

*QUIN ÉS MILLOR
TRACTAMENT PEL CÀNCER
DE PULMÓ DE CÈL·LULES
NO PETITES, LA
QUIMIOTERÀPIA O LA
IMMUNOTERÀPIA?*

Treball de Recerca Batxillerat



INTRODUCCIÓ.....	4
1. OBJECTIUS.....	7
2. HIPÒTESIS.....	7
3. METODOLOGIA	8
FONAMENT TEÒRIC	8
4. EL CÀNCER.....	8
4.1. HISTÒRIA DEL CÀNCER.....	8
4.2. QUÈ ÉS EL CÀNCER?.....	10
4.3. TIPUS DE CÀNCER.....	11
4.3.1. <i>Carcinoma.....</i>	<i>11</i>
4.3.2. <i>Sarcoma.....</i>	<i>12</i>
4.3.3. <i>Leucèmies</i>	<i>13</i>
4.3.4. <i>Limfomes.....</i>	<i>14</i>
4.4. SISTEMA DE CLASSIFICACIÓ (TNM I ESTADIS).....	15
4.5. QUINS TRACTAMENTS PEL CÀNCER CONEIXEM?	16
4.5.1. <i>La cirurgia</i>	<i>17</i>
4.5.2. <i>La quimioteràpia</i>	<i>18</i>
4.5.3. <i>La Radioteràpia.....</i>	<i>21</i>
4.5.4. <i>El Transplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mare hematopoètiques</i>	<i>22</i>
4.5.5. <i>La Teràpia amb hormones o Hormonoteràpia</i>	<i>23</i>
4.5.6. <i>Les Teràpies dirigides</i>	<i>24</i>
4.5.7. <i>La Immunoteràpia.....</i>	<i>26</i>
4.5.7.1. <i>La Viroteràpia</i>	<i>28</i>
5. CÀNCER DE PULMÓ	28
5.1. TIPUS DE CÀNCER DE PULMÓ	29
5.2. SÍMPTOMES I DIAGNOSIS DEL CÀNCER DE PULMÓ	32
5.3. TRACTAMENTS	33

6.	LA IMMUNOTERÀPIA	34
6.1.	SISTEMA IMMUNOLÒGIC	34
6.2.	QUÈ ÉS LA IMMUNOTERÀPIA?	35
6.3.	COM FUNCIONA LA IMMUNOTERÀPIA?	36
6.4.	TIPUS.....	36
6.5.	EFFECTES SECUNDARIS DE LA IMMUNOTERÀPIA	38
7.	IMMUNOTERÀPIA EN EL CÀNCER DE PULMÓ	40
7.1.	IMMUNOTERÀPIES MÉS COMUNES	41
8.	QUIMIOTERÀPIA	41
8.1.	QUÈ ÉS LA QUIMIOTERÀPIA?	41
8.2.	COM FUNCIONA LA QUIMIOTERÀPIA?	42
8.3.	TIPUS DE QUIMIOTERÀPIA	43
8.4.	EFFECTES SECUNDARIS DE LA QUIMIOTERÀPIA	45
9.	QUIMIOTERÀPIA EN EL CÀNCER DE PULMÓ.....	47
9.1.	QUIMIOTERÀPIES MÉS COMUNES	48
	PART EXPERIMENTAL.....	49
10.	COMPARATIVA ENTRE QUIMIOTERÀPIA I IMMUNOTERÀPIA EN CÀNCER DE PULMÓ	50
11.	FER UN KILLING	50
11.1.	OBJECTIU DE L'EXPERIMENT	51
11.2.	FONAMENT TEÒRIC	51
11.3.	MATERIALS	52
11.4.	PROCEDIMENTS.....	52
11.5.	RESULTATS DEL KILLING	54
11.6.	CONCLUSIONS DEL KILLING	55
12.	ENQUESTES AL PERSONAL SANITARI.....	55
12.1.	RESULTATS DE LES ENQUESTES	56
	CONCLUSIONS DEL TREBALL	69

ANNEX	71
13. ENQUESTA.....	71
14. PROTOCOL ACTUACIÓ ICO	77
15. GLOSSARI	80
BIBLIOGRAFIA	83
AGRAÏMENTS	93

INTRODUCCIÓ

Segons el *National Cancer Institute* (NCI) [5] el càncer és el nom que es dona a les malalties en les que trobem cèl·lules cancerígenes (cèl·lules anormals) que es multipliquen sense control. Al contrari que les cèl·lules normals que es divideixen i moren al cap d'un període de temps determinat, les cèl·lules cancerígenes o tumorals perden la capacitat de morir i es divideixen casi sense límit. Aquesta multiplicació del nombre de cèl·lules pot arribar a formar masses anomenades "tumors" o "neoplàsies" que en la seva expansió poden destruir o substituir els teixits normals creant així l'anomenat càncer. A més, les cèl·lules del càncer també es poden disseminar fins a altres parts del cos a través del torrent sanguini i del sistema limfàtic donant lloc a les metàstasis.

Al llarg dels anys, s'ha anat descobrint que certs factors, anomenats agents cancerígens o mutàgens, afavoreixen l'aparició del càncer. Alguns d'aquests factors són la contaminació de l'aire, aigua i menjar; la dieta; l'obesitat; la inactivitat física; el tabaquisme; l'alcoholisme; la radiació solar; els factors hormonals; els virus i l'herència [101].

El càncer es pot classificar depenent de l'òrgan en que aparegui i un dels càncers més freqüents a Catalunya és el càncer de pulmó, amb més de 4.000 casos [102]. Dins dels càncers de pulmó, cal destacar el càncer de pulmó no microcític o de cèl·lules no petites, el càncer de pulmó més comú, que representa un 85-90% [49] dels tumors pulmonars. Per tractar el càncer de pulmó no microcític, s'acostuma a utilitzar cirurgia, ja sigui directament o després d'un tractament de quimioteràpia i/o radioteràpia per reduir-lo i fer la cirurgia més efectiva. A més d'aquests dos tractaments, també s'estan provant nous tractaments, com la immunoteràpia, que estan donant molts bons resultats.

La quimioteràpia (QT) és un dels tractaments més utilitzats per combatre el càncer i acostuma a ser la primera opció de molts professionals. Tot i que actualment s'estan desenvolupant molts tractaments nous com per exemple la immunoteràpia, la quimioteràpia segueix essent el tractament més efectiu i utilitzat en la majoria dels pacients de càncer de pulmó, sobretot entre aquells amb malaltia avançada o metastàtica. La

quimioteràpia és un tractament que evita la reproducció de les cèl·lules canceroses i consisteix en la combinació de diferents tipus de medicaments que viatgen a través del cos per arribar al tumor. Un cop el medicament ha arribat a les cèl·lules canceroses, les destrueix de diferents maneres. Una diferència de la QT amb altres teràpies, com la radioteràpia, és que no elimina el tumor localment sinó que es distribueix sistemàticament per tot el cos i actua en totes les zones de l'organisme inhibint el creixement cel·lular.

En un principi, la quimioteràpia no es feia servir amb finalitat medicinal sinó com a arma militar però amb el temps, es va anar veient que els militars exposats a aquesta substància tenien menys glòbuls blancs cosa que els va fer deduir que aquesta substància tenia la capacitat de matar cèl·lules. La mostassa nitrogenada va ser el primer fàrmac quimioterapèutic que va mostrar regressions dels tumors dels pacients amb limfoma de Hodgkin. Més endavant, els tractaments es van anar millorant i es van fer molts avenços fins al punt en que actualment es poden curar càncers avançats amb una combinació de quimioteràpies.

Per altra banda, la immunoteràpia consisteix en un conjunt de tractaments destinats a combatre les cèl·lules cancerígenes. No obstant, a diferència dels altres tractaments, la immunoteràpia no és l'encarregada de destruir les cèl·lules del tumor sinó que el que fa és estimular el sistema immunitari del pacient perquè sigui aquest el que lluiti contra el càncer.

Per entendre la immunoteràpia, primer s'ha d'entendre com funciona el sistema immunològic. El sistema immune és una ret que inclou un conjunt d'òrgans, teixits i molts tipus de cèl·lules que es poden trobar en circulació per l'organisme o residint als teixits. També està format per molècules solubles de comunicació com les citocines i les quimiocines, la principal funció de les quals és el reconeixement de les cèl·lules i substàncies pròpies del nostre cos. Si per alguna raó aquestes molècules detecten alguna cèl·lula que no és pròpia del cos o que és perjudicial (com les cèl·lules tumorals), aleshores el sistema immune és l'encarregat de destruir-les sense ocasionar danys a la resta de teixits normals.

Al llarg de la història de l'oncologia, abans de l'aparició de la immunoteràpia, ja hi havia hagut nombrosos intents d'aprofitar els recursos del sistema immunològic contra el tumor, no obstant, els fàrmacs dels que es disposava no tenien suficient potència per generar un estímul del sistema immune prou important el que feia que la seva eficàcia sigues limitada. Afortunadament, aquesta situació ha canviat i en l'actualitat disposem d'una nova generació de fàrmacs molt més potents que han canviat la perspectiva d'aquest tractament. L'eficàcia i el nou mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs han motivat a algunes de les més prestigioses revistes científiques com "Science" que l'any 2013 dedicava la seva portada al que definia com "L'avenç científic més important de l'any".

Des dels primers resultats favorables de la immunoteràpia en pacients amb melanoma en l'any 2010 les indicacions de la immunoteràpia no han deixat de créixer i al llarg del 2017 esperem que aquest tractament tingui indicació en més de mitja dotzena de neoplàsies. Actualment la investigació d'aquest tipus de tractament, a més de centrar-se en identificar nous tumors candidats a aquests tipus de tractament s'ha focalitzat en dos aspectes fonamentals. El primer és com combinar aquests tractaments entre ells i amb altres tractaments pel càncer de forma que es millorin els resultats de la immunoteràpia. I el segon és la selecció dels pacients intentant conèixer per què aquests tractaments funcionen en alguns pacients o tumors i no en altres i poder desenvolupar en el futur mecanismes de vèncer aquesta resistència[44].

Quan inicialment es va començar a utilitzar la immunoteràpia és donaven grans millores en tumors sòlids (per exemple en el melanoma de pell), però en el càncer de pulmó, en canvi, els resultats no eren tant bons. No ha estat fins recentment que aquesta teràpia ha començat a donar bons resultats amb càncer de pulmó. Aquest canvi és degut a l'ús d'uns nous medicaments anomenats Inhibidors del Punt de Control (Checkpoint Inhibitors). I és que amb l'ajuda d'aquesta nova teràpia, la immunoteràpia està donant uns millors resultats que els altres tractaments en el càncer de pulmó, sobretot amb càncers pulmonars no microcítics (pel càncer de pulmó microcític s'ha descobert que una combinació de quimioteràpia i immunoteràpia dona bons resultats). Com la majoria dels càncers de pulmó es diagnostiquen en estadis avançats, els tractaments convencionals no acostumen a significar una curació definitiva. El que sí que aconsegueixen aquests tractaments, com

serien la cirurgia, la quimioteràpia i la radioteràpia, és proporcionar un cert alleujament dels símptomes. Per aquesta falta de millora en supervivència s'està donant especial importància a l'ús de la immunoteràpia. És per això que s'han aprovat alguns tipus de medicaments d'immunoteràpia per ser utilitzats en cert tipus de càncer de pulmó, ja no sols com a última opció quan cap altre tractament funciona sinó que també com a primera opció, abans dels altres tractaments. Un fet curiós és que en alguns casos, el càncer de pulmó no es cura sinó que gracies a la immunoteràpia s'estabilitza (cronificació de la malaltia) permetent així al pacient tornar a la seva vida normal i fins i tot tornar a la feina. Aquests avenços donen molta esperança ja que en el futur, la immunoteràpia es pot convertir en un tractament segur i efectiu.

1. OBJECTIUS

Els objectius del treball són:

1. Donar a conèixer com funciona el càncer de pulmó
2. Informar com funcionen els principals tractaments pel càncer de pulmó
3. Donar a conèixer quan és millor utilitzar la quimioteràpia i quan és millor la immunoteràpia
4. Trobar els punts forts i els punts dèbils de la quimioteràpia i la immunoteràpia

2. HIPÒTESIS

Les hipòtesis del treball són les següents:

1. Els efectes secundaris de la immunoteràpia són menys greus que els efectes secundaris de la quimioteràpia.
2. Els pacients tractats amb immunoteràpia tenen millor qualitat de vida que els pacients tractats amb quimioteràpia.
3. Quan s'expressa més d'un 50% de PD-L1 és millor aplicar Immunoteràpia
4. Quan s'expressa menys d'un 50% de PD-L1 és millor tracta amb la combinació de Quimioteràpia i Immunoteràpia.

3. METODOLOGIA

Durant el transcurs d'aquest treball, s'ha investigat com funcionen la immunoteràpia i la quimioteràpia. De manera paral·lela, es van investigar els diferents tipus de càncer de pulmó que existeixen, les seves causes i els tractaments més útils per cada un d'ells.

A més, s'han analitzat diferents assajos clínics buscant quin tractament té uns millors resultats en quant a resposta al tractament i supervivència. Per altra banda, també s'ha donat especial importància a la qualitat de vida dels malalts doncs, és important que el pacient visqui el màxim de temps possible, però ha de ser amb una bona qualitat de vida, i de vegades els tractaments donen efectes secundaris que poden provocar mal estar.

Per acabar de completar les dades obtingudes de l'anàlisi dels assajos, també s'ha passat una enquesta al personal d'oncologia de diferents hospitals. L'objectiu principal d'aquesta enquesta era determinar l'opinió d'experts que tracten diàriament amb pacients de càncer de pulmó no microcític sobre els dos tractaments en els que es basa el treball, la immunoteràpia i la quimioteràpia. Finalment, va ser possible anar al laboratori de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) on es va observar l'elaboració d'un experiment anomenat killing. L'objectiu d'aquest experiment era calcular la resposta a un tipus de tractament immunoterapèutic. La finalitat d'aquesta experiència va ser aclarir algunes idees sobre la immunoteràpia que havien aparegut durant l'elaboració d'aquest treball i aconseguir així una millor comprensió.

FONAMENT TEÒRIC

4. EL CÀNCER

4.1. Història del càncer

El càncer és una malaltia que ens ha acompanyat des de l'inici de la nostra espècie però no fou descrita fins a l'antic Egipte, en els casos clínics trobats en el papir d'Edwin Smith, un document del 1.600 aC en el que es donen alguns detalls sobre aquesta malaltia.

Curiosament, els casos més antics de tumors que s'han trobat són també en mòmies Egípcies. No obstant, fou el grec Hipòcrates qui va nombrar per primera vegada el càncer com a malaltia utilitzant el terme "Karkínos".

Però quan es va començar a tractar aquesta malaltia? Per respondre a aquesta pregunta hem de moure fins a l'Edat Mitjana (1689) on per primera vegada es va aconseguir extirpar quirúrgicament la massa que havia crescut en el coll de la holandesa Clara Jacobi. Tot i que avui dia aquesta operació seria relativament fàcil, hem de recordar que en aquella època posseïen unes tècniques molt rudimentàries i és per això pel que van tardar casi un segle més en determinar les bases científiques de les operacions més complicades en les que el tumor es trobava a l'interior de l'organisme. Aquesta idea fou del cirurgià escossès John Hunter qui creia que, tal com havien fet amb Jacobi, les masses tumorals que es desenvolupaven a l'interior de l'organisme també s'havien d'extirpar.

Així van anar passant els anys i la gent intentava descobrir on apareixien els tumors i saber com eliminar-los. Però al segle XIX Rudolf Virchow va veure que l'origen del càncer es trobava en les nostres cèl·lules i aquest descobriment va marcar un canvi en l'estudi del càncer que ha permès arribar als tractaments que posseïm avui en dia. Uns anys més tard, el metge Roman Celsus va observar que després d'operar, en alguns pacients la malaltia tornava. Després d'aquest descobriment l'anglès Stephen Paget va observar que el càncer es podia estendre per la sang, descobriment que va derivar en l'estudi de la metàstasi.

Diagnosticar el càncer no ha estat gens fàcil i no va ser fins a principis del segle XX que es va trobar la primera prova àmpliament utilitzada per detectar el càncer. Aquesta prova, l'examen de frotis per George Papanicolaou, fou inicialment utilitzada per comprendre el cicle menstrual.

Un dels tractaments més populars pels pacients de càncer és la quimioteràpia. Aquest tractament fou descobert en una de les èpoques més difícils de la història, la Primera Guerra Mundial. Durant aquesta guerra es va utilitzar molt el gas mostassa, un gas capaç de destruir la medul·la òssia. A causa de la quantitat de morts que va suposar aquest gas durant la guerra, el 1942 els científics de la Universitat de Yale van decidir investigar que

feia exactament aquest gas. El que van descobrir és que el gas mostassa és un compost capaç de modificar l'ADN de les nostres cèl·lules. Alguns estudis posteriors basats en aquest descobriment van ser els que van dur al desenvolupament de fàrmacs quimioterapèutics com serien el clorambucil, el melfalan o el busulfan i més tard el desenvolupament de la radioteràpia, un tractament que s'utilitzà per primera vegada en l'infant Gordon Isaacs, un nen que patia un tumor maligna en els teixits de la retina. Tots els tractaments que se li podien aplicar al Gordon tenien el gran risc de danyar-li la vista per sempre però l'innovador Henry Kaplan va trobar una nova solució. Utilitzar uns acceleradors lineals per atacar el tumor i no malmetre les cèl·lules sanes del voltant. I així és com va néixer la radioteràpia.

Al llarg del temps hem estat investigant com podem tractar el càncer i que és el que el causa, i seguint per aquest camí és com de mica en mica anem descobrint que alguns materials són cancerígens. Un exemple d'aquests materials cancerígens és el tabac. Ja feia temps que hi havia sospites de que el tabac podia ser dolent per la salut però no va ser fins el 1964 que es va confirmar definitivament que el tabac era cancerigen, fet que es va divulgar a través de la famosa conferència del científic Luther Terry. No obstant, el primer agent cancerigen que es va descobrir va ser el sutge. Aquest agent va ser descobert pel cirurgià Percivall Pott a finals del segle XVIII després d'observar la relació entre els escura-xemeneies i alguns tipus de càncer.

Així que podem dir que el càncer no és una cosa nova, sinó quelcom al que portem enfrontant-nos-hi des de ja fa segles, buscant sempre noves armes per detectar-lo abans i curar-lo fent el menor mal possible.

4.2. Què és el càncer?

La paraula càncer és un terme que inclou un munt de malalties diferents amb les seves característiques i tractaments propis. No obstant, totes aquestes malalties tenen alguna cosa en comú, totes són causades pel mateix.

El càncer és una malaltia genètica, és a dir, és una malaltia causada per mutacions (canvis) als gens que controlen el funcionament de les nostres cèl·lules. Aquestes mutacions poden

venir heretades del pares o poden ser causades un error produït durant la divisió de les cèl·lules. El càncer també és sensible a algunes exposicions ambientals com serien el tabac, la radiació, etc.

A diferencia de les cèl·lules cancerígenes, les cèl·lules sanes que conformen el nostre organisme i el de qualsevol ésser viu, es divideixen periòdicament i de forma regular substituint així les cèl·lules més velles i les que es troben en mal estat. D'aquesta manera s'aconsegueix que sempre hi hagi cèl·lules sanes i joves. Aquest procés de divisió està regulat per una sèrie de mecanismes que indiquen a la cèl·lula quan s'ha de dividir i quan no. A més, també hi ha uns altres mecanismes que destrueixen a la cèl·lula quan aquesta ha patit un dany irreparable per així evitar que al dividir-se els seus descendents heretin el dany. Però quan una mutació a una cèl·lula fa que aquests mecanismes fallin i que la cèl·lula comenci a dividir-se sense control aleshores es forma un tumor.

De tumors n'hi ha de dos tipus: els tumors benignes i els tumors malignes. Els tumors benignes són els tumors que no tenen la capacitat d'envair i destruir òrgans i teixits propers. Els tumor malignes, en canvi, sí que posseeixen aquesta capacitat i a més també són capaços de proliferar i traslladar-se a altres teixits de l'organisme i són els que anomenem càncer.

4.3. Tipus de càncer

De càncers n'hi ha de molts tipus i poden començar a qualsevol lloc del cos i després pot escampar-se o traslladar-se formant tumors sòlids o no sòlids com per exemple els càncers de sang. Depenent d'on s'origini aquest càncer i de les característiques pròpies que tingui es pot classificar dins d'un d'aquests quatre grans grups: carcinomes, sarcomes, leucèmies i limfomes.

4.3.1. Carcinoma

El carcinoma és el tipus més freqüent de càncer i és el que, inicialment, es dona a la pell o a les superfícies externes dels òrgans interns, a les cèl·lules epitelials. Normalment, aquest

tipus de càncer afecta als òrgans secretors (aleshores rep el nom d'adenocarcinoma) o a teixits no glandulars i rep el nom de carcinoma de cèl·lules escamoses. Si el tumor sorgeix a l'epiteli de transició s'anomena carcinoma de cèl·lules de transició.

A més, els carcinomes es poden classificar en funció de la manera en que es desenvolupen. Si es troba en cèl·lules germinals com serien els testicles o els ovaris i encara no s'ha escampat s'anomena carcinoma embrionari, en canvi, si es tracta d'un tumor l'existència del qual està confirmada però no se sap on es troba situat, l'anomenem carcinoma d'origen desconegut. Per altra banda, si es troba en la seva fase inicial i no s'ha començat a estendre en diem carcinoma in situ. Finalment, si ja s'ha començat a estendre a altres zones fent metàstasis (procés conegut com a carcinomatosis), diem que és un tumor invasiu.

Morfològicament, les cèl·lules tumorals dels carcinomes poden mostrar figures mitòtiques anormals, anaplàsia (poca diferenciació de les cèl·lules que formen el tumor, aspecte primitiu) i necrosi (mort del teixit cel·lular per falta de subministrament de sang).

Els carcinomes més comuns són el carcinoma pulmonar, el carcinoma de pell, el carcinoma de mama, el carcinoma de còlon i el carcinoma de pròstata.

4.3.2. Sarcoma

Aquest tipus de càncer és poc comú i conté tots els càncers que s'originen en els ossos i els teixits tous del cos (músculs, greix, vasos sanguinis, nervis, tendons, etc.). Sol aparèixer a nens, adolescents i adults joves però pot aparèixer a totes les edats.

