González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1325-4849>

Yoanna Ivette Flores Vega¹ <https://orcid.org/0000-0002-1135-5451>

Angeles Noa Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3190-4913>

Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento¹ <https://orcid.org/0000-0002-6859-3581>

Luis Enrique Alsina Tul¹ <https://orcid.org/0000-0003-2207-1793>

Dayana Rosa Pérez Mederos¹ <https://orcid.org/0000-0001-8289-0518>

Anibal Tabio Lage¹ <https://orcid.org/0000-0002-6032-6630>

Ángel Rene Elejalde Larrinaga¹ <https://orcid.org/0000-0003-2356-5365>

Janet Lamadrid García¹ <https://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Iris Beatriz Inguanzo Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0002-2189-0140>

Iniris Greca Santana¹ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Elías A. Gracia Medina¹ <https://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

¹ Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. INOR

*Autor para correspondencia: dianaparamo988@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer. El 85 % de los pacientes presentan cáncer de pulmón de células no pequeñas, más de un 50 % se diagnostican en etapas avanzadas donde el pilar terapéutico es el tratamiento sistémico. Con quimioterapia convencional, al año de diagnóstico están vivos cerca del 33 %, y en el escenario de recaída y progresión la quimioterapia con docetaxel es una opción válida de tratamiento.

Objetivo: Estimar la supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, tratados con docetaxel en segunda línea.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con el objetivo de describir a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con docetaxel en segunda línea en el INOR de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se describieron las características clínicas, patológicas, así como la terapéutica recibida y sus resultados. Se relacionó la supervivencia con variables clínicas.

Resultados: Fueron analizados 82 pacientes. El 58,5 % fue de sexo masculino, el 43,9 % tenían entre 60-69 años. La histología que predominó fue el adenocarcinoma (48,1 %). La etapa IV al diagnóstico fue la más frecuente (41,5 %). El 67,1 % presentaban ECOG 1 en la recaída y progresión. El 65,9 % cumplieron el estándar terapéutico de 4-6 ciclos y el 29,3 % tuvieron respuesta objetiva. La tasa de supervivencia global fue de 22 % a los 18 meses, con una mediana de supervivencia global de 9 meses (CI 95 % 6,6 – 11,4) y fue superior en aquellos que recibieron de 4 -6 ciclos.

Conclusiones: En condiciones de la vida real la supervivencia global observada fue similar a la reportada en estudios internacionales. Este resultado puede servir como referencia a estudios futuros.

Palabras clave: cáncer de pulmón de células no pequeñas, docetaxel, quimioterapia, segunda línea

ABSTRACT

Background: Lung cancer is the leading cause of death from cancer. Approximately, 85 % of patients are classified as non-small cell lung cancer, more than 50 % are diagnosed in advanced stages where the therapeutic pillar is systemic treatment. With conventional chemotherapy, approximately 33 % are alive one year after diagnosis, and in the scenario of relapse and/or progression, chemotherapy with Docetaxel is a valid treatment option.

Objective: Estimating survival in patients with non-small cell lung cancer treated with second-line docetaxel at the Institute of Oncology and Radiobiology

Methods: A descriptive, retrospective study was carried out with the objective of describing patients with NSCLC treated with second-line with docetaxel at the INOR from January 2018 to December 2020. The clinical and pathological characteristics were described, as well as the therapy received and its results. Survival was related to clinical variables.

Results: A total of 82 patients were analyzed, 58,5 % were male, and 43,9 % were between 60-69 years old. The predominant histology was Adenocarcinoma (48,1 %). Stage IV at diagnosis was the most frequent (41,5 %) and 67,1 % of patients presented ECOG 1 at relapse and/or progression. 65,9 % met the therapeutic standard of 4-6 cycles and 29,3 % had an objective response. The overall survival (OS) rate was 22 % at 18 months, with a median overall survival of 9 months (95 % CI 6,6 – 11,4) and was statistically higher in those who received 4 -6 cycles.

Conclusion: Overall survival was similar to that reported internationally. This result could be a reference for future studies to be carried out in the country.

Keywords: Non - small cell lung cancer, docetaxel, chemotherapy, second line

Recibido: 04/03/2023

Aprobado: 07/06/2023

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) continúa siendo un problema de salud a nivel mundial. En el año 2020 se diagnosticaron 2 206 771 (11,4 %) nuevos pacientes. Además, se reportaron 1 796 144 (18,4 %) muertes por dicha patología. Solo el 18 % de los pacientes sobreviven más de 5 años después del diagnóstico.⁽¹⁾

En Cuba, el CP constituye la primera causa de muerte por cáncer para ambos sexos. Según el Anuario Estadístico en el año 2021 se reportaron 5 307 casos fallecidos por esta patología, la cual representa una tasa cruda de 47,4 X100 000.⁽²⁾

