

Atezolizumab en el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón no microcítico

Atezolizumab as a Second-Line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer

Leslie Magdiel Varona Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3305-5871>

Haslen Hassiul Cáceres Lavernia¹ <https://orcid.org/0000-0002-5165-4472>

Elia Neningen Vinageras¹ <https://orcid.org/0000-0002-0923-1273>

Concepción del Castillo Carrillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-9084-8712>

Mahily Paz Díaz de Villega¹ <https://orcid.org/0000-0001-9404-9742>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Unidad Funcional de Tumores Torácicos. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lmaddielv@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Atezolizumab está indicado como segunda línea en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico.

Objetivo: Evaluar la eficacia del atezolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado después de la progresión al tratamiento con sales de platino.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en una población de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, tratados con atezolizumab después de la progresión con al menos una línea previa de quimioterapia con sales de platino en el Hospital Hermanos Ameijeiras en el período comprendido entre los años 2018 a 2021.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes con una media de seguimiento de 13,6 meses. La mediana de edad fue de 57 años, se mostró un discreto predominio del sexo femenino 51,6 % al momento de iniciar el tratamiento con atezolizumab, más de la mitad de los sujetos presentaban metástasis a distancia (61,3 %). Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de atezolizumab, con una mediana de seis ciclos de tratamiento (rango 1-36). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,9 meses (IC, 0,83-4,9) y 12,5 la mediana de supervivencia global (IC, 0,1-

30,7) con tasas de supervivencia del 64 % y 50 % a los 6 y 12 meses respectivamente.

Solo en 2 pacientes (6,45 %) se registraron eventos adversos con grado 3 que llevaron a la interrupción del tratamiento.

Conclusiones: El atezolizumab fue bien tolerado y mostró beneficios en cuanto a la supervivencia global, similar a lo que informaron otros autores en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.

Palabras clave: atezolizumab; carcinoma de pulmón células no pequeñas; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Atezolizumab is indicated as a second-line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer.

Objective: To evaluate the efficacy of atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer after progression to platinum salt treatment.

Methods: A descriptive and retrospective study was conducted in a population of patients with advanced non-small cell lung cancer, treated with atezolizumab after progression with at least one prior line of platinum salt chemotherapy at Hermanos Ameijeiras Hospital in the 2018- 2021 period.

Results: Thirty-one patients were included with a mean follow-up of 13.6 months. The median age was 57 years, there was a slight female predominance (51.6%) at the time of starting treatment with atezolizumab, and more than half of the subjects had distant metastases (61.3%). All patients received at least one dose of atezolizumab, with a median of six treatment cycles (range 1-36). The median progression-free survival was 2.9 months (CI, 0.83-4.9) and the median overall survival was 12.5 (CI, 0.1-30.7) with survival rates of 64% and 50% at 6 and 12 months, respectively. Only 2 patients (6.45%) had grade 3 adverse events that led to treatment discontinuation.

Conclusions: Atezolizumab was well tolerated and showed benefits in terms of overall survival, similar to what other authors have reported in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer.

Keywords: atezolizumab; non-small cell lung cancer; survival.

Recibido: 15/03/2024

Aceptado: 15/04/2024

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer a nivel global, más de dos millones de casos nuevos se diagnostican cada año, y es responsable de más de 1,7 millones de defunciones en todo el mundo.⁽¹⁾ En Cuba en el 2020 se registraron 5 580 defunciones por cáncer de pulmón y representa la primera causa de muerte por tumores malignos.⁽²⁾

Según las características anatomopatológicas el CP se puede clasificar en dos grupos principales, el de células pequeñas (10-15 %) y el de células no pequeñas (80-85 %), este último incluye más de 20 subgrupos histológicos agrupados en adenocarcinomas (40 %), epidermoides (25-30 %), y carcinomas indiferenciados de células grandes (10-15 %).⁽³⁾

