

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

Surrogate response to non-small cell lung cancer treatment with immunotherapy: toxicity and white blood cell ratios. Experience of a center.

---

Autora: Alba Moratiel Pellitero  
Médico Interno Residente de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Director: Rodrigo Lastra del Prado  
Facultativo Adjunto del Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA  
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza (UNIZAR)

CURSO: 2019-2020

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

## CONTENIDO

RESUMEN.....	2
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. HIPÓTESIS .....	7
3. OBJETIVOS.....	7
3.1 Objetivo principal.....	7
3.2 Objetivos secundarios.....	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
4.1 Diseño del estudio .....	7
4.2 Población de estudio y criterios de selección.....	7
4.3 Calendario del estudio .....	8
4.4 Criterios de valoración-Endpoints.....	8
4.4.1 Criterio principal .....	8
4.4.2 Criterios secundarios .....	8
4.5 Variables y medidas .....	8
4.6 Análisis estadístico.....	8
4.7 Limitaciones del estudio.....	9
4.8 Presupuesto .....	9
5. RESULTADOS .....	9
5.1 Descripción de la muestra.....	9
5.2 Toxicidades y respuesta al tratamiento.....	10
5.3 Toxicidades e histología .....	13
5.4 Toxicidades y fármacos .....	14
5.5 Ratio neutrófilo-linfocito .....	16
6. DISCUSIÓN.....	19
7. CONCLUSIONES .....	21
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	21
9. TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES .....	22
10. AGRADECIMIENTOS.....	22
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23
12. ANEXO. INFORME CEICA .....	26

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

## RESUMEN

**Introducción:** La inmunoterapia se plantea como novedad terapéutica en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico (CPNM), en muchos casos ya con indicación en primera línea. Presenta diferentes efectos adversos con respecto a los esquemas tradicionales, dada la estimulación del sistema inmune. Se estudia la posible relación entre grado de toxicidad y mejor respuesta. El ratio neutrófilo-linfocito se presenta como posible factor predictivo de respuesta en pacientes que reciben este tipo de terapia.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, basado en una cohorte de pacientes CPNM estadio IV tratados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa entre los años 2016-2018. El grado de toxicidad (1-4) se establece de acuerdo a *The Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. Valoración de respuesta según criterios RECIST 2.0 y criterios inmunorelacionados.

Objetivos: Evaluar la respuesta al tratamiento en relación con el grado de toxicidad en pacientes con CPNM en el contexto de la práctica clínica real. Analizar si los pacientes con un RNL elevado presentan peor pronóstico.

Análisis descriptivo y multivariante. Grado de toxicidad y respuesta al tratamiento (resultados globales e individualizados según los distintos tratamientos e histología). Ratio neutrófilo-linfocito y respuesta al tratamiento.

**Resultados:** N=43 pacientes, 35 hombres y 8 mujeres. Edad media 64 años. Respuesta: 3 RC (toxicidad  $\geq 2$ ), 13 RP (toxicidad  $\geq 1$ ), 13 EE, 12 PR (solo 4 toxicidad y  $\leq 2$ ), 2 no evaluados. Hipotiroidismo como irAE más frecuente. Relación entre toxicidad y respuesta: la ausencia de irAES condiciona peor pronóstico  $p < 0.05$ . AP: 25 adenocarcinomas [18 con irAES (1 RC, 7 RP, 8 EE,) y 7 sin (1 EE, 5 PR, 1 no ev.)]; 17 escamosos [13 con irAES (1 RC, 6 RP, 4 EE) y 4 sin (3 PR, 1 no ev.)]; 1 adenoescamoso con irAES y RC. Fármaco: Atezolizumab N=8 [6 con irAES (2 RP, 3 EE, 1 PR) y 2 sin (ambos PR)]; Nivolumab N=16 [9 con irAES (1 RC, 3 RP, 3 EE, 2 PR) y 7 sin (1 EE, 4 PR, 2 no ev.)]; Pembrolizumab N=19 [17 con irAES (2 RC, 8 RP, 6 EE, 1 PR) y 2 sin (ambos PR)]. Correlación positiva significativa para  $p < 0.001$  entre toxicidad y respuesta, independientemente de histología y fármaco. Pacientes con RNL pretratamiento  $> 4$  presentan generalmente peor respuesta a la inmunoterapia.

**Conclusiones:** La aparición de irAES es un indicador de respuesta del sistema inmune, condicionando una mejor evolución de la enfermedad. En contraposición, la ausencia de toxicidad predice peor pronóstico. Sería interesante realizar estudios con mayor muestra para validar los valores predictivos del RNL y optimizar esquemas terapéuticos si fuera necesario.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

## ABSTRACT

**Introduction:** Immunotherapy is proposed as a therapeutic novelty in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), in many cases with a first-line indication. It presents different adverse effects with respect to traditional schemes, given the stimulation of the immune system. The possible relationship between degree of toxicity and best response is studied. The neutrophil-lymphocyte ratio is presented as a possible predictor of response in patients receiving this type of therapy.

**Material and methods:** Observational, retrospective, single-center study based on a cohort of stage IV NSCLC patients treated at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 2016-2018. The degree of toxicity (1-4) is established according to The Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Response according to RECIST 2.0 criteria and immunorelated criteria.

**Objectives:** To assess the response to treatment in relation to the degree of toxicity in patients with NSCLC in the context of actual clinical practice. Analyze whether patients with a high RNL have a worse prognosis.

**Descriptive and multivariate analysis.** Degree of toxicity and response to treatment (global and individualized results according to different treatments and histology). Neutrophil-lymphocyte ratio and response to treatment.

**Results:** N = 43 patients, 35 men and 8 women. Average age is 64 years. Answer: 3 RC (toxicity  $\geq 2$ ), 13 RP (toxicity  $\geq 1$ ), 13 EE, 12 PR (only 4 toxicity and  $\leq 2$ ), 2 not evaluated. Hypothyroidism is the most frequent irAE. Relationship between toxicity and response: the absence of irAES conditions a worse prognosis  $p < 0.05$ . AP: 25 adenocarcinoma [18 with irAES (1 RC, 7 RP, 8 EE,) and 7 without (1 EE, 5 PR, 1 no ev.)]; 17 squamous [13 with irAES (1 RC, 6 RP, 4 EE) and 4 without (3 PR, 1 not ev.)]; 1 adeno-flaky with irAES and RC. Drug: Atezolizumab N = 8 [6 with irAES (2 RP, 3 EE, 1 PR) and 2 without (both PR)]; Nivolumab N = 16 [9 with irAES (1 RC, 3 RP, 3 EE, 2 PR) and 7 without (1 EE, 4 PR, 2 not ev.)]; Pembrolizumab N = 19 [17 with irAES (2 RC, 8 RP, 6 EE, 1 PR) and 2 without (both PR)]. There is a significant positive correlation ( $p < 0.001$ ) between toxicity and response, regardless of histology and drug. Patients with pretreatment  $RNL > 4$  generally have a worse response to immunotherapy.

**Conclusions:** The appearance of irAES is an indicator of the immune system response, conditioning a better evolution of the disease. In contrast, the absence of toxicity predicts a worse prognosis. It would be interesting to carry out studies with a larger sample to validate the predictive values of RNL and optimize therapeutic schemes if necessary.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

## 1. INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha irrumpido con fuerza en el tratamiento de múltiples patologías oncológicas y especialmente en el cáncer de pulmón, donde ya se ha posicionado como tratamiento de elección en primera línea (en monoterapia o asociado a quimioterapia) de la enfermedad locamente avanzada y/o metastásica.