En relación a la incidencia en 2018, resultó ser el segundo cáncer más frecuente (6 247 casos) solo precedido por el cáncer de piel no melanoma. En el análisis por sexo fue tercero para ambos, precedidos por el cáncer de piel no melanoma y de próstata en los hombres y por el de piel no melanoma y mama para el sexo femenino. Se reportaron 3 821 casos nuevos entre los hombres para una tasa ajustada a la población mundial (TAM) de 37,2 X100 000 habitantes y 2426 mujeres enfermaron para una TAM de 21,6 x100 000 habitantes.⁽²⁾

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa el 85 % de las neoplasias malignas que asientan en el pulmón, y el subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (ADC) entre un 30 % - 40 % de los casos, seguido por el carcinoma de células escamosas (CCE) alrededor de un 30 % y menos de un 10% en incidencia, el carcinoma de células grandes.^(3,4) Entre un 60 % - 70 % se diagnostica en estadios no quirúrgicos, y más de un 40 % en etapa metastásica. A los 5 años la tasa de supervivencia global es de cerca de un 16 %.⁽⁵⁾

En los pacientes diagnosticados en etapas locales de CPCNP, el tratamiento quirúrgico constituye la única modalidad terapéutica con intención curativa y para aquellos que se clasifican en etapas localmente avanzada irresecable, la

quimioterapia y la radioterapia constituyen los pilares terapéuticos fundamentales, seguidos de terapia de mantenimiento en quienes presenten respuesta objetiva o estabilización de la enfermedad.^(6,7) En el escenario metastásico el tratamiento sistémico es la modalidad terapéutica estándar.^(8,9)

Debido a la emergencia de nuevas tecnologías diagnósticas y aprobación por las agencias reguladoras de fármacos con mayor beneficio clínico, el panorama terapéutico ha cambiado en las últimas dos décadas sobre todo para los pacientes en estadio avanzado. En la actualidad el manejo varía en dependencia del subtipo histológico, de la presencia de mutaciones accionables en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés), reordenamiento de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK), ROS1, entre otros.⁽¹⁰⁻¹⁶⁾ En contraste, aquellos que no presentan mutaciones accionables, el tratamiento de elección es la inmunoterapia basada en la inhibición de los puntos de control del sistema inmune (ICI immuno checkpoint inhibitor, por sus siglas en inglés), ya sea en monoterapia, para aquellos con elevada expresión del ligando de la muerte programada 1 (PD-L1 por sus siglas en inglés) o combinado con quimioterapia en los que no presenten alta expresión de dicho biomarcador. Con este arsenal terapéutico en primera línea se ha logrado aumentar la supervivencia de los pacientes con CPCNP avanzados.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

A pesar de los avances, aparece la resistencia y la mayoría de quienes padecen esta enfermedad progresan y fallecen antes de los 5 años. Alrededor 60 % tienen recaídas a primera línea, y entre un 30-60 % reciben tratamiento de segunda línea.⁽²⁰⁾ En este escenario, el docetaxel es uno de los fármacos más utilizados, aunque existen otros como el pemetrexed, la gemcitabina, la combinación de docetaxel con fármacos antiangiogénicos, o terapia dirigida como el erlotinib.²⁰⁻²⁴ Se debe destacar que desde el año 2015 se ha aprobado en segunda línea la inmunoterapia basada en ICI, con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab, estos fármacos demostraron un beneficio estadísticamente significativo sobre el docetaxel, y constituyen el tratamiento de elección, en aquellos pacientes que no

presentan mutaciones accionables, y que no hayan recibido primera línea con inmunoterapia.⁽²⁵⁻²⁹⁾

Los ensayos clínicos fase 3, TAX-317 y TAX-320, le dieron la aprobación al docetaxel, como terapia de segunda línea, basado en su eficacia clínica sobre el tratamiento de soporte, o comparado con otros fármacos como vinorelbina o ifosfamida.⁽³⁰⁾ A pesar de que ya existen terapias con un beneficio superior en segunda línea, en Cuba los pacientes no tienen acceso a la inmunoterapia por lo que el docetaxel constituye un estándar terapéutico, en quienes presenten CPCNP en recaída o progresión a primera línea de tratamiento. Este estudio se realizó con el objetivo de estimar la supervivencia en los pacientes con CPCNP tratados con docetaxel en segunda línea en el Instituto de Oncología y Radiobiología desde enero de 2018 a diciembre de 2020.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en pacientes con diagnóstico de CPCNP que recibieron docetaxel en segunda línea, en el XXX en el período entre enero del 2018 y diciembre del 2020.