Hi ha molts tipus de sarcomes i n'hi ha alguns molt similars entre si i alguns completament diferents però a l'hora de classificar-los ho fem en quatre grups: liposarcomes, leiomiomes, osteosarcomes i condrosarcomes. Els liposarcomes són els sarcomes que es donen a les cèl·lules grasses. Es pot donar a les cèl·lules grasses de qualsevol part del cos, però generalment es dona a les extremitats i l'abdomen. El tractament més utilitzat per aquest tipus de sarcoma és la cirurgia.

Els leioidiosarcomes, en canvi, és un sarcoma agressiu que es troba en les cèl·lules del múscul llis, normalment a l'abdomen els vasos sanguinis i la pell, tot i que pot aparèixer a qualsevol altre part del cos, inclosa a l'úter. L'extracció quirúrgica és la tècnica més utilitzada amb aquests tumors.

Per altra banda, l'osteosarcoma és el tipus de càncer d'os més freqüent i comença a les cèl·lules òssies. Normalment, sol aparèixer als ossos més llargs com serien els ossos de les cames o inclús els braços però es pot presentar en qualsevol os. Aquest tipus de càncer sol presentar-se en adolescents i adults joves però també pot presentar-se a qualsevol altra edat. Pel que fa al tractament, se sol optar per la quimioteràpia o la cirurgia.

Finalment, el condrosarcoma és un tipus de càncer que acostuma a començar en els ossos però que també es pot presentar al teixit tou del voltant dels ossos. La característica que diferencia al condrosarcoma de l'osteosarcoma és el fet de que les cèl·lules tumorals del condrosarcoma produeixen cartílag. A més, depenent de la velocitat de creixement del tumor, hi ha més o menys probabilitats de que es produeixi metàstasi. Si el tumor creix lentament, normalment hi ha una baixa probabilitat de que s'escampi. Per altra banda, si el tumor creix ràpid, hi ha un elevat risc de que es produeixi metàstasi. Els condrosarcomes solen presentar-se en la pelvis, les espatlles i al maluc, tot i que també poden afectar la base del crani, d'entre altres llocs. Per tractar-los se sol utilitzar la cirurgia.

4.3.3. Leucèmies

La leucèmia és un tipus de càncer de sang que té el seu origen a la medul·la òssia (teixit tou del centre de l'os on es formen les cèl·lules sanguínies) i el sistema limfàtic. Aquest tipus de càncer no genera un tumor sinó un augment descontrolat de glòbuls blancs a la vegada que impedeix que es produeixin glòbuls vermells, plaquetes i glòbuls blancs sans. El tractament d'aquest tipus de càncer és difícil. La leucèmia pot afectar tant a nens com a adults i es divideix en dos grups segons la velocitat en la que progressa. Si progressa ràpidament, s'anomena leucèmia aguda; i en canvi si el càncer avança lentament s'anomena leucèmia crònica.

No obstant, la leucèmia també es pot classificar segons el tipus de glòbul blanc que afecta. Si afecta a les cèl·lules limfoides (teixit que forma el sistema immunitari), s'anomena leucèmia limfocítica i en canvi si afecta a les cèl·lules mieloides (teixit responsable de crear glòbuls vermells, glòbuls blancs i les cèl·lules responsables de crear les plaquetes). Per tant podem dir que hi ha quatre tipus principals de leucèmia: la leucèmia limfocítica aguda (LLA), la leucèmia mielógena aguda (LMA), la leucèmia limfocítica crònica (LLC), la leucèmia mielógena crònica (LMC). Però a més d'aquests tipus de leucèmia, també n'hi ha d'altres com la leucèmia de cèl·lules piloses, els símptomes mielodisplàsies i els trastorns mieloproliferatius.

4.3.4. Limfomes

Els limfomes són un tipus de càncer que afecta als glòbuls blancs (limfòcits) fent-los dividir-se de manera descontrolada i evitant que morin quan ho haurien de fer. En les persones sanes, els limfòcits viatgen pel sistema limfàtic i s'acumulen als ganglis limfàtics, en canvi, en les persones amb aquest tipus de càncer, els limfòcits mutats s'acumulen de manera exagerada als ganglis limfàtics, tot i que també es poden acumular a altres òrgans del sistema o de fora.

Hi ha molts tipus de limfomes però es poden classificar en agressius o d'alt grau i d'indolents o de baix grau. Els limfomes agressius o d'alt grau afecten a les cèl·lules grans i inclouen el limfoma de Hodgkin, el limfoma de Burkitt, etc. Aquests limfomes solen presentar símptomes i són curables. No obstant, sense tractament són mortals en mesos. En canvi, els limfomes indolents o de baix grau com el limfoma fol·licular o el limfoma marginal són asimptomàtics pel que es solen detectar de manera casual. Són incurables però els pacients poden portar una vida normal durant molts anys. Sí que existeixen tractaments quan es donen símptomes, però en general no es tracten.

Una altra manera de classificar els limfomes és separant-los en limfomes de Hodgkin i limfomes no Hodgkin.

4.4. Sistema de Classificació (TNM i Estadis)

A més de descriure els tipus de càncer de cèl·lules no petites o no microcític segons la seva histologia, també es pot parlar del creixement i propagació del càncer de pulmó segons el sistema de classificació TNM del Comité Conjunt Americà sobre el Càncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC), [100] que té en compte tres conceptes:

- La **lletra T** que indica la mida del tumor original i si ha crescut cap a àrees properes. Al costat d'aquesta lletra s'acostuma a associar un numero del 0 al 4 o les lletres X o IS (carcinoma in situ, és a dir, que no s'ha començat a estendre). Aquests números i lletres fan referència a la gravetat del tumor en ordre ascendent, per tant un tumor T2 és millor pronòstic que un tumor T4.
- La **lletra N** que descriu si els càncer ha afectat als ganglis limfàtics (nòduls) propers. Altra vegada, després de la lletra N s'hi afegeix un numero del 0 al 3 que ens indica a quins ganglis limfàtics a afectat. Com més alt és el numero més lluny es troben els ganglis afectats i per tant més greu és l'estat del pacient.
- La **lletra M** que fa referència a si s'ha produït metàstasi o no a altres òrgans. En aquest cas, al costat de la lletra M només s'hi pot posar un 0 si no s'ha produït metàstasi a altres òrgans, o un 1 i el lloc on s'ha trobat el tumor si sí que s'ha escampat.

Segons aquesta classificació, el càncer de pulmó de cèl·lules no microcítiques es poden classificar en diferents estadis:

- Sense càncer: No és considerant un estadi ja que no hi ha presencia de ningun tipus de càncer. Es descriu amb les sigles T0 N0 M0.

- Carcinoma ocult: És l'estadi en que s'ha detectat un càncer en la citologia d'un rentat bronquial i las secrecions broncopulmonars contenen cèl·lules malignes però no radiològicament ni en la fibrobroncoscòpia. Les sigles utilitzades en aquets estadi són: Tx N0 M0.
- Estadi 0 o carcinoma in situ: És la fase més precoç del càncer de pulmó i les cèl·lules tumorals es troben al lloc original, és a dir, que no s'ha començat a estendre ni a infiltrar cap capa (Tis). Per això no ha afectat ni als ganglis limfàtics ni s'ha produït metàstasi.
- Estadi I: Se situa generalment als bronquis i no afecta a estructures vitals toràciques (T1 o T2) ni a ganglis limfàtics regionals (N0). No existeix metàstasi (M0).
- Estadi II: Aquest estadi té característiques similars a l'estadi 1 (T1, T2 o T3 i M0) però en aquest cas sí que afecta als ganglis limfàtics més pròxims al tumor (N1).
- Estadi III: El tumor comença a envair localment la paret toràcica, el diafragma, etc. (T1, T2, T3 o T4). A més també poden estar afectats els ganglis mediastins i supraclaviculars (sobre la clavícula) (N1, N2 o N3). No obstant, encara no s'ha produït metàstasi (M0).
- Estadi IV: En aquest estadi el tumor ha produït metàstasi (M1) i ha començat a afectar a altres òrgans llunyans com els ossos, els pulmons, etc. (qualsevol T i N)

4.5. Quins tractaments pel càncer coneixem?

Es coneixen diferents tipus de tractaments, i es triarà el millor en funció del tipus de càncer i les seves característiques moleculars, la seva extensió en el moment del diagnòstic (si està

localitzat o avançat) i de l'estat general del pacient. Alguns malalts amb càncer només rebran un tipus de tractament, tot i que la majoria reben una combinació o una seqüència de tractaments.

4.5.1. La cirurgia

La cirurgia és el tractament més antic que existeix contra el càncer i actualment segueix sent un dels més utilitzats.

Una cirurgia és un procediment en el que un especialista anomenat cirurgià tracta d'estripar un càncer amb l'ajuda d'uns estris com són els bisturís i d'altres instruments afilats que siguin capaços de tallar el cos durant l'operació. Aquestes intervencions freqüentment requereixen tallar la pell, múscul i fins i tot de vegades cal tallar ossos si no hi ha una altra forma d'arribar al tumor. Per que el malalt no senti dolor es fan servir uns fàrmacs que causen insensibilitat o pèrdua del coneixement momentània, aquests fàrmacs els coneixem amb el nom d'anestèsia.

No totes les cirurgies requereixen del bisturí, n'hi ha d'altres formes en les que no és necessari fer grans talls, aquests mètodes són la criocirurgia, el làser, la hipertèrmia o teràpia fotodinàmica.

La criocirurgia consisteix en aplicar fred extrem, produït per nitrogen líquid o gas argó, per destruir el teixit anormal. Això es fa servir amb el càncer de pell en estat inicial, i en tumors precancerígens de la pell o del coll d'úter.

Els làsers són un tractament on s'utilitzen rajos de llum per fer talls en el teixit. Els làsers són molt precisos per lo qual es poden fer servir per cirurgies molt acurades. També es poden fer servir per reduir o destruir tumors. Es fan servir per tumors que es troben majoritàriament en la superfície corporal o en els òrgans més interns.

La hipertèrmia és un tractament en el que petites parts del cos s'exposen a altes temperatures. Aquest calor intens pot ferir i destruir algunes cèl·lules canceroses o les pot fer més sensibles a la radiació i a alguns fàrmacs de la quimioteràpia. Aquest tractament

no esta disponible per tots els casos, s'està avaluant en estudis clínics per veure la seva efectivitat.

La teràpia fotodirigida està formada per un conjunt de fàrmacs que reaccionen a un cert tipus de llum, quan aquests fàrmacs s'activen destrueixen les cèl·lules canceroses properes. És una de les teràpies més utilitzades per alleujar els símptomes causats per càncer de pell, càncer de pulmó en cèl·lules no petites, micosis fungoides.

La cirurgia més convencional, la que es fa seccionant teixits, es pot fer de diferents maneres. Pot ser una cirurgia oberta, on el cirurgià fa un tall gran per poder extirpar el tumor, una mica de teixit sa i els ganglis limfàtic propers al tall. Un exemple seria la laparotomia o la toracotomia. L'altre tipus pot ser una cirurgia invasiva en forma mínima. En aquest cas es fan petits talls i s'insereix un tub llarg amb una càmera, aquest tub s'anomena laparòscop, i amb la càmera es projecten les imatges de l'interior del cos per facilitar al cirurgià la visió del que fa. Aquesta segona té una recuperació més ràpida ja que es fan petits talls en comptes d'un de gran. Seria el cas de la laparoscòpia o la toracoscòpia.

La cirurgia s'aplica a molts malalts de càncer però sobretot a les persones amb tumors sòlids i localitzats, ja que si hi ha una metàstasi el càncer continuarà evolucionant encara que extirpis una part del tumor. L'èxit de la cirurgia dependrà entre altres coses de la exèresi de tot el tumor macroscòpicament visible. Els efectes postoperatoris més comuns son el dolor i la infecció, però és un tractament que no està exempt de complicacions més greus que poden fer que l'ingrés hospitalari sigui molt llarg, inclús posar en perill la vida del malat (en totes les cirurgies hi ha un % de mortalitat quirúrgica que s'ha d'explicar als malalts abans de signar el un document de consentiment informat).

4.5.2. La quimioteràpia

Un dels tractaments més utilitzats per combatre el càncer és la quimioteràpia (QT), i la seva funció és evitar la reproducció de les cèl·lules canceroses.

El concepte de la QT se li atribueix a Paul Ehrlich (1854-1915), que va tenir la idea de tractar aquesta malaltia amb unes molècules d'estructura coneguda que destruïen les cèl·lules canceroses i deixaven igual a les sanes. Aquest tractament en un principi no es feia servir

amb finalitat medicinal sinó com a arma militar i amb el temps van veure que els militars exposats a aquest tractament tenien menys glòbuls blancs i van deduir que aquesta substància tenia la capacitat de matar cèl·lules. La mostassa nitrogenada va ser el primer fàrmac que va mostrar regressions dels tumors dels pacients amb limfoma de Hodgkin.

Amb els anys, els tractaments han anat millorant i s'han fet molts avenços, i actualment càncers avançats es poden curar amb una combinació de QT. Aquest tractament s'ha combinat principalment amb cirurgia o radioteràpia.

La QT té una gran limitació que és la escassa especificitat, ja que el mecanisme d'acció del tractament és provocar una alteració cel·lular i afecta tant a cèl·lules tumorals com a cèl·lules sanes. A més a més les cèl·lules també poden arribar a crear una resistència a la QT.

La QT no actua com la radioteràpia o la cirurgia que eliminen el tumor localment, sinó que el que fa és distribuir-se sistèmicament (per tot el cos) i actuar tant de forma local com en totes les zones de l'organisme, inhibint el creixement cel·lular. Aquesta inhibició pot ser sobre la síntesi i funció de les macromolècules, sobre l'organització citoplasmàtica, sobre la síntesi i funció de la membrana cel·lular, i sobre l'entorn de la cèl·lula cancerosa en creixement.

Els tumors poden reaccionar de diferents maneres a la QT. Els quimiosensibles, són aquells en els que la QT aconsegueix resposta en més del 50% dels casos. També existeixen els quimioterapèutics, que són els que la majoria es poden curar amb QT i els últims són els quimioresistents que són aquells que menys de la meitat dels pacients aconsegueix resposta i la seva supervivència no augmenta, per això en aquests casos és més útil fer servir un altre tipus de tractaments com ara la immunoteràpia o teràpies biològiques.

Hi han diferents tipus de QT:

Si la classifiquem segons la finalitat de l'administració, tenim: La QT Adjuvant, que és la que s'administra normalment després d'un tractament inicial de cirurgia i el que fa és disminuir la possibilitat de recaiguda del càncer (local o a distància). També està la QT Neoadjuvant, és la que s'aplica abans de qualsevol tractament quirúrgic o de radioteràpia amb finalitat

d'avaluar l'efectivitat del tractament. El que fa és disminuir l'estadi tumoral per millorar els resultats de la cirurgia i la radioteràpia. La QT d'inducció és la que s'aplica a una malaltia avançada i es fa servir abans de qualsevol tractament local amb la intenció de reduir la quantitat de malaltia o tractar de convertir-la en operable. La Radioquimioteràpia concomitant o Quimioradioteràpia és una QT que s'aplica a la vegada que la radioteràpia amb la finalitat de potenciar l'efecte de la radiació o actuar específicament amb ella. I la última, és la QT Pal·liativa que és la que s'aplica en tumors que no passaran per quiròfan ja que hi ha metàstasis a distància; en aquest cas, la finalitat del tractament no és curativa sinó millorar la qualitat de vida del pacient.

Segons el mètode d'administració de la QT n'hi ha dos tipus: La monoteràpia és la que només fa servir un fàrmac. I la poliquimioteràpia és l'associació de diferents antineoplàstics que tenen diferents mecanismes d'acció. Aquesta combinació de fàrmacs es fa amb la finalitat de reduir la dosi de cada fàrmac individualment i augmentar la potencia terapèutica de totes les substàncies juntes.

Depenent de la via d'administració, tenim la QT la més habitual que és la intravenosa (per dins de la vena). També tenim la QT que s'administra via oral, de forma regional, i inclús intraperitonealment. En determinades ocasions també s'aplica la QT de manera intratumoral.

Les QT més freqüentment utilitzades són: Cisplatino, Carboplatino, Etopòsid, Adriamicina, Docetaxel, 5-Fluoruracilo. [punt 6 treball i annex 2]

Els efectes secundaris més habituals són: Nàusees, vòmits, diarrees, inflamació de mucoses com la de la boca, caiguda del cabell, baixada de glòbuls vermells (anèmia i cansament), glòbuls blancs (infeccions) i plaquetes (hemorràgies).

En els anys 60 i 70 s'identificava la QT com el tractament pel càncer, però actualment, encara que es continua utilitzant en la majoria dels pacients, hi ha més opcions de tractament.

4.5.3. La Radioteràpia

Un dels tractaments més coneguts per tractar el càncer juntament amb la QT és la radioteràpia (RT). Aquest tractament consisteix en l'ús de rajos X o altres partícules d'alta potència per destruir o reduir cèl·lules canceroses d'una zona delimitada. El metge encarregat de dur a terme el tractament és l'Oncòleg Radioteràpic.

La finalitat de l'ús dels rajos és destruir les cèl·lules canceroses i rellentir el creixement del tumor sense ferir els teixits propers a aquest. De vegades es recomana com a primer tractament contra el càncer però d'altres vegades s'aplica després d'una QT o una cirurgia, com a teràpia Adjuvant amb la finalitat d'acabar d'eliminar les cèl·lules canceroses una vegada el tractament principal ja a estat acabat. Com ja hem comentat també poden oferir als malalts Radioquimioteràpia concomitant amb intenció curativa, i finalment, encara que no es pugui curar el càncer també es fa servir la RT per reduir la mida del tumor al màxim i alleugerar els símptomes de la malaltia i això és el que es coneix com a RT Pal·liativa. Al igual que la QT Pal·liativa, el que pretén es millorar la qualitat de vida dels malalts.

N'hi ha tres tipus de RT: la primera i més coneguda és la RT externa, que fa servir una màquina que dirigeix els rajos d'alta intensitat cap la tumor de manera molt específica. Aquesta radiació s'aplica des de l'exterior del cos amb una màquina anomenada accelerador lineal. La majoria de malalts reben aquest tractament diàriament i repartit en diferents setmanes, i s'aplica en centres de tractaments o hospitals. El segon tipus és la RT interna que també és coneguda com a Braquiteràpia, i consisteix en l'aplicació de radiació a través de materials radioactius especials que es disposen prop o dins del tumor. I l'últim tipus és la RT d'intensitat modular (IMRT), que permet administrar altes dosis de radiació sobre una zona molt específica i així reduir l'afectació dels teixits propers.

L'objectiu de la RT és atacar les cèl·lules tumorals, però també pot afectar als teixits propers i pot produir alguns efectes secundaris. Com és un tractament local, a diferència de la QT, els principals efectes secundaris són la fatiga, la pèrdua de pèl a la zona irradiada o alteracions de la pell com ara tenir-la més seca, sensible o vermella (radiodermatitis).

4.5.4. El Transplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mare hematopoètiques

El trasplantament de medul·la òssia o el trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques és un procediment mitjançant el qual s'intercanvia o trasplanta la medul·la òssia d'un pacient per una medul·la òssia nova, ja sigui provinent del mateix pacient (*trasplantament autòleg*) o d'una altra persona (*trasplantament al·logènic*). Aquest trasplantament continua sent un procediment de risc amb moltes possibles complicacions; tradicionalment s'ha reservat per a pacients que pateixen malalties que amenacen la seva vida.

Normalment s'utilitza en aquells càncers que afecten a la sang o al sistema immunitari com ara són la leucèmia, el limfoma o el mieloma múltiple.

Totes les cèl·lules de la sang comencen sent immadures i s'anomenen cèl·lules mare hematopoètiques, encarregades de produir sang, tot i que se les coneix com a cèl·lules mare. Es troben principalment a la medul·la òssia i és en aquest lloc on es divideixen per la producció de cèl·lules sanguínies i una vegada aquestes han madurat surten de la medul·la òssia i van al torrent sanguini.

Per tant, la medul·la òssia és un material esponjós que es troba a l'interior dels ossos i és ric en cèl·lules germinals o progenitores, és a dir la forma més inicial de les futures cèl·lules de la sang, que quan maduren es converteixen en els eritròcits (glòbuls vermells), leucòcits (glòbuls blancs) i plaquetes.

Quan es produeixen malalties en aquest teixit, cal substituir la medul·la "no funcional" per una sana o "funcional". El tractament es fa en 2 fases:

- Fase 1: s'administra QT (és el més freqüent), radioteràpia, o bé ambdós tractaments, a altes dosis amb l'objectiu d'eliminar totes les cèl·lules de la medul·la òssia pròpia així com cèl·lules no desitjades i/o malignes que es troben en aquest teixit. Aquest procés s'anomena ablació o mieloablació.

- Fase 2: regenerar el teixit amb la implantació de les noves cèl·lules sanes (també nomenades cèl·lules mare perquè estan en la fase inicial i que maduraran cap a cèl·lules de la sang) a través de la via venosa.

Depenent de la procedència de les cèl·lules (donant), el trasplantament rep un nom diferent:

- Trasplantament autòleg: Quan s'obtenen les cèl·lules del propi pacient. Aquestes cèl·lules han de ser tractades per tal d'eliminar totes les cèl·lules malignes, i posteriorment es congelen i es guarden, fins al dia que s'administren. Quan el pacient finalitza la QT a altes dosis, aquestes cèl·lules es descongelen i s'injecten al pacient.
- Trasplantament al·logènic: En ocasions les cèl·lules mare a injectar provenen d'un donant, que pot ser de la pròpia família, generalment germans, el qual s'anomena trasplantament al·logènic emparentat, o d'un donant extern, que s'anomena trasplantament al·logènic no emparentat. En tot cas, el donant i el receptor sempre han de ser compatibles.

4.5.5. La Teràpia amb hormones o Hormonoteràpia

L'hormonoteràpia es una forma de tractament mèdic contra el càncer que fa servir fàrmacs que actuen modificant les hormones per frenar el creixement de certs tumors.

