



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN
NO MICROCÍTICO

IMMUNOTHERAPY IN NON SMALL CELL LUNG
CANCER

"Immune Checkpoint Inhibitors"

AUTORA

Ana Goás Gómez

TUTORA

M^a Luisa Bernal Ruíz

Facultad de Medicina

Zaragoza 2019

RESUMEN

Las células tumorales han desarrollado mecanismos de resistencia y han aprovechado vías inhibitorias que se desarrollan simultáneamente a la activación linfocitaria para escapar del ataque del sistema inmune y proliferar. La inmunoterapia consigue estimular la respuesta inmune del paciente para que sea él mismo el que consiga eliminar las células tumorales. Este hecho ha revolucionado el tratamiento de muchos tumores sólidos y hematológicos. Dado el mal pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y el gran cambio que ha supuesto para ellos la introducción de la inmunoterapia como una nueva arma terapéutica, en este trabajo se ha decidido revisar (de forma no sistemática) la bibliografía disponible sobre la terapia con "Inmunodesbloqueadores" o "Immune Checkpoint Inhibitors" en el tratamiento de pacientes con CPNM en estadíos avanzados.

Estos "inmunodesbloqueadores" son anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra dos tipos de moléculas de control inmunológico que se expresan en los linfocitos T, células tumorales y otras células del sistema inmune, bloqueando la activación linfocitaria y por tanto suprimiendo la respuesta inmune sobre las células tumorales. Estas moléculas son el Antígeno 4 del Linfocito Citotóxico (CTLA-4) y la Proteína 1 de muerte programada (PD-1). Los "Immune Checkpoint Inhibitors" han conseguido resultados sorprendentes en numerosos ensayos clínicos en fase III (CheckMate, Keynote, OAK, POPLAR) en los que se comparaba el tratamiento con quimioterapia versus el tratamiento inmunoterápico. Las terapias dirigidas contra el PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab) y su ligando PD-L1 (Atezolizumab) son las que han obtenido mejores resultados hasta la fecha, consiguiendo su aprobación como tratamiento de primera (Pembrolizumab), segunda y tercera línea en el tratamiento de pacientes con CPMN metastásico (Nivolumab, Atezolizumab). Estas nuevas terapias han traído consigo un nuevo espectro de efectos adversos, que a diferencia de los producidos por la quimioterapia, están mediados por el sistema inmune. A pesar de los beneficios aportados por estas nuevas terapias aún queda mucho camino por recorrer, así los futuros retos de investigación incluyen: el estudio de los mecanismos de resistencia al tratamiento, la identificación de posibles biomarcadores predictores de respuesta terapéutica, testar la aplicación de terapias combinadas (anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1) y profundizar en la repercusión a largo plazo de estas terapias sobre el sistema inmune del paciente.

Palabras clave: "*Cáncer de pulmón no microcítico*", "*Inmunoterapia*", "*Antígeno CTLA-4*", "*Proteína de muerte programada 1*", "*Toxicidad*"

ABSTRACT

Tumour cells have developed resistance mechanisms and have taken advantage of inhibitory pathways that take place simultaneously with lymphocyte activation to escape the attack of the immune system and proliferate. Immunotherapy is able to stimulate the patient's immune response in order to eliminate the tumour cells. This therapy has revolutionized the treatment of many solid and haematological tumours. Because of the poor prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and the great opportunity that the incorporation of immunotherapy as a new therapeutic instrument has supposed, we decided to review the literature available about "Immune Checkpoint Inhibitors" in the treatment of patients with advanced NSCLC.

"Immune Checkpoint Inhibitors" therapy has achieved unexpected excellent results in numerous phase III clinical trials (CheckMate, Keynote, OAK, POPLAR) in which, chemotherapy was compared with immunotherapeutic treatment. The therapies directed against PD-1 (Pembrolizumab and Nivolumab) and its ligand PD-L1 (Atezolizumab) are the ones that have obtained better results up to date. They have been approved as first-line treatment (Pembrolizumab), second and third line in the treatment of patients with metastatic NSCLC (Nivolumab, Atezolizumab). These new therapies have brought a new spectrum of adverse effects, which, unlike those produced by chemotherapy, are mediated by the immune system. Despite the benefits provided by these new therapies there is still a long way to go. Future research challenges include: the study of treatment resistance's mechanisms, the identification of biomarkers that could predict the response, the examination of combined therapies with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 / PD-L1 drugs, and a deeper investigation of the long-term impact of these therapies on the patient's immune system.

Key words: *"Carcinoma, non small cell lung", "Immunotherapy", "Ctla-4 Antigen", "Programmed cell death 1 receptor", "Drugtoxicity".*

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Bases fisiológicas de la respuesta inmune.	1
1.2 Inmunooncología. Relación entre las células neoplásicas y el sistema inmune.	8
1.3 Inmunoterapia como tratamiento en el cáncer. Contexto histórico y justificación de trabajo.....	9
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGÍA.....	11
4. RESULTADOS	12
4.1 Bases inmunogénicas del cáncer de pulmón.....	12
4.2 Mecanismo de acción de los "Immune Checkpoint". Dianas terapéuticas.....	13
4.3 Evidencia científica de la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" en el cáncer de pulmón no microcítico.	15
4.4 Aplicabilidad clínica de los "Immune Checkpoint Inhibitors". Indicaciones terapéuticas.....	24
4.5 Comparación de la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" con la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.	26
4.6 Nuevas toxicidades derivadas del tratamiento con "Immune Checkpoint Inhibitors".....	29
5. DISCUSIÓN	33
6. CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Bases fisiológicas de la respuesta inmune:

El sistema inmune ejerce su acción protectora por medio de diferentes mecanismos. La primera línea de defensa, conocida como respuesta inmune innata, está presente desde el nacimiento e incluye tanto barreras físicas (piel, mucosas) como moléculas circulantes (reactantes de fase aguda, sistema del complemento, citoquinas, interferones, factores de necrosis tumoral) y diversas células como las células Natural Killer o los fagocitos, entre otras.

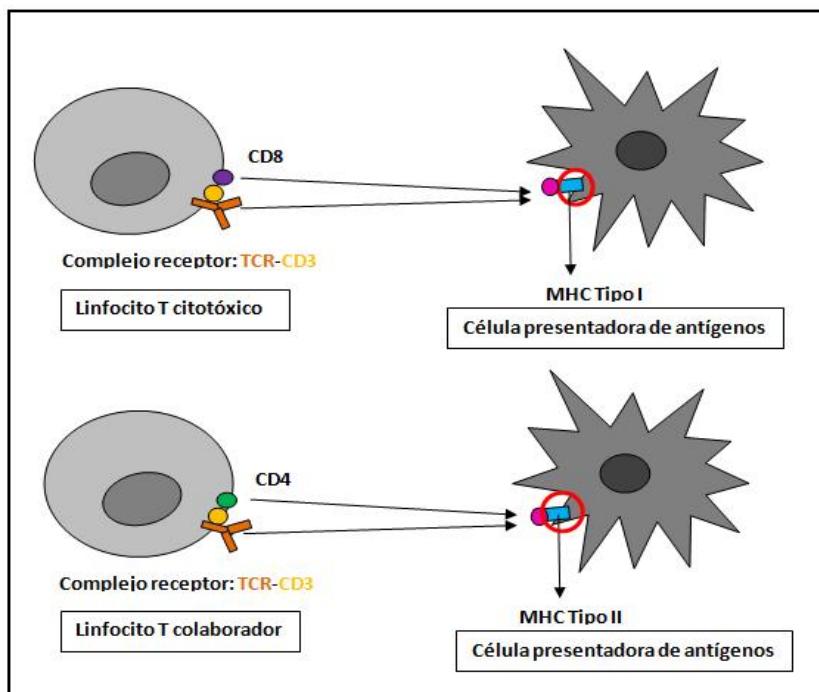
La segunda línea de defensa, por el contrario, la adquirimos conforme nos vamos exponiendo a los diversos antígenos del medio, por ello, se conoce como respuesta inmune adaptativa. Este tipo de respuesta inmune se caracteriza por estar dirigida de forma específica hacia los antígenos identificados como extraños y por presentar memoria inmunológica, la cual permite que la respuesta inmune que se desencadena sea mayor y más rápida en las siguientes exposiciones al antígeno. Existen dos células principales responsables de esta respuesta inmune específica o adaptativa, los linfocitos B y los T:

- **Los linfocitos B:** Son los encargados de la inmunidad humoral. Reconocen los antígenos en forma soluble, por medio de sus inmunoglobulinas de membrana, las cuales, forman parte del complejo receptor de las células B (BCR). Cuando estos linfocitos se unen por su receptor BCR a un antígeno específico se pone en marcha la selección y proliferación clonal que termina con la diferenciación de dos subpoblaciones celulares: una subpoblación de células plasmáticas, que producirán los anticuerpos específicos contra dicho antígeno y otra de linfocitos B de memoria.
- **Los linfocitos T:** Son los encargados de la inmunidad celular. Poseen un receptor de membrana asociado, de forma no covalente, a un complejo denominado CD3. Ambos, integran el complejo receptor de las células T o TCR. Existen dos tipos de receptor TCR, que definen dos poblaciones diferentes de linfocitos T: los linfocitos TCR2 y los TCR1. A su vez, aquellos que expresan TCR2 en su membrana, se subdividen en dos grupos: **TCR2 CD4+** (denominados también linfocitos T cooperadores) y **TCR2 CD8+** (conocidos también como linfocitos T citotóxicos).

Ambos tipos de linfocitos T (CD4+ y CD8+) interaccionan con las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) que expresan las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) en su membrana. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad, conocido también como Complejo de Antígenos Leucocíticos Humanos (HLA) es una región de cuatro megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes. De estos genes, los más conocidos son los del HLA o MHC tipo I y tipo II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria. Estos, codifican moléculas de MHC que se unen a péptidos pequeños, formando el ligando de reconocimiento para los linfocitos T (p-MHC) [1].