Pacientes

Los pacientes se identificaron a partir de las bases de datos de la Unidad de Quimioterapia Ambulatoria, del Departamento de Farmacia del XXX y del Departamento de Oncología Médica. Se seleccionaron los pacientes que cumplieron con los criterios de ser mayores de 18 años, tener diagnóstico confirmatorio por histología/citología de CPCNP, historias clínicas disponibles en el departamento de archivo de la institución, evaluación previa al tratamiento de primera línea, que completaran al menos un ciclo de quimioterapia con docetaxel en la institución, y que estuvieran en el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2020. Se identificaron 89 pacientes, 3 de ellos recibieron todo el

esquema terapéutico en otro centro, y 4 no tenían la historia clínica disponible por lo que el universo del estudio quedó integrado por 82 pacientes. Los datos de la enfermedad fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes. Los datos compilados en el modelo de historia clínica oncológica fueron introducidos en base de datos de Access creada para este fin.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron el protocolo de tratamiento con docetaxel 75mg/m² por vía intravenosa durante 1 hora, cada 3 semanas de forma ambulatoria por 4-6 ciclos.

Antes, durante y después del tratamiento con docetaxel recibieron la premedicación con dexametasona 8mg cada 12 horas en los días 0;1;2 según establecía el protocolo.

Antes de cada ciclo de tratamiento, los pacientes fueron evaluados clínicamente y los resultados de la analítica sanguínea (hemograma y hemoquímica sanguínea), no contraindicaron la administración de la quimioterapia.

Evaluación del tratamiento

Se le realizó tomografía computarizada (TC), de cráneo, tórax y abdomen basal y posterior al cuarto ciclo de quimioterapia. Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se utilizaron los criterios de respuesta en tumores sólido versión 1.1 (RECIST por sus siglas en inglés).⁽³¹⁾

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante distribuciones de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y medias aritméticas para las cuantitativas. Para determinar si existió asociación estadísticamente significativa entre algunas variables de interés, se utilizó el análisis de tablas cruzadas con la prueba estadística Chi cuadrado. El cálculo de la supervivencia global (SG), se estimó utilizando el método Kaplan Meier. Para el análisis

comparativo se empleó el test de Log-rank. En los casos donde se cruzaron las curvas de supervivencia, se utilizó la prueba de Breslow. La SG se estimó a partir de la confirmación de la recaída o progresión al tratamiento primario hasta la muerte del paciente o hasta la última fecha consignada en la historia clínica. Se estimaron las medianas de supervivencia global (mSG), y los IC 95 %, correspondientes. Se empleó un nivel de significación $\alpha = 0,05$ en todas las pruebas de hipótesis.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 11,5 para Windows.

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de las pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de estos.

Resultados

Desde enero de 2018 a diciembre de 2020 se identificaron 82 pacientes con diagnóstico de CPCNP tratados con docetaxel en segunda línea en el IOR. Las características de los pacientes al momento del diagnóstico se presentan en la tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años (rango 41-79 años). Predominó el sexo masculino, representado por el 58,5 % con una razón 1,6:1. El 64,6 % de los pacientes tenían color de la piel blanco y el 68,3 % eran exfumadores. Un 35,4 % tenían antecedentes patológicos personales de enfermedad pulmonar previa. El 85,4 % tenían estado general según ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group por sus siglas en inglés*) de 1 al momento del diagnóstico. El subtipo histológico predominante fue el adenocarcinoma en un 48,1 % de los pacientes. Un 41,5 % de los pacientes se diagnosticaron en etapa metastásica.

Tabla 1- Características de los pacientes al momento del diagnóstico

Características	Nº	%
Edad mediana (Rango)	63 (41-79)	
< 60 años	28	34,1
60-69 años	36	43,9
≥ 70 años	18	22,0
Sexo		
Masculino	48	58,5
Femenino	34	41,5
Color de Piel		
Blanco	53	64,6
Negro	9	11,0
Mestizo	20	24,4
Factores de Riesgo		
Fumador	20	24,4
Exfumador	56	68,3
No fumador	6	7,3
Características		
Antecedentes personales		
Enfermedad pulmonar	29	35,4
HTA	25	30,5
Cardiopatía Isquémica	3	3,7
Diabetes mellitus	4	4,9
Neoplasias Malignas	5	6,1
Estado general (ECOG)		
ECOG 0	11	13,4
ECOG 1	70	85,4
ECOG 2	1	1,2
Diagnostico histológico		
ADC	39	48,1
Carcinoma epidermoide	33	40,9
Carcinoma de células grades	2	2,4
CPCNP (NOS)	8	9,7

Etapa Clínica		
IIA	2	2,4
IIB	2	2,4
IIIA	18	22,0
IIIB-C	24	29,6
IVA-B	34	41,5
Desconocido	2	2,4

En la tabla 2, se describe el tratamiento primario utilizado y la respuesta al mismo. La quimioterapia fue la modalidad terapéutica más utilizada y de ella, el 58,5 % de los pacientes recibió tratamiento con esquema basado en sales de platino asociado a etopósido. Hubo una mayor frecuencia de enfermedad en progresión (39,0 %). Un 32,9 % de los pacientes presentaron estabilización de la enfermedad, y menos de un 20 % de presentaron respuesta parcial.