Perquè l'hormonoteràpia sigui efectiva, els tumors han de presentar en la superfície de les cèl·lules els receptors per hormones. Els receptors d'hormones són proteïnes específiques situades a la superfície d'algunes cèl·lules determinades del nostre cos, per això no sempre és recomanable aplicar la hormonoteràpia, ja que si no hi ha aquests receptors d'hormones no funciona. A les cèl·lules tumorals que contenen aquests receptors, les hormones funcionen com a estimulants del creixement i per això s'intenta bloquejar-les per parar el creixement del càncer. Generalment aquest tractament s'aplica després de la radioteràpia o la quimioteràpia.

Les hormones son substàncies químiques que actuen com a missatgeres intercel·lulars que modifiquen el comportament, metabolisme i creixement de moltes cèl·lules normals. Els càncers més tractats amb hormonoteràpia són el càncer de mama i el càncer de pròstata.

El tractament hormonal del càncer de mama consisteix en la administració, generalment per via oral, de fàrmacs que modifiquen el comportament de les hormones femenines (estrògens) sobre les cèl·lules mamàries, o be impedeixen la seva producció. S'ha observat que aquest tractament redueix el índex de recaigudes tumoral i allarga la supervivència. En pacients amb malaltia avançada millora els símptomes provocats pel tumor i millora la qualitat de vida.

Normalment s'administra en combinació amb cirurgia, QT i RT.

Existeixen diferents tractaments hormonals depenent de la seva acció a l'organisme, com són: Antiestrògens, Inhibidors de l'aromatasa, Anàlegs de l'hormona alliberadora de l'hormona luteneitzant (LHRH), etc...

Els tractaments hormonals en càncer de pròstata s'utilitzen en 2 situacions: Com a tractament Neoadjuvant amb tumors de risc alt o mig, abans, durant i després de la RT. Disminueix la recidiva i allarga la supervivència. I com a tractament Pal·liatiu millorant els símptomes dels pacients amb metàstasis i també allargant la supervivència.

Els efectes secundaris més freqüents són sequedat vaginal, sequedat de la pell, cansament, xafogors, augment de pes, disminució de la libido, insomni, irritabilitat i encara que menys freqüentment, aparició de càncer d'úter.

Els efectes secundaris més importants són la impotència sexual, disminució de la libido, augment de pes, debilitat muscular, osteoporosis i xafogors.

4.5.6. Les Teràpies dirigides

Es fan servir uns fàrmacs que actuen sobre unes dianes específiques, com poden ser gens, proteïnes o l'entorn cel·lular, de manera que al ser específiques produeixen menys efectes secundaris que altres teràpies.

Hi ha més d'una teràpia dirigida i cada una d'aquestes funciona d'una manera diferent però totes interfereixen en la capacitat de la cèl·lula cancerosa per créixer, dividir-se i comunicar-se amb altres cèl·lules. Les teràpies dirigides es poden subministrar soles o amb combinacions amb altres tractaments.

Les cèl·lules canceroses apareixen quan hi ha una modificació genètica de les cèl·lules i aquestes creixen sense control i donen lloc al tumor, s'està investigant quines mutacions donen lloc als diferents càncers i aquestes teràpies s'apliquen en funció dels canvis.

La funció dels fàrmacs pot ser: bloquejar o desactivar les senyals que indiquen a les cèl·lules canceroses créixer o dividir-se, impedir que les cèl·lules visquin més del normal o destruir les cèl·lules canceroses.

Les teràpies poden fer servir diferents tipus de fàrmacs, els dos més coneguts són els anticossos monoclonals i els fàrmacs de molècules petites. La funció anticossos monoclonals és bloquejar un blanc específic de la superfície cel·lular, funcionen com un tap i també poden ajudar a les substàncies tòxiques a arribar a la cèl·lula cancerosa. Son fàrmacs relativament grans i no poden entrar dins de la cèl·lula. Mentre que la funció dels fàrmacs de molècules petites és bloquejar al senyal de les cèl·lules canceroses que els ajuda a multiplicar-se i escampar-se. Son creats per blancs que es troben dins de la cèl·lula per lo qual aquests fàrmacs tenen la capacitat d'introduir-se dins de la cèl·lula amb facilitat.

Hi ha diferents tipus de teràpies dirigides:

- Teràpies hormonals: redueixen la velocitat o paren el creixement dels tumors que són sensibles a les hormones ja que hi ha alguns que les necessita per créixer. El que fan aquestes teràpies es impedir que el cos produeixi les hormones necessàries
- Inhibidors de transducció de senyals: el que fan es bloquejar les activitats de les molècules que participen a la transducció de senyals. En aquest procés una vegada la cèl·lula rep una senyal específica aquesta és transmesa a l'interior de la cèl·lula i la cèl·lula emet una resposta. El que fan els inhibidors de transducció de senyal es interferir en els missatges transmesos.

- Moduladors de l'expressió de gens, el que fan és modificar la funció de les proteïnes que fan la funció de controlar l'expressió dels gens.
- Inductors d'apoptosi, fan que les cèl·lules canceroses pateixin un procés de mort cel·lular. El que fan aquests fàrmacs és evadir les estratègies de les cèl·lules canceroses i fer que aquestes morin.
- Inhibidors de l'angiogènesi : bloquegen el creixement dels vasos sanguinis nous pels tumors. Els tumors necessiten sang per créixer però si no els arriba no poden créixer.

4.5.7. La Immunoteràpia

La Immunoteràpia (IT) és un conjunt de tractaments destinats a millorar el sistema immunològic del pacient i que sigui aquest el que posi en marxa l'activitat antitumoral. A diferència dels altres tractaments anteriorment utilitzats no tracta de destruir les cèl·lules del tumor sinó que estimula el sistema immunitari del malalt perquè sigui aquest el que lluiti en contra del càncer.

Un tipus de IT són els inhibidors dels punts de control immune (check point inhibidors): La PD-1 és una proteïna de la superfície de les cèl·lules T que ajuda a mantenir les respostes immunes del cos sota control. Quan la PD-1 s'uneix a una altra proteïna anomenada PDL-1 en una cèl·lula cancerosa i impedeix que la cèl·lula T mati la cèl·lula cancerosa. Els inhibidors de PD-1 s'uneixen al PDL-1 i permeten que les cèl·lules T matin les cèl·lules cancerígenes. El Nivolumab , el pembrolizumab , l' atezolizumab i el durvalumab són tipus d'inhibidors de punts de control immunològics.

Aquest nou mecanisme d'acció de la IT presenta alguns avantatges i inconvenients, tot i que els inconvenients són molt menors davant la magnitud dels avantatges. En primer lloc, la IT és bastant específica ja que el sistema immune reconeix les cèl·lules anormals del tumor i no les sanes limitant així la toxicitat. Una altra avantatge és la memòria del sistema immune que li permet seguir reconeixent el tumor, per això tenim pacients llargs supervivents, inclús amb tractaments molt curts en el temps. No obstant, també hi ha alguns inconvenients, el fonamental dels quals és que pot trigar un temps en desenvolupar el seu efecte ja que el sistema immune ha de preparar-se per fer front al tumor i aquesta

espera pot limitar la seva utilització en alguns pacients. Un altre inconvenient és que, en ocasions, les cèl·lules del tumor no són prou diferents a les cèl·lules normals o no són ben reconegudes pel sistema immune, i l'efecte només es produeix en un grup de tumors o pacients. I finalment, tot i ser tractaments molt segurs, el sistema immunològic també pot confondre una cèl·lula sana amb una tumoral i donar un tipus especial de toxicitat de tipus autoimmune. Si passa això, parlem d'efectes secundaris del tractament, com per exemple: reaccions a la pell (sequedat, enrogiment, formació d'ampolles, sequedat cutània, etc.), símptomes similars als de la grip (fatiga, febre, calfreds, debilitat, nàusees, vòmits, marejos, i canvis de la pressió arterial). Uns altres possibles efectes secundaris poden ser els dolors musculars, la falta d'aire i tos, la congestió nasal, mal de cap i augment de pes (a causa de la retenció de líquids), canvis hormonals i diarrea.

A la història de l'oncologia hi ha hagut nombrosos intents d'aprofitar els recursos del sistema immunològic contra el tumor, no obstant, els fàrmacs dels que es disposava fins ara no tenien suficient potència per generar un estímul del sistema immune prou important el que feia que la seva eficàcia sigues limitada. Afortunadament, aquesta situació ha canviat i en l'actualitat disposem d'una nova generació de fàrmacs molt més potents que han canviat la perspectiva d'aquest tractament. L'eficàcia i el nou mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs han motivat que algunes de les més prestigioses revistes científiques com "Science" en l'any 2013 dediqués la seva portada al que definia com "L'avenç científic més important de l'any".

Des dels primers resultats favorables de la IT en pacients amb melanoma en l'any 2010, les indicacions no han deixat de créixer i cada vegada més, diferents tumors es poden beneficiar. Actualment, la investigació d'aquest tipus de tractament, a més de centrar-se en identificar nous tumors candidats s'ha focalitzat en dos aspectes fonamentals. El primer és com combinar aquests tractaments entre ells i amb altres tractaments pel càncer de forma que es millorin els resultats de la immunoteràpia. I el segon, és la selecció dels pacients intentant conèixer per què aquests tractaments funcionen en alguns pacients o tumors i no en altres i poder desenvolupar en el futur mecanismes per vèncer aquesta resistència.

4.5.7.1. La Viroteràpia

La Viroteràpia (VT) és una branca de la Immunoteràpia que es basa en l'ús de virus oncolítics amb propietats oncotròpiques pel tractament del càncer. Aquest virus que estan genèticament modificats, que tenen la capacitat de replicar-se dins de les cèl·lules tumorals sense necessitat d'afectar a les que estan sanes. Els CRAAd tenen aquesta capacitat. Quan els virus infecten els tumors es produeix una lisi, la destrucció de les cèl·lules tumorals i el virus s'amplifica augmentant els seus efectes terapèutics. Els nous vibrions produïts a les cèl·lules tumorals van a parar al medi extracel·lular per infectar a noves cèl·lules ja siguin adjacents o llunyanes. Per la qual cosa, aquest mètode permetrà eradicar la massa tumoral fins i tot quan hi ha metàstasi.

L'origen d'aquesta teràpia el situem al segle XX, a inicis de segle, quan es van veure regressions histològiques, el tumor disminuïa o desapareixia i s'anava substituint per fibrosi. Aquestes regressions es van poder observar en pacients que havien estat vacunats o infectats per un virus. Al 1912, De Pace va observar una regressió en un tumor molt gran de coll d'úter després d'administrar una vacuna en un pacient del virus de la ràbia atenuat. Així, ell mateix va ser el primer a atribuir l'efecte antitumoral a la lisi de les cèl·lules canceroses generada per un virus.

La VT és pot subministrar per via sistèmica ja que així es pot distribuir millor per tot l'organisme, però té dues grans limitacions: la primera és que hi ha més toxicitat que si s'administra de manera local. I la segona és que les modificacions genètiques dels virus signifiquen la pèrdua de la potencia antitumoral. Un altre inconvenient de la VT és que quant més potent és el virus més toxicitat té.

Els efectes secundaris més freqüents són símptomes de tipus gripal: febre, artromiàlgies, tos i cansament.

5. CÀNCER DE PULMÓ

El càncer de pulmó consisteix en un grup de malalties amb presència tumoral als pulmons o als bronquis i que en determinats casos poden escampar-se a un altre punt de l'organisme produint així el que coneixem com a metàstasi.

Aquest tipus de càncer té gran incidència en ambdós sexes. En homes, és el segon càncer més freqüent, després del de pròstata, i en el cas de les dones és també un dels més comuns després del càncer de mama i el colorectal. Tot i que actualment el càncer de pulmó predomina en el sexe masculí, està augmentant la seva incidència en el sexe femení de manera preocupant.

El càncer de pulmó està directament lligat al consum de tabac. De fet, s'estima que aproximadament un 80% dels casos de càncer de pulmó deriven exclusivament de l'exposició al fum del tabac i a totes les substàncies cancerígenes que contenen. Aquestes substàncies, al entrar als pulmons, són capaces d'alterar les cèl·lules pulmonars fent que es multipliquin sense control formant així el tumor. Com que és un càncer molt difícil de tractar i del que moren la majoria dels pacients, actualment s'està pressionant molt amb campanyes antitabaquisme per així intentar prevenir el càncer de pulmó inclús abans de que es comenci a formar.

No obstant, encara que el tabac sigui un dels principals responsables de l'aparició d'aquesta malaltia, també afecten altres factors com ara factors ambientals, metabòlics, hormonals, alimentaris i genètics.

Per desgràcia, el càncer de pulmó, a més de ser molt comú, també és molt mortal. S'estima que és el càncer que més morts produeix a l'any arreu del món, tant en homes com en dones. Aproximadament un 85% dels pacients moren al cap de cinc anys de ser diagnosticats ja que el diagnòstic és difícil i la meitat dels casos ja són diagnosticats en una fase del càncer avançada i normalment ja s'ha produït metàstasi. No obstant, els tumors que es detecten en una fase inicial (en forma de nòdul) tenen una més alta taxa de curació.
[46 i 47]

5.1. Tipus de càncer de pulmó

Depenent de a quines cèl·lules estiguin afectades, podem distingir-ne diversos tipus de càncer de pulmó:

- Càncer de pulmó de cèl·lules petites o microcític: El càncer de pulmó de cèl·lules petites o microcític també s'acostuma a anomenar *Tumor oat cell* (tumor de cèl·lules de civada per la semblança de les cèl·lules cancerígenes als grans de civada). Aquest tipus de càncer de pulmó representa un 10-15% dels tumors malignes de pulmó i normalment es troben en els bronquis i a la part central dels pulmons, i són els més agressius. Tot i que inicialment els tumors de cèl·lules petites solen ser més sensibles a la quimioteràpia que els tumors de cèl·lules no petites, solen presentar un pronòstic pitjor ja que creixen més ràpid i acostumen a produir metàstasi. Aquest tipus de tumor està estretament lligat al consum de tabac i poden provocar síndromes paraneoplàstics, és a dir, són capaços de sintetitzar hormones i altres substàncies que poden provocar alteracions neurològiques, endocrins, etc. Segons la seva extensió, aquest tipus de tumors es divideixen en:
 - Tumors limitats o intratoràccics: Els tumors limitats normalment afecten a només un pulmó (potser afectant també algun gangli limfàtic proper) pel que ocupen poc espai i poden ser tractats amb tractaments locals com seria la radioteràpia o la cirurgia.
 - Tumors disseminats o extratoràccics: Els tumors disseminats són els que afecten als dos pulmons, als ganglis limfàtics del costat oposat al que s'ha generat el càncer o a altres òrgans. Aquest tipus de tumor és més difícil de tractar amb radioteràpia així que s'acostuma a utilitzar la quimioteràpia. Aproximadament dos de cada tres pacients de càncer de pulmó de cèl·lules petites tenen aquest tipus de tumor quan se'ls detecta el càncer.
- Càncer de pulmó de cèl·lules no petites o no microcític: Aquest tipus de càncer de pulmó és el més comú i representa un 85-90%. El càncer de pulmó de cèl·lules no petites és el nom que es dona a tot un seguit de tumors pulmonars malignes que tenen un pronòstic i un tractament molt similars. Per tractar-lo s'acostuma a utilitzar cirurgia ja sigui directament o després d'un tractament de quimioteràpia i/o radioteràpia per reduir-lo i fer la cirurgia més efectiva. En

aquets tipus de tumor l'ús de la quimioteràpia no és el més recomanat ja que més de la meitat dels pacients que pateixen d'un tumor pulmonar de cèl·lules no petites no responen a la quimioteràpia i dels que ho fan, pocs aconsegueixen una resposta total o una curació. Tot i així, davant de les poques opcions de tractament que existeixen, la quimioteràpia acaba essent un dels més utilitzats. Uns altres tractaments que s'estan utilitzant últimament per tractar aquest tipus de càncer de pulmó són les teràpies dirigides i la immunoteràpia. Segons les característiques de les cèl·lules tumorals (la histologia) podem classificar aquest tipus de càncer en:

- Carcinoma de cèl·lules escamoses: El carcinoma de cèl·lules escamoses també es pot anomenar carcinoma epidermoide. Aquest carcinoma és el més comú dels càncers de pulmó del nostre país i representa el 40% dels carcinomes de cèl·lules no petites. És el càncer més comú en homes tot i que és cada vegada menys freqüent, a la vegada que augmenta en freqüència entre les dones. Aquest tipus de tumor és el que està més relacionat amb el tabac. S'acostuma a generar als bronquis i no s'estén especialment ràpid pel que després del diagnòstic, en la meitat dels casos no s'estén més enllà del tòrax.
- Adenocarcinoma (incloent el carcinoma bronquioloalveolar): Aquest tipus de tumor és el més freqüent en dones i representa el 30% dels carcinomes de cèl·lules no petites. Tot i que és el tipus de càncer de pulmó més comú entre els no fumadors, és més freqüent en fumadors. Se sol generar a la perifèria dels pulmons o sota el revestiment dels bronquis pel que pot afectar a la paret toràcica y la pleura. A més, també se sol relacionar amb antigues cicatrius als pulmons (d'antigues cirurgies, de pneumònia, etc.). Recentment, aquest tipus de càncer s'ha convertit especialment interessant ja que s'ha descobert que un subgrup de pacients d'aquest tumor tenen una mutació del gen EGFR que permet que sigui tractat amb fàrmacs de diana terapèutica.

- Carcinoma indiferenciat de cèl·lules grans: Aquest tipus de tumor és el menys freqüent i representa aproximadament un 10% dels carcinomes broncopulmonars. Aquest grup conte tots els tumors malignes de cèl·lules grans amb aspecte anormal i se sol generar als costats exteriors dels pulmons.

5.2. Síntomes i diagnosi del càncer de pulmó

El síntoma més freqüent del càncer de pulmó és la tos, causada pel la compressió dels bronquis o la tràquea. Altres síntomes freqüents són: hemoptisis, que consisteix en tossir sang i és causat per una ferida feta pel tumor; dispnea, és a dir dificultat al respirar; pneumònies repetides i dolor toràcic. Aproximadament del 5 al 15% de les persones diagnosticades de càncer no pateixen síntomes.[48]

L'estadi en que es trobi el càncer de pulmó a l'hora del diagnosi pot significar curar-se o no i per això és tant important detectar els possibles casos i fer les proves corresponents de manera ràpida i evitar així que el tumor creixi durant aquest temps vital.

Per aconseguir que aquest procés de detecció sigui ràpid tothom ha d'estar atent. Els clínics, han de estar atents quan apareixen síntomes com és la tos que no es soluciona, o altres canvis a les vies respiratòries, sobretot entre fumadors i ex-fumadors (el metge ha de conèixer la quantitat de paquets diaris-anuals que consumeix cada pacient per així conèixer els nivells de risc de cadascú). Un cop els professionals detecten algun síntoma sospitos, s'envia al pacient a fer-se una radiografia toràcica. Aquesta radiografia serà capaç de detectar petites taques i lesions fins a dos anys abans de que apareguin els síntomes. En cas de que es detecti algun nòdul a la part central del tòrax on hi ha els ganglis limfàtics pot fer sospitar que sigui càncer (sobretot en fumadors).

Si això passes, es faria un TAC (Tomografia Axial Computeritzada). El TAC realitza imatges del tòrax en talls molt prims, cosa que permet veure la mida del tumor i si afecta a òrgans veïns. A més del TAC també es pot fer un PET-TAC que combina el TAC amb la tomografia per emissió de positrons. Per dur a terme aquesta prova, s'administra un fàrmac marcat

amb un isòtop radioactiu i s'espera fins que s'escampa. Aquesta radioactivitat després és detectada i captada per una càmera Medicina Nuclear que permet obtenir imatges superiors a les d'un TAC normal.

Un cop se sospita que hi ha un tumor, la prova diagnòstica és la broncoscòpia, sempre i quan el tumor es trobi proper a un bronqui. Aquest procediment consisteix en introduir una càmera amb unes pinces des del nas per estudiar els bronquis i així poder agafar mostres dels tumors i analitzar-les després en el microscopi. Aquest anàlisi amb el microscopi ajuda a determinar de quin tipus de tumor es tracta i així escollir el tractament que sigui més adient. Un altre procediment menys invasiu que es pot fer és la citologia de l'esput. Aquest mètode consisteix en realitzar un anàlisi microscòpic de l'esput del pacient per buscar cèl·lules malignes.

Altres mètodes per analitzar les cèl·lules en busca de cèl·lules malignes són la toracocentesis (consisteix en una punció al tòrax per extreure líquid del vessament pleural, si és que hi té), la biòpsia a cel obert (s'utilitza aquest mètode quan el tumor es troba a la perifèria dels pulmons i no es accessible per una broncoscòpia. En aquest cas es fa una biòpsia fent una petita obertura al tòrax des de l'exterior. Altres mètodes són la biòpsia guiada per un TAC (consisteix en biopsiar amb una agulla les lesions més perifèriques i properes a la paret del tòrax a la vegada que es visualitza a temps real amb un TAC) i la mediastinoscopia o videotoracoscopia (utilitzades en els casos més difícils de diagnosticar ja que necessita un quiròfan per dur-se a terme i consisteix en una endoscòpia amb un tub fi amb una càmera que s'introdueix per diferents espais toràcics).

5.3. Tractaments

Per decidir quin tractament és més adient per a cada pacient és vital saber quin tipus de tumor pateix i l'extensió d'aquest. A més, també és important tenir en compte algunes dades del pacient en quant el seu estat de salut i la seva edat. Si el pacient és apte per una cirurgia aquesta acostuma a ser la primera opció en els càncer no microcítics localitzats. En alguns casos l'operació quirúrgica resulta curativa. Els tipus de cirurgia depenen de l'extensió del pulmó que s'hagi d'extirpar:

- Resecció en cunya: s'extirpa només un trosset del pulmó amb el tumor.
- Lobectomia: s'extirpa un lòbul pulmonar.
- Neumectomia: s'extirpa un pulmó sencer.

Si la cirurgia no és suficient o no és possible, s'utilitza la quimioteràpia o la radioteràpia, i de vegades inclús la combinació de totes dues, per ajudar a curar i reduir el tumor. En els càncers de pulmó microcítics, l'opció més eficient acostuma a ser la quimioteràpia. A més, actualment s'estan descobrint nous medicaments que serien capaços d'actuar específicament sobre les cèl·lules malignes, com podria ser la teràpia dirigida o la immunoteràpia.