La inmunoterapia a la que nos referimos específicamente en este estudio es a aquel tratamiento que bloquea puntos fundamentales del control inmune (ICI). Estos fármacos han mejorado la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPNM)(1). El bloqueo de los puntos de control inmune (PDL1-PD1) hace que las células tumorales puedan ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune, desencadenándose una cascada de respuesta linfocitaria que puede conducir a la destrucción tumoral.

Su uso puede conllevar la aparición de efectos adversos relacionados con la activación excesiva del sistema inmune, conocidos como eventos adversos inmunorelacionados (irAES)(2). Los sistemas más frecuentemente afectados son el endocrino, la piel, el gastrointestinal y el respiratorio. A pesar de ello, menos del 10% de los pacientes desarrollan reacciones adversas graves.

Se considera toxicidad a aquellos trastornos previstos resultantes del uso de fármacos. Se incluyen una amplia variedad de condiciones adversas inducidas químicamente debido a las interacciones entre medicamentos y los efectos metabólicos de los productos farmacéuticos.

Los ICIs con indicación actual en el tratamiento del CPNM según ficha técnica son:

- **Atezolizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), (Fc modificado). Se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune e incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

### Indicación:

- Monoterapia: segunda línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan progresado durante o después de un régimen con platino.

Reacciones adversas más frecuentes: fiebre, náuseas y vómitos, astenia, prurito, diarrea, artralgias, anorexia, disnea, infección del tracto urinario, tos.

- **Nivolumab:** anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb). Potencia la respuesta de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

Indicación:

- Monoterapia: segunda línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan progresado durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino.

Reacciones adversas más frecuentes: diarrea, náuseas, erupción cutánea, picor y astenia.

- **Pembrolizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa) con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc frente a la muerte celular programada-1 (PD-1).

Indicación:

- Monoterapia: primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
- Combinación con Pemetrexed y quimioterapia basada en platino: primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
- Combinación con Carboplatino y Paclitaxel o Nab-paclitaxel: primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.
- Monoterapia: CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 con una proporción de marcador tumoral  $\geq 1\%$  y hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.

Reacciones adversas más frecuentes: anemia, hipo e hipertiroidismo, anorexia, cefalea, ojo seco, arritmias cardíacas, disnea, diarrea, dolor abdominal, prurito, elevación de transaminasas.

- **Durvalumab:** anticuerpo monoclonal completamente humano tipo inmunoglobulina G1  $\kappa$  (IgG1 $\kappa$ ). Bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80 (B7.1). Este bloqueo selectivo potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T.

Indicación:

- Monoterapia: CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.  
Dado que uno de los criterios de inclusión de nuestro estudio es que los pacientes se encuentren en estadio IV, no se analizarán sujetos que hayan recibido este fármaco.

Reacciones adversas más frecuentes: infección respiratoria, hipotiroidismo, tos, neumonitis, diarrea, prurito.

Respecto a la relación entre toxicidad y respuesta a la inmunoterapia, cabe destacar que dichos fármacos estimulan al sistema inmunitario para atacar a las células tumorales,

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

por lo que en algunos pacientes o en determinadas situaciones, también pueden provocar que el sistema inmunitario identifique algunos de los tejidos sanos del cuerpo como extraños y ser atacados (3).

Aunque los inhibidores del punto de control inmunitario han transformado el panorama del tratamiento de pacientes con muchas neoplasias malignas avanzadas, solo el 15-60% de los pacientes responden, dejando una gran cantidad de pacientes que no obtienen beneficios. La identificación de biomarcadores para identificar de manera óptima a los pacientes que se beneficiarán de los ICI es un importante enfoque de investigación para la comunidad oncológica en el momento actual.

Un posible biomarcador clínico para la respuesta de ICI en pacientes es el inicio de un evento adverso relacionado con el sistema inmune (irAE). Se cree que los irAES representan efectos de las células T activadas y es plausible que los pacientes que responden a ICI tengan una mayor probabilidad de toxicidad autoinmune (por ejemplo debido a un sistema inmune más competente / sensible al tratamiento, o a reactividad cruzada entre el tumor y el tejido del huésped).

Una cantidad creciente de literatura sugiere que el inicio de irAE puede ser predictivo de la respuesta de anticuerpos anti-muerte celular programada 1 (PD-1) y anti-PD-L1 en una amplia variedad de tumores sólidos: estudios sobre CPNM (4), carcinoma de células renales en primera o segunda línea (5), carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (6), determinados tumores gastrointestinales (7), e incluso en pacientes con tumores de cabeza y cuello (8). La mayoría de estos estudios refieren que los pacientes que experimentaron irAES mostraron marcadas mejoras en la supervivencia libre de progresión, supervivencia general y tasa de respuesta general en comparación con aquellos que no desarrollaron toxicidad (9,10).

Las preguntas clave con respecto a la asociación entre el inicio de irAES y la eficacia de los ICI permanecen. El más relevante de estos implica si la asociación solo es para pacientes tratados con anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1, o si también el tipo de irAE, la gravedad, el momento de inicio y el manejo influyen en la eficacia del ICI.

Por otro lado cabe destacar el ratio neutrófilo-linfocito (RNL). Se trata de un posible indicador pronóstico de respuesta en pacientes con CPNM que van a recibir tratamiento con inmunoterapia, quimioterapia o radioterapia.

La inflamación sistémica se asocia con el pronóstico en los tumores sólidos. El RNL es un marcador de la respuesta inmune general a diversos estímulos de estrés. Los estudios han demostrado que las células T reguladoras elevadas en sangre periférica acompañadas de un RNL elevado están asociadas con peores resultados, lo que pone de relieve la importancia de la inflamación en el pronóstico de los pacientes con cáncer (11).

Un alto RNL pretratamiento se está empezando a considerar como un probable factor pronóstico negativo en aquellos pacientes que van a recibir tratamiento con

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

inmunoterapia, pudiendo resultar de ayuda a la hora de la toma de decisiones con respecto a la terapia más adecuada para cada paciente (12).

## **2. HIPÓTESIS**

La presencia de toxicidad es un indicador de respuesta y predice una mejor respuesta al tratamiento.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo principal**

Correlacionar la posible aparición de irAES con la evaluación de respuesta de la enfermedad.

### **3.2 Objetivos secundarios**

- Estudiar el perfil de irAES en una cohorte de pacientes con CPNM estadio IV tratados con ICI.
- Analizar si el ratio neutrófilo-linfocito es un factor predictivo de respuesta en pacientes que reciben inmunoterapia como tratamiento del CPNM estadio IV.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico.

### **4.2 Población de estudio y criterios de selección**

El investigador exportó los datos de los pacientes que durante el periodo de tiempo 2016-2018 habían recibido tratamiento con inmunoterapia, siendo su situación clínica CPNM estadio IV. Estos datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los pacientes, manteniendo en todo momento el anonimato de los mismos, almacenando dicha información en una base de datos en la que se les identificó mediante un código propio del estudio. El proyecto fue presentado al Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón, emitiendo el mismo un dictamen favorable para la realización del estudio (Anexo I).

Los datos fueron para identificar posibles errores lógicos y de inconsistencia, así como vulneraciones de los criterios de selección. Las pérdidas no han sido reemplazadas.