Tabla 2- Tratamiento de primera línea recibido por los pacientes

Características	Nº	%
Cirugía/Quimioterapia	7	8,5
QTP/RTP	37	45,1
Quimioterapia	82	46,6
ITK	2	2,4
Regímenes de tratamiento		
Sales de platino/ Etopósido	48	58,5
Sales de platino/ Paclitaxel	21	25,6
Sales de Platino/ Gemcitabina	13	15,9
Gefitinib *	1	1,2
Osimertinib *	1	1,2
Respuesta al tratamiento		
Respuesta completa	7	8,5
Respuesta parcial	16	19,5
Enfermedad estable	27	32,9
Enfermedad en progresión	32	39,0

Total	82	100,0
-------	----	-------

(*) Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, los dos pacientes con ITK (Inhibidores de la tirosina kinasa) habían recibido entre uno y tres ciclos de quimioterapia.

Tabla 3- Características de los pacientes a la recaída y/o progresión

Características	Nº	%
ECOG		
ECOG 0	2	2,4
ECOG 1	55	67,1
ECOG 2	20	24,4
ECOG desconocido	5	6,1
Sitio de recaída		
Local	14	17,1
Regional	13	15,9
Distancia	61	74,4
Desconocida	3	3,7
Sitio metastásico		
Pulmón	30	36,6
Pleura	25	30,5
Ósea	20	24,4
Ganglios a distancia	7	8,5
Hígado	6	7,3
Suprarrenal	5	6,1
Encéfalo	3	2,7

En la tabla 3 se muestran las características de la recaída o progresión. El 67,1 % tenían estado general según ECOG en 1, prevaleció la recaída a distancia (74,4 %), y el sitio metastásico más frecuente fue el pulmón contralateral en un 36,6 % de los pacientes.

La distribución del número de ciclos del régimen docetaxel recibidos como tratamiento de segunda línea por los pacientes, así como la respuesta a este, se presenta en la tabla 4. En ella se puede apreciar que el 65,9 % de los pacientes

recibieron entre 4-6 ciclos de tratamiento. En cuanto a la respuesta esta no se pudo definir en 17 pacientes no se pudo evaluar la respuesta por ausentarse a consulta, no completar el tratamiento o por fallecimiento. De los pacientes evaluables, un 50 % presentó enfermedad en progresión, no se logró respuesta completa en ningún paciente y un 24,4 % presentó estabilización de la enfermedad.

Tabla 4- Ciclos recibidos de tratamiento con docetaxel y evaluación de la respuesta

Características	Nº	%
1-3 ciclos	28	34,1
4-6 ciclos	54	65,9
Total	82	100,0
Evaluación de la Respuesta		
Respuesta completa	-	-
Respuesta parcial	4	4,9
Enfermedad estable	20	24,4
Enfermedad en progresión	41	50,0
Desconocido	15	18,3
No evaluable	2	2,4
Total	82	100,0

La figura 1 representa la supervivencia global de los pacientes del estudio. La mSG de la serie fue de 9 meses (IC95 % 6,6 – 11,4 meses). La supervivencia a los 6 meses se estimó en 63,5 %, a los 12 meses en 36,9 % y a los 18 meses en 22 %.

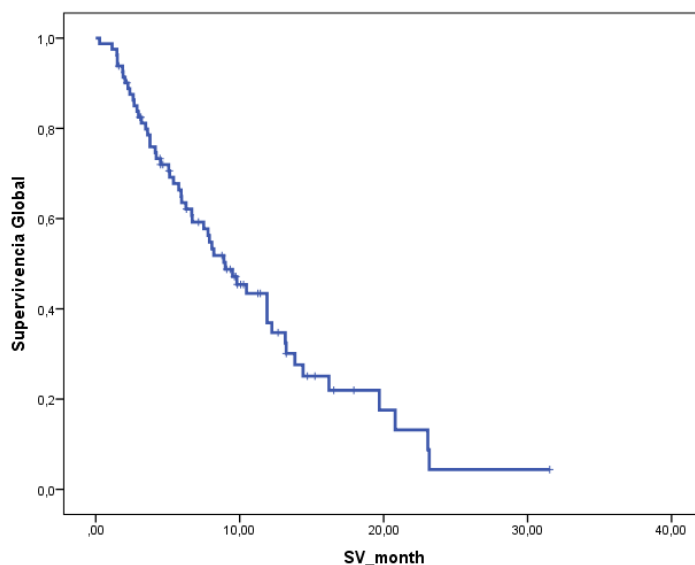


Fig. 1- Supervivencia Global en pacientes con CPCNP tratados en segunda línea con docetaxel.

La figura 2A se representa la estimación de la SG según el ECOG en el momento de la recaída o progresión. La mSG en los que presentaron ECOG = 0-1 fue de 9,8 meses (IC 95 % 6,6 – 12,9 meses) comparado con los que tenían ECOG=2 que tuvieron una mSG de 6,7 meses (IC 95 % 4,0 – 9,4 meses), estimación que no fue estadísticamente significativa en términos de medianas de supervivencia $p=0,233$.