Altres tractaments més específics que es poden utilitzar són:

- Làser intrabronquial: quan el tumor es desenvolupa en el conducte del bronqui, pot obstaculitzar el pas de l'aire al respirar. En aquests casos el càncer es pot tractar amb un làser per destruir part del tumor i facilitar així el pas de l'aire.
- Pròtesis endobronquials: aquesta tècnica també s'utilitza quan el tumor es troba en els bronquis impedit el pas de l'aire. Consisteix en col·locar un tub semi-rígid a l'altura del bronqui obstruït pel tumor amb l'objectiu de facilitar el pas de l'aire.
- Radiofreqüència: Aquesta tècnica consisteix en cremar la lesió pulmonar amb un catèter que s'introdueix al pulmó. S'acostuma a utilitzar en tumors menors de 4 cm.

6. LA IMMUNOTERÀPIA

6.1. Sistema immunològic

El sistema immunològic és un sistema biològic complex. Es troba distribuït en tots els òrgans i fluids vasculars i intersticials excepte al cervell i es concentra en tots els òrgans especialitzats com la medul·la òssia, la melsa i els nòduls limfàtics. Presenta components

cel·lulars com els limfòcits, els macròfags i els granulòcits molècules solubles com els anticossos i les limfocines.

És el responsable de conferir la immunitat al actuar de forma coordinada amb tots els seus components. El sistema immunitari controla totes les substàncies que es troben normalment al cos. Cada substància nova o estranya que entra al cos provoca una alarma fent que el sistema immunitari l'ataqui. Les substàncies que causen la resposta immunitària son anomenades antígens.

El sistema immunitari consta de varies línies de defensa principals:

- Immunitat innata: correspon a cèl·lules i molècules que actuen de manera ràpida contra agents estranys. Són la primera barrera defensiva i no generen memòria immunològica. Està formada per la pell, les mucoses i secrecions antimicrobianes
- Immunitat adquirida: subministra una resposta específica en vers a cada agent infecciós. Aquesta resposta triga més temps en desenvolupar-se i genera memòria. Els limfòcits T i B són els efectors cel·lulars que circulen pels òrgans limfoides esperant a ser activats per actuar i generar memòria immunològica. Aquest mecanisme de memòria planta cara a una segona trobada amb el mateix antigen perquè la resposta sigui més ràpida i efectiva.

A més, la Immunitat es pot dividir en activa o passiva. L'activa és la que és produïda per una infecció o una vacuna y la passiva és produïda per la transfusió d'anticossos.

El sistema immune te la capacitat de vigilar l'aparició de tumors degut a que les cèl·lules tumorals expressen els antígens detectats com a estranys. El sistema immune vigila i elimina les cèl·lules tumorals aberrants, impedint així el seu creixement i expansió. La manipulació del sistema immune perquè s'activi i potenciï la seva activitat contra els tumors és la base de la immunoteràpia.

6.2. Què és la Immunoteràpia?

La immunoteràpia engloba un conjunt d'estratègies de tractament per estimular o reposar el sistema immunològic en vers al càncer u altres malalties. L'objectiu pot ser profilàctic, o

sigui de millora, o terapèutic. A diferència d'altres tractaments disponibles no es dirigeix a destruir les cèl·lules del tumor sinó que la seva acció es únicament estimular el sistema immune del malalt perquè sigui aquest el que ataqüi i destrueixi el tumor.

Segons la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [44] aquest tractament suposa unes avantatges com l'especificitat que farà que el mal als teixits sigui mínim, o la memòria immunològica, ja que una vegada estimulat el sistema immunològic aquest serà capaç de reconèixer el tumor i destruir-lo. Un desavantatge és que pot portar un temps desenvolupar el seu efecte ja que el sistema immune s'ha de fer fort davant del tumor i això pot trigar un temps.

6.3. Com funciona la Immunoteràpia?

La immunoteràpia inclou tractaments que treballen amb diferents mecanismes. Alguns posen en marxa al sistema immune de forma general mentre que d'altres ajuden a preparar al sistema immune per atacar a les cèl·lules canceroses específicament.

L'objectiu és potenciar la immunitat tant innata com adaptativa, quant més específica contra les cèl·lules tumorals i amb baixa toxicitat en vers les cèl·lules sanes. Una de les estratègies d'inducció de la resposta immune antitumoral específica consisteix en l'activació i proliferació dels limfòcits T.

Els limfòcits T requereixen dos tipus de senyals per activar-se. La primera és la unió del TCR (receptor de limfòcits T) amb el CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) a la membrana plasmàtica de les cèl·lules presentadores d'antígens. I la segona és a través de molècules co-estimulants que s'expressen a les cèl·lules que presenten antígens els quals els seus lligands són les molècules CD28 i CTLA-4, que s'expressen a la superfície dels limfòcits T CD4+ i CD8+.

6.4. Tipus

N'hi ha molts tractaments d'immunoteràpia però es solen classificar en dos grans grups, la immunoteràpia específica que és aquella que es dirigeix a provocar resposta en contra d'un antigen o cèl·lula concreta (vacunes i teràpia cel·lular adoptiva) mentre que la immunoteràpia inespecífica busca l'estimulació global del sistema immunològic sense

focalitzar-se en un objectiu en concret (citoquines i proteïnes de control immunològic). Després tenim un grup de tractaments basats en uns anticossos monoclonals que estan dissenyats per que reconeguin les cèl·lules tumorals, aquesta immunoteràpia es coneix com a immunoteràpia passiva ja que l'organisme no s'ha d'activar sinó que l'anticòs prové de fora.

Els anticossos monoclonals són uns anticossos específics per algun receptor de la cèl·lula tumoral o d'algun factor pel seu creixement. S'administren periòdicament i normalment per via intravenosa.

Les vacunes són un tipus de immunoteràpia específica. El que es fa a la vacunació és exposar el cos a l'antigen de manera que el pugui reconèixer i produeixi una resposta immunològica. Per tractar el càncer hi ha dos tipus de vacunes, les preventives i les terapèutiques. Les preventives s'utilitzen en absència del tumor per evitar que es produeixi i les terapèutiques tracten de provocar una reacció immune per que l'organisme lluiti contra el càncer.

La teràpia cel·lular adoptiva és un procediment encara experimental ja que té una extraordinària complexitat tècnica. Consisteix en realitzar una biòpsia al pacient per extreure els limfòcits tumorals per cultivar-los i fer-los créixer en número al laboratori, per després tornar-los a infondre al pacient.

Les citoquines són petites molècules que utilitzen les cèl·lules del sistema immunològic per comunicar-se entre elles. Van ser dels primers fàrmacs que es van fer servir amb eficàcia com a tractament del càncer. La seva funció no és específica sinó que estimula de forma global el sistema immunològic.

Proteïnes de control immunològic són els fàrmacs més recents incorporats als fàrmacs de la immunoteràpia i que han tronat a cridar l'atenció del sistema immune per la seva eficàcia. Actuen en moments clau de la regulació del sistema immunològic de forma que ens permeten controlar la resposta immunològica. El sistema d'acció consisteix en retirar el fre neutral del sistema immune per que aquest quedi permanentment activat i la resposta

contra el tumor sigui persistent. Un altre tipus són els anticossos que actuen sobre els receptors de la proteïna PD-1/PD-L1. El PD-L1 és expressat per les cèl·lules per evitar ser atacades pel sistema immune i es un dels mecanismes pels que el tumor aconsegueix evitar el sistema immune. El bloqueig dels receptors va a augmentar el reconeixement del tumor i el sistema immunològic el destruirà.

Altres immunoteràpies: hi ha alguns tractaments difícils de classificar per exemple el Bacilo de Calmette Guérin (BCG) que es fa servir en càncers superficials de bufeta després d'una intervenció quirúrgica.

6.5. Efectes secundaris de la Immunoteràpia

Els efectes secundaris i les toxicitats que presenta la immunoteràpia poden ser molts i molt diversos i tot i que alguns són força freqüents, pot ser que no es presentin en tots els pacients. Segons dades d'estudis clínics fets sobre el tema, 8 de cada 10 pacients tractats amb immunoteràpia desenvolupen algun efecte advers, encara que en la majoria dels casos és lleu i fàcil de controlar. Aquests efectes secundaris també depenen de factors com el tipus de immunoteràpia, la localització del tumor i la salut general de la persona. No obstant, hi ha a quants dels efectes secundaris que són freqüents en casi tots els tractaments, aquests efectes secundaris són els següents: fatiga, diarrea, febre, falta d'aire, sequedat cutània, erupcions i/o llagues (cobreixen més del 10% del cos), nàusees, vòmits, picor, mal de cap, pèrdua de pes, dificultat per dormir i disminució de l'apetit.

Altres efectes secundaris més perillosos són:

- Inflamació dels pulmons (neumonitis) amb els símptomes: tos, falta d'aire o dificultat al respirar i dolor toràcic.
- Inflamació del fetge (hepatitis) amb els símptomes: coloració groguenca de la pell (icterícia), nàusees o vòmits greus, somnolència, dolor en el costat dret, orina color te, sagnat o aparició d'hematomes i disminució de l'apetit.

- Inflamació de colon (colitis) amb els símptomes: diarrea, sang en les deposicions o deposicions negres i dolor o sensibilitat a l'abdomen .
- Problemes hormonal o glandulars (sobretot a les glàndules tiroides, el pàncrees, pituïtàries i suprarenals amb símptomes com: mals de cap continus , cansament extrem, augment o disminució de pes, mareig o desmaís, canvis d'humor o comportament (com disminució de l'apetit sexual, irritabilitat o falta de memòria), caiguda del cabell, sensació diatèrmica, estrenyiment o malestar abdominal, agreujament de la veu i set excessiva.
- Inflamació del cervell (neuropatia, meningitis o encefalitis) amb els símptomes: mal de cap, febre, cansament o debilitat, confusió problemes de memòria, somnolència, al·lucinacions, debilitat muscular greu, entumiment de mans i peus, sensibilitat extrema a la llum i rigidesa al coll.
- Problemes renals (inclosa la insuficiència renal) amb símptomes com el canvi de color de l'orina, sang a l'orina, disminució o augment de la quantitat d'orina, inflamació dels turmells i pèrdua de l'apetit.
- Reaccions cutànies complicades que tindrien símptomes com: erupció que afecta a la qualitat de vida, erupcions cutànies, sequedat cutània, urticàries, llagues que cobreixen més del 30% del cos i úlceres a la boca, nas, orelles o altres membranes mucoses (cosa que fa difícil menjar i beure).
- Infeccions greus amb símptomes com: febre, tos, símptomes similars als de la grip i dolor a l'orinar.
- Problemes oculars (poden indicar un problema més generalitzat) amb els símptomes: visió borrosa, doble o altres problemes de visió i dolor o enrogiment dels ulls.

Tots aquests efectes secundaris són força greus i es poden presentar durant el tractament o fins a 2 anys més tard d'haver-lo finalitzat. És per això que és important que tots els pacients estiguin conscienciats sobre tots aquests efectes secundaris i que consultin al metge si en pateixen algun ja que si es detecta ràpid, es pot tractar.

Pel que fa als efectes secundaris a llarg termini, encara no s'està completament segur de quins són però es creu que es tracta de malalties autoimmunes no obstant, aquests efectes es donen a un percentatge petit dels pacients.

No obstant, encara que hi ha una gran quantitat d'efectes secundaris i toxicitats que poden arribar a ser molt greus, es poden tractar sempre i quan es detectin a temps. De fet, la immunoteràpia es present com una alternativa a altres tractaments, com seria la quimioteràpia, que ofereixen una qualitat de vida menor. És més, professionals com l'oncòloga Antonia Calles, doctora de l'Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, afirmen que "aún hoy resulta más habitual la muerte tóxica por quimioterapia que por la inmunoterapia".

7. IMMUNOTERÀPIA EN EL CàNCER DE PULMÓ

Com la majoria dels càncers de pulmó es diagnostiquen en estadis avançats, els tractaments convencionals no acostumen a significar una curació definitiva. El que sí que aconseguixen aquests tractaments, com serien la cirurgia, la quimioteràpia i la radioteràpia, és proporcionar un cert alleujament dels símptomes. Per aquesta falta de millora en supervivència s'està donant especial importància a l'ús de la immunoteràpia. Quan inicialment es va començar a utilitzar la immunoteràpia és donaven grans millores en tumors sòlids (per exemple en el melanoma de pell), però en el càncer de pulmó, en canvi, els resultats no eren tan bons. No ha estat fins recentment que aquesta teràpia ha començat a donar bons resultats amb càncer de pulmó. Aquest canvi és degut a l'ús d'uns nous medicaments anomenats Inhibidors del Punt de Control (Checkpoint Inhibitors). I és que amb l'ajuda d'aquesta nova teràpia, la immunoteràpia està donant uns millors resultats que els altres tractaments en el càncer de pulmó, sobretot amb càncers pulmonars no microcítics (pel càncer de pulmó microcític s'ha descobert que una combinació de quimioteràpia i immunoteràpia dona bons resultats). És per això que s'han aprovat alguns

tipus de medicaments d'immunoteràpia per ser utilitzats en cert tipus de càncer de pulmó, ja no sols com a última opció quan cap altre tractament funciona sinó que també com a primera opció, abans dels altres tractaments. Un fet curiós és que en alguns casos, el càncer de pulmó no es cura sinó que gracies a la immunoteràpia s'estabilitza (cronificació de la malaltia) permetent així al pacient tornar a la seva vida normal i fins i tot tornar a la feina. Aquests avenços donen molta esperança ja que en el futur, la immunoteràpia es pot convertir en un tractament segur i efectiu.

7.1. Immunoteràpies més comunes

Les noves teràpies immunològiques que consisteixen en tornar al sistema immunològic la capacitat de reconèixer els tumors com a estrany y per tant lluitar contra ell, han produït respostes i beneficis molt importants. Estem parlant de anticossos monoclonals antiPD1 i antiPD-L1, concretament el nivolumab i pembrolizumab. Recentment s'han aprovat per les agences regulatòries les teràpies en segona línia, es a dir que la primera teràpia no ha donat resultat, del càncer de pulmó. La probabilitat d'obtenir benefici amb aquestes teràpies, depenen de la possibilitat d'un biomarcador, que es el PD-L1, que es pot analitzar a la biòpsia del tumor. Mentre més positiu sigui més probabilitat de benefici, tant es així que hi haurà pacients amb PD-L1 negatiu que tindrà baixa probabilitat de benefici amb aquestes teràpies amb el que el oncòleg haurà d'avaluar segons determinades característiques, si el tractament a administrar en segona línia serà amb teràpia immunològica amb anti-PD1 o be millor un tractament pot arribar a ser aplicar una simple quimioteràpia. Avui en dia, s'ha evidenciat que hi ha un subgrup de pacients que en la biòpsia del tumor expressen més del 50%. En aquest sub grup de pacients s'ha observat un fàrmac antiPD1, el pembrolizumab, que obté un benefici de supervivència possiblement millor que la pròpia quimioteràpia en primera línia de tractament.

Els fàrmacs més utilitzats en l'àmbit de la immunoteràpia en CPNCP són Pembrolizumab i Nivolumab.

8. QUIMIOTERÀPIA

8.1. Què és la Quimioteràpia?

La quimioteràpia es un tractament que molts professionals fan servir com a primera opció per tractar el càncer. Consisteix en la combinació de diferents tipus de medicaments que destrueixen les cèl·lules canceroses de diferents maneres. Els medicaments viatgen a través de tot el cos per arribar fins a les cèl·lules del càncer.

La primera vegada que es va fer servir aquest tractament va ser al 1950. [punt 1.1 treball]

Els medicaments quimioterapèutics que es fan servir estan sotmesos a proves en nombroses ocasions (assajos clínics) i les investigacions han indicat que són eficaços per combatre les cèl·lules canceroses.

Els metges seleccionen els medicaments en funció del tipus de càncer i del grau de desenvolupament en el cos del pacient.

8.2. Com funciona la Quimioteràpia?

El cos humà està format per diferents cèl·lules que tenen un funcionament determinat. El càncer comença quan un grup de cèl·lules es reproduïx molt de pressa i de forma incontrolada i la quimioteràpia actua sobre aquestes cèl·lules que es divideixen ràpidament, que poden ser canceroses o no. Altres cèl·lules de ràpid creixement poden ser les del cabell i la sang. Només les cèl·lules normals es poden morir per si soles, les canceroses necessiten un tractament per eliminar-les i un dels tractaments és la quimioteràpia.

La quimioteràpia es pot subministrar de diferents maneres. Es pot subministrar en forma de pastilles o de forma líquida, aquestes dues formes es poden fer des de casa, però s'ha d'anar molt en compte amb seguir bé les indicacions. També pot ser injectada com si fos una vacuna. Les injeccions es poden administrar a l'hospital o a casa. La forma més comuna d'administració de la quimioteràpia és la forma intravenosa a través d'un catèter, una via de plàstic diminuta que pot ser perifèrica o central; aquesta última es deixa fixa i va

connectada a un disc per sota de la pell (Port-a-cath). A través d'aquest dispositiu s'administra la medicació de manera controlada.

La quimioteràpia es va aplicant en intervals que poden ser una vegada al dia, dues vegades a la setmana o fins i tot una vegada cada setmana, cada 3 setmanes o al mes, i la seva durada depèn del tipus de càncer, dels objectius del tractaments i de com el càncer i el cos del pacient reaccionen al tractament.

Aquest tractament es pot fer servir tant per evitar que el càncer torni a aparèixer, com per evitar que el càncer es propagui eliminant les cèl·lules canceroses que es poden haver propagat cap a altres parts del cos. També pot tenir com a objectiu alleugerar algun dels símptomes produïts pel càncer com és el dolor, l'ofec o les obstruccions intestinals.

8.3. Tipus de Quimioteràpia

La quimioteràpia per tractar el càncer generalment es combina amb cirurgia i radioteràpia, de manera que la millor forma de tractar la malaltia és una combinació de diferents tractaments (tractament multimodal). L'objectiu de la quimioteràpia com abans hem comentat és la destrucció de les cèl·lules tumorals i per això hi ha molts tipus de quimioteràpia i tots aquests tipus es poden classificar de diverses maneres.

Si classifiquem la quimioteràpia segons el mecanisme d'acció, és a dir depenent de com actuen els fàrmacs, els classificaríem en citotòxics (destrueixen cèl·lules) i citostàtics (inhibeixen el creixement de les cèl·lules). Des d'una perspectiva clínica, el principi fonamental és que els fàrmacs que es fan servir pel càncer han de presentar un índex terapèutic adequat, és a dir, han de tenir un perfil de toxicitat acceptable i idealment comptar amb una explicació coherent sobre el seu mecanisme d'acció.

- Els objectius inicials dels estudis que utilitzen fàrmacs citotòxics han de ser la toxicitat limitant de dosi i conèixer la dosi remenada. És a dir, quina és la quantitat màxima de quimioteràpia que es pot aplicar abans d'arribar a la toxicitat màxima.

- Mentre que els estudis amb fàrmacs citostàtics principalment valoren el temps de progressió que triga el tumor en tornar a créixer o el temps d'estabilització, que es el temps que està el tumor parat.

Si ho classifiquem segons el mètode d'administració podem parlar de monoteràpia i poliquimioteràpia. La monoteràpia com el seu nom indica és un tractament en el que només es fa us d'un únic medicament mentre que la poliquimioteràpia és l'associació de diferents medicaments amb diferents mecanismes d'acció amb la finalitat de disminuir la dosis de cada fàrmac i augmentar la potència terapèutica.

També es poden classificar segons la via d'administració. La selecció de les vies d'administració depenen del tipus de càncer, de la localització i dels fàrmacs quimioterapèutics que es vagin a fer servir.

- La via més habitual és la via intravenosa, es fa servir un catèter que és una via de plàstic que normalment va unit a un dispositiu de plàstic situat sota de la pell anomenat *port-a-cath*.
- En els últims anys, amb la intenció de facilitar l'administració de la quimioteràpia s'han desenvolupat agents de quimioteràpia per via oral. Que l'administració sigui oral no vol dir que tingui menys toxicitat, per la qual cosa aquests fàrmacs han d'estar sempre administrats per oncòlegs mèdics experts.
- Un altre tipus d'administració es la quimioteràpia regional que s'utilitza per incrementar l'eficàcia de la quimioteràpia en determinades localitzacions.
- I ja com a ultimes vies d'administració estan la quimioteràpia intratumoral o la intralesional, la majoria d'aquests últims casos son experimentals sobretot en càncers de cap, coll, sarcoma de Kaposi, etc.

L'última forma de classificació és segons la finalitat de l'administració.

- La quimioteràpia adjuvant és aquella que generalment s'administra després d'un tractament inicial de cirurgia, i l'objectiu de la quimioteràpia és tractar de disminuir la disseminació a distància del càncer. Actualment la quimioteràpia adjuvant es considera tractament estàndard per a molts tipus de tumors.
- La quimioteràpia neoadjuvant és la que es fa servir abans de qualsevol tractament quirúrgic o radioteràpic. El que fa aquest tipus de quimioteràpia és disminuir l'estadi tumoral amb intenció de millorar els resultats de la cirurgia i la radioteràpia aplicades posteriorment.
- La quimioteràpia de inducció o conversió és la que s'aplica quan la malaltia està avançada i s'utilitza abans de qualsevol tipus de tractament local, amb intenció de reduir la quantitat de malaltia o convertir-la en operable quan prèviament no ho era.
- La quimioradioteràpia és quan s'aplica conjuntament quimioteràpia i radioteràpia amb finalitat de potenciar l'efecte de la radiació o d'actuar específicament amb aquesta. És a dir amb intenció de potenciar l'efecte local de la radiació i actuar de forma sistèmica amb la quimioteràpia.
- I la quimioteràpia pal·liativa és aquella que s'aplica en tumors que no poden ser intervinguts quirúrgicament ja que existeix una disseminació del tumor en altres òrgans o parts del cos, és a dir quan existeixen metàstasis. És aquella que s'aplica quan la finalitat no es curativa sinó que el que es pretén és millorar la qualitat de vida del pacient el màxim de temps possible.

8.4. Efectes secundaris de la Quimioteràpia

Els medicaments de la quimioteràpia són molt potents i maten a qualsevol cèl·lula de ràpid creixement. La quimioteràpia no és específica només per les cèl·lules canceroses i aquest fet d'atacar a totes les cèl·lules fa que apareguin efectes secundaris, que depenen del medicament, la dosi, la durada i de cada persona.