Las moléculas MHC de tipo I presentan además una unidad de contacto estructural que le permite interaccionar con el complejo CD8, haciendo que la respuesta que se desencadena, tras la interacción del antígeno presentado por estas moléculas y el receptor TCR, esté dirigida fundamentalmente por los linfocitos T CD8+ o citotóxicos. Mientras que, las moléculas MHC tipo II interaccionan preferentemente con el complejo CD4, de forma que, cuando sean estas moléculas las que presenten el antígeno, responderán predominantemente los linfocitos T CD4+ o cooperadores [1]. (**Figura 1**)

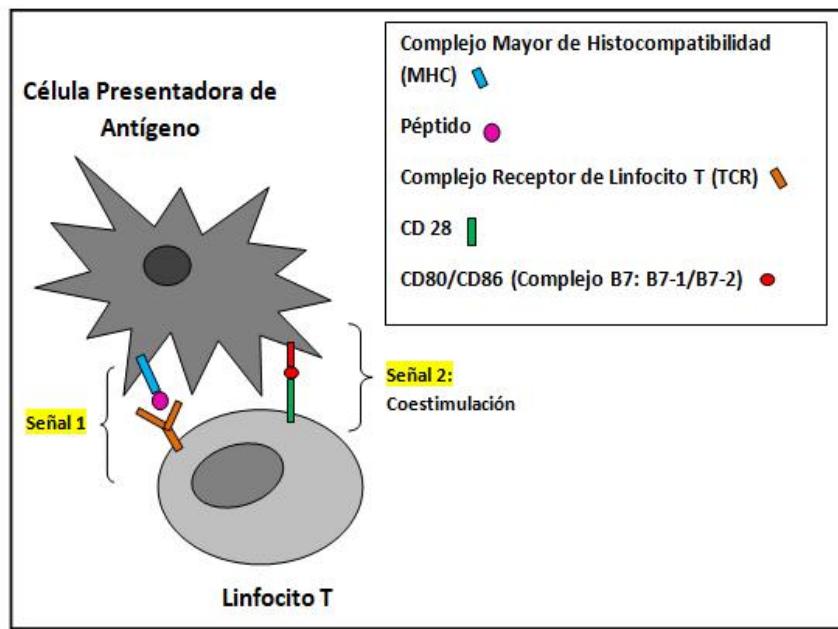
Figura 1. Sinapsis inmunológica



Tras la interacción del receptor (TCR) de los linfocitos T CD4+ (cooperadores) y los antígenos presentados por las moléculas MHC II de las CPA, tendrá lugar la activación linfocitaria que, en este caso, desencadenará la liberación de diversas citoquinas que, a su vez, participarán en la activación de otras células del sistema inmune. Por otro lado, los linfocitos T CD8+ o citotóxicos, tras reconocer los antígenos expuestos en el MHC I de aquellas células infectadas por virus o células tumorales, desencadenarán la activación y proliferación clonal de linfocitos T citotóxicos específicos que eliminarán a las células enfermas.

Sin embargo, además de la presentación antigenica por parte de las CPA, se necesitan otras señales coestimuladoras para que tenga lugar la activación de los linfocitos T. En esta **fase de coestimulación** se produce la interacción del complejo CD28, presente en la superficie de los linfocitos T, con el complejo B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) que expresan en su membrana las células presentadoras de antígenos [2]. (**Figura 2**)

Figura 2. Activación linfocitaria



Simultáneamente a la activación linfocitaria se inducen también, vías inhibitorias paralelas que se encargan de mantener un equilibrio y un estado de auto-tolerancia que impide la destrucción de las células sanas de nuestro organismo. Formando parte de estas vías inhibitorias encontramos células como los linfocitos T reguladores (CD25+) y las células pertenecientes a la familia de las MDSCs (Myeloid-derived suppressor cells), además de moléculas que se expresan en la membrana de múltiples células del sistema inmune, como ocurre con los **inhibidores de punto de control inmunológico o "Immune Checkpoint"** (IC): **CTLA-4** (Antígeno 4 del Linfocito T Citotóxico) y **PD-1** (Proteína 1 de muerte programada) de las que hablaremos más adelante.

Tanto las células T reguladoras como las MDSC ejercen una acción supresora sobre las células T CD8+ y T CD4+ a través de diversos mecanismos: Bloqueo de la síntesis de Interleucina 2 (Interleucina que estimula la síntesis de interferón y la liberación de Interleucina-1, Factor de Necrosis Tumoral alfa y beta, siendo también necesaria para el establecimiento de la memoria inmunitaria así como para el reconocimiento antigénico), liberación de citoquinas inhibitorias (Interleucina-10 y Factor de Crecimiento Transformante beta) y sobreexpresión de CTLA-4, entre otros, restringiendo así la activación de las células T. Estos mecanismos están estrechamente relacionados con la proliferación tumoral como veremos en el siguiente apartado.

1.2 Concepto de inmunooncología. Relación entre las células neoplásicas y el sistema inmune:

La inmunooncología podría definirse como aquella terapia cuyo mecanismo de acción se basa fundamentalmente en estimular o potenciar el sistema inmune del paciente, a fin de que este sea capaz de reconocer las células cancerígenas y destruirlas de forma más efectiva.

La inmunogenicidad de las células tumorales se basa en que expresan en su membrana una serie de proteínas alteradas o mutadas, las cuales serán reconocidas como antígenos tumorales extraños por los linfocitos [3]. Sin embargo, las células tumorales no consiguen la activación de los linfocitos T por sí solas, sino que deben ser procesadas por las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) [2], las cuales expondrán en su membrana los antígenos tumorales (ya procesados), a través del complejo mayor de histocompatibilidad, comenzando entonces el proceso de activación linfocitario, que inducirá la formación de una subpoblación de células T específicas contra esos antígenos.

Con respecto a la interacción entre el sistema inmune y las células cancerígenas se han desarrollado numerosas teorías, a fin de explicar los complejos mecanismos que intervienen. Hasta hace unos años, era la teoría de la **inmunovigilancia** la que estaba más ampliamente aceptada. Sin embargo, esta teoría hablaba únicamente de la capacidad del sistema inmune de detectar y erradicar a las células tumorales, siendo esto solo una pequeña parte de la relación entre el sistema inmune y las células tumorales. Por ello, actualmente, la inmunovigilancia se encuentra englobada dentro de la primera fase de un concepto mucho más amplio, la **inmunoedición**. Esta teoría considera que el sistema inmune interacciona con el tumor en 3 fases [2,4]:

1. **Fase de eliminación:** El sistema inmune, a través de los mecanismos inmunes innatos y adaptativos, elimina las células neoplásicas recientemente desarrolladas. Esta fase se corresponde con la teoría de la inmunovigilancia.
2. **Fase de equilibrio:** Las células neoplásicas que evaden la eliminación, pasan a una fase de equilibrio entre la destrucción por parte del sistema inmune y la proliferación tumoral. Es la fase más larga, pudiendo alargarse incluso toda la vida del individuo.
3. **Fase de escape:** Las células que consiguen escapar del control inmune y proliferar, conducen a la enfermedad clínicamente aparente. Es decir, el tumor, desarrolla la capacidad de escapar del ataque de las células T citotóxicas mediante diversos y complejos mecanismos. Rasgo que se considera hoy característico de las células cancerosas.

Así, las células tumorales, para conseguir escapar del sistema inmune y proliferar, aprovechan, por un lado, las vías inhibitorias que se desarrollan de forma simultánea a la activación linfocitaria y por otro, son de desarrollar diversos mecanismos de resistencia, mediante receptores y proteínas que expresan en su membrana y que impiden que los linfocitos las identifiquen como extrañas y las destruyan. Dentro de los mecanismos de resistencia de las células tumorales podemos encontrar [2]:

- Pérdida de antígenos o del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Desarrollo de resistencia a la citotoxicidad mediante la inducción de mecanismos de apoptosis.
- Defectos en el procesamiento/presentación del antígeno tumoral.
- Pérdida de genes cruciales implicados en la respuesta inmune.

- Reclutamiento de células inmunosupresoras en el microambiente tumoral.

Es aquí, por tanto, donde la inmunoterapia ha encontrado su hueco en el tratamiento oncológico, desarrollando fármacos que inactiven estos mecanismos de defensa de las células tumorales o que actúen bloqueando los mecanismos reguladores que suprimen la respuesta inmune, para que así el sistema inmune del huésped pueda erradicar a las células tumorales. Ejemplo de esto son los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales frente a las dianas inhibitorias de control inmunológico, conocidos como "Immune Checkpoint Inhibitors" (ICI). Estos, bloquean la inhibición del sistema inmune, potenciando así la actividad de este contra las células tumorales.

1.3 Inmunoterapia como tratamiento en el cáncer. Contexto histórico:

La inmunoterapia ha abierto un nuevo camino en el tratamiento oncológico de muchos tumores sólidos y hematológicos en estadíos avanzados, los cuales no habían respondido en un principio a las terapias clásicas con quimioterapia y/o radioterapia. Es tal el avance que ha supuesto que, tanto la revista "Science" como la Sociedad Americana de Oncología Clínica, la definían como el avance científico más importante en el año 2013 y 2015 respectivamente [5].

La idea de que el sistema inmune tiene la capacidad de reconocer y erradicar las células tumorales fue postulada hace más de un siglo por William Coley, quién observó que algunos de sus pacientes, que habían sido diagnosticados de sarcoma, mejoraron e incluso entraron en remisión tras desarrollar una infección cutánea por *Streptococcus Pyogenes* (erisipela). Tras esto, comenzó a emplear una mezcla de bacterias muertas de *S. Pyogenes* y *Serratia Marcescens* junto con endotoxinas activas (Toxina de Coley) para tratar a pacientes con sarcoma, mediante inyecciones intratumorales [6].

Aunque su trabajo no fue bien aceptado entre sus contemporáneos, debido fundamentalmente a la difícil reproducibilidad y a la falta de rigor científico, hoy día se sigue considerando como el primer intento de emplear el sistema inmune como estrategia terapéutica contra el cáncer [6]. Sin embargo, la falta de conocimiento y compresión sobre los detalles de los mecanismos involucrados en la respuesta inmunitaria llevó al fracaso muchos de los ensayos clínicos de principios del siglo XX [2]. Así, en las décadas que siguieron al descubrimiento de Coley, los ensayos se basaron fundamentalmente en introducir antígenos, en general poco específicos, con la intención de inducir en el paciente una respuesta inmunológica capaz de detener el crecimiento de las células tumorales, simulando el mecanismo de las vacunas tradicionales en la prevención de enfermedades alérgicas e infecciosas. De hecho, se han elaborado vacunas antineoplásicas y sustancias inmuno-estimuladoras (interferón, interleucinas) que, aunque inicialmente mostraron resultados alentadores en diversos tipos de cáncer (incluido el cáncer de pulmón), se han dejado de emplear de forma generalizada debido principalmente a la falta de especificidad y a sus efectos adversos [4].