En la figura 2B se representa la SG según el número de ciclos recibidos de docetaxel. La mSG fue estadísticamente superior en aquellos que recibieron entre 4-6 ciclos de tratamiento de 12,2 meses (IC 95 % 9,1 – 15,4 meses) contra los que recibieron entre 1-3 ciclos de 4,1 meses (IC 95 % 2,2 – 6,0 meses) $p< 0,001$.

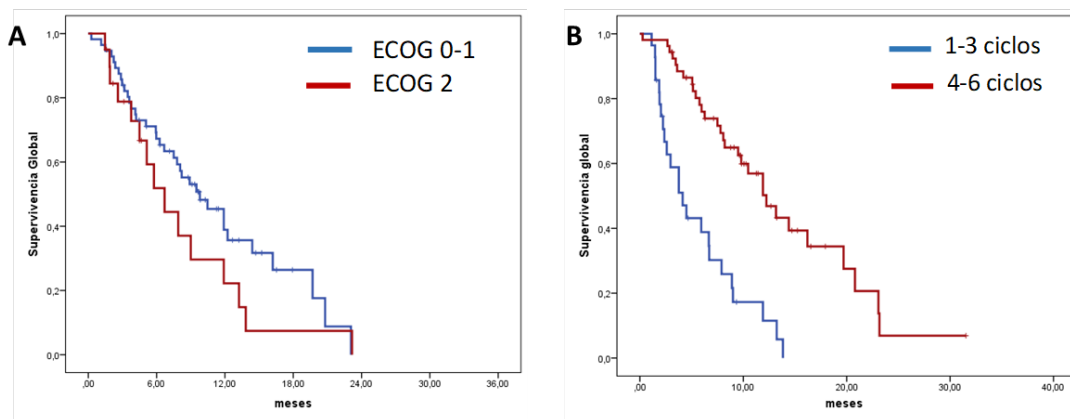


Fig. 2- Supervivencia Global. A: según ECOG y B según números de ciclos recibidos en pacientes con CPCNP tratados en segunda línea con docetaxel.

Discusión

A pesar del incremento de las opciones terapéuticas en el CPCNP después de la recaída o progresión, el docetaxel permanece como una opción en aquellos pacientes progresores. En el presente estudio no se pudo determinar la respuesta en 17 pacientes (15 en los que se desconocía la evaluación y 2 no evaluables). De los pacientes evaluables, solo un 4,9 % presentó tasa respuesta objetiva (TRO), un 24,4 % presentó estabilización de la enfermedad y un 50 % enfermedad en progresión. Al relacionar estos resultados con lo publicaciones internacionales, se puede apreciar que las tasas de respuesta varían entre las investigaciones. En el estudio encabezado por Shepherd FA y colaboradores, las TRO son de un 5,5 %, en el estudio publicado por Camps C y colaboradores, son de 9,3 %, en la investigación reportada por Garassino MC y colaboradores, son de 3,3 % y en la publicada por Kawaguchi T y colaboradores son de 17,9 %, esta última en un estudio en población asiática, factor que puede contribuir a esta diferencia.⁽³²⁻³⁵⁾ En término de enfermedad en progresión, el resultado de la presente investigación difiere de lo

reportado por Ma K y colaboradores, quienes publicaron tasa de 73,5 %, y lo informado por Igawa S y colaboradores quienes notifican una tasa de 45,5 %.^(36,37) Se debe señalar, que aunque los resultados varían entre las investigaciones expuestas, lo obtenido en la serie estudiada se incluye dentro del rango esperado en términos de tasas de respuesta al docetaxel, si bien en un 20,7 % de los pacientes no se pudo determinar la evaluación, dato que pudiera influir en los resultados obtenidos.

La mSG del estudio fue 9 meses (IC 95 % 6,6-11,4 meses), este resultado es similar a lo que se ha reportado con este fármaco en estudios internacionales.^(4, 38 -41) En el ensayo clínico controlado fase 3 KeyNote 010, que comparó pembrolizumab versus docetaxel, se incluyeron 1 034 pacientes previamente tratados con primera línea de quimioterapia, 343 de ellos en el brazo control, y se estimó una mSG de 8,2 meses (CI 95 % 6,4 – 10,7 meses); datos que también son equivalentes a esta serie son los obtenidos en el estudio POPLAR, ensayo clínico fase 2 aleatorizado, abierto controlado, que comparó atezolizumab contra docetaxel en segunda línea, y se logró una mSG para el brazo de docetaxel de 9,7 meses (CI 95 % 8,6 – 12,0 meses), y a su vez estos resultados tienen concordancia con los alcanzados en el estudio fase 3 OAK, con atezolizumab versus docetaxel, en el cual se demuestra una mSG de 9,6 meses (IC 95 % 8,6 – 11,2 meses) en el brazo del docetaxel.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ En contraste, en el estudio prospectivo, aleatorizado de docetaxel versus medidas de soporte, en pacientes tratados previamente con sales de platino, se incluyeron 104 pacientes y se aleatorizaron a recibir tratamiento con la quimioterapia en diferentes dosis terapéuticas, además del grupo control, en el brazo de pacientes que recibieron docetaxel a 75mg/m², a pesar de demostrar que el beneficio es superior en quienes reciben la quimioterapia, se alcanzó una mSG de 7,5 meses, resultado inferior a lo estimado en esta investigación.⁽³²⁾