Criterios de selección: Pacientes con CPNM estadio IV hubieran recibido tratamiento con ICI (Atezolizumab, Nivolumab o Pembrolizumab).

Criterios de exclusión: Pacientes dentro de ensayos clínicos.

El estudio se ha realizado dentro de la actividad asistencial, consistente en el pase de consulta de aquellos pacientes en tratamiento oncológico activo. En este caso se

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

desarrolla en la consulta de cáncer de pulmón. Se solicitan ciertas determinaciones analíticas para comprobar si el paciente está en condiciones óptimas para recibir tratamiento activo, y es en dicha analítica en la que observaremos la posible toxicidad hematológica, hepática, renal, etc. Aquellas toxicidades musculoesqueléticas o cutáneas es más probable que las refiera el propio paciente durante la entrevista clínica. La duración de dicha consulta no se ve alterada ya que son preguntas que se realizan a todos los pacientes de forma rutinaria, independientemente de su participación o no en este estudio.

### **4.3 Calendario del estudio**

- Búsqueda bibliográfica durante Noviembre y Diciembre de 2019.
- Inicio de la recogida de datos en Febrero 2020.
- Inicio del análisis de los datos en Abril 2020.
- Conclusiones y presentación del trabajo Mayo-Junio 2020.

### **4.4 Criterios de valoración-Endpoints**

#### **4.4.1 Criterio principal**

La presencia de toxicidad condiciona una mejor respuesta al tratamiento.

#### **4.4.2 Criterios secundarios**

Tasa de respuesta, definida como el porcentaje de pacientes con respuesta parcial (disminución del tumor) o total (remisión) tras el tratamiento. Criterios RECIST 2.0

Pacientes con un RNL elevado previo al inicio del tratamiento tienen peor pronóstico (progresión precoz). Fórmula RNL: recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de linfocitos.

### **4.5 Variables y medidas**

Sexo, edad, histología del tumor, fármaco empleado, fecha de inicio del tratamiento, número de ciclos recibido.

Grado de toxicidad cutánea, gastrointestinal, pulmonar, endocrina, musculoesquelética, renal, neurológica, hematológica, cardiovascular y oftalmológica (grado 1-4, de acuerdo a *The Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*) (13), valorado en cada visita a la consulta el día que el paciente acuda para recibir el tratamiento.

Ratio neutrófilo-linfocito pretratamiento con inmunoterapia.

Reevaluación de la enfermedad mediante pruebas de imagen: mejor respuesta obtenida durante el tratamiento.

### **4.6 Análisis estadístico**

El investigador exportó los datos almacenados en una base de datos de los pacientes que durante el periodo de tiempo 2016-2018 recibieron tratamiento con inmunoterapia, siendo su situación clínica CPNM estadio IV. Los datos se revisaron y fueron transferidos para su análisis al programa Jamovi.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

#### Análisis univariante:

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las variables categóricas se presentarán como frecuencia y/o porcentaje de cada categoría. En la descripción de variables continuas se utilizarán los descriptivos de tendencia central y dispersión.

#### Análisis bivariante:

Para la variable principal (grado de toxicidad) se llevarán a cabo las siguientes agrupaciones y comparaciones:

- Grado de toxicidad y respuesta al tratamiento.  
Resultados globales e individualizados según los distintos tratamientos e histología.
- Ratio neutrófilo-linfocito y respuesta al tratamiento.

### **4.7 Limitaciones del estudio**

Las limitaciones metodológicas de un estudio retrospectivo son evidentes. Por otro lado, la muestra cuenta con un número reducido de pacientes. Se trata de un estudio observacional y unicéntrico, sin embargo al final del estudio lo indicado sería comparar nuestros resultados con los de los estudios prospectivos y ensayos clínicos realizados.

### **4.8 Presupuesto**

El proyecto no tiene financiación y tampoco precisa de recursos de la institución ya que todo lo que se analiza forma parte de la práctica diaria. Los investigadores no son compensados económicamente ni de ninguna otra forma por su participación en el estudio.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 Descripción de la muestra**

El estudio cuenta con una muestra de 43 pacientes de los cuales 35 son varones y 8 mujeres. Las edades presentan un máximo de 78 años y un mínimo de 49, siguiendo una distribución normal, con una media de 64 años.

Todos ellos presentan enfermedad estadio IV. Todos comenzaron el tratamiento con inmunoterapia entre los años 2016-2018, alguno de ellos continuando en la actualidad.

Con respecto a la progresión de la enfermedad, en 33 de ellos se constató progresión, en contraposición a los 10 restantes en los que a fecha de mayo de 2020 se objetiva que: 2 se mantienen en respuesta completa, 4 en respuesta parcial, 1 completó dos años de tratamiento en respuesta parcial por lo que se procedió a suspender el tratamiento, 1 falleció por una parada cardiorrespiratoria y otros 2 fallecieron por infecciones intercurrentes.

En lo referente al número de ciclos recibido, la muestra no sigue una distribución normal, presentando un mínimo de 1 y un máximo de 78, con una mediana de 10. Se

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

objetivan 22 personas que recibieron 10 ciclos o menos, 8 entre 20 y 30 sesiones, 7 entre 20 y 40, y los 6 restantes entre 40 y 78.

## 5.2 Toxicidades y respuesta al tratamiento

Como podemos observar en la Tabla 1, la aparición de toxicidad relacionada con la inmunoterapia predomina en aquellos pacientes que obtuvieron mejores respuestas en la reevaluación de su enfermedad: enfermedad estable, respuesta parcial e incluso respuesta completa. Solo uno de los sujetos que no presentó toxicidad durante el tratamiento consiguió mantener la enfermedad estable; el resto de ellos progresó precozmente o incluso falleció antes de poder llegar a realizarse una reevaluación de la enfermedad.

Del total de los 43 sujetos, 13 alcanzaron respuesta parcial en los estudios sucesivos de imagen y 3 incluso la respuesta completa. De esta forma se objetiva que el 37.2% de los pacientes mejoró significativamente tras el tratamiento con inmunoterapia. Cabe destacar que todos ellos presentaron toxicidad tipo irAES.

Por otro lado, 12 sujetos progresaron: 8 de ellos no habían manifestado irAES previamente.

Por último, 2 de los pacientes fallecieron precozmente, no llegando a ser posible la reevaluación de su enfermedad.

“Tabla 1. Toxicidad tipo irAES y reevaluación de la enfermedad.”

Toxicidad	Reevaluación				
	RC	RP	EE	PR	NO
Sí	3	13	12	4	0
No	0	0	1	8	2

Con respecto al análisis descriptivo de los distintos tipos de toxicidad recogidos en la Tabla 2, cabe destacar:

- Dermatológica (DM): El 20.9% de los sujetos presentó toxicidad, predominando el rash como alteración más frecuente, seguida del prurito. Generalmente grados 1-2.
- Gastrointestinal (GI): El 32.5% presentó alteraciones gastrointestinales relacionadas con la inmunoterapia, destacando la colitis (57% de ellos), la mucositis y las alteraciones de las transaminasas. Grados 1-2.
- Pulmonar (NML): En el 23.2%, como neumonitis (grado 1-4) o disnea (grado 1-2).
- Endocrina (END): Es la toxicidad más frecuente entre los sujetos del estudio. El 37.2% presentó hipotiroidismo o hipertiroidismo (13 y 3 pacientes respectivamente; grado 1-2), así como destacar la aparición de insuficiencia suprarrenal grado 2 en uno de ellos.
- Musculoesquelética (M-E): La mayoría de los pacientes refirió astenia grado 1-2 en algún momento del tratamiento. Un sujeto manifestó una artritis grado 3.
- Renal (NF): Solo el 6.9% presentó insuficiencia renal de tipo autoinmune, grado 2-3.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

- Neurológica (NRL): Destaca la cefalea en el 6.9% de los sujetos, grado 1-2.
- Hematológica (HT): El 11.6% de los sujetos presentó anemia, destacando en uno de ellos una anemia hemolítica autoinmune grado 3, precisando el cese del tratamiento.
- Cardiovascular (CV): Destaca un infarto de miocardio no Q en uno de los sujetos.
- Oftalmológica (OFT): El 4.6% (dos pacientes) presentaron toxicidad oftalmológica grado 1, uno como miodesopsias y otro como conjuntivitis leve.