Ahora, con los avances recientes, disponemos de una comprensión más profunda de los principios básicos que intervienen en la relación entre el sistema inmune y las células tumorales, así como de los mecanismos moleculares por los que dichas células tumorales

pueden escapar de la destrucción por parte de los linfocitos T. Estos conocimientos han permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades que habían sido consideradas, en un principio, poco inmunogénicas y por lo tanto con escasa respuesta a la inmunoterapia, como ocurría hasta hace poco con el cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, con un pronóstico muy desfavorable [7]. Hasta hace unos años, la única opción terapéutica de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico era la quimioterapia con derivados del platino o terapias dirigidas, como los inhibidores de la tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (TKIs) y los inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), las cuales están comenzando a desarrollar resistencias que limitan su eficacia terapéutica [7]. Sin embargo, las nuevas terapias inmunológicas, basadas en potenciar el sistema inmune del paciente a través de la inhibición de diversas vías supresoras de la respuesta inmune, han conseguido beneficios clínicos significativos en un considerable número de pacientes.

El subtipo más frecuente del cáncer de pulmón es el no microcítico (CPNM), el cual supone el 85% de los pacientes con cáncer de pulmón [7]. Además de ser el tipo histológico más frecuente, es también sobre el que se han hecho más ensayos y estudios testando estas nuevas terapias inmunomoduladoras, los cuales han obtenido resultados muy prometedores.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica centrándonos en analizar los mecanismos que subyacen a la eficacia de las nuevas terapias de control inmunológico y su aplicabilidad clínica en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Concretamente, hablaremos de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los "Immune Checkpoint" o proteínas de control inmunológico: terapias anti CTLA-4 y terapias anti PD-1/PD-L1, conocidas también como "Immune Checkpoint Inhibitors" (ICI).

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica no sistemática de artículos sobre la inmunoterapia como tratamiento en el cáncer de pulmón no microcítico, centrada en la terapia dirigida con "Immune Checkpoint Inhibitors" (anti PD-1/PD-L1 y anti CTLA4), así como sobre las nuevas toxicidades derivadas de este tipo de terapia y su comparación con las terapias sistémicas clásicas (quimioterapia).

Se emplearán sólo los artículos publicados en los últimos 10 años y que cumplan los siguientes **criterios de inclusión**: se revisarán únicamente aquellos que sean metaanálisis, ensayos clínicos (fase II-III), guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas no sistemáticas (que incluyan en su bibliografía metaanálisis, ensayos clínicos en Fase II-III y

guías de práctica clínica). Se **excluirán**, por tanto, aquellos artículos que hayan sido publicados antes del 2008 o cuya información se base en estudios de casos y controles, cohortes, series de casos y ensayos clínicos en fase I o ensayos preclínicos.

Así, tras definir los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una primera aproximación en la búsqueda, empleando PUBMED, como base de datos principal, y Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo y calidad de los ensayos incluidos. Las **palabras clave** que se utilizaron en un primer momento fueron: "*Carcinoma, non small cell lung*" "*Immunotherapy*" en términos MeSH. Además, se aplicaron filtros de búsqueda para acotar y centrar la búsqueda: *Clinical trial, review, 10 years, humans y cáncer*. En esta primera aproximación se obtuvieron un total de 318 resultados, de los cuales se seleccionaron 7 artículos potencialmente útiles. Además, se encontraron 3 artículos (dos de ellos, metaanálisis) en los que se establecía una comparación entre el tratamiento clásico con quimioterapia y la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico.

Debido a que, en la primera búsqueda realizada, el número de resultados obtenidos fue muy extenso, se realizó de nuevo, una segunda búsqueda, añadiendo, a las **palabras clave** previamente empleadas: "*Ctla-4 Antigen*" y "*Programmed cell death 1 receptor*" también empleando términos MeSH. De esta segunda búsqueda, se obtuvieron un total de 17 resultados, de los cuales se seleccionaron 5 artículos más.

Para encontrar artículos que se centraran en las nuevas toxicidades derivadas de la inmunoterapia, concretamente las producidas por los "*Immune Checkpoint Inhibitors*" se realizaron dos búsquedas. Para la primera, se emplearon, de nuevo en términos MeSH, las siguientes palabras clave: "*Immunotherapy*" "*Drugtoxicity*". Se obtuvieron 170 resultados, encontrando 6 artículos potencialmente útiles para esta revisión. A continuación, se realizó una búsqueda más acotada, incluyendo las palabras clave "*Ctla-4 Antigen*" y "*Programmed cell death 1 protein*". Obteniendo 5 resultados, de los cuales se seleccionó únicamente un artículo más. Los filtros de búsqueda aplicados al principio, se han mantenido durante toda la revisión. Así, en última instancia se han revisado un total de 17 artículos y dos guías de práctica clínica.

4. RESULTADOS

4.1 Bases inmunogénicas del cáncer de pulmón:

Durante muchos años, el cáncer de pulmón ha sido considerado un tumor poco inmunogénico, sin embargo, tras estudiar, en diversos ensayos clínicos, el infiltrado linfocitario de muestras de tejido tumoral de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), se han encontrado grandes cantidades de linfocitos T (CD4+ y CD8+) así como de diversas células y moléculas supresoras. Esto sugiere que, al contrario de lo que se pensaba, el sistema inmune juega un papel importante en el control del cáncer de pulmón [8].

Los determinantes antigenicos que encontramos en el cáncer de pulmón no microcítico, derivan de alteraciones genómicas que desencadenan la producción de nuevas secuencias de aminoácidos, que inducirán, a su vez, la expresión, en la membrana de las células tumorales,

de proteínas alteradas o mutadas. Estas proteínas serán reconocidas como neoantígenos tumorales por el sistema inmune del huésped [3]. Así, una vez que estos neoantígenos tumorales son identificados y procesados por las CPA y tras la interacción de estas con los linfocitos T CD4+ y CD8+, se desencadena la proliferación de distintas subpoblaciones de células T específicas frente a estos antígenos tumorales, diferenciándose hacia células T citotóxicas (que se encargarán de la destrucción tumoral), células T cooperadoras y reguladoras.

Las células T citotóxicas (CD8+) median la destrucción de las células tumorales a través de la liberación de gránulos que contienen diversas sustancias citolíticas (Perforina, Granzima B), moléculas proapoptoicas (FasL, TRAIL) y citoquinas como el interferón gamma (INF gamma), interleucina-2 (IL-2) o Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa). Concomitante a este proceso, se desarrollan además numerosas estrategias de evasión inmune en el microambiente tumoral, mediante la inhibición de las células T citotóxicas por parte de las moléculas de control inmunológico (CTLA-4 y PD1), así como también por medio de la acción de las células T reguladoras (CD25+) [3].

Yendo un paso más allá, algunos autores han conseguido correlacionar las características de este infiltrado linfocitario tumoral con el pronóstico y la respuesta terapéutica del paciente. Hiraoka y col. estudiaron el infiltrado linfocitario del tejido tumoral de 109 pacientes con CPNM, encontrando que, la presencia de un mayor número de linfocitos T CD4+ y CD8+ en el tejido tumoral era indicativo de mejor pronóstico y respuesta terapéutica. Por el contrario, un aumento de la expresión de Células T reguladoras así como de otras moléculas o proteínas inhibitorias de control inmunológico se ha asociado a una respuesta infectiva por parte del huésped y una mayor tasa de recurrencia de enfermedad [9].

Este complejo escenario inmune ha sido difícil de controlar de manera efectiva durante muchos años, hasta el descubrimiento de las proteínas de control inmunológico CTLA-4 y PD-1 (conocidas como "Immune Checkpoint") y su papel en la evasión del sistema inmune por parte del tumor. El CTLA-4 y PD-1 (así como su ligando PD-L1) son, de hecho, denominadores comunes de muchos de los subtipos celulares presentes en el infiltrado linfocitario tumoral y su microambiente. Así, la modulación de estos, a través de anticuerpos monoclonales antagonistas, ha demostrado recientemente que pueden conseguir controlar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia en un considerable número de pacientes [3].

4.2 Mecanismo de acción de los "Immune Checkpoint":

El Antígeno 4 del Linfocito Citotóxico (CTLA-4) y la Proteína 1 de muerte programada (PD-1) son dos receptores inhibitorios expresados en la membrana de las células T, que mediante la unión a sus ligandos (CD80/CD86 y PD-L1/PD-L2 respectivamente) desempeñan un papel fundamental en la supresión de la actividad de las células T.

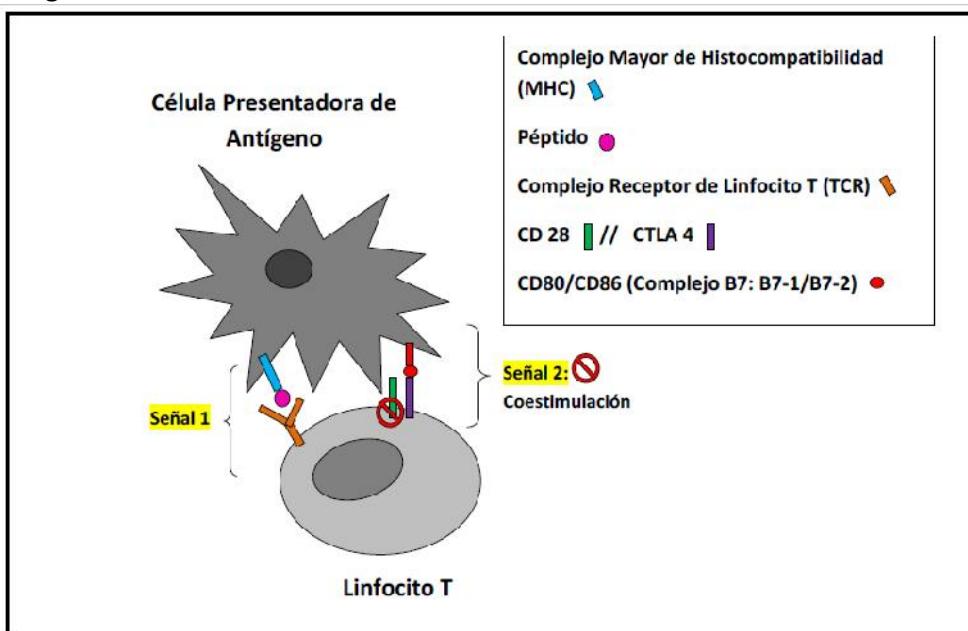
Por un lado, el CTLA-4 actúa predominantemente en la fase inicial y más general de la activación linfocitaria mientras que el PD-1 actúa uniéndose a los ligandos de las células

tumorales y otras células del microambiente tumoral [3], regulando así la actividad de las células T frente a los tejidos y células tumorales.