La tasa de supervivencia a 12 meses alcanzada en este estudio es de 36,9 %, este dato es similar a lo publicado por Frossella FV, quien hace un análisis de los

ensayos clínicos TAX317 y TAX320, donde se lograron tasas de supervivencia al año de 40 % y 32 % respectivamente.⁽³⁰⁾ Lu S y colaboradores, publicó un análisis prospectivo de nivolumab contra docetaxel en pacientes asiáticos, la tasa de supervivencia a 12 meses con la quimioterapia es de 40 %, en contraste a estos resultados, Gandara DR y colaboradores, en un análisis actualizado del ensayo clínico OAK muestra una tasa de supervivencia de 31 % y por otra parte, en la investigación de Borghaei H y colaboradores, se reporta una tasa de 34,3 %.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Con el análisis de todos estos resultados se puede inferir que la tasa de supervivencia al año de los pacientes tratados con docetaxel oscila entre un 30 % - 40 %.

En el análisis de la supervivencia según ECOG se puede evidenciar que no hubo diferencias estadísticamente significativas, ECOG 0-1 con mSG=9,8 meses (IC 95 % 6,6 - 12,9 meses) versus ECOG 2 con una mSG=6,7 meses (IC 95 % 4 - 9,4 meses) P=0,23. Estos resultados difieren a los publicados por Camps y colaboradores, estudio en el cual se constata que los pacientes con un ECOG 2 tienen una supervivencia significativamente más corta que aquellos con ECOG 0-1, con una mSG de 3,8 meses y 6,6 meses respectivamente, pero a su vez si se encontraron diferencias entre pacientes con PS 0 y PS 1, mSG de 8,1 meses (CI 95 % 3,7 - 12 meses) contra 6 meses (IC 95 % 5,3 - 6,8 meses) comparativamente, esta estimación no se realizó en el presente estudio debido que solo 2 pacientes tenían PS=0 en el momento de la recaída o progresión.⁽³³⁾ En un estudio aleatorizado fase 3 con docetaxel versus pemetrexed en segunda línea, se reportó una mSG de 9,1 meses en aquellos pacientes que recibieron docetaxel y tenían ECOG 0-1, dato equivalente a lo informado por Lu S y colaboradores, quienes muestran un mSG de 9,5 meses, y a su vez resultados análogos a lo estimado en esta investigación.^(42,45) A pesar de que en esta investigación no se revela diferencia estadística en la supervivencia según el estado funcional de los pacientes, es válido destacar que independiente de la línea terapéutica y el tipo de terapia sistémica que se utilice, el

ECOG constituye un parámetro con importante valor pronóstico e impacto en la supervivencia de los pacientes que padecen CPCNP.^(44, 46-49)

En la serie la supervivencia es estadísticamente superior en aquellos pacientes que recibieron el esquema de tratamiento de 4-6 ciclos versus aquellos que recibieron entre 1-3 ciclos de quimioterapia, mSG =12,2 meses (IC 95 % 9,1 -15,4 meses) versus 4,1 meses (IC 95 % 2,2 - 6 meses) respectivamente $p < 0,001$. Según los datos históricos recopilados en los ensayos clínicos, que demostraron la superioridad del docetaxel en segunda línea, se muestra que la mediana de ciclos recibidos por los pacientes es de 4 ciclos.^(30,32,33,50) No se pudo recolectar evidencia en la literatura revisada en cuanto a la supervivencia relacionada al número de ciclos de tratamiento, y lógicamente entre más ciclos reciben los pacientes tienen mayor probabilidad de supervivencia, pero parte de la práctica clínica habitual, es cuantificar los resultados de los tratamientos que se administran. Este resultado puede servir de referencia para conocer, no solo el porcentaje de pacientes que reciben el protocolo de 4 o más ciclos de docetaxel, sino también el impacto que puede tener en términos de supervivencia.

Este estudio tiene limitaciones que radican en su carácter retrospectivo, en no poderse evaluar las toxicidades relacionadas al tratamiento. Por no estar definidas la evaluación de la respuesta en 17 pacientes con causas relacionadas a la pérdida del seguimiento de pacientes, interrupción del tratamiento o por fallecimiento.