Alguns dels efectes secundaris de la quimioteràpia poden ser els següents.

- Les nàusees i els vòmits, ja que alguns medicaments de la quimioteràpia poden causar malestar en el sistema digestiu. Normalment aquests símptomes apareixen poques hores després del tractament i duren poc temps. En uns quants casos les nàusees i els vòmits es poden prolongar fins a 1 setmanas.
- La caiguda de cabell també és un símptoma comú ja que alguns tractaments de la quimioteràpia poden afectar a les cèl·lules del cabell. Pot ser que es caigui el cabell, el borrisol facial, dels braços, aixelles i de l'àrea de l'entreuix. No tots els medicaments quimioterapèutics produeixen aquest efecte, potser el cabell cau d'un dia per l'altre o poc a poc es va caient. La caiguda del cabell normalment és reversible.
- Es possible que hi hagi canvis en la medul·la òssia, que és la part líquida d'alguns ossos. És el lloc on es produeixen totes les cèl·lules sanguínies. En relació als glòbuls vermells que són els encarregats de portar l'oxigen als pulmons i a la resta de l'organisme, el que pot succeir amb la quimioteràpia és que la medul·la òssia no pugui produir els suficients i el pacient pot patir fatiga, debilitat i dificultats respiratòries. Això es coneix com a anèmia, i la pell i les mucoses es poden veure més pàl·lides. En el cas dels glòbuls blancs que són els que combaten les infeccions, la quimioteràpia pot fer que es redueixi el numero i per això la capacitat de combatre les infeccions disminueix. I per últim, les plaquetes formen coàguls a la sang que reparen qualsevol tall o lesió. La quimioteràpia també pot fer que no hi hagi suficients plaquetes i si llavors les ferides poden sagnar més de lo normal. Aquests efectes secundaris no duren molt temps i solen estar recuperats de cara al següent cicle de quimioteràpia.
- També poden haver canvis en la pell i la boca, doncs alguns medicaments poden produir llagues a la boca i a la gola. Es molt important raspallar-se bé les dents i netejar les genives després de cada menjar per evitar les llagues. La pell pot posar-

se vermella, es poden patir picors, pell seca i acne. Hi ha persones que poden ser al·lèrgiques a la quimioteràpia i pot produir, urticària, picors o dificultats respiratòries.

- El càncer i els seus tractaments poden afectar a la memòria i a la capacitat per pensar. En casos poc comuns el símptoma pot perdurar amb el temps després del tractament, això succeeix en els tractaments que fan servir dosis més altes de medicaments quimioterapèutics.
- També es poden produir canvis emocionals en el pacient. La quimioteràpia altera la vida quotidiana i pot dificultar que realitzi les seves activitats. Pot sentir pena o por, i a la vegada pot ser que generi alguna tensió en com es relaciona el malalt amb altres persones.

No tots els medicaments quimioterapèutics causen els mateixos efectes secundaris però, la majoria d'aquests efectes secundaris poden ser millorats amb altres tractaments (antiemètics pels vòmits, col·lutoris per les llagues, antidiarreics, etc...).

9. QUIMIOTERÀPIA EN EL CÀNCER DE PULMÓ

Tot i que actualment s'estan desenvolupant molts nous tractaments pel càncer de pulmó com per exemple la immunoteràpia, la quimioteràpia segueix essent el tractament més efectiu i utilitzat en la majoria dels pacients, sobretot entre aquells amb malaltia avançada o metastàtica. Aquest tipus de teràpia es porta utilitzant des de fa dècades amb uns resultats força positius. No obstant, aquest tractament també és la major causa de morts relacionades amb el càncer en ambdós sexes.

En el càncer de pulmó de cèl·lules petites és el tractament més utilitzat, en canvi, per gent amb càncer pulmonar de cèl·lules no petites normalment s'utilitzen altres tractaments com la cirurgia. No obstant, s'ha demostrat que la quimioteràpia després de la cirurgia (quimioteràpia amb intenció adjuvant) pot ajudar a prevenir que el càncer torni a aparèixer. Això afecta especialment als pacients amb càncer de pulmó estadi II o III [71]. Pels altres

pacients es poden recomanar tractaments de quimioteràpia sola o combinada amb radioteràpia o altres tractaments (com seria la immunoteràpia).

A més, la quimioteràpia també es pot utilitzar abans dels altres tractaments (quimioteràpia amb intenció neoadjuvant) per així disminuir la mida del càncer i per tant facilitar la seva exèresi quirúrgica o augmentar l'efecte de la radioteràpia.

És important recordar que moltes vegades la quimioteràpia s'utilitza per disminuir els símptomes del pacient perquè així pugui tenir una qualitat de vida major (quimioteràpia amb intenció pal·liativa).

9.1. Quimioteràpies més comunes

Durant molts anys la cirurgia ha estat el tractament estàndard en els pacients amb Càncer de Pulmó en Cèl·lula No Petita (CPCNP) en els estadis I-IIIa. Però, inclòs destres d'obtenir una resecció completa, la supervivència general a 5 anys es descoratjadora i es troba entre el 67% del estadi IA i el 23% del estadi IIIa.[80] La majoria de les rebudes produeixen a la distància, el que suggereix l'existència de la malaltia micrometastàsica no detectada en el moment del diagnòstic. Per la seva eradicació, des dels anys 80 s'ha estudiat el paper de la quimioteràpia (QT) i la radioteràpia (RDT) preoperatòria (neoadjuvant) i postoperatòria (adjuvant) amb l'objectiu de disminuir la freqüència de recidives, de que el càncer torni i d'incrementar amb això la supervivència. Fins fa poc temps el paper de la QT en els estadis I-IIIa era incert. Diversos assaigs clínics van fallar al intentar demostrar el benefici significatiu en la supervivència general mentre els grans estudis clínics portaven resultats una mica contradictoris. A l'any 1995 el non-small cell lung cancer collaborative group va publicar un estudi realitzat a partir de dades individuals de pacients comparant els que feien cirurgia amb els que feien cirurgia combinada amb quimioteràpia. El que suggeria la QT basada en el cisplatí podia aportar un benefici absolut ne la supervivència general del 5% als 5 anys, tot i que la diferencia no va resultar significativa. Per això durant la dècada següent s'han dut a terme diversos assajos clínics aleatoritzats amb quimioteràpia basats en règims de cisplatí que van confirmar les hipòtesis

A l'Institut Català d'Oncologia (ICO), on ens han acompanyat en el desenvolupament d'aquest treball de recerca, els protocols d'actuació per tractar pacients amb càncer de pulmó amb cèl·lula no petita, basats amb l'evidència científica és descriuen a la taula de l'annex [2: protocol actuació ICO].

En resum, en el càncer de pulmó de cèl·lula no petita podem utilitzar quimioteràpia adjuvant (és a dir la que s'administra després de la cirurgia), i els agents més actius són els derivats del platí. En els últims anys s'han portat a terme diversos assajos clínics per explorar l'efectivitat i la forma d'administració més òptima d'aquests citostàtics. Normalment s'aplica una poliquimioteràpia que combina sals de platí amb altres medicaments, i la combinació més freqüent és la de cisplatí amb vinorelbina (benefici en supervivència global).

Per pacients amb tumors més avançats però sense metàstasis normalment s'utilitza quimioteràpia neoadjuvant abans de la cirurgia, i després uns altres cicles de quimioteràpia de consolidació. Els tractaments més utilitzats són combinacions de derivats del platí com cisplatí i carboplatí, els taxans com el paclitaxel o el docetaxel. Un altre fàrmac és el Pemetrexed.

Però si els pacients pateixen vessaments tumorals pleurals o pericardíacs, és a dir de les membranes que envolten les cavitats toràciques o al voltant del cor, o tenen metàstasis a altres òrgans com pot ser el fetge o els ossos, el que es fa es aplicar una quimioteràpia pal·liativa per millorar la qualitat de vida del pacient. Els fàrmacs solen ser els mateixos, també basats en combinacions de cisplatí.

En el cas del càncer de pulmó de cèl·lula petita, que normalment és més agressiu i amb taxes de curació inferiors, els esquemes de quimioteràpia més habituals es basen en un platí (cisplatí o carboplatí) associat a etopósid.

PART EXPERIMENTAL

10. COMPARATIVA ENTRE QUIMIOTERÀPIA I IMMUNOTERÀPIA EN CÀNCER DE PULMÓ

Actualment, hi ha molts estudis clínics [92, 93, 94 i 95] que analitzen les diferències entre la immunoteràpia i la quimioteràpia al càncer de pulmó, [taula 1] es poden veure alguns a la taula. Molts d'aquests estudis són estudis randomitzats en els que s'agafen un tipus de pacient concret amb unes característiques similars i se'ls dona a l'atzar quimioteràpia o immunoteràpia (meitat i meitat) i després s'analitzen els resultats. En aquests tipus d'estudis els resultats són objectius ja que els pacients tenien tots unes característiques semblants al començar el tractament cosa que fa que totes les diferències després del tractament siguin considerades com a provocades per ell. A la següent taula [taula 1] es presenten els resultats de diversos casos en els que s'ha dividit els pacients en dos grups i un s'ha tractat amb immunoteràpia i l'altre amb quimioteràpia.

REF:	TRACTAMENT	SUPERVIVÈNCIA MITJA	RESPOSTA	EFFECTES SECUNDÀRIS
92	Nivolumab (Immunoteràpia)	9,2 mesos	20%	7%
	Docetaxel (Quimioteràpia)	6 mesos	9%	55%
93	Nivolumab (Immunoteràpia)	12,2 mesos	19%	10%
	Docetaxel (Quimioteràpia)	9,4 mesos	12%	54%
93	Pembrolizumab (Immuno)	DOSIS 1	10,4 mesos	13%
		DOSIS 2	12,7 mesos	16%
	Docetaxel (Quimioteràpia)	8,5 mesos		35%
93	Atezolizumab (Immunoteràpia)	13,8 mesos	18%	15%
	Docetaxel (Quimioteràpia)	9,6 mesos	16%	43%
93	Pembrolizumab (Immunoteràpia)		44,8%	26,6%
	Diferents quimioteràpies basades en derivats del platí		27,8%	53,3%
94	Avelumab (Immunoteràpia)	11,4 mesos		10%
	Docetaxel (Quimioteràpia)	10,3 mesos		49%
95	Avelumab (Immunoteràpia)	11,4 mesos		10%
	Docetaxel (Quimioteràpia)	10,3 mesos		49%

Taula 1: Comparativa quimioteràpia i immunoteràpia. [Font: 92, 93, 94, 95]

11.FER UN KILLING

Durant el transcurs del treball, s'ha vist que la immunoteràpia és un tractament complicat i amb l'objectiu de comprendre'l millor, s'ha demanat al laboratori de recerca translacional de l'ICO (Institut Català d'Oncologia) si es pot fer un experiment on es puguin veure el

funcionament i els efectes de la immunoteràpia. Com a única opció per aclarir els dubtes, des del laboratori s'ha donat la possibilitat de fer un Killing.

11.1. Objectiu de l'experiment

L'objectiu de l'experiment és veure quina mutació de l'adenovirus fa que s'expressi més la proteïna MICA a la superfície de la cèl·lula per així ser detectada i eliminada per les natural killers (NK).

11.2. Fonament teòric

El Killing és un procediment experimental que es du a terme al laboratori per quantificar la resposta immunitària. Per calcular aquesta resposta, el que es fa és contar quantes de les cèl·lules han mort i quantes han sobreviscut. En el cas de l'experiment que es va presenciar per a aquest treball, es volia calcular quantes cèl·lules cancerígenes són destruïdes per les cèl·lules natural killers. Algunes de les cèl·lules cancerígenes que es van analitzar van ser infectades pels virus mutats (ICOVIR15-hMICA, ICO15-hMICAmut e ICO15-T14mut-hMICAmut) i d'altres pels virus no mutats (ICO15). A més, unes altres cèl·lules es van deixar sense infectar com a control. Per saber quantes de les cèl·lules havien mort, es va utilitzar la tinció live/dead (L/D) i es va quantificar la fluorescència en la citometria de flux (Gallios, Beckman Counter).

Les cèl·lules natural killers (NK) representen un dels tres grups de limfòcits, apart de les cèl·lules T i B. Aquest tipus de cèl·lules pertanyen al sistema immune innat i protegeixen d'infeccions virals i bacterianes i ajuden a detectar i limitar el desenvolupament de càncers. Aquestes cèl·lules són capaces de destruir un tumor sense necessitat de rebre una senyal i per controlar la seva activitat, a part de tenir els receptors activadors, també tenen uns receptors d'inhibició que reconeixen el MHC de classe I. Aquesta molècula anomenada MHC de classe I és presentada per totes les cèl·lules sanes i per tant estan protegides contra els possibles atacs. En canvi, les cèl·lules afectades pel càncer o per alguna infecció acostumen a fer disminuir la quantitat de molècules MHC de classe I expressades a la seva

superfície o fan incrementar la expressió de partícules que son detectades pels receptors d'activació cosa que fa que, en ambdós casos, la NK ataquí a la cèl·lula afectada.

La citometria de flux és una de les moltes tècniques que es poden utilitzar per determinar la quantitat de cèl·lules que queden vives i la quantitat de cèl·lules que estan mortes. Per fer-ho, es fa un estudi individualitzat de cada cèl·lula fent-les passar per un orifici a corrent continu sobre el qual es fa incidir la llum d'un làser. La reflexió i dispersió d'aquesta llum són analitzats en duració, intensitat i espectre. Totes aquestes dades obtingudes són guardades a la memòria de l'ordinador des del que després es poden analitzar.

11.3. Materials

- Tubs de Leucostep
- Solució d'aliment de limfòcits (rafer) a temperatura ambient, és molt important ja que si està freda pot produir contaminació dels glòbuls vermells.
- PBS (Phosphate-buffered saline)
- Sang humana
- Pipetes de 5ml i 1ml
- Falcó
- Lysing buffer
- Life and Dead de la casa Thermo
- Citòmetre

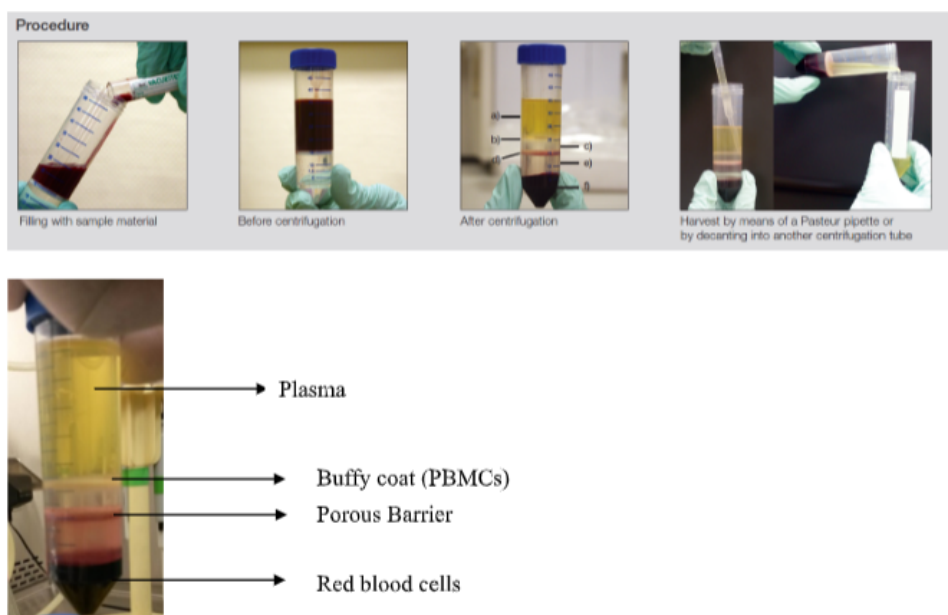
11.4. Procediments

Al arribar, el tècnic de laboratori que va dur l'experiment, el Dr. Rafa Moreno, ja havia fet una primera part de l'experiment que consistia en infectar A549 amb cada un dels adenovirus amb els que volien fer l'experiment i es van estar incubant durant 4h a 37°C. Aquests adenovirus són els següents: ICO15, ICOVIR15-hMICA, ICO15-hMICAmut e ICO15-T14mut-hMICAmut. Aquests adenovirus porten una molècula fluorescent que al posa les

cèl·lules al citòmetre facilita observar l'expressió de MICA. També es va treure en el moment 6 tubs de sang per poder fer la part de l'experiment que consistia en preparar les cèl·lules sanguínies Natural Killers (NKcells) per veure quina quantitat de proteïna MICA expressava cada cèl·lula infectada amb cada adenovirus.

- S'afegeixen 15ml d'una solució d'aliments de limfòcits als tubs de Leucostep (es necessari un mínim de 2x tubs per equilibrar la centrífuga).
- Es centrifuguen els tubs a 1000g durat 30 segons (així la solució es trobarà sota la barrera del tub)
- Es dilueix la sang no coagulada en proporció 1:2 amb PBS
- S'afegeix la sang diluïda (mínim 15ml i màxim 30ml) al tub de Leucostep
- Es torna a centrifugar, però aquesta vegada cal apagar els frens de la centrifugadora
- Centrifugar a 1000g durant 20 minuts
- Es formarà un gradient
- Aspirar el plasma amb cura amb el buit fins arribar a un dit per sobre de la capa buffy, mai apurar molt.
- Recuperar la capa de buffy pipetejant amb una pipeta de 5ml i deixant-ho en un nou falcó.
- Omplir el falcó amb PBS
- Tornar a centrifugar a 250 g durant 10 minuts, es tornen a posar els frens.
- Eliminar el que sobra
- Omplir un altre falcó amb 50ml de PBS i afegir el que ha quedat després de la centrifugació
- Repetir el pas de rentat, centrifugar a 250g durant 10 minuts.
- Eliminar el que sobra (nomes volem les partícules que han quedat al fons del falcó)
- Agafar amb una pipeta de 1ml la part del fons del falcó i afegir 9ml més de liysing buffer
- Incubar durant 5-15 minuts fins que la solució s'aclareixi una mica
- Omplir el tub amb PBS
- Centrifugar a 500g durant 5 minuts
- Eliminar el que sobra i tornar a repetir el pas anterior

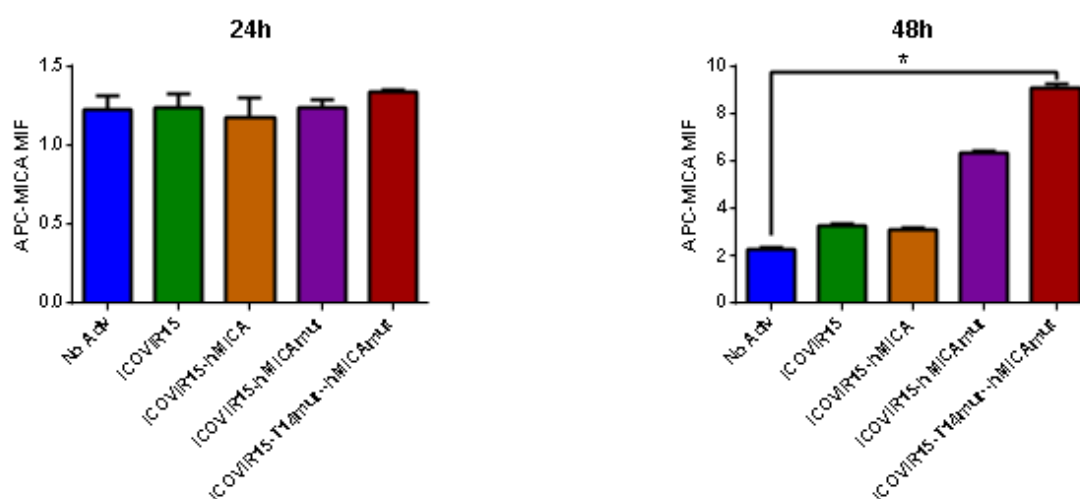
- Afegir al pellet, part que volem, PBS
- Comptar les cèl·lules



Imatge 1: Separació de les cèl·lules sanguínies del plasma. [Font: 96]

- S'agafa el cultiu de cèl·lules infectades amb adenovirus i s'ajunten proporcionalment amb les cèl·lules sanguínies
- Se'ls afegeix una molècula que marca si les cèl·lules estan vives o mortes
- Es deixa reposar tot 24h
- Es porten les mostres al citòmetre i s'observa l'acció que han tingut les NKcells sobre els diferents adenovirus.

11.5. Resultats del killing



Gràfic 1: Efecte NK cells. [Font: 97]

Com podem veure a la Gràfic 1 a les 24h les diferents cèl·lules infectades amb adenovirus tenen una mortalitat igual mentre que a les 48h de repòs es pot veure com hi ha moltes més cèl·lules mortes amb la última mutació de l'adenovirus, aquesta mutació el que consistia en que la proteïna MICA, marcador per les NK cells per veure quines són les cèl·lules tumorals, es mostres a l'exterior de la cèl·lula i per això han mort més cèl·lules.

11.6. Conclusions del killing

Després d'observar les mostres obtingudes no hem pogut veure l'efecte del killing que era l'objectiu de la nostra pràctica al laboratori. Això creïem que és perquè deixar el co-cultiu reposar 24 hores no ha estat prou temps per deixar que les cèl·lules expressin la proteïna MICA per lo qual les NKcells no han pogut fer el seu treball i no han matat les cèl·lules mutades amb els adenovirus. Mentre que deixant les cèl·lules reposar 48 hores va poder veure l'expressió de MICA a les cèl·lules. Aquesta part de la pràctica no la vam fer nosaltres sinó el biòleg que ens va acollir al laboratori ja que com a les 24 hores no vam veure cap resultat va fer una nova hipòtesi en la que es qüestionava si al deixar-ho 48 hores l'expressió de MICA seria més visible i així va ser, la seva segona hipòtesi es va complir.