Más del 60 % de los pacientes debutan con una enfermedad en estadio avanzado o metastásico, con un pronóstico desfavorable y con una tasa de supervivencia a los cinco años del 10-13 % en estadios avanzados e inferiores al 5 % en los metastásicos.⁽⁴⁾

El tratamiento con quimioterapia basada en sales de platino (cisplatino, carboplatino) en combinación con fármacos de tercera generación como taxanos, gemcitabina ovinorelbina, ha sido tradicionalmente la terapia de elección del cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastásico, lo cual ha mostrado tasas de respuesta cercanas al 30 % y medianas de supervivencia global en torno a los 10 meses.^(5,6)

Excepto en los casos de los pacientes con histología no escamosa, en los que más recientemente, se ha incorporado el empleo de pemetrexed y bevacizumab en combinación con sales de platino, lo que ha mostrado beneficio en supervivencia global.^(5,6)

En los últimos años tanto las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas, como la inmunoterapia, muestran una mayor eficacia en comparación con la quimioterapia tradicional, en caso de identificarse alguna diana molecular como por ejemplo las mutaciones sensibilizantes en el EGFR, o las translocaciones de ALK o ROS1 que se identifican en el 10 %, el 4 % y el 1 % de los pacientes respectivamente, sobre todo en los casos con tumores no escamosos, el tratamiento de elección sería con fármacos dirigidos que brindan mayor beneficio en supervivencia en comparación con la quimioterapia.⁽⁶⁾

En el caso de la inmunoterapia, los inhibidores de punto de control inmunitario, tanto los anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) como los anti-PD-L1 (atezolizumab) son capaces de restaurar la respuesta inmune antitumoral del paciente y han mostrado beneficio en el cáncer de pulmón avanzado y metastásico

en cuanto a supervivencia en múltiples ensayos clínicos aleatorizados, por lo que se recomienda su empleo tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos, incluyendo las terapias con sales de platino.^(7,8,9)

Sin embargo, los pacientes con enfermedad avanzada que no son candidatos para recibir terapias dirigidas a dianas moleculares específicas, un grupo importante no recibe inmunoterapia en primera línea de tratamiento, y son tratados con quimioterapia convencional, en estos casos se podría considerar el empleo de inmunoterapia en segunda línea de tratamiento.^(7,8,9,10,11)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y proporciona un doble bloqueo de los receptores PD1 y B7.1, con lo cual reactiva la respuesta inmune antitumoral. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1. Los datos de eficacia en segunda línea de tratamiento en el CPNCP, proceden de los ensayos clínicos fase II POPLAR (GO28753) y fase III OAK (GO28915), demostrando superioridad al docetaxel en el CPNCP, localmente avanzado o metastásico en pacientes previamente tratados con quimioterapia con un incremento de 4,2 meses en la mediana de supervivencia global.⁽⁷⁾

Estos resultados alentadores, obtenidos en ensayos aleatorizados, controlados, con criterios muy estrictos de inclusión y exclusión, no siempre son extrapolables a la práctica clínica habitual, con pacientes que pueden tener enfermedades asociadas que no los harían tributarios de participar en estos estudios, un peor estado funcional o incluso mayor promedio de edad, entre otros factores.

El objetivo de la presente investigación es evaluar la eficacia del atezolizumab en el tratamiento de los pacientes con CPNCP avanzado en progresión después de una primera línea con sales de platino, en un escenario del mundo real.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en la población de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado (IIIB-IV), tratados con atezolizumab, después de la progresión con al menos una línea previa de quimioterapia basada en sales de platino, en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el período entre el 2018-2021.

Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de CPNCP y etapas clínicas IIIB, IIIC o IV, con enfermedad en progresión o recurrencia durante o después de al menos una primera línea de quimioterapia

basada en sales de platino, y se excluyeron del estudio los pacientes con datos insuficientes para la obtención de la información.