Como ya se ha mencionado previamente, para que tenga lugar la activación de los linfocitos T se precisa de dos señales. Una primera, en la que se produce la interacción del receptor TCR del linfocito T con el "antígeno extraño" presentado a través del MHC de las células presentadoras de antígenos. Y una segunda señal, o señal de coestimulación, que requiere la interacción del receptor CD28 (presente en la superficie de los linfocitos T) con sus ligandos CD80/CD86 (también llamados B7-1 y B7-2 respectivamente).

El **CTLA-4 o Antígeno 4 del Linfocito Citotóxico** es una proteína de control inmunológico que se expresa exclusivamente en la superficie de las células T activadas. Este, interviene en la fase de activación de los linfocitos T, que tiene lugar en los órganos linfoideos secundarios, y que es necesaria para la generación de la subpoblación de células T efectoras contra el tumor [3]. Concretamente, en la fase de coestimulación. Esta proteína tiene una estructura homóloga al receptor CD28, lo que le permite unirse al complejo B7 (B7-1/CD80 y B7-2/CD86) con mayor afinidad incluso que el propio CD28 [2]. Además, el CTLA-4, inhibe la producción de IL-2 (la cual actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, induce los dos tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B) e impide la progresión del ciclo celular [6], consiguiendo con todo esto una supresión de la respuesta inmune y facilitando, por tanto, la proliferación tumoral. (**Figura 3**)

Figura 3. Mecanismo de acción del CTLA-4



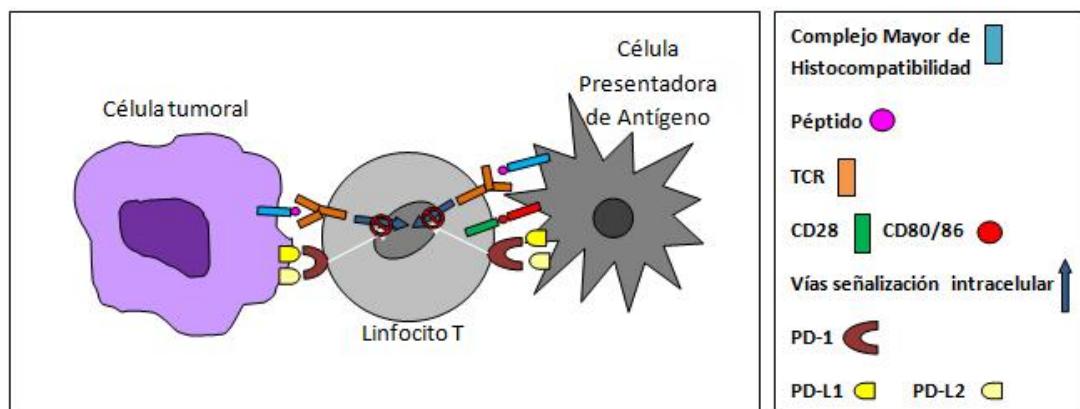
El **PD-1 o Proteína 1 de muerte programada** es una proteína transmembrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Esta proteína se expresa también en la superficie de las células T activadas pero no de forma exclusiva, siendo expresada además en linfocitos B, monocitos, células dendríticas y células NK [2]. Tras la unión a sus **ligandos PD-L1** (también llamado B7-H1 o CD274) y **PD-L2** (también conocido como B7-DC o CD273), el PD-1

induce una acción supresora sobre la respuesta inmune favoreciendo la auto-tolerancia, pero también permitiendo a las células tumorales escapar del control inmunológico.

El ligando PD-L2 está presente en las células presentadoras de antígenos, células tumorales, monocitos, etc. Así mismo, el PD-L1 puede expresarse en diversos tipos de células; células T, células epiteliales, endoteliales, así como también puede estar presente en algunas células tumorales y en el microambiente tumoral, como ocurre en el cáncer de pulmón y otras muchas neoplasias (melanoma, cáncer de ovario), cuyas células tumorales también expresan PD-L1 [6]. La expresión de PD-L1 en las células tumorales depende fundamentalmente de dos mecanismos: uno intrínseco, relacionado con vías de señalización de oncogenes aberrantes (como las vías de la fosfoquinasa 3/ proteinquinasa B o JAK 2/STAT) y otro inducido de manera extrínseca, mediante la liberación de citoquinas inflamatorias como el Interferón (INF) gamma [3].

La acción supresora que ejerce el PD-1, tras interactuar con sus ligandos, se consigue mediante la fosforilación del dominio intracelular del PD-1, interfiriendo así con la señalización intracelular del receptor TCR (limitando por tanto la actividad de las células T en el microambiente tumoral). Además, se ha visto, que el PD-1 también puede unirse al CD80 o B7-1, desencadenando una señal inhibitoria directa sobre las células T con la consiguiente anergia de estas [3]. (**Figura 4**)

Figura 4. Mecanismo de acción del PD-1/PD-L1



En los últimos años, los esfuerzos terapéuticos en el tratamiento del CPNM se han centrado en bloquear estas vías inhibitorias (que en condiciones normales permiten la auto-tolerancia y evitan el daño a los tejidos propias) que están siendo empleadas por las células tumorales como mecanismos de escape. Diversos ensayos pre-clínicos y clínicos, empleando anticuerpos monoclonales contra estas vías (sobre todo las terapias anti PD-1/PD-L1) han obtenido resultados prometedores en pacientes con CPNM metastásico con respecto a las terapias clásicas, consiguiendo, de hecho, que la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drugs Administration o FDA) los apruebe como tratamiento de segunda línea y primera (en algunos casos). A continuación revisaremos los resultados de dichas publicaciones y su evidencia científica como tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

4.3 Evidencia científica de la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" en el cáncer de pulmón no microcítico:

Terapia anti CTLA-4

El **CTLA-4** fue la primera molécula inmunomoduladora empleada como diana terapéutica en inmunoncología, concretamente como tratamiento para el melanoma metastásico [6], siendo el **Ipilimumab** el primer anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG1) contra dicha molécula (aplicado en ensayos clínicos a finales de los 90) [2]. Este fármaco, demostró una mejoría significativa en la supervivencia global de pacientes con melanoma metastásico, en dos ensayos clínicos (fase III), consiguiendo finalmente su aprobación como tratamiento para el melanoma metastásico en 2011. Sin embargo, a pesar de mostrarse efectivo como tratamiento para el melanoma, los anticuerpos monoclonales que antagonizan al CTLA-4 han demostrado poca eficacia como terapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) [6].

Recientemente, después de que se demostrara la seguridad del Ipilimumab, en un ensayo en fase I realizado en Japón, Lynch y col. llevaron a cabo un estudio en fase II, en el cual se obtuvieron resultados prometedores en el tratamiento combinado de **Ipilimumab** y quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En este ensayo, una muestra de 204 pacientes (que no habían recibido tratamiento previamente) fue dividida en dos grupos de forma aleatoria.

Un grupo recibiría quimioterapia (Paclitaxel a dosis de 175 mg/m² y Carboplatino) combinada con placebo, mientras que el otro grupo recibiría la quimioterapia junto con el Ipilimumab [10]. El objetivo principal de este estudio era evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP), entendiéndola como el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina más. Para los pacientes que recibían tratamiento combinado de quimioterapia e Ipilimumab se emplearon dos esquemas de tratamiento. Uno concurrente y otro en fase:

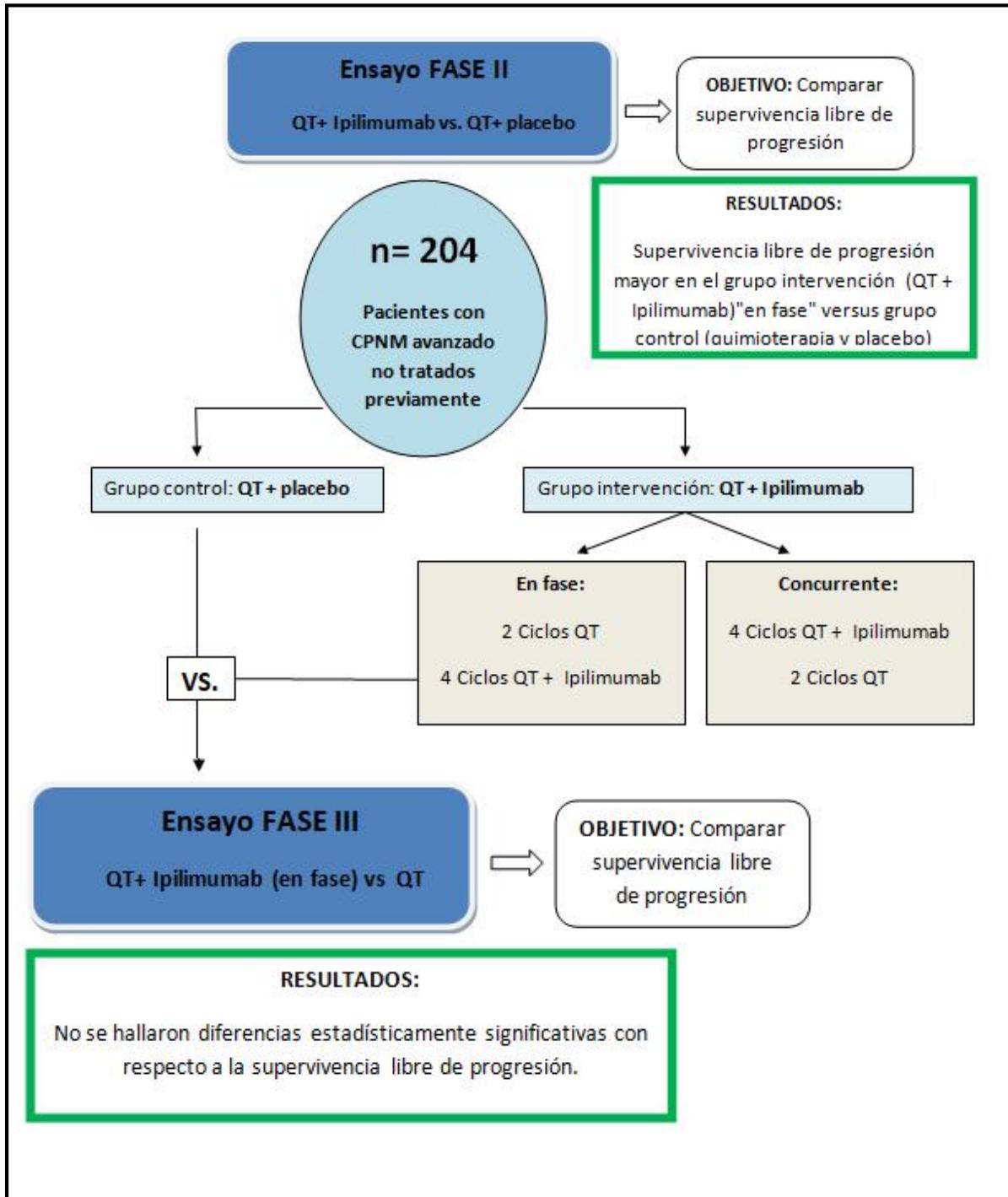
- J En el **concurrente** se administraban primero cuatro ciclos de quimioterapia junto con el Ipilimumab, seguidos de dos ciclos de quimioterapia.
- J En el esquema de tratamiento **en fase** se administraba de forma inversa, primero recibían los dos ciclos de quimioterapia y posteriormente los cuatro ciclos de terapia combinada.