“Tabla 2. Toxicidades tipo irAES según grado, localización y respuesta al tratamiento.”

Tox.	Reev.	DM	GI	NML	END	M-E	NF	NRL	HT	CV	OFT
0	RC	3	1	2	2	1	2	3	3	1	3
	RP	8	6	10	7	9	12	11	11	13	13
	EE	10	9	9	5	4	12	13	10	13	11
	PR	11	11	10	11	11	12	11	12	12	12
	NO	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	RC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	RP	2	2	2	-	2	-	2	-	-	-
	EE	2	3	1	-	6	-	-	-	-	1
	PR	1	1	2	1	1	-	-	-	-	-
2	RC	-	2	1	1	2	-	-	-	1	-
	RP	2	5	1	6	2	1	-	-	-	-
	EE	1	1	1	8	2	1	-	1	-	1
	PR	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
3	RC	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
	RP	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-
	EE	-	-	1	-	1	-	-	2	-	-
	PR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	RC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	RP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EE	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	PR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Se realiza una simplificación de la Tabla 2, calculando la media de las distintas toxicidades y la reevaluación de la enfermedad, mostrándose dichos resultados en la Tabla 3.

Se aplica el test Shapiro-Wilk para el estudio de la normalidad de la muestra. Todos los valores son  $>0.05$ , lo que nos indica que la muestra sigue una distribución normal.

Posteriormente, procedemos a realizar un análisis de la varianza. Dado que el estadístico F (3.64) es mayor que el valor crítico de F (0.31), podemos rechazar la hipótesis nula, para un nivel de significación de 0.05, es decir, el modelo es estadísticamente significativo para explicar la variable dependiente.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

En el estudio de correlación, R-cuadrado es 0,78, y su valor ajustado es 0.57, lo que indica que el modelo podría explicar el 57% de la varianza de la variable dependiente. Casi dos tercios de la justificación de la buena respuesta podrían explicarse por el conjunto de variables independientes seleccionadas, es decir, la aparición de irAES.

“Tabla 3. Test de normalidad Shapiro-Wilk, análisis de la varianza y estudio de correlación”.

Grado Tox.	RC	RP	EE	PR
0	0	0	1	8
1	0	1	2	3
2	2	9	6	1
3	1	3	3	0
4	0	0	1	0
Media	2,33	2,15	2,07	0,41

	Grado Tox.	RC	RP	EE	PR
Shapiro-Wilk p	0.97	0.05	0.06	0.17	0.09

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	1,51	1,51	3,64	0,31
Residuos	1	0,41	0,41		
Total	2	1,93			

#### Estudio de correlación

Coefficiente de correlación múltiple	0,88
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0,78
R <sup>2</sup> ajustado	0,56
Error típico	0,64
Observaciones	3

Se realiza un estudio de correlación de Pearson, para datos con distribución normal, objetivándose una correlación negativa significativa para  $p < 0.05$  en el grupo de pacientes en cuya reevaluación presentan progresión de la enfermedad. De esta manera se observa que la ausencia de toxicidad tipo irAES condiciona una peor respuesta de la enfermedad al tratamiento inmunoterápico.

“Tabla 4. Correlación entre grado de toxicidad y reevaluación de la enfermedad”.

		RC	RP	EE	PR
Grado Tox.	Pearson's r	0.17	0.08	0.07	-0.89 *
	p-value	0.77	0.89	0.90	0.04
	95% CI Upper	0.91	0.90	0.89	-0.05
	95% CI Lower	-0.84	-0.86	-0.86	-0.99

Note. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

### 5.3 Toxicidades e histología

En el estudio por subgrupos en función de la histología, Tabla 5, se observa que 25 de los pacientes presentaban anatomía patológica compatible con adenocarcinoma, 17 con carcinoma escamoso y 1 de los sujetos con adenoescamoso.

Con respecto al adenocarcinoma, 18 de los 25 sujetos presentaron toxicidad tipo irAES, y 16 de ellos obtuvieron buena respuesta al tratamiento: una respuesta completa, siete respuestas parciales y ocho sujetos con enfermedad estable. Solo dos de los pacientes que presentaron toxicidad no llegaron a alcanzar la estabilización de la enfermedad. Por el contrario, de los 7 que no presentaron toxicidad 5 progresaron, llegando uno incluso a fallecer antes de poder someterse a prueba de imagen de reevaluación de la enfermedad.

En lo referente a los pacientes con carcinoma escamoso, destaca que 11 de los 17 pacientes alcanzaron beneficio notable: uno de ellos respuesta completa, seis respuesta parcial y cuatro enfermedad estable. Por otro lado, de los 4 pacientes que no presentaron toxicidad, 3 progresaron y otro falleció previo a realizarse estudio de reevaluación.

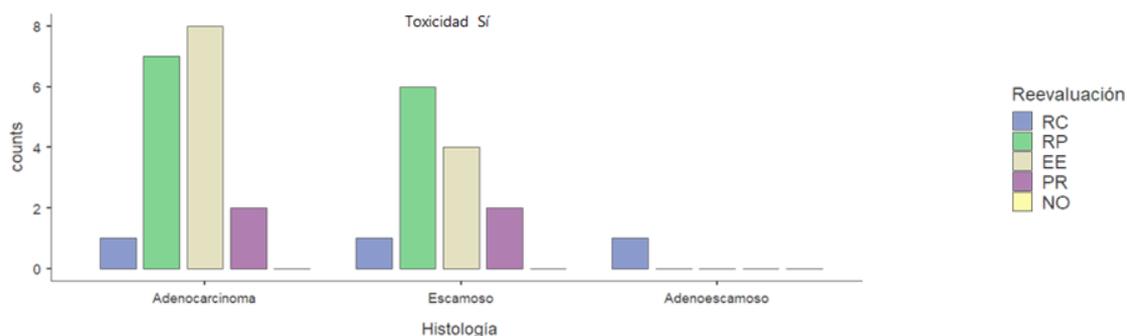
Por último, solo un paciente presentó histología compatible con adenoescamoso, presentó toxicidad tipo irAE y se mantiene actualmente en respuesta completa.

“Tabla 5. Toxicidad tipo irAES y respuesta al tratamiento según histología.”