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de atezolizumab fueron incluidos en el análisis estadístico, las supervivencias libres de progresión (SLP) y global, fueron estimadas mediante el método de Kaplan-Meier, la SLP se calculó desde la fecha de inicio de atezolizumab hasta la fecha en que se registra la progresión de la enfermedad o en su defecto, la muerte del paciente. La SG se calculó desde el inicio del tratamiento con atezolizumab hasta la muerte del paciente por cualquier causa.

Las medianas de supervivencia se estimaron con un intervalo de confianza del 95 %, se empleó el *test* de Log-Rank para comparar los tiempos de supervivencia. Se utilizó el paquete estadístico Statistical Package Social Science (SPSS, por sus siglas en inglés) 20.0.

Se tomó en consideración los aspectos éticos durante la investigación, se mantuvo la confidencialidad de la información, garantizando que durante el manejo de los datos no se pudieran identificar a los pacientes individualmente. Esta información se utilizó solamente con fines investigativos, teniendo en cuenta los principios de la ética médica.

Resultados

Desde enero 2018 hasta diciembre 2021 se registró un total de 31 pacientes con los criterios para incluirse en el estudio, con una media de seguimiento de 13,6 meses.

La mediana de edad fue de 57 años, con un 77,4 % de los pacientes en el grupo de 65 años o menos, se observó un discreto predominio del sexo femenino 51,6% y del color de piel blanco 71 %.

La mayoría de los pacientes fueron fumadores o exfumadores (83,9 %), el adenocarcinoma representó el 64,5 % de todas las histologías, al momento de iniciar el tratamiento con atezolizumab más de la mitad de los pacientes presentaba metástasis a distancia (61,3 %) y fue el pulmón contra lateral el sitio más frecuente de metástasis, solo tres pacientes (9,7 %) presentaron metástasis en SNC al diagnóstico, y solo uno (3,2 %) metástasis hepática.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron al menos una línea previa de tratamiento con sales de platino y el 51,6 % recibió dos o más líneas previas al empleo de atezolizumab.

No se incluyeron pacientes con mutaciones conocidas tributarias del empleo de terapias dirigidas y no se les realizó PD-L1 de forma sistemática debido a que no

era esencial en ese momento para el empleo de atezolizumab en la práctica médica habitual (tabla 1).

Tabla 1- Características generales de los pacientes

Variables		Atezolizumab (n = 31) N (%)
Sexo	Masculino	15 (48,4)
	Femenino	16 (51,6)
Edad	Mediana (rango)	57 (33-78)
	≤ 65 años	24 (77,4)
	> 65 años	7 (22,6)
Color de la piel	Blanca	22 (71,0)
	Negra/mestiza	9 (29,0)
Hábito tabáquico	No fumador	5 (16,1)
	Fumador/exfumador	26 (83,9)
Histología	Adenocarcinoma	20 (64,5)
	Escamoso	5 (16,1)
	Células no pequeñas	5 (16,1)
	Células grandes	1 (3,2)
Enfermedad extratorácica	sí	13 (41,9)
	no	18 (58,1)
Líneas previas de tratamiento	Una línea	15 (48,4)
	Dos o más	16 (51,6)

Todos los pacientes en el estudio recibieron al menos una dosis de atezolizumab de 1200 mg, con una mediana de seis ciclos de tratamiento (rango 1-36). En 23 (74,2 %) pacientes se realizó una evaluación a los tres meses de iniciado el atezolizumab, con 1 (3,2 %), 15 (48,4 %) y 7 (22,6 %) pacientes con respuesta completa (RC), enfermedad estable (EE) y enfermedad en progresión (EP) respectivamente, según criterios RECIST 1.1, de los evaluados no se registraron pacientes con respuesta parcial.

De un total de 31 pacientes 22 (71 %) habían fallecido al culminar el período de seguimiento del estudio, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 2,9 meses (IC, 0,83-4,9) y de 12,5 la mediana de supervivencia global (IC, 0,1-30,7), con tasas de supervivencia de 64 % y 50 % a los 6 y 12 meses respectivamente (fig.).