Conclusiones

En condiciones de la vida real, con el tratamiento de segunda línea basado en docetaxel en pacientes con CPCNP se obtienen cifras de supervivencia global similares a las reportadas en estudios internacionales, estos datos podrían ser utilizados como referentes para estudios futuros.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO) Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC) 2020 [acceso 3/1/2021]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Anuario Estadístico de Salud 2021, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana 2022; p 68 y 102. Visitado [20-02-2023] disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
3. Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, Hirsch FR, Bonomi P, Bunn PA Jr, *et al.* Current and Emergent Therapy Options for Advanced Squamous Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018 Feb;13(2):165-183. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.111>.
4. Vickers AD, Winfree KB, Carter GC, Kiiskinen U, Jen M, Stull D, *et al.* Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19:353. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5569-5>.
5. Vergnenegre A, Monnet I, Bisieux A, Bernardi M, Chiapa AM, Léna H, *et al.* Open-label Phase II trial to evaluate safety and efficacy of second line metronomic oral vinorelbine – Atezolizumab combination for stage IV non-small cell lung cancer – VinMetAtezo trial, (GFPC[†] 04-2017). *Future Oncol* 2020; 16(4): 5-10. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0730>
6. Yuan C, Tao X, Zheng D, Pan Y, Ye T, Hu H, *et al.* The lymph node status and histologic subtypes influenced the effect of postoperative radiotherapy on patients with N2 positive IIIA non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2019;119(3):379-387. <https://doi.org/10.1002/jso.25308>.
7. Chaft JE, Rimner A, Weder W, Azzoli CG, Kris MG, Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat*

Rev Clin Oncol 2021; 18(9):547-557. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00501-4>.

8. Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, *et al*. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2020;235(5):4913-4927. <https://doi.org/10.1002/jcp.29371>.

9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2019;94(8):1623-1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>.

10. Hirsh V, Singh J. Optimal sequencing strategies in the treatment of EGFR mutation – positive non-small cell lung cancer: Clinical benefit and cost-effectiveness. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(18): 1466-1476. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa197>.

11. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okolów M, Dzięciel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4705. <https://doi.org/10.3390/cancers13184705>.

12. Singhi EK, Horn L, Sequist LV, Heymach J, Langer CJ. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:e187-e197. https://doi.org/10.1200/EDBK_237821.

13. Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2018; 17(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1>.

14. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, *et al*. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD013453. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013453.pub2>.

15. Uras IZ, Moll HP, Casanova E. Targeting KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4325. <https://doi.org/10.3390/ijms21124325> .
16. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2019;14(6):1095-1101. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.011> .
17. Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G. Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer* 2020;20(1):1185. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07690-8>.
18. Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y, Guo H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells* 2022;11(3):320. <https://doi.org/10.3390/cells11030320> .
19. Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4592-4602 <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1538>.
20. Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, Viganò MG, Brioschi E, Corti F, et al. Historical Evolution of Second Line Therapy in Non- Small Cell Lung Cancer. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:4. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00004>.
21. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143-55. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2).
22. Uprety D. Clinical utility of ramucirumab in non- small cell lung cancer. *Biologics* 2019; 13:133-137. <https://doi.org/10.2147/BTT.S175034>.

23. Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, Mc Cusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review of recently published studies. *PLoS One* 2018; 12(4):e0175679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175679>.
24. Imai H, Kira K, Mori K, Kotake M, Mitani M, Kawashima N, *et al.* Post-progression survival is highly linked to overall survival in patients with non-small cell lung cancer harboring sensitive EGFR mutations treated with first-line epidermal growth factor receptor –tyrosine kinase inhibitors. *Thorac Cancer* 2019; 10(12): 2200-2208. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13193>.
25. Khozin S, Abernethi AP, Nassabum NC, Zhi J, Curtis MD, Tucker M, *et al.* Characteristic of Real – World Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer patients Treated with Nivolumab and Pembrolizumab During The Year Following Approval. *Oncologist* 2018; 23(3): 328-336. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0353>.
26. Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, Royle P, Melendez-Torres GJ, Souquet PJ, *et al.* Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PloS One* 2018; 13(7): e19975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199575>.
27. Tiu AC, Potdar R, Djibo DA, Masab M, Dourado C. Clinical outcome of African American patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer on Nivolumab in a single community –based cancer center. *Med Oncol* 2018; 35(7): 109. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1171-y>.
28. Shi Y, Wu L, Yu X, Xing P, Wang Y, Zhou J, *et al.* Sintilimab versus docetaxel as second-line treatment in advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized controlled phase 3 trial (ORIENT-3). *Cancer Commun (Lond)* 2022; 42(12):1314-1330. <https://doi.org/10.1002/cac2.12385>

29. Imai H, Yamaguchi O, Mori K, Hashimoto K, Akagami T, Sinomiya S, *et al.* Clinical impact of post-progression survival on overall survival in patients receiving nivolumab monotherapy as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2021; 12(8): 1171-2279. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13886>.
30. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2002 May;3 Suppl 2:S23-8. <https://doi.org/10.3816/clc.2002.s.010>.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford RR, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
32. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, *et al.* Prospective Randomized trial of docetaxel versus Best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum – based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2095- 103. <https://doi.org/10.3816/clc.2002.s.010>.
33. Camps C, Massuti B, Jimenez A, Maestu I, Gómez RG, Isla D, *et al.* Randomized phase III study of 3 –weekly versus weekly docetaxel in pretrated advanced non-small cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 467-72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj115>
34. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, *et al.* Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70310-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3).
35. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, *et al.* Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and

Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol. 2014 Jun 20;32(18):1902-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4694>.