12. ENQUESTES AL PERSONAL SANITARI

A més del Killing, vam fer unes enquestes [annex 1: enquesta] amb l'ajuda del programa Google Formularis que vam compartir amb el personal sanitari de diversos càrrecs i hospitals. Han participat a l'enquesta metges/ metgesses oncòlegs mèdics, metges/metgesses oncòlegs radioteràpics, farmacèutics d'hospital i infermers/infermeres de l'ICO (Institut Català d'Oncologia), de l'hospital Vall d'Hebron, de l'Hospital Sant Pau, de l'Hospital Clínic, de l'Hospital del Mar, de l'hospital Parc Taulí i de la Teknon. L'objectiu de fer aquesta enquesta és fer-nos una idea més acurada de quants del pacients de càncer de

pulmó no microcític són tractats amb quimioteràpia i quants són tractats amb immunoteràpia. A més, també hem tingut en compte la qualitat de vida que porten els pacients i sobretot, la opinió dels diferents metges, infermeres i farmacèutics que hem enquestat.

12.1. Resultats de les enquestes

Observant els resultats de les enquestes es pot veure que actualment el tractament més utilitzat amb el càncer de pulmó no microcític és la quimioteràpia (QT) tot i que la immunoteràpia (IT) cada vegada esta agafant un paper més important en el tractament d'aquesta malaltia [gràfics 3,4]. La combinació dels dos tractaments es la opció que menys s'aplica[gràfic 5]. Si s'observa la qualitat de vida dels pacients a les enquestes [gràfic 7] es pot veure que el tractament millor valorat segons els experts és la immunoteràpia tot i que no és perfecta ja que la gran majoria dels professionals l'han valorat amb un 4/5. Respecte els efectes secundaris que és una cosa molt relacionada amb la qualitat de vida es podem veure uns resultats semblants. La QT i la combinació de QT + IT tenen uns efectes greus [gràfics 12,14]mentre que la IT sola no te tants [gràfic 13], tot i que hi ha algun expert que considera que els efectes segueixen sent greus. En relació amb la supervivència la QT esta valorada amb un 2 o 3/5 [gràfic 9] mentre que la IT i la combinació de IT+QT esta valorat majoritàriament amb un 4/5 i algun que altre 3 o 5/5 però en general hi ha més supervivència i millor vida amb la IT [gràfics 10,11].

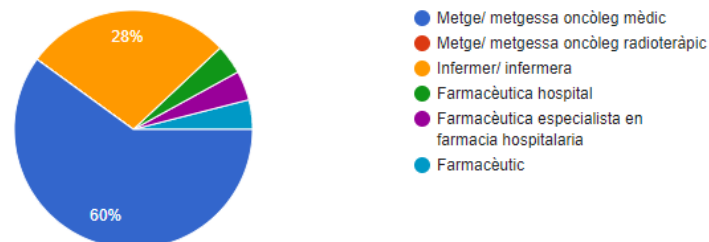
Actualment segueix havent molta diferencia d'idees sobre quin hauria de ser el tractament per al càncer de pulmó no microcític però els que més mencions ha tingut ha estat la combinació de IT+QT i les teràpies dirigides[gràfic 15]. Mentre que en un futur esperen que la immunoteràpia evolucioni de manera exponencial i que pugui aportar millors resultats i convertir-se així en el tractament estàndard juntament amb les teràpies dirigides que ha estat un tractament que ha obtingut bastants bons resultats l' enquesta [gràfic 16].

Per acabar s'han llegit molts articles [98] on ens parlava d'uns biomarcadors anomenats PD-L1 i que depenent del grau d'expressió d'aquest era millor aplicar un tractament o un altre. Els resultats a les enquestes han estat els següents: Si s'expressa més d'un 50% el millor tractament és la IT [gràfic 17] mentre que si s'expressa entre un 50% i un 1% el millor tractament seria la combinació de IT + QT [gràfic 18]. En el cas de que només s'expressi un 1% o menys els especialistes segueixen opinant que el millor tractament es la combinació IT+QT [gràfic 19].

Per lo qual s'ha pogut observar que els professionals cada vegada veuen més futur a la IT principalment perquè te efectes secundaris menys greus per lo qual la supervivència i la qualitat de vida es millor i a la vegada és el més beneficiós amb l'expressió del PD-L1.

Quina és la teva professió?

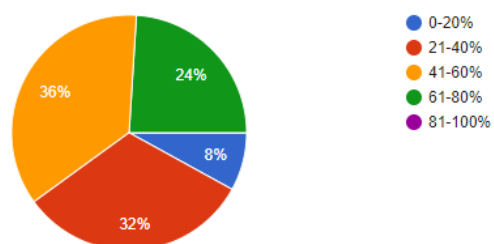
25 respostes



Gràfic 2: Pregunta 1: Quina és la teva professió?

Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó NO microcític s'estan tractant amb immunoteràpia?

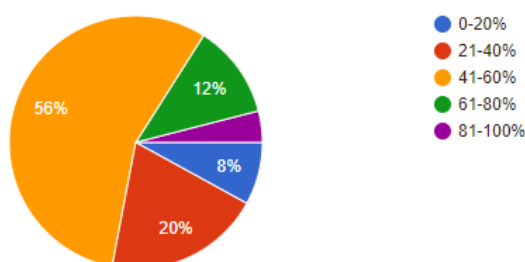
25 respostes



Gràfic 3: Pregunta 2: Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó NO microcític s'estan tractant amb immunoteràpia?

Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó NO microcític s'estan tractant amb quimioteràpia?

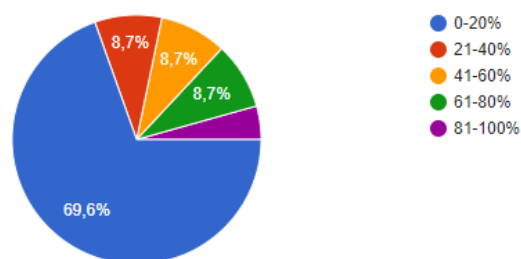
25 respostes



Gràfic 4: Pregunta 3: Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó NO microcític s'estan tractant amb quimioteràpia?

Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó NO microcític s'estan tractant amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia?

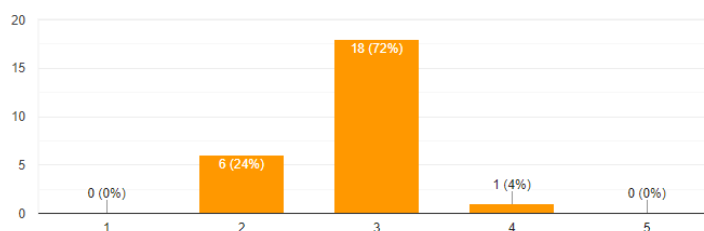
23 respostes



Gràfic 5: Pregunta 4: Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó NO microcític s'estan tractant amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia?

Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

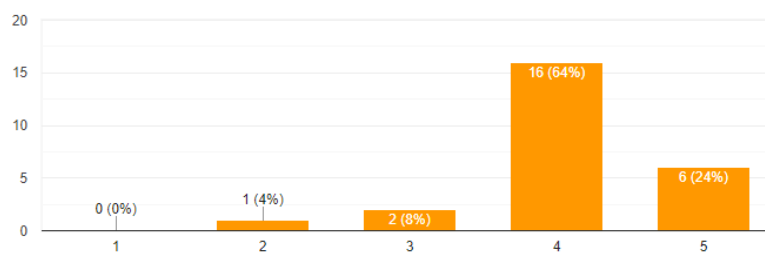
25 respostes



Gràfic 6: Pregunta 5: Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

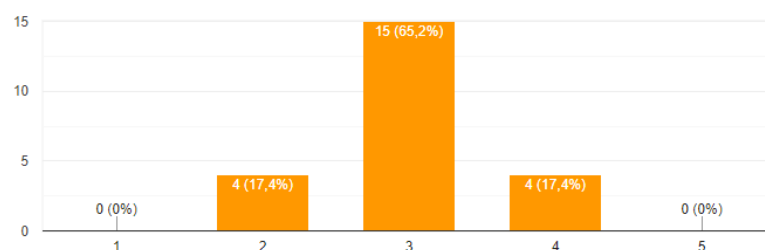
25 respostes



Gràfic 7: Pregunta 6: Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

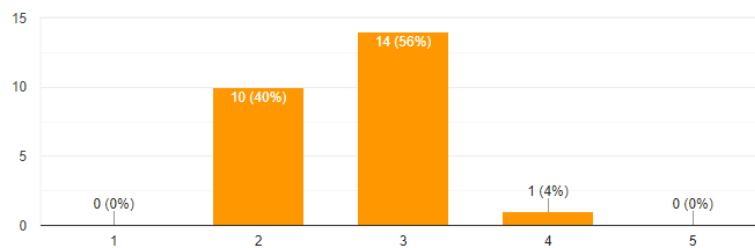
23 respostes



Gràfic 8: Pregunta 7: Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

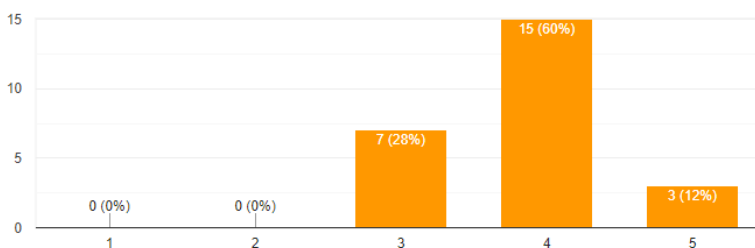
25 respostes



Gràfic 9: Pregunta 8: Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

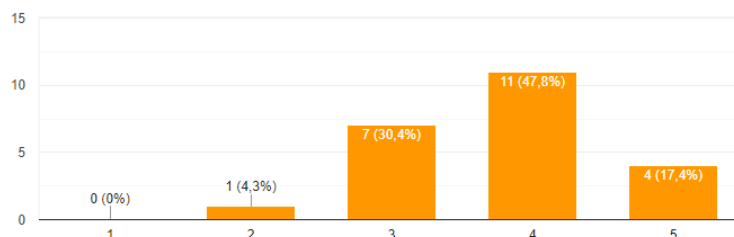
25 respostes



Gràfic 10: Pregunta 9: Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

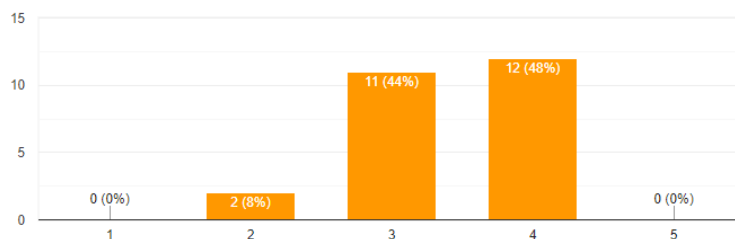
23 respostes



Gràfic 11: Pregunta 10: Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?

Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

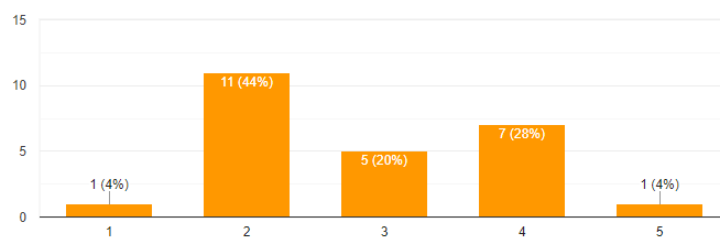
25 respostes



Gràfic 12: Pregunta 11: Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

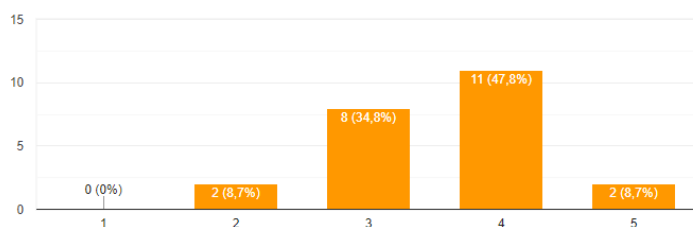
25 respostes



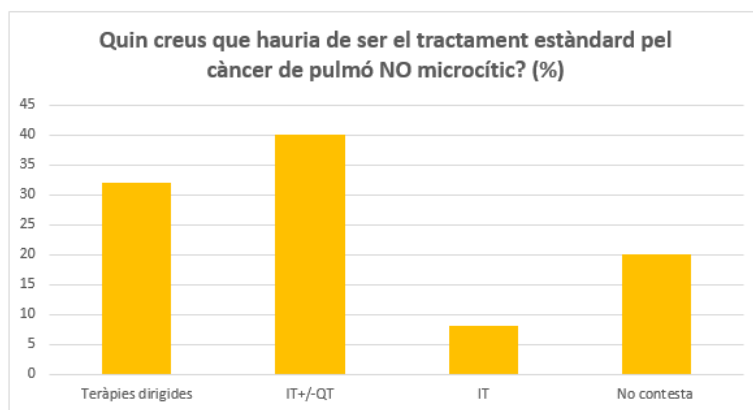
Gràfic 13: Pregunta 12: Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

23 respostes



Gràfic 14: Pregunta 13: Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó NO microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

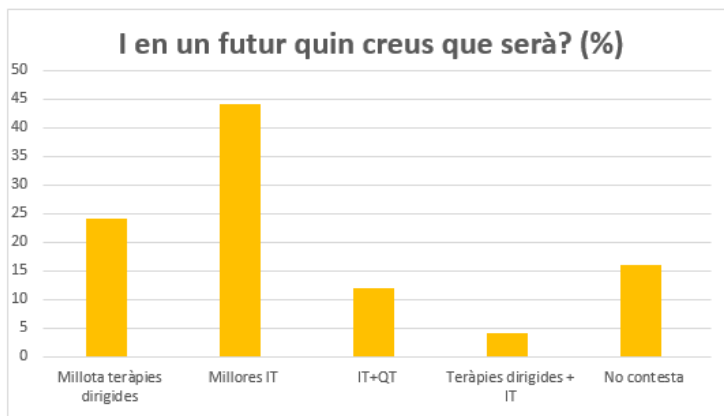


Gràfic 15: Pregunta 14: Quin creus que hauria de ser et tractament estàndard pel càncer de pulmó NO microcític?

Justifica la resposta anterior
La meva percepció és que la qualitat de vida és millor. El que no sé és el percentatge dels que recauen
Según la mutación que se detecte será mejor un tto u otro
El mes eficaç
En pacients amb pdl1>50% la immuno sola, la resta Combinacio
Es el único tratamiento que consigue respuestas que duran muchos años
En funcion de PDL-1, ondriver e histologia
Probablement en els pacients amb CPNCP d'histologia adenocarcinoma wild type es a dir en absència de mutacions seria la combinació.Falta evaluar resultats d'alguns estudis per saber com actuar encara en cada subgrup de pacients(carcinoma escamos, els paciens amb expressió de PdL-1 més del 50%)
No hi ha estandard global per tots els cancers de pulmo, depen del biomarcador oncogene o expressio de PD-L1
Quimio + immuno ha demostrat superioritat en supervivència global

Hay que tener información sobre biomarcadores
La immunoteràpia és molt efectiva però en pocs pacients, que encara no sabem identificar. En altres pacients, en els primers mesos la immunoteràpia obté pitjors resultats que la quimioteràpia. Cost molt elevat i incertesa elevada. La quimioteràpia en c. pulmó no obté grans resultats excepte en pacients amb mutacions concretes (EGFR, ALK) amb tractaments dirigits. És difícil homogeneitzar.
En base a criteris d'eficiència seguretat i cost efectivitat
Segons el perfil genètic i molecular
Aseguras una mayor respuesta de la carga tumoral al inicio para luego mantener al paciente en respuesta con la inmunoterapia
Son necesarios marcadores moleculares para definir y tb tener en cuenta otros aspectos como comorbilidades, estado funcional
Perquè els principals estudis demostren benefici en la majoria d'aquest pacients en quan a supervivència global
Les combinacions solen fer sinergia
La major eficacia es en el pacients amb expressio >90%
Standard publicados en guía Standard publicados en guía
De muchos factores. Todos los CPNM no son iguales.
Encara és aviat per prescindir de la quimio.
QT con PDL1 negativo, inmunoterapia si PDL1 positivo >50%
Depén de la histologia del tumor, marcadors, situació del pacient...
Dependrà del nivell de Pdl1 i la càrrega tumoral
Aumenta la supervivencia casi el doble que con quimio sola

Taula 2: Pregunta 15:Justifica la resposta anterior.



Gràfic 16: Pregunta 16: I en un futur quin creus que serà?

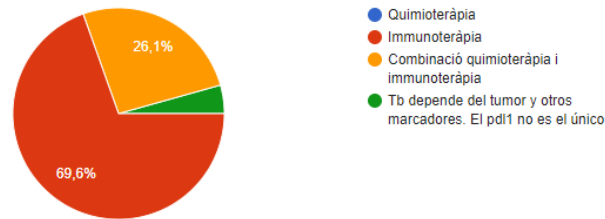
Justifica la resposta anterior
El mes eficaç
El millor coneixement de la biologia tumoral i el ambient tumoral permetrà decidir quina és la millor opció per cada pacient.
Con mejores conocimientos se podrán aplicar nuevas inmunoterapias curativas para todos los caso
Se descubrirán nuevas alteraciones moleculares
La medicina cada vegada es mes personalitzada depen de les caracteristiques del pacient, del tipus de tumor.
Entendre els mecanismes de resistencia
El desenvolupament de biomarcadors i implantació de la seqüenciació massiva ens ajudarà a l'hora de definir pla terapèutic
Mayor conocimiento individual de cada paciente

hi ha molt camí per recórrer i molta investigació encara però la immunoteràpia ha entrat per quedar-se, el paper de la bioinformàtica i dels patòlegs serà essencial i l'estudi de biomarcadors.
La línia d'investigació va en cercar biomarcadors per cercar tractaments més seleccionats
Mes optimitzat
Lo mismo que en la respuesta anterior
Cada paciente es diferente
També em remeto als estudis i la evidència. La immunoteràpia ja és primera línia de tractament en molts dels subtipus de càncer de pulmó.
És un camp que està posant-se en marxa ara i al que li veig molt de futur
S esta estudiant molt la biopsia líquida, paper de la microbiota, etc.
Standard publicados en guía
Se necesita más experiència
Tindrem més coneixements sobre a qui li serà efectiva i a qui no.
Investigación en auge
La Immunoteràpia és una bona eina, tot i que sembla que complementat amb quimio té millor resultats, tot i així, crec que és important buscar alternatives menys tòxiques
Augmentar la eficàcia
Las tasas de respuesta completa están siendo casi más del doble que con quimioterapia sola

Taula 3: Pregunta 17:Justifica la resposta anterior.

Quin tractament seria la millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 major al 50%?

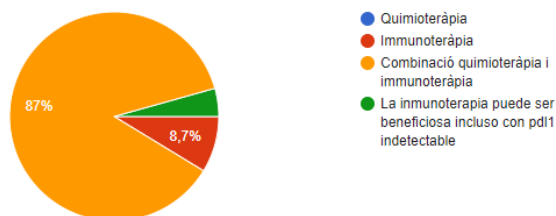
23 respostes



Gràfic 17: Pregunta 18: Quin tractament seria la millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 major a 50% ?

Quin tractament seria la millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 entre 50% i 1%?

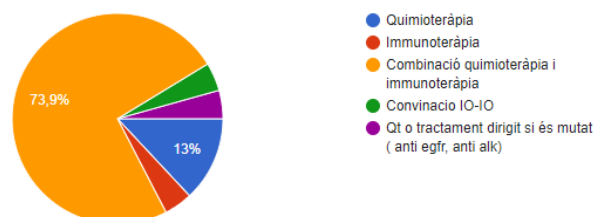
23 respostes



Gràfic 18: Pregunta 19: Quin tractament seria la millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 entre 50% i 1%?

Quin tractament seria la millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 menor al 1%?

23 respostes



Gràfic 19: Pregunta 20: Quin tractament seria la millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 entre 50% i 1%?

CONCLUSIONS DEL TREBALL

Com s'ha pogut veure al llarg del treball, el càncer és un conjunt de malalties provocades per una mutació genètica que evita que els mecanismes de regulació de les cèl·lules puguin actuar correctament cosa que provoca que les cèl·lules mutades es multipliquin sense control i que envaeixen els teixits propers formant el que anomenem tumor. [4.2]

Hi ha una gran quantitat de tipus de càncer depenent de l'òrgan que afectin i de molt diferents, que pot anar des de càncers sòlids com el càncer d'ossos (osteosarcoma), fins a un càncer líquid com seria el càncer de la sang, la leucèmia.[4.3] En concret, en aquest treball s'ha investigat sobre un subtipus de càncer de pulmó, el càncer de pulmó no microcític, que és aquell que afecta a les cèl·lules no petites dels pulmons. [5.1]

A més, de totes les teràpies que existeixen per tractar el càncer de pulmó s'han seleccionat dues per ser comparades, la quimioteràpia i la immunoteràpia. A grans trets, la quimioteràpia [4.5.2, 8, 9] és un tractament no gaire específic, és a dir, ataca a totes les cèl·lules de l'organisme, cosa que el fa bastant ofensiu pel cos. Per altra banda, la immunoteràpia [4.5.7, 6, 7] és un tractament que, tot i ser bastant nou i amb pocs pacients cosa que fa que no hi hagi tanta informació, està donant força bons resultats. La immunoteràpia es centra principalment en l'estimulació del sistema immune [6.3] amb l'objectiu de que sigui el propi cos el que detecti i elimini el tumor a partir de la inhibició d'una proteïna anomenada PD-L1 que manifesten les cèl·lules tumorals i que fa que el sistema immune no detecti les cèl·lules afectades com a perjudicials sinó com a pròpies de l'organisme pel que no les ataquen.

En la branca de la quimioteràpia al ser una teràpia que ja porta molts anys sent aplicada per tractar aquest tipus de càncer la informació que es va trobar en el moment de fer la recerca va ser molt més semblant entre si pel que fa a dades sobre supervivència, resposta, toxicitat i efectes secundaris. En canvi, trobar la informació de la immunoteràpia, al ser un

tractament tan nou, ha més difícil i laboriós. A més, a causa de la complexitat del tractament, ha estat complicat entendre el seu funcionament i el seu mecanisme d'acció. Per comprendre millor com funcionava es va demanar a l'ICO (Institut Català d'Oncologia) si podien proporcionar algun tipus d'informació i des d'allà es va treure l'oportunitat d'anar al laboratori de recerca translacional a fer un experiment anomenat Killing.