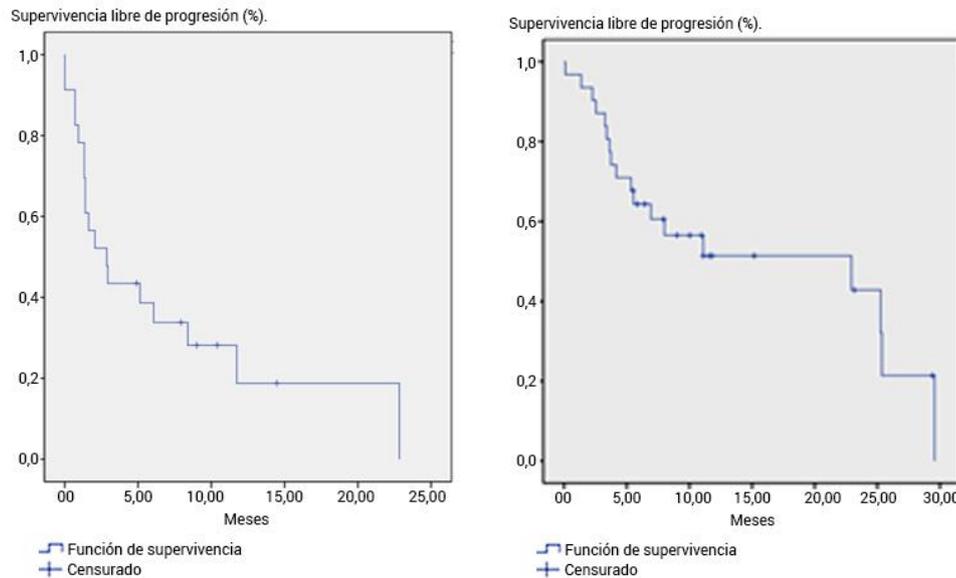


Fig.- Supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes (Kaplan-Meier).

En el análisis por subgrupos en relación con la mediana de supervivencia global, se observó en todos una diferencia relevante desde el punto de vista clínico pero que no alcanzó la significación estadística.

Entre masculinos y femeninos la mediana de SG fue de 14,9 meses y 10,9 meses respectivamente ($p = 0,93$), los pacientes sin enfermedad extratorácica casi duplicaron la supervivencia de los pacientes con la enfermedad fuera del tórax al momento de iniciar tratamiento con atezolizumab (12,5 meses y 6,8 meses respectivamente $p = 0,6$) de forma similar los pacientes con histología no escamosa mostraron una mayor mediana de SG en relación con los pacientes portadores de tumores escamosos (14,9 meses y 7,3 meses respectivamente $p = 0,24$).

En cuanto a las líneas previa de tratamiento, los pacientes que recibieron atezolizumab como segunda línea, mostraron una mediana de SG de 22,9 meses, mientras que esta solo fue de 10,9 meses para los que recibieron dos o más líneas terapéuticas previo al empleo del anticuerpo ($p = 0,37$).

En los pacientes de hasta 65 años se estimó una mediana de SG de 7,9 meses, mientras que esta no se había alcanzado para el grupo de pacientes mayores de 65 años en el momento del análisis (tabla 2).

Tabla. 2- Supervivencia global en subgrupos seleccionados

Variables		SG (meses)	IC.95 %	<i>p</i>
Sexo	Masculino	14,9	0,1-33,4	0,93
	Femenino	10,9	1,4-20,5	
Enfermedad extratorácica	Sí	6,8	0,1-24,2	0,61
	No	12,5	4,5-20,5	
Histología	Escamoso	7,3	0,1-17,6	0,24
	No escamoso	14,9	0,1-36,3	
Líneas previas de tratamiento	1	22,9	2,0-19,8	0,37
	2 o más	10,9	8,9-37,0	
Edad	≤ 65	7,9	0,1-18,24	0,13
	> 65	No se alcanza	-	

Solo en dos pacientes (6,45 %) se registraron eventos adversos grado 3 que llevaron a la interrupción del tratamiento con atezolizumab, una paciente con elevación de transaminasas, que remitió con el empleo de corticoesteroides y otra con taquicardia ventricular grado 3 que requirió de hospitalización y tratamiento en sala de cardiología.