En este ensayo no se observaron diferencias significativas con respecto a la supervivencia libre de progresión entre la "terapia concurrente" con Ipilimumab y el grupo control (pacientes que recibieron quimioterapia y placebo), pero sí con el modelo de "tratamiento en fase" y el grupo control (5,7 meses de media vs. 4,6 meses, respectivamente. Con una OR= 0,72 y una p= 0,05) [6].

Aunque la mejoría de la supervivencia libre de progresión fue moderada, este estudio en fase II impulsaría el desarrollo de un ensayo en fase III donde se evaluaría la respuesta en pacientes con CPNM escamoso (que no habían recibido ningún tratamiento previo). En este ensayo, un grupo recibiría tratamiento "en fase" con Ipilimumab y quimioterapia

(Carboplatino/Paclitaxel) y el otro únicamente tratamiento quimioterápico. Sin embargo, no se obtuvo beneficio alguno con respecto a la progresión libre de enfermedad [10]. (**Figura 5**)

Figura 5. Ensayos clínicos con Ipilimumab en CPNM



Por otro lado, el **Tremelimumab**, anticuerpo monoclonal humano IgG2 anti CTLA-4, fue estudiado como terapia de mantenimiento, en un ensayo en fase II en pacientes con CPNM en estadíos avanzados cuya enfermedad se encontraba estable o había respondido tras, al menos, cuatro ciclos de quimioterapia con derivados de platino.

En este ensayo, 87 pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir o bien Tremelimumab (dosis de 15 mg/kg cada 90 días) o tratamiento con placebo. El objetivo principal era determinar si la supervivencia libre de progresión era mayor en aquellos pacientes tratados con Tremelimumab o en aquellos que recibieron placebo. Así, con respecto a la supervivencia libre de progresión a tres meses vista, se obtuvieron los siguientes resultados: 20,9% (IC 90% 11,4-33,7) para el grupo que recibió el anticuerpo monoclonal versus 14,3% (IC 90% 6,4-26,3) para el grupo placebo [10]. Además, se evaluó la respuesta objetiva al tratamiento (ROT), siendo del 4,8% en el grupo que recibió Tremelimumab, mientras que el grupo placebo obtuvo un 0%. Sin embargo, las diferencias observadas en este ensayo no fueron estadísticamente significativas, pero, más datos de seguimiento de este ensayo están aún por evaluar.

Una posible explicación a la falta de eficacia de estas terapias anti CTLA-4 es que, a pesar de que el cáncer de pulmón tiene una carga mutacional relativamente abundante, que teóricamente debería conducir a la generación de clones de células T reactivos a los neoepítopos mutacionales, el bloqueo único de CTLA-4 no es suficiente para abordar la falta de activación de células T que hay en el microambiente tumoral [10].

Terapia anti-PD-1/PD-L1:

Basándose en los buenos resultados obtenidos en los ensayos preliminares con las terapias anti PD-1 y PD-L1, varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas dianas se han investigado en entornos clínicos, mostrando beneficios significativos en múltiples tumores sólidos, incluido el cáncer de pulmón.

Anticuerpos frente al PD-1

El **Nivolumab** es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG4) que actúa bloqueando al PD-1.

Inicialmente, se evaluó su seguridad y actividad clínica en un ensayo con 39 pacientes que presentaban tumores sólidos intratables, entre los que se incluían pacientes con CPNM metastásico. Una vez comprobada su seguridad, se inició un ensayo de aumento de dosis con Nivolumab en 296 pacientes con tumores malignos avanzados, incluidos 122 pacientes con CPNM (con o sin mutación del EGFR o KRAS, escamoso o no escamoso y con expresión o no de PD-L1) [7]. La gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio habían sido tratados previamente con varios ciclos de quimioterapia a los cuales no habían respondido. En este ensayo, estos 122 pacientes recibieron una dosis de Nivolumab de entre 1-10 mg/kg cada dos semanas. Se observó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 17% (en todos los niveles de dosis) y una supervivencia global (SG) de 9,9 meses [3]. Estos resultados sugerían que la inhibición del PD-1 podía provocar una respuesta clínica más duradera, en los pacientes con

CPNM, que la que se conseguía con las terapias clásicas, impulsando varios ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo sería comparar el Nivolumab frente a la quimioterapia clásica. Así, en el ensayo clínico en fase III **CheckMate 017** se evaluó una muestra de 272 pacientes con CPNM de estirpe escamosa que no habían respondido inicialmente al tratamiento con quimioterapia [6]. Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos: uno recibiría tratamiento con Nivolumab (3 mg/kg) y el otro grupo Docetaxel (75 mg/m²). El principal objetivo de este ensayo era comparar la supervivencia global (SG) en ambos grupos. En enero de 2015 un comité de monitorización de datos y seguridad (DSMC) recomendó la finalización precoz del ensayo, ya que el objetivo principal había sido alcanzado [6]. De hecho, el Nivolumab había conseguido mejorar la supervivencia global de los pacientes con respecto al Docetaxel, siendo esta de 9,2 meses para el Nivolumab y de 6 meses para el quimioterápico (OR: 0,59 IC 95% 0,44-0,79 p<0.001) [7]. Con respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP) y a la tasa de respuesta objetiva (que eran objetivos secundarios del estudio) el Nivolumab también se mostró superior con respecto al Docetaxel. Obteniendo así el Nivolumab 3,5 meses de supervivencia libre de progresión y una tasa de respuesta objetiva del 20% en comparación con el Docetaxel, el cual consiguió una supervivencia libre de progresión de 2,8 meses y una tasa de respuesta del 9%. Siendo estas diferencias estadísticamente significativas [6]. (**Tabla 1**)

Poco tiempo después de la publicación del CheckMate 017, los datos de otro ensayo en fase III, **CheckMate 057**, fueron publicados. Este ensayo siguió el mismo esquema que el anterior, pero la muestra estaba compuesta por 582 pacientes con CPNM de estirpe no escamosa, que habían progresado durante o tras su tratamiento con quimioterapia. Al igual que en el CheckMate 017, el objetivo principal era evaluar la supervivencia global y los objetivos secundarios evaluar la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva. De nuevo, los resultados que obtuvo el Nivolumab fueron superiores con respecto a los obtenidos con el Docetaxel. La supervivencia global (SG) fue de 12,2 meses para el grupo que recibió tratamiento con Nivolumab (IC 95% 9,7-15) y de 9,4 meses para aquellos tratados con Docetaxel (IC 95% 8-10,7) [6]. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue mayor en el grupo tratado con Nivolumab (19%, con respecto al 12% obtenido en el grupo tratado con Docetaxel) pero en este caso no se observó mejoría con respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP), siendo mayor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con Docetaxel (2,3 meses en el grupo tratado con Nivolumab vs. 4,2 meses en el grupo tratado con Docetaxel) [10]. (**Tabla 1**)

Además, en ambos estudios CheckMate (017 y 057) se analizó retrospectivamente la expresión de PD-L1 en las células tumorales de los pacientes. Para ello, se emplearon muestras de tejido tumoral de biopsias extraídas antes de comenzar el tratamiento y se analizó la expresión del PD-1 mediante un anticuerpo (Dako clone 28-8). El objetivo de este análisis era poder correlacionar la expresión de PD-L1 en las células tumorales con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, en ambos casos, no se hallaron diferencias en lo que respecta al incremento de la supervivencia, ya que esta era mayor en el grupo que recibió Nivolumab, independientemente del porcentaje de expresión de PD-L1, por lo que no proporcionaba ningún beneficio predictivo o pronóstico.

Así, basándose en los resultados obtenidos en estos ensayos, **el Nivolumab fue aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) como segunda línea de tratamiento para**

el CPNM (tanto escamoso como no escamoso) sin la necesidad de la expresión de PD-L1 [3,10]. Tras la aprobación del Nivolumab como tratamiento de segunda línea, se decidió evaluar la eficacia de este como primera línea de tratamiento, en pacientes con CPNM con al menos un 1% de expresión de PD-L1, en dos ensayos, **CheckMate 012** (fase I) y **CheckMate 026** (fase III). Lamentablemente, no se observó una mejoría en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia. Por lo tanto, de momento, el Nivolumab no está aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en el CPNM avanzado [8,10].

Otro de los anticuerpos que se estudió como tratamiento para el CPNM y que se está empleando en la actualidad es el **Pembrolizumab**. Este es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4 k) contra el PD-1 [3]. La seguridad y actividad de este fármaco fueron inicialmente evaluadas en el ensayo en fase I **KEYNOTE-001**, el cual incluía 495 pacientes con CPNM (independientemente de si habían recibido tratamiento previo o no). En este ensayo, los pacientes podían recibir Pembrolizumab en una dosis de 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas o de 10 mg/kg cada dos semanas [6]. Los resultados obtenidos fueron prometedores, con una tasa de respuesta objetiva del 19,4% (sin encontrar diferencias en función de las dosis) y una supervivencia global de 12 meses [3,6]. Además, se evaluó a un subgrupo de pacientes (n=61) que expresaban una tasa de PD-L1 >50% a fin de validar prospectivamente la expresión de dicho ligando como biomarcador predictivo de la respuesta al Pembrolizumab, ascendiendo en este grupo la tasa de supervivencia objetiva al 41% [3].