El killing és un procediment experimental utilitzat per quantificar la resposta immunitària. Aquest experiment es produeix al laboratori i consisteix en un recompte de les cèl·lules que segueixen vives i de les que han mort. En el cas del killing que es va presenciar per a aquest treball, es volia calcular quantes cèl·lules tumorals o cancerígenes són destruïdes per les cèl·lules natural killers després de ser infectades per diferents virus mutats. [11]

Finalment, per acabar de completar i contrastar la informació trobada a internet i als llibres es va realitzar una enquesta al personal sanitari de diferents hospitals [annex 1] on es feien preguntes referents als tractaments utilitzats, la gravetat dels efectes secundaris de cada tractament, la qualitat de vida dels pacients i la supervivència global. El resultat va ser bastant satisfactori ja que era similar al que s'havia llegit durant la recerca inicial i a la que en un principi s'havia suposat i redactat a les hipòtesis.

Tal com diu la hipòtesis 1, abans de començar el treball ja es creia que els efectes secundaris de la immunoteràpia eren menys greus que els de la quimioteràpia i efectivament entre la informació trobada a internet [6.5 i 8.4] i els resultats de les enquestes [gràfics 12, 13 i 14] la hipòtesis ha estat verificada i els efectes de la immunoteràpia a dies d'ara son menys greus que els de la quimioteràpia. És més, en un futur s'espera que la immunoteràpia sigui encara més segura i que acabi estant el tractament estàndard pel càncer de pulmó no microcític.

A part, també es creia que la qualitat de vida dels pacients tractats amb quimioteràpia era pitjor que la de els traçats amb immunoteràpia [hipòtesis 2] i a les enquestes els resultats van ser els esperats, és a dir, els experts en el tema van confirmar que la qualitat de vida era major en els pacients tractats amb immunoteràpia que els tractats amb quimioteràpia, tal i com es pot veure en els Gràfics 6, 7 i 8.

Finalment, partir d'uns estudis proporcionats per la unitat funcional de càncer de pulmó del ICO [98] es va arribar a les últimes hipòtesis [hipòtesis 3 i 4] on es creia que depenent de la quantitat de la proteïna PD-L1 que s'expressa a les cèl·lules tumorals s'hauria d'aplicar un tractament o un altre. Tenint en compte tant els resultats de les enquestes com els articles analitzats, la conclusió ha estat que les nostres hipòtesis són correctes i quan es manifesta més d'un 50% de PD-L1 el millor tractament per aplicar és la immunoteràpia o les teràpies dirigides [Gràfic 17] i quan expressa menys del 50% el tractament recomanat és una combinació de quimioteràpia amb immunoteràpia [Gràfics 18 i 19].

L'objectiu inicial del treball era determinar quin tractament era millor per tractar el càncer de pulmó no microcític, si la quimioteràpia o la immunoteràpia i la conclusió a la que s'ha arribat després de l'anàlisi dels diferents articles i de l'enquesta sobre factors com la supervivència, la qualitat de vida dels pacients i els efectes secundaris, podem dir la immunoteràpia sembla tenir millors resultats. No obstant, al ser la immunoteràpia un tractament tant nou, no es pot fer una comparació completament realista ja que el nombre de pacients tractats és mínim. A més, els efectes secundaris a llarg termini no s'han pogut verificar pel poc temps de vida que té aquest tractament. És per això que encara queda molta recerca per fer però probablement aquest tractament anirà agafant importància i acabarà sent el tractament estàndard, ja sigui sol o amb combinació amb altres tractaments, per tractar no sols aquest càncer en concret sinó la gran majoria ja que no té quasi efectes secundaris i els que té són lleus comparats amb els de la quimioteràpia.

ANNEX

13.ENQUESTA

1. Quin és la teva professió?
 - Metge/ metgessa oncòleg mèdic
 - Metge/ metgessa oncòleg radioteràpic
 - Infermer/ infermera
 - Altres

2. Quin és el teu lloc de treball?

- ☐ ICO
- ☐ Vall d'Hebron
- ☐ Hospital Sant Pau
- ☐ Hospital Clínic
- ☐ Hospital del Mar
- ☐ Altres

3. Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó no microcític s'estan tractant amb immunoteràpia?

- ☐ 0-20%
- ☐ 21-40%
- ☐ 41-60%
- ☐ 61-80%
- ☐ 81-100%

4. Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó no microcític s'estan tractant amb quimioteràpia?

- ☐ 0-20%
- ☐ 21-40%
- ☐ 41-60%
- ☐ 61-80%
- ☐ 81-100%

5. Quin percentatge dels teus pacients amb càncer de pulmó no microcític s'estan tractant amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia?

- ☐ 0-20%
- ☐ 21-40%
- ☐ 41-60%
- ☐ 61-80%
- ☐ 81-100%

6. Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5
7. Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5
8. Com valoraries la qualitat de vida dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5
9. Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5

10. Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5
11. Com valoraries la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el pitjor i 5 el millor)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5
12. Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb quimioteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3
 - ☐ 4
 - ☐ 5
13. Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb immunoteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?
- ☐ 1
 - ☐ 2
 - ☐ 3

- 4
- 5

14. Com valoraries la gravetat dels efectes secundaris dels pacients amb càncer de pulmó no microcític tractats amb quimioteràpia combinada amb immunoteràpia (1 és el menys greu i 5 el més greu)?

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

15. Quin creus que hauria de ser el tractament estàndard pel càncer de pulmó no microcític?

16. Justifica la resposta anterior

17. I en un futur quin creus que serà?

18. Justifica la resposta anterior

19. Quin tractament seria millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 major al 50%?

- Quimioteràpia
- Immunoteràpia
- Combinació quimioteràpia i immunoteràpia
- Altres

20. En cas d'haver escollit "altre" explica per què.

21. Quin tractament seria millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 entre el 50% i el 10%?

- Quimioteràpia
- Immunoteràpia
- Combinació quimioteràpia i immunoteràpia
- Altres

22. En cas d'haver escollit "altre" explica per què.

23. Quin tractament seria millor opció (segons el teu criteri) per tractar a un pacient que expressa un PD-L1 menor al 10%?

- Quimioteràpia
- Immunoteràpia
- Combinació quimioteràpia i immunoteràpia
- Altres

24. En cas d'haver escollit "altre" explica per què.

14.PROTOCOL ACTUACIÓ ICO

ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 2ª edición: noviembre 2016

ANEXO 4. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA EL CPCNP CONTEMPLADOS EN LA GUÍA

CPCNP localizado (E I-IIIa) resecable	
QT adyuvante	<p>Cisplatino 80 mg/m² - vinorelbina 25 mg/m² d1,8 c/21 días x 4 ciclos (Nivel de evidencia IA).</p> <p><u>En pacientes frágiles o no candidatos a cisplatino:</u> Carboplatino 5 AUCs - vinorelbina 25 mg/m² d1,8 c/21 días x 4 ciclos (Nivel de evidencia IIB). Carboplatino 6 AUCs - paclitaxel 200 mg/m² c/21 días Paciente frágil: Carboplatino 5 AUC - paclitaxel 175 mg/m² c/21 días (Nivel de evidencia IIB). Se solicitará a subcomisión medicamentos especiales.</p>
QTRDT adyuvante	<p>Cisplatino 25mg/m² - etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días.</p> <p>Cisplatino 80 mg/m² día 1- etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días.</p> <p>Cisplatino 50mg/m² días 1 y 8 - etopósido 50 mg/m² días 1 a 5 c/28 días. Cisplatino 80 mg/m² - vinorelbina 15 mg/m² días 1,8 c/21 días.</p> <p><u>En pacientes no candidatos a cisplatino:</u> Carboplatino 5 AUC día 1 - etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días. Carboplatino 5 AUC día 1 - vinorelbina 15 mg/m² d 1,8 cada 21 días</p>
QT neoadyuvante	<p>Cisplatino 80 mg/m² día 1 - gemcitabina 1250mg/m² días 1 y 8 c/21 (Nivel de evidencia IA). Cisplatino 75 mg/m² - docetaxel 75 mg/m² día 1 c/21 días (Nivel de evidencia IA).</p> <p><u>En pacientes con ECOG 0-1, no escamosos con contraindicación para recibir docetaxel o que no toleren cisplatino-docetaxel: que presenten riesgo de neutropenia o neuropatía de base:</u> Cisplatino 75 mg/m² - pemetrexed 500mg/m² día 1 c/21 días (Nivel de evidencia IIA).</p> <p><u>En pacientes no candidatos a docetaxel pero candidatos a QTRT para, en función de la respuesta, poder realizar intervención quirúrgica o QTRT concomitante:</u> Cisplatino 75 mg/m² - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) día 1,8 c/21 días (en concomitancia con RT la dosis de vinorelbina iv 15 mg/m² u oral 40 mg/m²) (Nivel de evidencia IIA).</p>
QTRDT neoadyuvante	<p>Cisplatino 25mg/m² - etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días.</p> <p>Cisplatino 80 mg/m² día 1- etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días.</p> <p>Cisplatino 50 mg/m² días 1 y 8 - etopósido 50mg/m² días 1 a 5 c/28 días.</p> <p><u>En pacientes no candidatos a docetaxel pero candidatos a QTRT para, en función de la respuesta, poder realizar intervención quirúrgica o QTRT concomitante:</u> Cisplatino 75 mg/m² - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) día 1,8 c/21 días (en concomitancia con RT la dosis de vinorelbina iv 15 mg/m² u oral 40 mg/m²) (Nivel de evidencia IIA).</p> <p><u>En pacientes no candidatos a cisplatino:</u> Carboplatino 5 AUC día 1- etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días. x 2 ciclos concomitante con RDT: Irradiación del tumor pulmonar exclusivo, en lesiones periféricas, añadiendo el hilio homolateral en lesiones centrales, con márgenes adecuados. Fraccionamiento convencional hasta 45-50 Gy. Si tras valoración a 45-50 Gy, se desestimase finalmente la CIR, se continuará hasta dosis de tratamiento radical, 60-66 Gy).</p>
CPCNP localmente avanzado (E IIIA-B) irresecable/inoperable	
QTRDT radical	<p>Cisplatino 50mg/m² días 1 y 8 - etopósido 50mg/m² días 1 a 5 c/28 días con RDT torácica (60-66 Gy), siempre que la RDT se pueda iniciar en ≤ 2-3 semanas.</p> <p>Cisplatino 25mg/m² - etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días</p> <p>Cisplatino 80 mg/m² día 1 - etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días.</p> <p>Cisplatino 75-80mg/m² día 1 - vinorelbina 15 mg/m² días 1 y 8 c/21 con RDT torácica (60-66 Gy), si se prevé una demora de la RDT > 2-3 semanas.</p> <p><u>Paciente ECOG 0-1: No candidato a cisplatino:</u> Carboplatino 2 AUCs - paclitaxel 45mg/m² semanal concomitante con RDT torácica y valorar 2 ciclos carboplatino 6 AUCs - paclitaxel 200 mg/m² de consolidación. (Nivel de evidencia IA). Carboplatino 6 AUC día 1 - vinorelbina 15 mg/m² días 1 y 8 c/21 días con RDT torácica (60-66Gy)</p> <p><u>Paciente frágil:</u> Carboplatino 2 AUC - paclitaxel 45mg/m² semanales por 6 semanas - RDT torácica (60-66 Gy/ 2Gy/fr). Carboplatino 2,5 AUC - vinorelbina 15mg/m² días 1, 8, 22 y 29 -RDT torácica (60-68Gy/2-1,8 Gy/fr) Carboplatino 5 AUC día 1- etopósido 100 mg/m² días 1-3 c/21 días.</p>
En caso de flebitis o dificultades en la vía que imposibiliten la administración de vinorelbina intravenosa, se podrá administrar por vía oral.	

CPCNP avanzado o metastásico (E IIIB no candidato a RDT-E IV)	
A. E IIIB no candidato a RDT-E IV EGFR salvaje, ALK/ROS1 no traslocado	
Primera línea	
Carcinoma escamoso	<p>Cisplatino 75 mg/m² día 1 - gemcitabina 1250 mg/m² días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² día 1 - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² - docetaxel 75 mg/m² día 1 c/21 días</p> <p><u>Paciente no candidato a cisplatino:</u> Carboplatino 5-6 AUC - paclitaxel 175-200 mg/m² día 1 c/21 días Carboplatino 5 AUC - gemcitabina 1000 mg/m² día 1 c/21 días Carboplatino 5 AUC día 1 - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) días 1 y 8 c/21 días</p> <p><u>Paciente PS 2:</u> Carboplatino 5 AUC - paclitaxel 175 mg/m² día 1 c/21 días Carboplatino 3 AUC - gemcitabina 2000 mg/m² c/15 días Carboplatino 5 AUC - vinorelbina 25 mg/m² o 60 mg/m² oral día 1 c/21 días</p> <p><u>Anclanos (> 75 años):</u> <u>Grupo geriátrico I:</u> Carboplatino 6 AUC - paclitaxel 90 mg/m² días 1, 8, 15 c/28 días (Quoix) Carboplatino 3 AUC - gemcitabina 2000 mg/m² c/15 días Carboplatino 5 AUC - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) día 1 c/21 días</p>
	<p>1ª opción: Cisplatino 75 mg/m² - pemetrexed 500 mg/m² día 1 c/21 días</p> <p><u>Alternativas:</u> Cisplatino 75 mg/m² día 1 - gemcitabina 1250 mg/m² días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² día 1 - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² - docetaxel 75 mg/m² día 1 c/21 días</p> <p><u>Paciente no candidato a cisplatino:</u> 1ª opción: Carboplatino 5 AUC - pemetrexed 500 mg/m² c/21 días</p> <p><u>Alternativas:</u> Bevacizumab (15mg/kg) - carboplatino 6 AUC + paclitaxel 200 mg/m² día 1 c/21 días (Si FG < 45 ml/min)</p> <p><u>Paciente PS 2:</u> Carboplatino 5 mg/AUC - paclitaxel 175 mg/m² día 1 c/21 Carboplatino 3 mg/AUC - gemcitabina 2000/m² c/15</p> <p><u>Anclanos (> 75 años):</u> <u>Grupo geriátrico I:</u> Carboplatino 6 AUC - paclitaxel 90 mg/m² días 1, 8, 15 c/28 días (Quoix) Carboplatino 5 AUC - pemetrexed 500 mg/m² c/21 días. Carboplatino 5 AUC - vinorelbina 25 mg/m² o 60 mg/m² oral día 1 c/21</p>
	<p><u>Alternativas:</u> Cisplatino 75 mg/m² día 1 - gemcitabina 1250 mg/m² días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² día 1 - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² - docetaxel 75 mg/m² día 1 c/21 días</p> <p><u>Paciente no candidato a cisplatino:</u> 1ª opción: Carboplatino 5 AUC - pemetrexed 500 mg/m² c/21 días</p> <p><u>Alternativas:</u> Bevacizumab (15mg/kg) - carboplatino 6 AUC + paclitaxel 200 mg/m² día 1 c/21 días (Si FG < 45 ml/min)</p> <p><u>Paciente PS 2:</u> Carboplatino 5 mg/AUC - paclitaxel 175 mg/m² día 1 c/21 Carboplatino 3 mg/AUC - gemcitabina 2000/m² c/15</p> <p><u>Anclanos (> 75 años):</u> <u>Grupo geriátrico I:</u> Carboplatino 6 AUC - paclitaxel 90 mg/m² días 1, 8, 15 c/28 días (Quoix) Carboplatino 5 AUC - pemetrexed 500 mg/m² c/21 días. Carboplatino 5 AUC - vinorelbina 25 mg/m² o 60 mg/m² oral día 1 c/21</p>
	<p>1ª opción: Cisplatino 75 mg/m² - pemetrexed 500 mg/m² día 1 c/21 días</p> <p><u>Alternativas:</u> Cisplatino 75 mg/m² día 1 - gemcitabina 1250 mg/m² días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² día 1 - vinorelbina 25 mg/m² (u oral 60 mg/m²) días 1 y 8 c/21 días Cisplatino 75 mg/m² - docetaxel 75 mg/m² día 1 c/21 días</p> <p><u>Paciente no candidato a cisplatino:</u> 1ª opción: Carboplatino 5 AUC - pemetrexed 500 mg/m² c/21 días</p> <p><u>Alternativas:</u> Bevacizumab (15mg/kg) - carboplatino 6 AUC + paclitaxel 200 mg/m² día 1 c/21 días (Si FG < 45 ml/min)</p> <p><u>Paciente PS 2:</u> Carboplatino 5 mg/AUC - paclitaxel 175 mg/m² día 1 c/21 Carboplatino 3 mg/AUC - gemcitabina 2000/m² c/15</p> <p><u>Anclanos (> 75 años):</u> <u>Grupo geriátrico I:</u> Carboplatino 6 AUC - paclitaxel 90 mg/m² días 1, 8, 15 c/28 días (Quoix) Carboplatino 5 AUC - pemetrexed 500 mg/m² c/21 días. Carboplatino 5 AUC - vinorelbina 25 mg/m² o 60 mg/m² oral día 1 c/21</p>
Mantenimiento	Pemetrexed 500 mg/m ² c/21 días
Segunda línea	
Según líneas previas	Nivolumab 3 mg/kg c/14 días (Según CAMHDA).
Carcinoma escamoso	Docetaxel 75 mg/m ² c/21 días
	Docetaxel 30 mg/m ² semanal (paciente frágil).
Según líneas previas	Docetaxel 80 mg/m ² semanal (paciente frágil).
	Erlotinib 150 mg c/24h vía oral.
Carcinoma NO escamoso	Nivolumab 3 mg/kg c/14 días (Según Anexo 5).
	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 - nintedanib 200 mg c/12 horas, días 2 a 21. (Según CAMHDA)
Según líneas previas	Pemetrexed 500 mg/m ² c/21 días.
	Docetaxel 75 mg/m ² c/21 días.
Carcinoma NO escamoso	Docetaxel 30 mg/m ² semanal (paciente frágil).
	Docetaxel 80 mg/m ² semanal (paciente frágil).
Según líneas previas	Erlotinib 150 mg c/24h vía oral.
	Nivolumab 3 mg/kg c/14 días (Según Anexo 5).
Carcinoma escamoso	Docetaxel 75 mg/m ² c/21 días.
	Docetaxel 30 mg/m ² semanal (paciente frágil).
Según líneas previas	Docetaxel 80 mg/m ² semanal (paciente frágil).
	Erlotinib 150 mg c/24h vía oral.
Carcinoma NO escamoso	Nivolumab 3 mg/kg c/14 días (vía solicitud medicamentos especiales)
	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 - nintedanib 200 mg c/12 horas, días 2 a 21 (Se podrá solicitar a la subcomisión de medicamentos especiales únicamente en caso de pacientes que hayan presentado un intervalo libre de enfermedad <9 meses a la 1ª línea de tratamiento y tratados previamente con nivolumab).
Según líneas previas	Docetaxel 75 mg/m ² c/21 días.
	Pemetrexed 500 mg/m ² c/21 días.
Carcinoma NO escamoso	Docetaxel 30 mg/m ² semanal (paciente frágil).
	Docetaxel 80 mg/m ² semanal (paciente frágil).
Según líneas previas	Erlotinib 150 mg c/24h vía oral.
	Nivolumab 3 mg/kg c/14 días (vía solicitud medicamentos especiales)
Carcinoma escamoso	Docetaxel 75 mg/m ² c/21 días.
	Docetaxel 30 mg/m ² semanal (paciente frágil).
Según líneas previas	Docetaxel 80 mg/m ² semanal (paciente frágil).
	Erlotinib 150 mg c/24h vía oral.

B. E IIIB no candidato a RDT-E IV EGFR mutado, ALK/ROS1 traslocado	
Primera línea	
EGFR mutado	Gefitinib 250 mg c/24h vía oral Erlotinib 150 mg c/24h vía oral Afatinib 40 mg c/24h vía oral
Transformación CPCP tras rebiopsia	Cisplatino 75 mg/m ² día 1 - etopósido 100 mg/m ² días 1 a 3 c/21 días
Alk traslocado	Crizotinib 250 mg c/12h vía oral (vía solicitud medicamentos especiales hasta evaluación por CAMHDA)
T790M+	Osimertinib 80 mg / 24 h (vía solicitud medicamentos especiales hasta evaluación por CAMHDA)
Segunda línea	
EGFR mutado	A. Si oligoprogresión se puede valorar tratamiento con RDT y continuar con el ITK-EGFR B. Si progresión asintomática y lenta se puede valorar continuar con el tratamiento ITK-EGFR de 1ª-2ª generación. C. En caso de progresión global de la enfermedad o nuevas lesiones con enfermedad previa controlada se recomienda quimioterapia similar a la de primera línea en paciente <i>wild-type</i> .
ALK traslocado	A. Si oligoprogresión se puede valorar tratamiento con RDT y continuar con crizotinib. B. Si progresión asintomática y lenta se puede valorar continuar con el tratamiento con crizotinib. C. En caso de valorar cambio de tratamiento: valorar inclusión en ensayo clínico, QT, o ceritinib o alectinib (vía solicitud medicamentos especiales hasta evaluación por CAMHDA).

15.GLOSSARI

CRAd: adenovirus condicionalment replicants.

PD1: Proteïna que es troba en les cèl·lules T (un tipus de cèl·lula immunitària) que ajuda al cos a mantenir sota control les respostes immunitàries. Quan PD-1 s'uneix a una altra proteïna anomenada PD-L1, ajuda a evitar que les cèl·lules T destrueixin altres cèl·lules, com les cèl·lules canceroses. Alguns medicaments contra el càncer, que es diuen inhibidors de punts de control immunitari es fan servir per impedir l'acció de PD-1. Quan es bloqueja aquesta proteïna, es deixen anar els "frens" del sistema immunitari i augmenta la capacitat de les cèl·lules T de destruir cèl·lules canceroses.

PDL1: PDL1 és una proteïna que ajuda a que les cèl·lules immunitàries no ataquin a cèl·lules sanes. Normalment, el sistema immunitari combat substàncies estranyes com virus i bacteris, però no a les cèl·lules sanes pròpies. Algunes cèl·lules canceroses tenen molt PDL1. Això permet que les cèl·lules canceroses "enganyin" al sistema immunitari i evitin ser atacades com a substàncies estranyes i nocives.

Cèl·lules T: Tipus de glòbul blanc. Les cèl·lules T són part del sistema immunitari i es formen a partir de cèl·lules mare en la medul·la òssia. Ajuden a protegir el cos de les infeccions i podrien ajudar a combatre el càncer. També es diu limfòcit T i timòcit.