Discusión

Los inhibidores de PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) y PD-L1 (atezolizumab) se establecen como segunda línea de tratamiento en pacientes con CPNCP después de la progresión a una o varias líneas de quimioterapia, no obstante, son escasos los datos del mundo real que contribuyan a evaluar el beneficio de estos fármacos en la práctica clínica habitual, con pacientes no seleccionados que pueden no estar bien representados en ensayos clínicos.^(11,12,13)

La seguridad y la eficacia del atezolizumab como segunda línea de tratamiento en el CPNCP avanzado se investigó inicialmente en un ensayo fase 2 (POPLAR) y

posteriormente en un estudio fase 3 (OAK), de forma general los pacientes tratados con atezolizumab mostraron mayor supervivencia en comparación con los pacientes que fueron tratados con docetaxel, medianas de SG de 12,6 meses *vs.* 9,7 meses HR = 0,76; IC 95 %: 0,58-1,00 en el POPLAR y de 13,3 meses *vs.* 9,8 meses HR = 0,78; IC 95 %: 0,68-0,89 en el OAK.^(14,15)

En estas investigaciones no se muestran los beneficios en cuanto a la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con inmunoterapia, 2,7 meses con atezolizumab *vs.* 3,0 meses con docetaxel HR = 0,94; IC 95 %: 0,72-1,23 en el POPLAR y de 2,8 meses con atezolizumab *vs.* 4,0 meses con docetaxel HR = 0,95; IC 95 %: 0,82-1,10 en el OAK.^(14,15)

En la presente investigación la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,9 meses (IC 95 % 0,83-4,9) y de 12,5 la mediana de supervivencia global (IC 95 % 0,0-30,7), con tasas de supervivencia del 50 % a los 12 meses. Similar esta supervivencia global, a la que informan otros estudios.^(14,15)

En el análisis por subgrupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación con el sexo, la presencia de enfermedad extratorácica al iniciar el tratamiento con atezolizumab, la histología, las líneas previas de tratamiento y la edad.

Si se encontraron diferencias relevantes desde el punto de vista clínico en algunos de estos subgrupos, los pacientes sin enfermedad extratorácica casi duplicaron la supervivencia de los pacientes con enfermedad fuera del tórax al momento de iniciar tratamiento con atezolizumab (12,5 meses y 6,8 meses respectivamente $p = 0,6$).

Los pacientes con tumores de histología no escamosa mostraron una mayor mediana de SG en relación con los pacientes portadores de tumores escamosos (14,9 meses y 7,3 meses respectivamente $p = 0,27$), similar a lo que se informa en el estudio POPLAR, que estimó una mediana de SG de 10,1 meses en los pacientes con tumores escamosos tratados con atezolizumab mientras que esta fue de 15,5 meses en pacientes con histología no escamosa, también el OAK muestra una mayor mediana de supervivencia para los pacientes con tumores de histología no escamosa tratados con atezolizumab (15,6 meses) en comparación con los escamosos (8,9 meses).

En cuanto a las líneas previa de tratamiento, los pacientes que recibieron atezolizumab como segunda línea, mostraron una mediana de SG de 22,9 meses, mientras que esta solo fue de 10,9 meses para los que recibieron dos o más líneas terapéuticas previo al empleo de atezolizumab ($p = 0,37$), no obstante este es un dato que se debe interpretar con precaución debido a que no siempre se muestra un mayor beneficio de los pacientes que solo han recibido una línea de tratamiento

previo al empleo de la inmunoterapia, de hecho en el estudio OAK la mediana de supervivencia es mayor en los pacientes con dos líneas previas de tratamiento (15,2 meses) en comparación con los pacientes que solo recibieron una, previo al empleo de la inmunoterapia (12,8 meses).⁽¹⁵⁾