Siguiendo esta línea, recientemente, un nuevo ensayo **KEYNOTE 010** (fase II/III) ha evaluado a un grupo de pacientes (n= 1.934) con CPNM que habían sido tratados previamente, y que expresaban PD-L1 en al menos el 1% de sus células tumorales [3]. Se separó a los pacientes en dos grupos de forma aleatoria: unos recibirían Pembrolizumab (2 o 10 mg/kg cada 3 semanas) y otros Docetaxel (75mg/m² cada 3 semanas). La media de la supervivencia global fue de 10,4 meses para los pacientes tratados con 2 mg/kg de Pembrolizumab y de 12,5 meses para la dosis de 10 mg/kg, siendo ambas superiores a la media de supervivencia global obtenida en el grupo tratado con Docetaxel (8,5 meses).

Con respecto a la supervivencia libre de progresión, esta fue similar en los dos grupos de Pembrolizumab (impedientemente de la dosis) y en el grupo del Docetaxel (3,9, 4 y 4 meses respectivamente [8]. Así, este ensayo, demostró que el Pembrolizumab era mejor que el Docetaxel como segunda línea de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado que expresaban PD-L1 en sus células tumorales [10], recibiendo la aprobación de la FDA como **tratamiento de segunda línea** en tumores que expresan al menos un 1% de PD-L1 en sus células tumorales [7,10]. (**Tabla 1**)

Al igual que se hizo con el Nivolumab, el Pembrolizumab ha sido también estudiado recientemente como tratamiento de primera línea en el CPNM, obteniendo mejores resultados que el Nivolumab. En el **ensayo KEYNOTE 024** (Fase III) se analizó una muestra de 305 pacientes con CPNM avanzando que no habían sido tratados previamente y con expresión de PD-L1 en al menos el 50% de sus células (sin mutación del EGFR o traslocación del ALK). Los pacientes se dividieron de forma aleatoria en dos grupos, de forma que, unos recibieron una dosis ajustada de 200 mg de Pembrolizumab cada 3 semanas y otros fueron tratados con quimioterapia basada en derivados del platino [10].

Tabla 1. Ensayos clínicos con fármacos anti-PD-1

Fármaco	Ensayos	Fase	Muestra	Línea tratamiento	Objetivos	Grupos	Resultados
Nivolumab	CheckMate 017	III	N= 272 Pacientes con CPNM escamoso .	2^a Línea Pacientes ya tratados previamente	Supervivencia Global Secundarios: J Supervivencia libre de progresión J Tasa de respuesta objetiva	Control: Docetaxel 75 mg/m ²	SG: 6 meses SLP: 2,8 meses TRO: 9%
						Intervención: Nivolumab 3mg/kg	SG: 9,2 meses SLP: 3,5 meses TRO: 20%
	CheckMate 057	III	N= 582 Pacientes con CPNM no escamoso	2^a Línea Pacientes ya tratados previamente	Supervivencia Global Secundarios: J Supervivencia libre de progresión J Tasa de respuesta objetiva	Control: Docetaxel 75 mg/m ²	SG: 9,4 meses SLP: 4,2 meses TRO: 12%
						Intervención: Nivolumab 3mg/kg	SG: 12,2 meses SLP: 2,3 meses TRO: 19%
Pembrolizumab	Keynote 010	III	N=1034 Pacientes con CPNM que expresan al menos 1% PD-L1	2^a Línea Pacientes ya tratados previamente	Supervivencia Global Supervivencia libre de progresión	Control: Docetaxel 75 mg/m ²	SG: 8,5 meses SLP: 4 meses
						Intervención: Pembrolizumab 2 mg	SG: 10,4 meses SLP: 3,9 meses
						Intervención: Pembrolizumab 10 mg	SG: 12,5 meses SLP: 4 meses
	Keynote 024	III	N=305 Pacientes con CPNM que expresan al menos 50% PD-L1 Sin mutación EGFR ni ALK	1^a Línea Pacientes no tratados previamente	Supervivencia libre de progresión Secundarios: J Supervivencia global J Tasara de respuesta objetiva	Control: QT con derivados de platino.	SLP: 6 meses SG: 72,4% TRO: 27,8%
						Intervención: Pembrolizumab 200mg/ 3 semanas.	SLP: 10,3 meses SG: 80,2% TRO: 44,8%

SG: Supervivencia global, **SLP:** Supervivencia libre de progresión, **TRO:** Tasa de respuesta objetiva, **QT:** Quimioterapia, **CPNM:** Cáncer de pulmón no microcítico.

Este ensayo tenía como objetivo principal la comparación de la supervivencia libre de progresión, entre el grupo que recibió Pembrolizumab y el grupo que recibió quimioterapia. Además, también evaluaron la seguridad, tasa de respuesta objetiva al tratamiento y la supervivencia global. La media de la supervivencia libre de progresión fue de 10,3 meses (IC 95%, 6,7-NR) para el Pembrolizumab con respecto a 6 meses de la quimioterapia (IC 95%, 4,2-6,2). La supervivencia global a seis meses vista fue del 80,2% para el Pembrolizumab y del 72,4% para la quimioterapia y la tasa de respuesta al tratamiento fue también superior en el grupo que recibió el Pembrolizumab; 44,8% versus 27,8% de la quimioterapia [8,10]. (Tabla 1)

Desde entonces, este fármaco, ha sido aprobado por la FDA como **primera línea de tratamiento** en pacientes con CPNM avanzado y que presentan PD-L1 en al menos un 50% de sus células tumorales sin mutaciones del EGFR o traslocación ALK. De hecho, en un 30% de los pacientes que cumplen este perfil, la monoterapia con Pembrolizumab es ahora el tratamiento de elección, superando incluso a la quimioterapia con derivados del platino[10].

Anticuerpos monoclonales frente a PD-L1

Atezolizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) dirigido contra el ligando del PD-1 (PD-L1) [10]. Éste interfiere con la interacción entre el PD-1 y PD-L1, así como también entre el PD-L1 y el B7-1 (CD80). Sin embargo, no lo hace con la interacción del PD-1 y su otro ligando PD-L2, reduciendo los efectos adversos derivados del bloqueo de PD-L2 y pudiendo tener otras implicaciones biológicas y terapéuticas [8].

En un estudio inicial (fase I) se evaluaron la seguridad del fármaco y la tasa de respuesta objetiva al tratamiento, en una muestra de 53 pacientes con CPNM avanzado que habían recibido tratamiento previamente. El tratamiento fue, por lo general, bien tolerado hasta la dosis máxima administrada de 20 mg/kg cada 3 semanas. Los principales efectos adversos que aparecieron fueron: fatiga (24,2%), anorexia (11,9%) y pirosis (11,6%). La tasa de respuesta objetiva global fue de aproximadamente el 21% [6].

Los resultados prometedores obtenidos en este ensayo inicial impulsaron el desarrollo de otro estudio en fase II, **POPLAR**, el cual integró a 277 pacientes con CPNM avanzado que ya habían recibido tratamiento con quimioterapia (basada en derivados del platino) y que habían progresado tras ella. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: un grupo recibió tratamiento con Atezolizumab (1200 mg) y otro, quimioterapia con Docetaxel (75 mg/m²). Además, los pacientes fueron estratificados según su expresión de PD-L1, su tipo histológico y las líneas previas de terapia que habían recibido [3,6].

El objetivo principal del estudio era comparar la supervivencia global entre ambos grupos. Así, se demostró un incremento de la supervivencia global en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con Atezolizumab; 12,6 meses (IC 95% 9,7-16,4) versus 9,7 meses (IC 95% 8,6-12) en el grupo control (Docetaxel). Cabe destacar que, además, la supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes que expresaban un mayor porcentaje de PD-L1 en sus células tumorales [3], aunque, en líneas generales, el Atezolizumab fue superior al tratamiento con quimioterapia en todos los grupos, independientemente del tipo histológico y la expresión de PD-L1 [6]. (Tabla 2)

Estos datos, se confirmaron posteriormente en un ensayo en fase III, **OAK**, que incluyó un total de 850 pacientes de características similares a los incluidos en el ensayo POPLAR. Aquí se objetivó una supervivencia global para el Atezolizumab de 13,8 meses (IC 95% 11,8-15,7) en comparación con los 9,6 meses (IC 95% 8,6-11,2) que obtuvo el grupo tratado con quimioterapia [8]. Otros objetivos evaluados en este ensayo fueron la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta al tratamiento, obteniéndose los siguientes resultados: 2,8 meses de supervivencia libre de progresión para el grupo que recibió Atezolizumab mientras que se alcanzaron los 4 meses en el grupo control con quimioterapia. Y una tasa de respuesta similar en ambos grupos; 14% para el grupo del Atezolizumab y 13% para los pacientes que recibieron quimioterapia [3]. En este ensayo, los pacientes también se beneficiaron más de la terapia dirigida con Atezolizumab, independientemente del tipo histológico y el grado de expresión de PD-L1. Llevando así a su **aprobación por la FDA como tratamiento de segunda y/o tercera línea** en pacientes con CPNM avanzado [3]. (**Tabla 2**)

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados con Atezolizumab en CPNM

Fármaco		Atezolizumab				
Ensayo	Fase	Muestra	Línea de tratamiento	Objetivos	Grupos	Resultados
POPLAR	II	N= 277	2^a Línea Pacientes con CPNM que habían progresado tras tratamiento con quimioterapia	Supervivencia Global (SG)	Control: Docetaxel 75 mg/m ²	SG: 9,7 meses
					Intervención: Atezolizumab 1200 mg	SG: 12,6 meses
OAK	III	N= 850	2^a Línea Pacientes con CPNM que habían progresado tras tratamiento con quimioterapia	Supervivencia Global (SG) Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (SLP) • Tasa de respuesta (TR) 	Control: Docetaxel 75 mg/m ²	SG: 9,6 meses SLP: 4 meses TR: 13%
					Intervención: Atezolizumab 1200 mg	SG: 13,8 meses SLP: 2,8 meses TR: 14%

SG: Supervivencia global, **SLP:** Supervivencia libre de progresión, **TR:** Tasa de respuesta objetiva, **QT:** Quimioterapia, **CPNM:** Cáncer de pulmón no microcítico.

Otro anti PD-L1 que está actualmente en estudio es el **Durvalumab** (anticuerpo monoclonal humano IgG1). Este, bloquea al PD-L1 pero no al PD-L2. En un estudio inicial (Fase I/II) en el cual se evaluó la seguridad y actividad del fármaco en pacientes con tumores sólidos avanzados no se identificó una dosis máxima tolerada [6]. En 2015, se realizó un estudio multicéntrico (ATLANTIC) en el que se incluían a pacientes con CPNM avanzado que habían sido tratados previamente con varias terapias, obteniéndose un perfil de seguridad bastante aceptable. Actualmente, están en camino nuevos ensayos sobre seguridad y eficacia del

Durvalumab como monoterapia y como terapia combinada con otros Immune Checkpoint Inhibitors [10].