Cèl·lules B: Tipus de glòbul blanc que elabora anticossos. Les cèl·lules B són part del sistema immunitari que es formen a partir de les cèl·lules mare en la medul·la òssia. També es diu limfòcit B.

CTLA-4: Proteïna que es troba en les cèl·lules T (un tipus de cèl·lula immunitària) que ajuda al cos a mantenir sota control les respostes immunitàries. Quan CTLA-4 s'uneix a una altra proteïna anomenada B7, impedeix que les cèl·lules T destrueixin altres cèl·lules, com les cèl·lules canceroses. Alguns medicaments contra el càncer, que es diuen inhibidors de punts de control immunitari, s'usen per impedir l'acció de CTLA-4. Quan es

bloqueja aquesta proteïna, es deixen anar els "frens" del sistema immunitari i augmenta la capacitat de les cèl·lules T de destruir cèl·lules canceroses.

Estadi tumoral: quan es parla d'estadi tumoral es parla de l'extensió del càncer, es a dir de desenvolupat està el tumor.

Capa buffy és la part de la sang anticoagulada que conté la majoria dels glòbuls blancs i de les plaquetes després de la centrifugació de la mostra.

PBS (*phosphate-buffered saline*) és una solució tampó normalment feta servir en investigacions biològiques. Es una dissolució d'aigua amb sal que conté fosfat d'hidrogen disòdic, clorur de sodi i en algunes clorur de potassi i fosfat de potassi dihidrogen. Com a solució tampó ajuda a mantenir el pH constant.

Cèl·lules A549: són unes cèl·lules d'adenocarcinoma humà alveolar de les parets epitelials les quals es fan servir com a model per al càncer de pulmó i pel desenvolupament de noves teràpies contra aquest.

Tub de leucosep: és un tub de falcon amb una membrana situada al mig del tub que fa que al centrifugar el contingut passi de la part superior a la inferior de la membrana.

Adenovirus: Membre d'una família de virus que poden causar infeccions en les vies respiratòries, els ulls i el tub gastrointestinal. Hi ha formes d'adenovirus que no produeixen malaltia i es fan servir per a la teràpia gènica. Transporten gens que poden reparar defectes en les cèl·lules o destruir cèl·lules canceroses.

MICA: Proteïna no clàssica del complex major d'histocompatibilitat (MHC) que intervé en els mecanismes de regulació de la resposta immune que ocorren després del trasplantament.

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Engloba a un gran grup de glicoproteïnes de membrana altament polimòrfiques, implicades en el reconeixement de l'antigen i més concretament en la presentació de l'antigen.

ICO15, ICOVIR15-hMICA, ICO15-hMICAmut, ICO15-T14mut-hMICAmut: diferents adenovirus mutats que pretenen millorar l'expressió de la proteïna MICA a la superfície cel·lular.

Lysing buffer és una solució tampó utilitzada amb la finalitat de trencar les cèl·lules obertes per utilitzar-les en experiments de biologia molecular.

Pellet són les petites partícules de material aglomerat o comprimit de diferents materials. En els processos de centrifugació un pellet és cada una de les porcions de material sedimentat.

Cisplatí: S'utilitza per a pacients amb un càncer que no es pot tractar o que no ha millorat amb altres tractaments contra el càncer. També està en estudi per al tractament d'altres tipus de càncer. El cisplatí conté el metall platí. Destruïx les cèl·lules canceroses al danyar el seu ADN i impedir que es multipliquin. El cisplatí és un tipus de substància entrecruzadora de l'ADN.

Vinorelbina: La vinorelbina és un medicament que s'utilitza en el tractament de diversos tipus de càncer, incloent el càncer de mama i el càncer de pulmó no microcític.

Carboplatí: El carboplatí és un medicament basat en el platí, i usat en quimioteràpia per al tractament de diversos tipus de càncer (principalment en tumors d'ovaris, pulmons, coll i cervell).

Paclitaxel és un fàrmac utilitzat pel tractament del càncer. Des de llavors, ha estat una eina molt eficaç pel tractament del càncer de pulmó, del càncer d'ovari, del càncer de mama i de formes avançades del sarcoma de Kaposi. Es comercialitza amb el nom

de Taxol i juntament amb el docetaxel forma la categoria de compostos farmacològics denominats taxans

Docetaxel és un medicament de quimioteràpia usat per tractar diversos tipus de càncer . Inclou el càncer de mama , de cap i de coll , càncer d'estómac , càncer de pròstata i de pulmó no cel·lula petita .Es pot utilitzar per si mateix o juntament amb altres medicaments de quimioteràpia.

Pembrolizumab: El pembrolizumab s'uneix a una proteïna anomenada PD-1, que es troba en les cèl·lules T. És possible que el pembrolizumab bloquegi la PD-1 i ajudi a que el sistema immunitari destrueixi les cèl·lules canceroses. És un tipus d'anticòs monoclonal i un tipus d'inhibidor de punts de control immunitari.

Nivolumab: El nivolumab s'uneix a una proteïna anomenada PD-1, que es troba en les cèl·lules T (un tipus de glòbul blanc). És possible que el nivolumab bloquegi la PD-1 i ajudi al sistema immunitari a destruir cèl·lules canceroses. És un tipus d'anticòs monoclonal i un tipus d'inhibidor de punts de control immunitari.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernardo, Ángela, *La lucha contra el cáncer en diez imágenes históricas* [en línia]. <https://hipertextual.com/2015/02/historia-del-cancer> [consulta: 03-07-2019]
2. Van Wely, Karel H.M, *El cáncer, historia de una enfermedad con miles de años* [en línia]. <https://blogs.20minutos.es/ciencia-para-llevar-csic/2014/12/11/el-cancer-historia-de-una-enfermedad-con-miles-de-anos/> [consulta: 03-07-2019]
3. *Seed and Soil Theory* [en línia]. <https://www.cancerquest.org/node/6228> [consulta: 03-07-2019]
4. *¿Qué es el cáncer?* [en línia]. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer> [consulta: 05-07-2019]
5. *¿Qué es el cáncer?* [en línia]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es> [consulta: 05-07-2019]

6. *Tipos de carcinoma* [en línia].
<https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/cancer/carcinoma.html> [consulta: 11-07-2019]
7. *Carcinoma* (CUI C0007097) [en línia]. <https://ncim-stage.nci.nih.gov/ncimbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI%20Metathesaurus&code=C0007097> [consulta: 11-07-2019]
8. *Anaplasia* [en línia]. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/anaplasia> [consulta: 11-07-2019]
9. *Necrosis* [en línia]. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002266.htm> [consulta: 11-07-2019]
10. *Sarcoma* (CUI C1261473) [en línia]. <https://ncim-stage.nci.nih.gov/ncimbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI%20Metathesaurus&code=C1261473> [consulta: 16-07-2019]
11. *Sarcoma* [en línia]. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/sarcoma/symptoms-causes/syc-20351048> [consulta: 16-07-2019]
12. *Qué son los sarcomas* [en línia]. <http://grupogeis.org/es/que-son-los-sarcomas> [consulta: 16-07-2019]
13. *Liposarcoma* [en línia]. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/liposarcoma/symptoms-causes/syc-20352632> [consulta: 21-07-2019]
14. *Liomiosarcoma* [en línia] <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/leiomyosarcoma/cdc-20387733> [consulta: 21-07-2019]
15. *Osteosarcoma* [en línia] <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/osteosarcoma/symptoms-causes/syc-20351052> [consulta: 21-07-2019]
16. *Condrosarcoma* [en línia] <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/chondrosarcoma/symptoms-causes/syc-20354196> [consulta: 21-07-2019]
17. *Leucemia* [en línia] <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001299.htm> [consulta: 25-07-2019]
18. *Leucemia* [en línia] <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/leukemia/symptoms-causes/syc-20374373> [consulta: 25-07-2019]
19. Güell Picazo, Jaume; Delgado, Julio, *Què és un Limfoma?* [en línia] <https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/malalties/limfoma/definicio> [consulta: 27-07-2019]

20. *Linfoma* [en línia] <https://medlineplus.gov/spanish/lymphoma.html> [consulta: 27-07-2019]
21. *TR viroteràpia* [consulta: repetidament des del 03-07-2019 fins el 28-07-2019]
22. *Cirurgia* [en línia] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia#1> [consulta: 30-06-2019]
23. DIE GOYANES, Alfredo: *cirugía oncológica*. Barcelona: DOYMA, 1991 *Història de la quimioteràpia* [en línia] <https://educacionquimica.wordpress.com/2013/08/21/paul-ehrich-y-el-nacimiento-de-la-quimioterapia/> [consulta: 30-06-2019]
24. *Quimioteràpia* [en línia] <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-functiona-y-tipos-de-quimioterapia> [consulta: repetidament des del 03-07-2019]
25. *Efectes secundaris de la quimioteràpia* [en línia] <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/efectos-secundarios-quimioterapia> [consulta: 30-06-2019]
26. *Radioteràpia* [en línia] <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/qu%C3%A9-es-la-radioterapia> [consulta: 01-07-2019]
27. *Radioteràpia* [en línia] <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/tractaments/radioterapia/> [consulta: 01-07-2019]
28. *Efectes secundaris de la radioteràpia* [en línia] <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/conceptos-basicos.html> [consulta: 01-07-2019]
29. *Viroteràpia* [en línia] <http://www.idibell.cat/ca/recerca/cancer-cancer/molecular-mechanisms-and-experimental-therapy-oncology-program/viroterapia-del> [consulta: 15-07-2019]
30. MAJEM, Margarita , CASCALLÓ, Manel, BAYÓ, Neus et al. : << *adenovirus oncolítics condicionalmente replicativos: una nueva estrategia en viroteràpia antitumoral*>> [en línia] https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/comunicaciones/tenerife/ix_tenerife064.pdf [consulta: 15-07-2019]
31. Ip: MESÍA, Ricard Ic: MAJEM, Margarita, ALEMANY, Ramón, CASCALLÓ, Manel et BAYÓ, Neus << *Estudio de la eficacia antitumoral del nuevo virus oncolítico AdHS4E2Fd24RGD (ICOVIR-3) en modelos tumorales de cabeza y cuello*>> [en línia]

- <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/buletinseom/2006/35/n35.pdf> [consulta: 15-07-2019]
32. *Viroteràpia* [en línia] <https://okdiario.com/salud/viroterapia-papel-lucha-contra-cancer-3597843> [consulta: 15-07-2019]
 33. *Adenovirus oncolític* [en línia] https://es.wikipedia.org/wiki/Adenovirus_oncolítico [consulta: 15-07-2019]
 34. *Transplant de cèl·lules mare* [en línia] <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/por-que-se-usan-los-trasplantes-de-celulas-madre.html> [consulta: 18-07-2019]
 35. *Transplant de cèl·lules mare* [en línia] <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/tractaments/trasplantament-de-medulla-ossia/> [consulta: 18-07-2019]
 36. ZAMORA, Pilar << *Hormonoterapia o tratamiento hormonal*>> [en línia] <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-y-como-funciona-la-hormonoterapia?start=1> [consulta: 22-07-2019]
 37. N/a : *Harrison principios de la medicina interna vol II 19ª edición*. McGraw hilll, 2015.
 38. *Hormonoteràpia* [en línia] <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi/tratamiento/systemico> [consulta: 22-07-2019]
 39. *Hormonoteràpia* [en línia] <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/hormonoterapia/tipos-hormonoterapia> [consulta: 22-07-2019]
 40. *Teràpies dirigides* [en línia] <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-la-terapia-dirigida> [consulta: 27-07-2019]
 41. *Teràpies dirigides* [en línia] <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer/terapias-dirigidas-odiana> [consulta: 27-07-2019]
 42. *Teràpies dirigides* [en línia] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas#191qu233-son-las-terapias-dirigidas-contra-el-c225ncer> [consulta: 27-07-2019]

43. *Teràpies dirigides* [en línia] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas#191qu233-son-las-terapias-dirigidas-contra-el-c225ncer> [consulta: 27-07-2019]
44. BERROCAL, Alfonso << *La inmunoteràpia del càncer*>> [en línia] <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer> [consulta: 23-07-2019]
45. *Càncer de pulmón* [en línia] <https://hospital.vallhebron.com/ca/malalties/cancer-de-pulmo> [Consulta: 18-08-2019]
46. Saceda Corralo, David, *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.webconsultas.com/cancer-de-pulmon/cancer-de-pulmon-1896> [Consulta: 24-08-2019]
47. Saceda Corralo, David, *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/cancer-de-pulmon/causas-del-cancer-de-pulmon> [Consulta: 24-08-2019]
48. Saceda Corralo, David, *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.webconsultas.com/cancer-de-pulmon/sintomas-del-cancer-de-pulmon-1898> [Consulta: 24-08-2019]
49. *Tipos de càncer de pulmón* [en línia] <https://rochepacientes.es/tipos-de-cancer-de-pulmon/> [Consulta: 25-08-2019]
50. *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon> [Consulta: 25-08-2019]
51. Saceda Corralo, David, *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/cancer-de-pulmon/tipos-de-cancer-de-pulmon> [Consulta: 25-08-2019]
52. Saceda Corralo, David, *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/cancer-de-pulmon/diagnostico-del-cancer-de-pulmon> [Consulta: 25-08-2019]
53. *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/diagnostico> [Consulta: 26-08-2019]
54. Saceda Corralo, David, *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/cancer-de-pulmon/tratamiento-del-cancer-de-pulmon> [Consulta: 26-08-2019]
55. *Càncer de pulmón* [en línia] <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/secuelas-tratamientos-cancer-pulmon> [Consulta: 26-08-2019]

56. Porter, Laura, *Lo que necesita saber de los efectos secundarios de la inmunoterapia* [en línea] <https://www.cancer.net/es/blog/2018-03/lo-que-necesita-saber-de-los-efectos-secundarios-de-la-inmunoterapia> [Consulta: 27-08-2019]
57. *Efectos secundarios de la inmunoterapia* [en línea] <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci3n-del-c3ncer/c3mo-se-trata-el-c3ncer/inmunoterapia/efectos-secundarios-de-la-inmunoterapia> [Consulta: 27-08-2019]
58. PRESENTACI3N ISABEL BRAO: PAPEL DE LA ENFERMERA EN LA DETECCIÓN, EL MANEJO Y EL SEGUIMIENTO DE LA TOXICIDAD IMMUNO-RELACIONADA [Consulta: 27-08-2019]
59. Soteras, Ana, *Terapias diana e inmunoterapia: Efectos secundarios* [en línea] <https://www.efesalud.com/terapias-diana-e-inmunoterapia-efectos-secundarios/> [Consulta: 27-08-2019]
60. Pérez, Pilar, *Inmunoterapia: un 80% de los pacientes sufre las secuelas de la terapia "estrella" contra el c3ncer* [en línea] <https://www.larazon.es/atusalud/salud/inmunoterapia-ocho-de-cada-diez-pacientes-sufren-las-secuelas-de-la-terapia-estrella-FH22342878> [Consulta: 27-08-2019]
61. *How is Immunotherapy for Lung Cancer Changing the Outlook for Patients?* [en línea] <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/cancer-types/lung-cancer> [Consulta: 28-08-2019]
62. Pérez, Beatriz, *"Ja hi ha pacients que sobreviuen al c3ncer de pulm3 amb immunoteràpia"* [en línea] <https://www.elperiodico.cat/ca/sanitat/20190603/entrevista-edurne-arriola-cancer-pulmon-inmunoterapia-7474460> [Consulta: 28-08-2019]
63. Steven, Antonius; Fisher, Scott A.; Robinson, Bruce W., *Immunotherapy for lung cancer* [en línea] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.12789> [Consulta: 28-08-2019]
64. MIGUEL LLORENTE, Raúl: *Trabajo fin de grado la inmunoterapia en el tratamiento del c3ncer en un hospital terciario* [en línea] <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAUL%20MIGUEL%20LLORENTE.pdf> [Consulta: 16-08-2019]
65. *Pasado, presente y futuro de la inmunoterapia en c3ncer* [en línea] <https://www.redaccionmedica.com/secciones/avances/pasado-presente-y-futuro-de-la-inmunoterapia-en-cancer-9261> [consulta: 27-08-2019]

66. SEOM: *El estímulo del sistema inmunológico será capaz de destruir los tumores* [en línea] https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NdP_HITOS_EN_InmunoOncologia_2016.pdf [consulta: 22-08-2019]
67. ASCO, *Advances in Cancer Treatment* [en línea] <https://www.asco.org/research-progress/reports-studies/clinical-cancer-advances-2019/advances-cancer-treatment> [consulta: 22-08-2019]
68. *Mecanismo de acción de la quimioterapia* [en línea] <https://hospital.vallhebron.com/ca/tractaments/quimioterapia> [consulta: 11-09-2019]
69. *Què és la quimioteràpia?* [en línea] <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia.html> [consulta: 09-09-2019]
70. *Efectes secundaris de la quimioteràpia* [en línea] <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/es/booklets-flyers/chemotherapy-what-it-is-how-it-helps-spanish.pdf> [consulta: 13-09-2019]
71. *Non-Small Cell Lung Cancer Treatment* [en línea] https://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/269-non-small_cell_lung_cancer_treatment [Consulta: 14-09-2019]
72. *Chemotherapy for Lung Cancer* [en línea] <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/lung/treatment/chemotherapy> [Consulta: 14-09-2019]
73. *Lung càncer- chemotherapy* [en línea] <http://www.healthtalk.org/peoples-experiences/cancer/lung-cancer/lung-cancer-chemotherapy> [Consulta: 18-09-2019]
74. *¿Qué es la inmunoterapia y en qué se diferencia de la quimioterapia* [en línea] <https://capital.pe/actualidad/que-es-la-inmunoterapia-y-en-que-se-diferencia-de-la-quimioterapia-noticia-1141690> [Consulta: 19-09-2019]
75. Álvarez, Mónica ; *Immunoterapia: un nuevo Horizonte en el tratamiento del cáncer* [en línea] <https://cuidateplus.marca.com/medicamentos/2015/09/21/inmunoterapia-nuevo-horizonte-tratamiento-cancer-88952.html> [Consulta: 19-09-2019]
76. Baxevas, Panagiotis; Mountzios, Giannis; *Novel chemotherapy regim for advances lung cancer: have we reached a plateau?* [en línea] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952027/> [Consulta: 19-09-2019]
77. *Estadio tumoral* [en línea] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion> [consulta: 01-10-2019]

78. *Quimioteràpia* [en línia] <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/tractaments/quimioterapia/> [consulta: 01-10-2019]
79. *Quimioteràpies més comunes* [en línia] <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/secuelas-tratamientos-cancer-pulmon#quimioterapia> [consulta: 05-10-2019]
80. *Quimioteràpies més comunes* [en línia] http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICOPRA_XIS_pulmon_6.pdf [consulta: 05-10-2019]
81. *Immunoteràpies més comunes* [en línia] <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=9> [consulta: 06-10-2019]
82. *Immunoteràpia en càncer de pulmó de cèl·lula no petita* [en línia] <https://www.archbronconeumol.org/es-nueva-inmunoterapia-cancer-pulmon-articulo-S0300289617302259> [consulta: 06-10-2019]
83. *PD-1* [en línia]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/pd-1> [consulta: 15-10-2019]
84. *PD-L1* [en línia]. <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-pd-l1-inmunoterapia/> [consulta: 15-10-2019]
85. *Cèl·lules B* [en línia]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/celula-b> [consulta: 15-10-2019]
86. *Cèl·lules T* [en línia]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/celula-t> [consulta: 15-10-2019]
87. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 2000;343:1217-22.
88. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1453-61.
89. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60.

90. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
91. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27
92. Julie Brhmer, M.D., Karen L. Reckmap, M.D., et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-cell Non-Small-Cell* [en línia] <https://www.nejm.org/sci-hub.tw/doi/full/10.1056/NEJMoa1504627> [consulta: 15-10-2019]
93. Julio Sánchez de Cos Escuín, *Nueva inmunoteràpia y càncer de pulmón* [en línia] <https://www.archbronconeumol.org/es-nueva-inmunoterapia-cancer-pulmon-articulo-S0300289617302259> [consulta: 15-10-2019]
94. Barlesi F, Vansteenkiste J., et al. *Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated Advanced non-small-cell lung càncer (JAVELIN Lung 200): an open-lebel, randomised, phase 3 study* [en línia] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262187> [consulta: 15-10-2019]
95. Khunger, M., Jain, P., et al. *Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment- Naive and Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small and Meta-Analysis.* [en línia] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sci-hub.tw/pubmed/29433902> [consulta: 15-10-2019]
96. DOCUMENT WORD RAFAEL MORENO: ISOLATION OF HUMAN PBMCs (Leucosep tubes) [Consulta: 25-09-2019]
97. PRESENTACIÓ RAFAEL MORENO [Consulta: 23-09-2019]
98. *Management of advanced/ metastatic NSCLC* [en línia] <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/Management-of-advanced-metastatic-NSCLC#figure-2> [Consulta: 20-09-2019]
99. *Cancer mortality* [en línia] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Consulta: 02-06-2019]
100. *TNM* [en línia] <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx> [Consulta: 11-07-2019]

101. Timo Partanen, Patricia Monge, Catharina Wesseling; *Causas y prevención del cáncer ocupacional* [en línea] https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022009000400003&script=sci_arttext [consulta: 06-07-2019]
102. *Estadístiques del càncer* [en línia] <http://www.juntscontraelcancer.cat/cancer/el-cancer/estadistiques-de-cancer/> [consulta: 04-07-2019]

AGRAÏMENTS

Primer de tot, volem agrair a tot la unitat de pulmó de l'ICO, més concretament a l'Ernest, la Isabel i la Noelia, tota l'ajuda que ens han proporcionat en la redacció del treball. També volem agrair al personal del Laboratori de Recerca Translacional 1 , en Ramon i el Rafa haver-nos permès presenciar el killing i haver respost les nostres preguntes, i a la Pepi per haver-nos guiat en l'elaboració del treball. A més, també volem agrair la seva col·laboració al professor Dani Prieto per haver-nos ajudat en l'elecció del tema del nostre treball, i a l'Anna Sanfeliu per haver-nos orientat en algun punt del treball.

A part, volem agrair a la doctora Maica Galán tota la seva col·laboració al llarg del treball i tot el que ha fet per nosaltres.

Finalment agrair al nostre tutor de TR per la paciència que ha tingut amb nosaltres.