En los pacientes de hasta 65 años se estimó una mediana de SG de 7,9 meses, mientras que esta no se había alcanzado para el grupo de pacientes mayores de 65 años en el momento del análisis, esta diferencia en cuanto a grupos de edades no ha sido tan marcada en otros estudios, por ejemplo, en el OAK la mediana de supervivencia de los pacientes tratados con atezolizumab menores de 65 años es de 13,2 meses, similar a la que muestran los pacientes de 65 años o más que es de 14,1 meses, lo cual podría estar relacionado con el tamaño de la muestra que es pequeña en la presente serie con solo el 22,6 % de los pacientes en el grupo de mayores de 65 años.⁽¹⁵⁾

Hay que señalar que dentro de las limitaciones de este estudio, se trata de una muestra pequeña de pacientes, por lo que se debe tener precaución al interpretar los resultados, sobretudo en subgrupos específicos, y que por otra parte no se aportaron datos relacionados con el PD-L, lo cual podría enriquecer el análisis.

Se concluye que de forma general el atezolizumab fue bien tolerado y mostró beneficio en supervivencia global, similar a lo publicado por otros autores en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas avanzadas con la enfermedad en progresión a pesar del tratamiento con quimioterapia basada en sales de platino.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torres LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: <http://dox.org/10.3322/caac.21492>
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas; 2021 [acceso 12/02/2022]. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas>
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thoracic Oncol.* 2015;10(9):1240-2. DOI: <http://dox.org/10.1097/JTO.0000000000000663>

4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. DOI: <http://dox.org/10.3322/caac.21387>
5. Scagliotti F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-91. DOI: <http://dox.org/10.1200/JCO.2002.02.068>
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, *et al*. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement 4):iv192-iv237. DOI: <http://dox.org/10.1093/annonc/mdy275>
7. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):140-50. DOI: <http://dox.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>
8. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, De Castro Carpero J, *et al*. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723-33. DOI: <http://dox.org/10.1200/JCO.20.01605>
9. Herbst RS, Garon BE, Kim D, Chul Cho B, Gervais R, Pérez-Grecia JL, *et al*. Five-year survival update from KEYNOTE-010: pembrolizumab versus docetaxel in previously treated, PD-L1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1718-32. DOI: <http://dox.org/10.1016/j.jtho.2021.05.001>
10. Friedlaender A, Banna GL, Buffoni L, Addeo A. Poor-performance status assessment of patients with non-small cell lung cancer remains vague and blurred in the immunotherapy era. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(12):107. DOI: <http://dox.org/10.1007/s11912-019-0852-9>
11. Molinier O, Besse B, Barlesi F, Audigoer-Valentte C, Friard S, Monnet I, *et al*. IFCT-1502 CLINIVO: real world evidence of long-term survival with nivolumab in a nationwide cohort of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100353 <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100353>
12. Waterhouse D, Lam J, Betts K, Yin L, Gao S, Yuan Y, *et al*. Real-World outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2021;156:41-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.04.007>
13. Christine M, Marjon V, Merel T, Bas J, Franz M, Olaf H, *et al*. Real-World outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Scientific Reports*. 2021;11:6306. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85696-3>
14. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz 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 randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1837-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)

15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawell 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):255-65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Leslie Magdiel Varona Rodríguez.

Curación de datos: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.

Análisis formal: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Elia Neninger Vinageras.

Investigación: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Elia Neninger Vinageras, Concepción del Castillo- Carrillo, Mahily Paz Díaz de Villega.

Metodología: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.

Administración de proyecto: Leslie Magdiel Varona Rodríguez.

Supervisión: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.

Validación: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Elia Neninger Vinageras.

Visualización: Leslie Magdiel Varona Rodríguez.

Redacción - borrador original: Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Elia Neninger Vinageras.

Redacción - revisión y edición: Leslie Magdiel Varona Rodríguez.