36. Ma K, Cohen V, Kasymjanova G, Small D, Novac K, Peterson J *et al*. An exploratory comparative analysis of tyrosine kinase inhibitors or docetaxel in second-line treatment of EGFR wild-type non-small-cell lung cancer: a retrospective real-world practice review at a single tertiary care centre. Curr Oncol. 2015 ;22(3):e157-63 <https://doi.org/10.3747/co.22.2296>.

37. Igawa S, Yokoba M, Takakura A, Hosotani S, Nakahara Y, Sato T, *et al*. Real-world evaluation of second line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring preexisting interstitial lung disease. Invest New Drugs. 2022 Feb;40(1):182-189. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01162-x>.

38. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E ,Pérez-García JL, Han JY *et al*, Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1- positive, advanced non- small cell lung cancer (KEYNOTE 010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027):1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01308-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01308-2).

39. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open –label, phase 2 reandomised controlled trial. Lancet 2016; 387 (10030): 1837-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)

40. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389 (10066): 255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)

41. Fehrenbacher L, von Pawe J, Park K, Rittmeyer Gandara DR, Ponce S, *et al*. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with

Previously Treated Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13 (8): 1156-1170. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.039>

42. Lu S, Wang J, Cheng Y, Mok T, Chang J, Zhang L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer: 2- year follow –up from a randomized, open label, phase 3 study (Checmate 078). *Lung Cancer* 2021; 152:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.013>.

43. Gandara DR, von Pawel J, Mazieres J, Sullivan R, Helland A, Han JY, *et al.* Atezolizumab treatment beyond progression in advanced NSCLC. Results from the randomized, Phase III OAK study. *J Thorac Oncol* 2018; 13(12): 1906-1918. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2027>.

44. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de castro Capreno J, *et al.* Five Years outcomes from the randomized, Phase III Trials Chekmate 017 and 057: Nivolumab versus docetaxel in previously treated Non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(10):1190. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>

45. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F, von Pawel J, *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589-97. <https://doi.org/10.1200/JCO2004.08.163>.

46. Huemer F, Lang D, Westphal T, Gampenrieder SP, Hutarew G, Weiss L, *et al.* Baseline Absolute Lymphocyte count and ECOG Performance Score are associated with Survival in advanced non-small cell lung cancer Undergoing PD-1/PD-L1 blockade. *J Clin Med* 2019; 8(7): 1014. <https://doi.org/10.3390/jcm8071014>.

47. Herbst RS, Garón EB, Kim DW, Cho B, Gervais R, Pérez-García JL, *et al.* Five year survival update from KEYNOTE-010: Pembrolizumab vs Docetaxel for previously treated, programmed death –ligand 1- positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; 16(10): 1718-1732. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.001>.

48. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379(21):2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1810865>.
49. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378: 2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1716948>
50. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Launtenschlaeger C, von Weikersthal LF, Dittrich I, et al. Phase III study of second line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer with weekly compared with 3-´weekly docetaxel. J Clin Onco 2005; 23(33):8389-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.3739>.

Conflictos de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Idea original, formulación de objetivos, metodología recursos, investigación, creación de modelos, administración del proyecto, recolección de datos, validación de los resultados, supervisión redacción, edición y revisión del de documento final: Dra. Diana Laura Páramo González.

Recolección de datos, metodología, recursos, validación de los resultados redacción y revisión documento final: Dra. Yoanna Ivette Flores Vega.

Investigación, recursos, software, visualización, recolección de datos, redacción de documento final: Ángeles Noa Rodríguez.

Recolección de datos, validación de los resultados, revisión y redacción del documento final: Dra. Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento.

Recolección de datos, redacción y edición del documento final: Dr. Luis Enrique Alsina Tul.

Recolección de datos, redacción y edición de documento final: Dra. Dayana Rosa Pérez Mederos.

Recolección de datos, revisión y aprobación de documento final: Dr. Anibal Tabio Lage.

Recolección de datos, metodología y redacción de documento final: Dr. Ángel Rene Elejalde Larrinaga.

Recolección de datos, redacción y revisión del documento final: Dra. Janet Lamadrid García.

Recolección de datos, redacción de documento final: Dra. Iris Beatriz Inguanzo Valdés.

Recolección de datos, supervisión y redacción de documento final: Dra. Iniris Greca Santana.

Investigación, recolección y curación de datos, recursos, metodología, supervisión y visualización, análisis estadístico, redacción del documento original, edición de documento final: Dr. Elías A. Gracia Medina.