Estos ensayos, además, han abierto camino a investigaciones sobre cómo las moléculas PD-1/PD-L1 pueden ser empleados como biomarcadores predictivos de respuesta a estas terapias dirigidas, mejorando la calidad de indicación de este tipo de tratamiento en pacientes con CPNM y consecuentemente su respuesta al tratamiento.

4.4 Aplicabilidad clínica de la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors". Indicaciones terapéuticas:

A partir de los ensayos clínicos previamente mencionados (y otros tantos que han sido publicados posteriormente), tanto la **Sociedad Española de Oncología Médica** (SEOM) como la **Europea** (ESMO) han elaborado dos guías de práctica clínica, basadas en la mejor evidencia disponible, a fin de condensar y plasmar las diferentes estrategias terapéuticas y sus indicaciones actuales en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón. Estas indicaciones se aplican en función de la puntuación obtenida en la escala **ECOG** del paciente. Esta escala se emplea para medir de forma objetiva la calidad de vida de un paciente oncológico con expectativa de vida limitada. Fue diseñada por el **Eastern Cooperative Oncology Group** y está validada por la Organización mundial de la salud:

- ECOG 0: Asintomático. Puede realizar un trabajo y actividades normales de su vida diaria.
- ECOG 1: Síntomas leves que le impiden realizar trabajos arduos pero que le permiten llevar a cabo sus actividades cotidianas y trabajos ligeros.
- ECOG 2: El paciente no puede realizar ningún trabajo. Presenta síntomas que le obligan a permanecer en la cama varias horas al día (además de las correspondientes al sueño nocturno) pero que no superan el 50% del día. El paciente es independiente para las actividades básicas de la vida diaria.
- ECOG 3: El paciente pasa encamado más de la mitad del día, necesitando ayuda para la mayoría de las actividades básicas diarias.
- ECOG 4: El paciente permanece encamado todo el día y precisa de ayuda para realizar todas las actividades básicas de la vida diaria.
- ECOG 5: Fallecido.

Así, en lo que respecta a las **indicaciones actuales de la inmunoterapia con "Immune Checkpoint Inhibitors"** en pacientes con CPNM en estadio IV encontramos lo siguiente [11,12]: Como **primera línea** de tratamiento en pacientes sin mutación del EGFR ni traslocación del ALK y con un **ECOG 0-1**, la terapia con **Pembrolizumab** está recomendada en aquellos pacientes que expresen más de un 50% de PD-L1 en sus células tumorales, pudiéndose considerar también la terapia combinada de quimioterapia e inmunoterapia. Si los pacientes expresan menos de un 50% de PD-L1 o si se desconoce el porcentaje de expresión de PD-L1 se recomienda realizar la terapia en función de la histología:

- CPNM escamoso: Se aconseja tanto la quimioterapia con derivados de platino, como la inmunoterapia con Atezolizumab o Pembrolizumab y quimioterapia con Carboplatino + Paclitaxel o nab-Paclitaxel.
- CPNM no escamoso: Se recomienda realizar tratamiento quimioterápico con derivados del platino (Cisplatino/Pemetrexed), pudiéndose añadir Bevacizumab si no hay contraindicaciones. Además, también se puede emplear terapia combinada de quimioterapia con Atezolizumab o Pembrolizumab.

En pacientes con **ECOG 2** se recomienda terapia combinada o monoterapia (ya sea con quimioterapia o con inmunoterapia) y en pacientes con **ECOG 3-4** tratamiento paliativo. (**Tabla 3**)

Tabla 3. Primera línea de tratamiento en CPNM estadio IV sin mutación EGFR ni traslocación ALK

ECOG	< 50% PD-L1 o % desconocido.		> 50% PD-L1
	Escamoso	No escamoso	
0-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QT con derivados del platino. ▪ Pembrolizumab o Atezolizumab ▪ QT(Carboplatino+Paclitaxel) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatino/Pemetrexed +/- Bevacizumab ▪ Atezolizumab o Pembrolizumab 	Pembrolizumab
2	Terapia combinada (quimioterapia/inmunoterapia) o monoterapia con cualquiera de las dos.		
3-4	Tratamiento de soporte.		

Como **segunda línea** de tratamiento, en pacientes con **ECOG 0-2** se recomienda, en primera instancia, comenzar tratamiento con inmunoterapia (si no ha recibido previamente tratamiento con este tipo de terapia), pudiendo emplear: **Pembrolizumab** ($PD-L1 \geq 1\%$), **Nivolumab** o **Atezolizumab**. En el caso de que los pacientes ya hayan recibido tratamiento previo con inmunoterapia se recomienda tratamiento con dobletes de platino, y si han recibido terapia combinada previa (Quimioterapia + inmunoterapia) se empleará Docetaxel o Pemetrexed. Por otro lado, si existe contraindicación para la inmunoterapia, se aconseja tratamiento con Docetaxel-Nintedanib o con Pemetrexed para el CPNM de estirpe no escamosa o Docetaxel en monoterapia tanto para los de estirpe escamosa como no escamosa. En pacientes con **ECOG 3-4** lo más recomendable es el tratamiento sintomático o de soporte. (**Tabla 4**)

Tabla 4. Segunda línea de tratamiento en CPNM estadio IV sin mutación EGFR ni traslocación ALK

ECOG	No tratamiento previo con inmunoterapia	Contraindicación para inmunoterapia		Tratamiento previo con inmunoterapia	Tratamiento previo con terapia combinada
0-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (si PD-L1 $\geq 1\%$) ▪ Nivolumab ▪ Atezolizumab 	Escamoso	No escamoso	Quimioterapia con dobletes de platino.	Docetaxel Pemetrexed
		Docetaxel	Docetaxel Docetaxel-Nintedanib Pemetrexed		
3-4	Tratamiento de soporte				

4.5 Comparación de la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico:

En el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, la terapia con derivados del platino, ha sido y es considerada la primera línea de tratamiento, con una tasa de respuesta de entre el 15 y el 30%. Como segunda línea de tratamiento, clásicamente se ha empleado el Docetaxel, pero su beneficio sobre la supervivencia global es limitado. En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias, como las dirigidas contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), sin embargo, estas no han mostrado mejoría con respecto a la terapia clásica con quimioterapia [13].

Recientemente, el desarrollo de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los "Immune Checkpoint" ha supuesto un importante cambio en el tratamiento del cáncer. Estos fármacos, como hemos visto en el apartado anterior, han obtenido resultados prometedores en numerosos ensayos clínicos, todo ello además con un perfil de seguridad y tolerabilidad bastante bueno. Así, actualmente están aceptados y aprobados por la FDA, como tratamiento para el CPNM, el Nivolumab, Pembrolizumab y recientemente también el Atezolizumab.

Un metaanálisis realizado por Khan y col. comparó la eficacia y seguridad de la terapia anti PD-1/PD-L1 con respecto a la quimioterapia, analizando para ello siete ensayos clínicos aleatorizados en fase III, consiguiendo una muestra total de 3.867 pacientes [13]. Estos ensayos son, los ya previamente mencionados, CheckMate 017, CheckMate 057, POPLAR, Keynote 010, Keynote 024, CheckMate 026 y OAK. Todos ellos presentaban la misma estructura básica: Ensayos clínicos aleatorizados, en dos grupos (uno que recibía terapia anti-PD-1/PD-L1 y otro que recibía quimioterapia), que incluían a pacientes con CPNM avanzado. Sin embargo, había alguna diferencia en los criterios de inclusión en lo que respecta a la expresión de PD-L1 por las células tumorales de los pacientes incluidos en el estudio y además en dos ensayos (Keynote 024 y CheckMate 026) se incluían a pacientes que no habían sido tratados previamente y cuyo régimen de quimioterapia era diferente al empleado en los

otros ensayos. Esto pudo influir en la heterogeneidad encontrada entre algunos de los estudios. Con respecto a la eficacia de estos fármacos, los resultados del metaanálisis concluyeron que la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 era superior respecto a la terapia clásica con quimioterapia, consiguiendo resultados estadísticamente significativos tanto para la supervivencia global así como para la supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva al tratamiento y seguridad. A continuación vamos a analizar por separado los resultados obtenidos en dicho metaanálisis.

4.5.1 Supervivencia global

Las terapias anti-PD-1/PD-L1 obtuvieron mejores resultados que la quimioterapia en lo que a mejoría de la supervivencia global respecta (Hazard Ratio: 0,72 IC 95% 0,63-0,82 P<.00001). Se encontró sin embargo, una heterogeneidad estadística moderada ($I^2= 60\%$) entre los ensayos. En el análisis del subgrupo de ensayos en los que se testaba el fármaco como segunda línea de tratamiento no se encontró heterogeneidad estadística significativa. Al analizar por separado los fármacos, tanto el Pembrolizumab como el Atezolizumab mostraron mejorar la supervivencia global con respecto a la quimioterapia (HR: 0,65 IC 95% 0,57-0,75 / HR: 0,73 IC 95% 0,63-0,85 respectivamente), mientras que el Nivolumab no mostró diferencias estadísticamente significativas (HR 0,78 IC 95% 0,56-1,09) [13].

4.5.2 Supervivencia libre de progresión

Al igual que ocurrió con la supervivencia global, la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" fue superior a la quimioterapia, mostrando un mayor incremento de la supervivencia libre de progresión (HR= 0,84 IC 95% 0,72-0,92 p<.02). En este caso, la heterogeneidad estadística encontrada fue aún mayor, con un I^2 del 77% [13]. No se encontró sin embargo, heterogeneidad alguna entre los estudios de segunda línea de tratamiento y fue aquí donde se encontraron los resultados más significativos en lo que respecta a la superioridad de los "ICI" sobre el tratamiento quimioterápico (HR: 0,86 IC 95% 0,77-0,95 p <.004 [13]). Cuando se analizaban ambos grupos simultáneamente, los ensayos de primera línea con los de segunda línea de tratamiento, no se encontraban diferencias significativas con respecto al tratamiento con quimioterapia. En el análisis individual de los fármacos, el Pembrolizumab fue el único que mostró una mejoría de la supervivencia libre de progresión lo suficientemente significativa (HR: 0,72 IC 95% 0,55-0,95 p=0,02) [13].