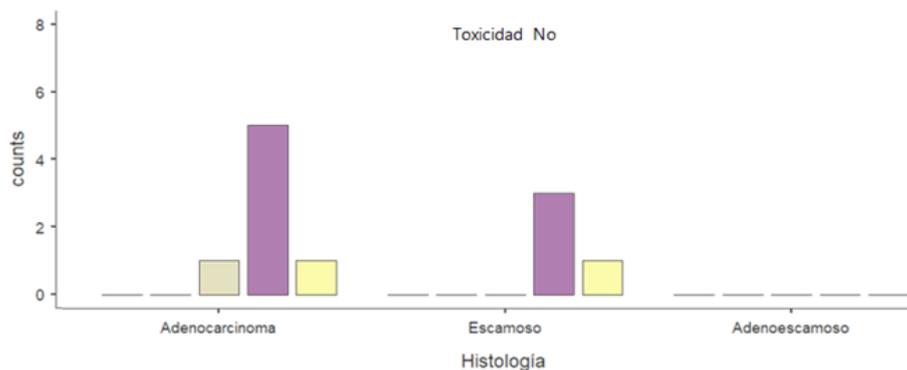
Histología	Toxicidad	Reevaluación				
		RC	RP	EE	PR	NO
Adenocarcinoma	Sí	1	7	8	2	0
	No	0	0	1	5	1
Escamoso	Sí	1	6	4	2	0
	No	0	0	0	3	1
Adenoescamoso	Sí	1	0	0	0	0
	No	0	0	0	0	0

Asimismo, en el Gráfico 1 se puede observar la llamativa distribución de los pacientes en función de la presencia de toxicidad y los distintos grados de respuesta.

“Gráfico 1. Histología, toxicidad y reevaluación de la enfermedad.”



## Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.



Se realiza un estudio de correlación entre la histología del tumor, la reevaluación de la enfermedad y la presencia de toxicidad inmunorrelacionada, cuyos datos se muestran en la Tabla 6. Dado que la variable “histología” no presenta una distribución normal (comprobado a través del test Shapiro-Wilk), se utiliza el estudio de correlación de Spearman para datos no paramétricos.

“Tabla 6. Estudio de correlación entre histología, reevaluación de enfermedad y toxicidad”.

		Hist.	Tox.	Reev.
Hist.	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
Tox.	Spearman's rho	-0.07	—	
	p-value	0.63	—	
Reev.	Spearman's rho	-0.11	0.67 ***	—
	p-value	0.48	<.001	—

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

Se objetiva una correlación positiva estadísticamente significativa para  $p < 0.001$  entre la presencia de toxicidad y la reevaluación de la enfermedad, independientemente de la anatomía patológica del tumor.

### 5.4 Toxicidades y fármacos

Según el análisis de los datos en función del fármaco administrado, se observa que 8 pacientes recibieron Atezolizumab, 16 fueron tratados con Nivolumab y los 19 restantes con Pembrolizumab. Tabla 7.

Con respecto al Atezolizumab, 5 de los 8 pacientes presentaron respuesta parcial o enfermedad estable, habiendo manifestado todos ellos irAES durante el tratamiento. Un único sujeto no consiguió buena respuesta, sino progresión de la enfermedad. Por el contrario, los 2 pacientes que no presentaron toxicidad progresaron.

En lo referente al Nivolumab, 7 de los 16 pacientes consiguieron buenas respuestas, uno de ellos incluso alcanzando la respuesta completa. En este grupo se encuentran los dos

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

pacientes que fallecieron previamente a la realización de reevaluación de su enfermedad.

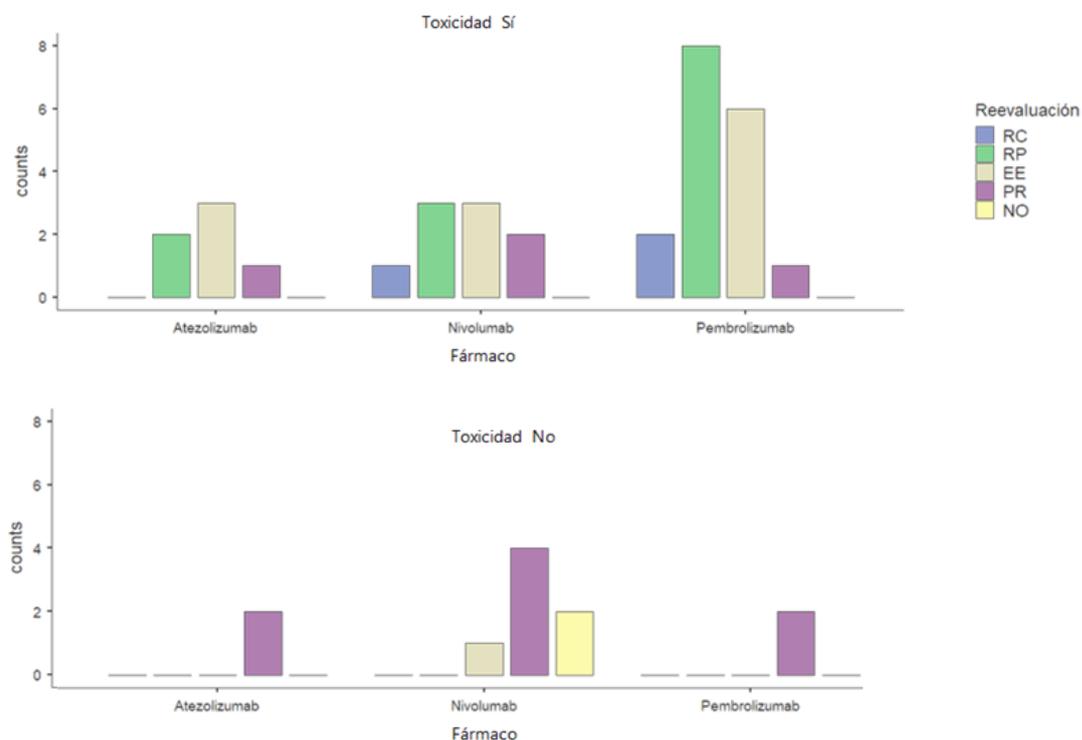
Por último, los resultados del Pembrolizumab, 17 de los 19 pacientes consiguieron respuesta o estabilización, todos ellos habiendo manifestado irAES. En cambio, los dos pacientes que no lo hicieron, progresaron.

“Tabla 7. Toxicidad tipo irAES y respuesta al tratamiento según el fármaco administrado.”

Fármaco	Toxicidad	Reevaluación				
		RC	RP	EE	PR	NO
Atezolizumab	Sí	0	2	3	1	0
	No	0	0	0	2	0
Nivolumab	Sí	1	3	3	2	0
	No	0	0	1	4	2
Pembrolizumab	Sí	2	8	6	1	0
	No	0	0	0	2	0

Del mismo modo, se presenta en el Gráfico 2 la llamativa distribución de las respuestas en función del fármaco empleado y haber manifestado o no irAES durante el tratamiento.

“Gráfico 2. Fármaco empleado, presencia de toxicidad y reevaluación de la enfermedad.”



Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

Se realiza un estudio de correlación entre el fármaco administrado, la reevaluación de la enfermedad y la presencia o no de toxicidad inmunorrelacionada. Tabla 8. Dado que la variable “fármaco” no presenta una distribución normal (comprobado mediante el test Shapiro-Wilk), se utiliza el estudio de correlación de Spearman.

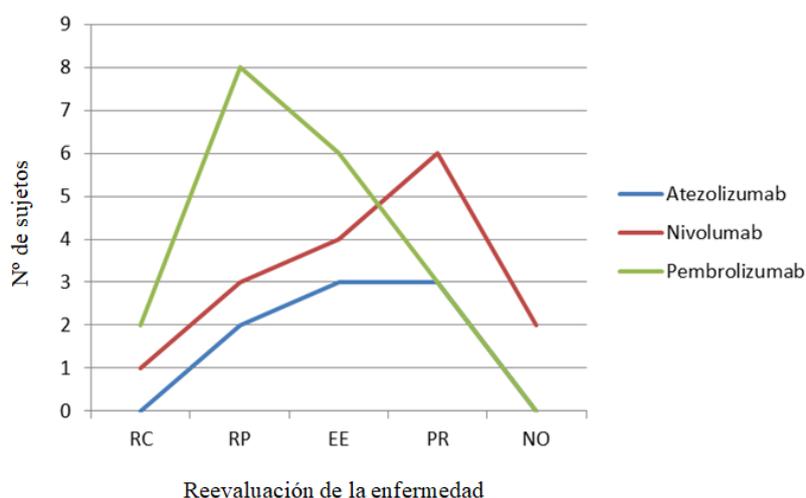
“Tabla 8. Estudio de correlación entre fármaco, reevaluación de enfermedad y toxicidad”.

		Fármaco	Tox.	Reev.
Fármaco	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
Tox.	Spearman's rho	-0.230	—	
	p-value	0.138	—	
Reev.	Spearman's rho	-0.306 *	0.671 ***	—
	p-value	0.046	< .001	—

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

Se objetiva una correlación positiva estadísticamente significativa para  $p < 0.001$  entre la presencia de toxicidad y la respuesta de la enfermedad. Así mismo, se observan diferencias significativas de la reevaluación en función del fármaco empleado para  $p < 0.05$ . En el Gráfico 3, observamos que la curva presenta unos resultados más favorecedores para aquellos pacientes que recibieron Pembrolizumab.

“Gráfico 3. Representación del número de sujetos en función del fármaco recibido y su mejor respuesta en la reevaluación de la enfermedad”.



### 5.5 Ratio neutrófilo-linfocito

En lo referente al ratio neutrófilo-linfocito pretratamiento se observan los datos descriptivos recogidos en la Tabla 9. El test Shapiro-Wilk objetiva la ausencia de distribución normal.

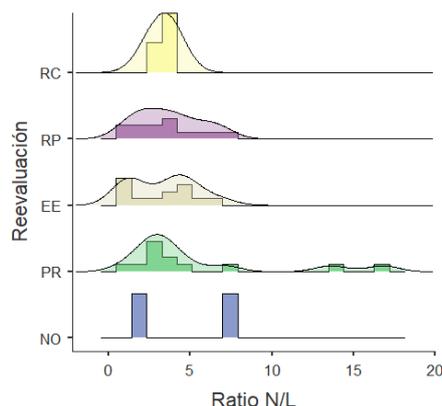
Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

“Tabla 9. Análisis descriptivo RNL.”

	N	Media	Mediana	Moda	Desv. St.	Mín.	Máx.	Shapiro-Wilk p	p25	p50	p75
<b>Ratio N/L</b>	43	4.03	3.53	1	3.07	1	16.8	<0.001	2.25	3.53	4.78

En el Gráfico 4 se puede observar la distribución del RNL en función de la reevaluación de la enfermedad de los pacientes.

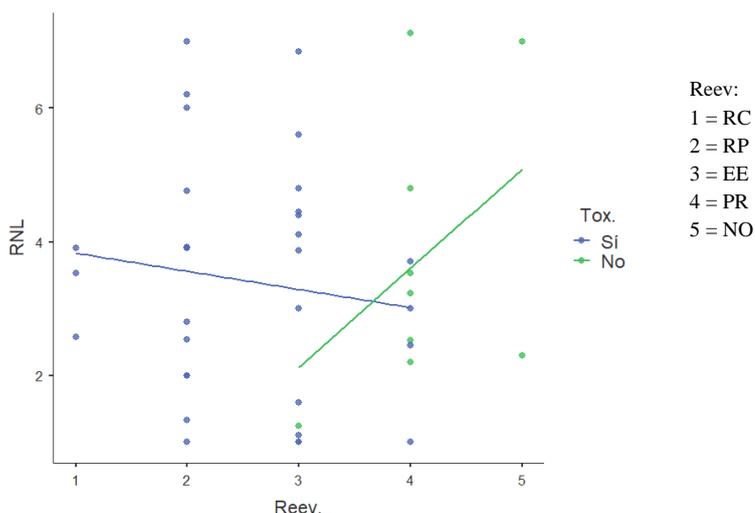
“Gráfico 4. Reevaluación de enfermedad en función del RNL.”



Como comentamos previamente, el test Shapiro-Wilk objetiva la ausencia de distribución normal. Esto se debe a 2 sujetos que presentan un ratio 13.6 y 16.8 respectivamente. Cabe destacar que dichos pacientes solo recibieron tres ciclos cada uno, progresando en el primer estudio de reevaluación, precisando uno cambiar de línea y falleciendo al poco tiempo y siendo el otro remitido para tratamiento paliativo dado el deterioro del estado general.

En el Gráfico 5 se representan los datos de dicho ratio normalizado excluyendo estos dos valores extremos, la presentación de irAES y la respuesta al tratamiento.

“Gráfico 5. Gráfico de dispersión. Reevaluación de enfermedad, RNL y toxicidad tipo irAES.”



Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

En él se observa en color azul, una mejor respuesta en los estudios de reevaluación de la enfermedad en aquellos sujetos que presentaron al inicio del tratamiento un RNL cercano a 3 o inferior. En contraposición, en color verde, se observa que los sujetos con RNL superior a 4 obtuvieron globalmente peores resultados ante el tratamiento con inmunoterapia.

Haciendo un análisis de los promedios de RNL en función de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, observamos que las buenas respuestas (RC, RP o EE) se acompañan de ratios promedio inferiores a 4. Mientras que aquellos sujetos en los que la enfermedad progresa precozmente presentan ratios generalmente superiores a dicha cifra. Tabla 10.

“Tabla 10. Reevaluación según el promedio del RNL al inicio del tratamiento inmunoterápico.”

<b>Reev. Enf.</b>	<b>Promedio RNL</b>
RC	3,33
RP	3,64
EE	3,31
PR	5,33
NO	4,65
<b>Total</b>	<b>4,04</b>

Aplicando el test estadístico de correlación Rho de Spearman, Tabla 11, obtenemos un valor de 0.045. A pesar de tratarse de un bajo nivel de correlación, presenta signo positivo, y como observamos en el Gráfico 6, se genera una recta con pendiente positiva. Partiendo de la hipótesis de que a menor RNL, mejor respuesta (es decir, una correlación negativa), obtenemos un valor de rho inferior al de p, es decir, no podemos descartar la hipótesis nula, y confirmamos que existe una correlación negativa entre dichas variables.

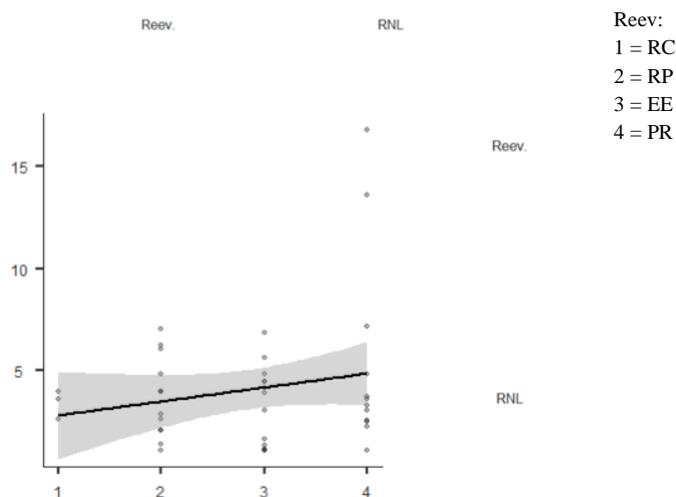
“Tabla 11. Estudio de correlación de Spearman entre el RNL y reevaluación de la enfermedad”.

		<b>RNL</b>	<b>Reev.</b>
RNL	Spearman's rho	—	
	p-value	—	
Reev.	Spearman's rho	0.045	—
	p-value	0.609	—

Note.  $H_a$  is negative correlation

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

“Gráfico 6. Gráfico de dispersión. Reevaluación de enfermedad y RNL.”



## 6. DISCUSIÓN

Son varios los grupos de investigación que en el momento actual estudian las distintas manifestaciones clínicas que pueden desarrollarse a partir del tratamiento con inmunoterapia consideradas como toxicidad o efecto adverso. Francia y Japón se posicionan como los países con un mayor número de publicaciones al respecto. Es importante destacar que las terapias con estos tratamientos llevan administrándose desde hace relativamente poco tiempo, por lo que la investigación de las mismas es un campo en pleno desarrollo.

Respecto al tratamiento con Nivolumab, destacan los estudios de Sato K. (3) y Teraoka S. (14) siendo este último un estudio prospectivo que plantea la posibilidad de que el tiempo de aparición de los irAES también sea un factor predictivo sobre el tipo de respuesta al tratamiento. Respecto a este fármaco, los efectos adversos más relacionados con el pronóstico han sido los dermatológicos y la pirosis, a los que se han añadido recientemente las alteraciones tiroideas (tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo). Asimismo, otros estudios muestran que los pacientes que experimentaron  $\geq 2$  irAES tuvieron un beneficio de supervivencia más pronunciado en comparación con aquellos con un único irAE (15).

En lo referente al Pembrolizumab, grupos como el de Oda K. (16), y Miura S. (17) son los que presentan los estudios más sólidos. Una de las toxicidades más frecuentes de la inmunoterapia y en concreto del Pembrolizumab son las alteraciones del tiroides, como demuestra Teppei en su reciente estudio, correlacionadas con el aumento de la supervivencia libre de progresión (18). Ya en 2017 se realizó un primer estudio en el que se observaba dicha relación (19).

Otros estudios se han realizado sobre el tratamiento con inmunoterapia sin diferenciar entre los distintos fármacos empleados (20–26).

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

Las últimas publicaciones en el campo de la inmunoterapia se inclinan por el hecho de que mayor grado de toxicidad se acompaña de mejores tasas de respuesta. Este dato puede ser muy relevante a la hora de considerar toxicidades grado 3-4, como posible factor de buen pronóstico, debiendo ser tratadas de forma exhaustiva ya que pueden poner al paciente en una situación clínica complicada, pero a raíz de ello, apoyar la hipótesis de que su sistema inmune es activo y responderá de una manera más eficaz al tratamiento.

Por otro lado, en lo referente al estudio del RNL pretratamiento, se han realizado diversos ensayos clínicos y metaanálisis sobre pacientes con CPNM tratados con terapia sistémica: un elevado RNL pretratamiento se asocia con una supervivencia global inferior. Además, se ha llevado a cabo un metaanálisis en el que se ha objetivado por primera vez que un mayor nivel de RNL pretratamiento predice peor supervivencia para pacientes con CPNM que reciben terapia dirigida. (27)

Según un estudio realizado por Zer A. (28), el RNL basal  $\leq 4$  puede correlacionarse con un mejor control de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Otros estudios describen que el RNL  $\geq 5$  se asocia con peores resultados tras el tratamiento con Nivolumab (29).

Algunos autores han realizado estudios sobre cómo varía el RNL a lo largo del tratamiento con ICI y si este pudiera ser asimismo un factor predictivo, ya no solo pretratamiento sino durante el tiempo que el paciente se somete a dicha terapia. Por ejemplo, se han analizado los valores del RNL a las seis semanas de haber comenzado el tratamiento con inmunoterapia. Los pacientes con una RNL elevado en ese momento ( $\geq 5$ ) tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente más corta que aquellos con un RNL bajo tras el tratamiento (30).

Tatsunori K. (31) llevó a cabo un estudio que recogía los RNL previos a cada uno de los primeros 4 ciclos de tratamiento. Un incremento  $>30\%$  del RNL entre los ciclos sucesivos conllevaba una disminución de la supervivencia global y supervivencia libre de progresión con respecto a aquellos cuyo ratio se mantenía en cifras similares a las previas al inicio del tratamiento o los que disminuía con respecto a esta.

Según los estudios disponibles, el RNL puede tener potencial como indicador predictivo fácilmente disponible para pacientes que reciben ICI (11). Este hecho tendría una gran repercusión sobre la práctica clínica actual, permitiendo seleccionar a aquellos pacientes que no vayan a obtener grandes beneficios del tratamiento con inmunoterapia, y a los cuales se les puede ofrecer desde un primer momento otras terapias alternativas como la quimioterapia o la radioterapia.

La realización de este estudio observacional tiene importancia para conocer datos sobre la toxicidad de la inmunoterapia en las condiciones de la práctica real así como el estudio de su RNL y la evolución de la enfermedad. Con los datos recogidos en nuestro hospital junto con una recogida similar en otros centros españoles, se podría realizar un estudio multicéntrico, para poder contar con mayor número de pacientes y así poder

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

confirmar los valores predictivos del RNL y optimizar los esquemas terapéuticos si fuera necesario.

## **7. CONCLUSIONES**

1. En nuestra cohorte existe relación entre la toxicidad inmunorrelacionada y la respuesta al tratamiento. La ausencia de toxicidad tipo irAES condiciona un peor pronóstico, existiendo una correlación negativa significativa para  $p < 0.05$ .
2. La toxicidad con respecto a la función tiroidea es la más prevalente dentro de los pacientes de nuestro estudio, predominando dentro de la misma el hipotiroidismo.
3. Todos los pacientes que han alcanzado respuesta completa han presentado toxicidad mínimo grado 2.
4. El 57% de la justificación de la buena respuesta al tratamiento podría explicarse por la aparición de irAES.
5. Se objetiva correlación positiva estadísticamente significativa para  $p < 0.001$  entre la presencia de toxicidad y la respuesta de la enfermedad, independientemente de la anatomía patológica del tumor.
6. Se objetiva correlación positiva estadísticamente significativa para  $p < 0.001$  entre la presencia de toxicidad y la respuesta de la enfermedad, independientemente del fármaco empleado.
7. Aquellos pacientes con un RNL pretratamiento superior a 4 presentan generalmente peor respuesta al tratamiento inmunoterápico.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

Los pacientes que participan en el estudio no corren riesgos añadidos ya que no se les somete a ninguna prueba invasiva extraordinaria, solamente a las que se realizan de forma habitual para el control, seguimiento y valorar posibilidad de tratamiento.

No es necesaria ninguna póliza de seguros.

Respecto a las implicaciones asistenciales, la realización de este estudio no interfiere con las tareas asistenciales del centro ya que no se verá alterada la práctica habitual.

En principio el estudio no tendrá otras implicaciones para el participante o su familia. No se contempla la realización de análisis genéticos.

No se utilizan alumnos en el proyecto de investigación.

No se realizan anuncios ni otro material de reclutamiento.

No se va a compensar a los participantes (con dinero u otros servicios) ni se les van a reembolsar los gastos derivados de su participación (coste cero).

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

Información a los participantes y consentimiento informado. No es necesaria la elaboración de un documento de consentimiento informado ya que los datos se recogen y almacenan codificados, además de que probablemente muchos de los pacientes hayan fallecido en el momento actual.

## **9. TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES**

Todos los procedimientos de este estudio cumplen las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo y Fortaleza (Brasil) 2.013.

La recogida de datos de los pacientes se realiza mediante la consulta por parte del médico investigador principal de la historia clínica del paciente y los programas informáticos de administración de tratamiento oncológico (DPA). La información obtenida será tratada de forma anónima, mediante la utilización de un código de control y dos bases independientes de datos disociados. El acceso a ambas bases será exclusivo por el personal investigador, así como un representante de la Autoridad Sanitaria y/o del Comité de ética correspondiente, si así lo requirieran.

El tratamiento estadístico de los datos se realiza con la base en la que aparece exclusivamente el código de control creado para el estudio, sin datos demográficos ni personales que permitan la identificación de cada paciente. El tratamiento de los datos será de forma anónima, con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento del reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679). Ambas bases de datos se conservarán por un periodo de 10 años, y posteriormente serán destruidas. Se almacenarán en un único ordenador del hospital, al que se accederá mediante la sesión del investigador principal, con su usuario y sus claves exclusivamente. El protocolo requerirá la aprobación por parte del Comité de Ética del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

En agradecimiento a mi tutor Rodrigo Lastra, por su gran implicación en la realización del trabajo, ya que sin él este estudio no habría sido posible.

A todo el equipo Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por su ayuda y predisposición.

A Carlos Jiménez, por sus conocimientos sobre estadística y ofimática.

A mi familia, sin la cual no habría podido llegar hasta aquí y a todos los que me han acompañado durante estos años.

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Raez LE, Zatarain-Barrón ZL, et al. Immunotherapy at any line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote-CLICaP). *Thorac Cancer* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2019 Dec 14];1759-7714.13272. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1759-7714.13272>
2. Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Dec 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/special-considerations-and-toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>
3. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018 Jan 1;115:71–4.
4. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non–small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019 May 1;20(3):201–7.
5. Elias R, Yan F, Singla N, Levonyack N, Formella J, Christie A, et al. Immune-related adverse events are associated with improved outcomes in ICI-treated renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7\_suppl):645–645.
6. Ellen Maher V, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, et al. Analysis of the association between adverse events and outcome in patients receiving a programmed death protein 1 or programmed death ligand 1 antibody. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2730–7.
7. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, Pumpalova YS, Sahin IH, Shyr Y, et al. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in gastrointestinal (GI) cancer: Immune-related adverse events (irAEs) and efficacy. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15\_suppl):4116–4116.
8. Foster CC, Kochanny S, Khattry A, Acharya R, Dekker A, Tan Y-HC, et al. Association of immune-related adverse events (irAEs) with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with metastatic head and neck cancer receiving anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15\_suppl):6014–6014.
9. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. Vol. 7, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. BioMed Central Ltd.; 2019.
10. Cortellini A, Buti S, Agostinelli V, Bersanelli M. A systematic review on the emerging association between the occurrence of immune-related adverse events and clinical outcomes with checkpoint inhibitors in advanced cancer patients. *Semin Oncol*. 2019 Nov;
11. Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: A review and meta-analysis. Vol. 11, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 955–65.
12. Ren F, Zhao T, Liu B, Pan L. Neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) predicted prognosis for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who received immune checkpoint blockade (ICB). *Onco Targets Ther*. 2019;12:4235–44.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. [cited 2019 Dec 15]. Available from: <http://www.meddrasso.com>
14. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2017 Dec 1;12(12):1798–805.
15. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell

## Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

- lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Feb 13;145(2):479–85.
16. Oda K, Kato K, Nakamura M, Jotatsu T, Noguchi S, Kawanami T, et al. Surface marker profiles on lung lymphocytes may predict the mechanism of immune-mediated pneumonitis triggered by tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Lung Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 23];118:171–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29496324>
  17. Miura S, Isogai S, Yoshino M, Baba J, Kajiwara T, Koyama K, et al. Management of Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer Treatment. *Haigan* [Internet]. 2019 Jun 20 [cited 2019 Nov 23];59(3):231–7. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/haigan/59/3/59\\_231/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/haigan/59/3/59_231/_article/-char/ja/)
  18. Sugano T, Seike M, Saito Y, Kashiwada T, Terasaki Y, Takano N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2020 Feb 25;11(4):1052.
  19. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834017/>
  20. Peng Y, Li Q, Zhang J, Shen W, Zhang X, Sun C, et al. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors. *Biosci Trends*. 2018;12(6):537–52.
  21. de Chabot G, Justeau G, Pinqu   F, Nadaj-Pakleza A, Hopp   E, Hureaux J, et al. [Unexpected adverse events of immunotherapies in non-small cell lung cancer: About 2 cases]. *Rev Pneumol Clin* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Nov 23];73(6):326–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169677>
  22. Naidoo J, Zhang J, Lipson EJ, Forde PM, Suresh K, Moseley KF, et al. A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(6):712–20.
  23. Narv  ez J, Juarez-L  pez P, LLuch J, Narv  ez JA, Palmero R, Garc  a Del Muro X, et al. Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: Fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Nov 23];17(10):1040–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30103042>
  24. Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 23];19(6):e893–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30197259>
  25. Kang DH, Chung C, Kim J-O, Jung SS, Park HS, Park D Il, et al. Pleural or pericardial metastasis: A significant factor affecting efficacy and adverse events in lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Thorac cancer* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 23];9(11):1500–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30253080>
  26. Tang YZ, Szabados B, Leung C, Sahdev A. Adverse effects and radiological manifestations of new immunotherapy agents. Vol. 92, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2019.
  27. Wang Z, Zhan P, Lv Y, Shen K, Wei Y, Liu H, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: A meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Jun 1;8(3):214–26.
  28. Zer A, Sung MR, Walia P, Khoja L, Maganti M, Labbe C, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Absolute Neutrophil Count With Outcomes With PD-1 Axis Inhibitors in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018 Sep 1;19(5):426-434.e1.
  29. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Apr 1;106:1–7.
  30. Suh KJ, Kim SH, Kim YJ, Kim M, Keam B, Kim TM, et al. Post-treatment neutrophil-

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

- to-lymphocyte ratio at week 6 is prognostic in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with anti-PD-1 antibody. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Mar 1;67(3):459–70.
31. Kiriu T, Yamamoto M, Nagano T, Hazama D, Sekiya R, Katsurada M, et al. The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2018 Feb 1;13(2).

Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad y cocientes leucocitarios. Experiencia de un centro.

## 12. ANEXO. INFORME CEICA



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI20/054

4 de marzo de 2020

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 04/03/2020, Acta Nº 05/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Subrogados de respuesta al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia: toxicidad, cocientes leucocitarios y respuesta. Experiencia de un centro.**

**Alumna: Alba Moratiel Pellitero  
Director: Rodrigo Lastra del Prado**

**Versión protocolo: Versión 2.0 25/02/2020**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos oportunos para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2020.03.09  
13:10:47 +01'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)