4.5.3 Respuesta objetiva al tratamiento

La media de las Odds Ratio para la respuesta objetiva al tratamiento de los siete ensayos analizados fue de 1,52 con un IC 95% (1,08-2,14) p<0.02, demostrando diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la mejoría de la respuesta clínica objetiva para la terapia con "ICI" en comparación la quimioterapia. Sin embargo, fue aquí donde mayor porcentaje de heterogeneidad se encontró ($I^2= 75\%$) [13].

4.5.4 Seguridad y tolerabilidad

La quimioterapia ha sido asociada, a lo largo de los años, a efectos adversos severos, mientras que la inmunoterapia ha demostrado, en diversos ensayos y metaanálisis, provocar menos efectos adversos y también de menor severidad. Efectos como la fatiga, náuseas, anorexia y la astenia pueden ser producidos por ambas terapias (aunque son más frecuentes en los pacientes tratados con quimioterapia). A pesar de que ambas terapias comparten alguno de sus efectos adversos, hay otros que son específicos o mucho más frecuentes en cada terapia. Así, la inmunoterapia se ha asociado fundamentalmente a efectos inmunomediados como trastornos de la función tiroidea, colitis, elevación de las transaminasas, prurito, erupción cutánea y neumonitis (entre otras) [14]. Mientras que la anemia, neutropenia, alopecia, mialgias y estomatitis son efectos propios de la quimioterapia [13].

En lo que respecta a los efectos inmunomediados, suelen ser similares entre las distintas terapias de "ICI", pero son un poco más frecuentes y severos en las terapias anti-CTLA-4 en comparación con las terapias anti-PD-1/PD-L1. La mayoría de estos efectos ocurren en las primeras doce semanas de tratamiento (pero pueden aparecer hasta seis meses después de haber dejado el tratamiento) y se resuelven fácilmente administrando corticoides a dosis bajas durante siete días aproximadamente (subiendo la dosis en aquellos casos en los que los efectos sean más severos) [15].

En 2017, Nishijima y col. realizaron un metaanálisis en el que se comparó la seguridad y tolerabilidad de la terapia con PD-1/PL-1 con respecto al tratamiento con quimioterapia en pacientes con CPNM [14]. Los resultados que se obtuvieron en este metaanálisis fueron muy similares a los que se obtuvieron en el metaanálisis realizado por Khan y col.

En el metaanálisis dirigido por Nishijima se incluyeron (al igual que en el metaanálisis de Khan y col.) 7 ensayos clínicos en los que se testaban las terapias con "ICI" no sólo en pacientes con CPNM (4 ensayos) sino también en pacientes con melanoma (3 ensayos). Sin embargo, no todos ellos eran ensayos clínicos aleatorizados en fase III, sino que había cuatro en fase III, uno en fase II/III y dos en fase II. El número de pacientes incluidos en este estudio fue de 3.450 (de los cuales 2.090 recibieron tratamiento con anti PD-1/PD-L1 y 1.360 recibieron quimioterapia) [14]. En los resultados obtenidos, la incidencia de efectos adversos (de cualquier grado) fue menor en el grupo de la terapia anti PD-1/PD-L1 que en el grupo de la quimioterapia (67,6% versus 82,9% respectivamente) y concretamente fue menor también en los efectos adversos severos o de mayor grado, con una incidencia del 11,4% en el grupo de inmunoterapia versus un 35,7% en el grupo de la quimioterapia [14].

Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Khan y col. el cual concluyó que la terapia anti PD-1/PD-L1 era, comparada con la quimioterapia, más segura y con menor incidencia de efectos adversos (OR= 0,31 IC 95% 0,26-0,38). Obteniendo también estos resultados al estudiar cada agente terapéutico por separado [13]. Los pacientes tratados con inmunoterapia abandonaron menos el tratamiento, por toxicidad, comparado con el grupo de quimioterapia (4,5% versus 11,1%). Con respecto a las muertes atribuidas al tratamiento, se produjeron en 7 pacientes tratados con terapia anti PD-1/PD-L1 y en 11 pacientes tratados con quimioterapia, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas [14].

4.6 Nuevas toxicidades y efectos adversos derivados del tratamiento con "Immune Checkpoint Inhibitors":

El innovador mecanismos de acción de los "Immune Checkpoint Inhibitors" (ICI), además de suponer un gran avance en el tratamiento oncológico, ha traído consigo un nuevo espectro de reacciones adversas, diferentes a las conocidas con la quimioterapia. Los antineoplásicos quimioterápicos actúan sobre diferentes pasos de la proliferación celular. De este mecanismo se derivan efectos adversos relacionados con el daño directo a células sanas (generalmente con elevado índice proliferativo), apareciendo inmunosupresión, infecciones, caída de cabello y alteraciones hematológicas entre otros. Sin embargo, los pacientes que reciben tratamiento con "Immune Checkpoint Inhibitors" experimentan efectos adversos que se derivan del ataque de su propio sistema inmune a sus tejidos.

Como se ha explicado previamente, el mecanismo de acción de los "Immune Checkpoint Inhibitors" se basa en antagonizar moléculas inhibitorias de control inmunológico, concretamente el CTL-4 y PD-1/PD-L1, lo que resulta en la estimulación del sistema inmune (al inhibir la inhibición). En condiciones normales estas moléculas se encargan de la auto-tolerancia del sistema inmune del huésped, de manera que, al bloquearlas, se puede atenuar esta tolerancia inmunológica y desencadenarse una respuesta inflamatoria excesiva que dañe los tejidos. Estos efectos adversos se conocen bajo el nombre de "**efectos adversos inmunomediados**" y son más frecuentes y severos en las terapias con CTLA-4 [15]. Aparecen en el 85% de los en tratamiento con Ipilimumab y en el 70% de los pacientes que han recibido tratamiento con terapia anti PD-1/PD-L1 [16]. Los principales órganos afectados son el tracto gastrointestinal, el hígado, la piel, el sistema endocrino y los pulmones. Aunque pueden provocar afectaciones más raras como la renal, neurológica, musculoesquelética, o cardiológica. Cabe destacar que cuando se asocian ambas terapias (anti CTLA-4 y PD-1/PD-L1) los efectos adversos son más frecuentes y generalmente más severos.

La severidad de los efectos secundarios después de la administración de un fármaco viene definida por la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos, publicada y actualizada regularmente por el Instituto Nacional de Cáncer [16] (última actualización el 3 de enero de 2018) y es la que emplearemos en los siguientes apartados para establecer el grado de afectación de los pacientes:

- Grado 1: Leve. Asintomático o síntomas leves. No es necesaria la intervención terapéutica.
- Grado 2: Moderada. Se precisa intervención médica.
- Grado 3: Grave. Precisa atención médica inmediata pero no amenaza la vida del paciente.
- Grado 4: Consecuencias que amenazan la vida del paciente. Se requiere intervención urgente.
- Grado 5: Muerte relacionada con el efecto adverso.

Estos efectos adversos inmunomediados han comenzado a estudiarse recientemente y además, cabe destacar que, los efectos a largo plazo de estas terapias aún se desconocen, ya que los primeros fármacos se aprobaron por la FDA hace relativamente poco tiempo [15].

4.6.1 Afectación gastrointestinal y hepática

El sistema gastrointestinal es uno de los más afectados con el tratamiento con "Immune Checkpoint Inhibitors", produciendo principalmente: diarrea, colitis y hepatitis [17].

La **diarrea**, generalmente acuosa, es el efecto adverso más frecuente, apareciendo en el 27% de los pacientes con afectación gastrointestinal. La **colitis** aparece en un 25% de los pacientes tratados con anti CTLA-4 y en menos del 5% de los pacientes sometidos a terapias anti PD-1/PD-L1 [15]. Generalmente, la colitis, afecta al colon distal y al recto, produciendo eritema, edema, erosión, sangrado, diarrea y dolor abdominal [18]. Casi un 12% desarrollan enterocolitis severa, que responde a terapia inmunosupresora pero que puede llegar a requerir una colectomía subtotal.

En las biopsias realizadas a pacientes con colitis persistente (grado 2) o con diarreas muy graves, se observó una afectación continua de la mucosa intestinal (pudiendo afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal), exudados, granulomas, disminución de la vascularización y ulceraciones. Observándose además un infiltrado inflamatorio intraepitelial de neutrófilos con daño y microabscesos en las criptas [15,18].

Además de la diarrea y la colitis, la **toxicidad hepática** es también otro de los efectos adversos más comunes entre los pacientes tratados con "Immune Checkpoint Inhibitors" [18]. Ocurre en el 10% de pacientes tratados con anti CTLA-4 pero solo en el 1% de pacientes tratados con anti PD-1/PD-L1 [17]. Generalmente es asintomática o se manifiesta a través de alteraciones en las transaminasas (sobre todo AST y ALT), pudiéndose acompañar además de una elevación moderada de la bilirrubina total. Otros síntomas que pueden aparecer son la fatiga y los edemas. La hepatitis fulminante es muy rara, suponiendo menos del 1% de los casos [15].

En lo que respecta a la histología de la afectación hepática, la mayoría de la información de la que se dispone proviene de series de casos de pacientes con hepatitis inducida por Ipilimumab. Generalmente, lo que se observa es un patrón de daño hepatocelular con inflamación panlobular. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) suelen ser normales, aunque también se ha observado hepatomegalia, edema periportal y atenuación del parénquima hepático en los casos más severos [17].

La base del **tratamiento** será la corticoterapia oral (prednisona 0,5 mg/kg/día), además, en el caso de la diarrea, se pueden asociar fármacos antidiarréicos como tratamiento sintomático [18]. Habrá que plantear el ingreso de aquellos pacientes que requieran tratamiento corticoideo intravenoso por refractariedad al tratamiento oral o por la severidad de sus síntomas. Se puede emplear también el Infliximab (anticuerpo monoclonal anti TNF alfa) si se prevé que los síntomas no mejorarán o recurrirán tras 3-5 días de tratamiento con corticoides a dosis altas[18]. Sin embargo, este no se recomienda en el caso de las hepatitis,

ya que puede tener efectos hepatotóxicos. Así, en los casos graves de hepatitis que no responden a tratamiento con corticoides se puede añadir terapia inmunosupresora con Mofetil Micofenolato o con Tacrolimus [19].

Cabe mencionar, que el tratamiento a corto plazo con corticoides no ha demostrado afectar a la regresión del tumor, mientras que el efecto del Infliximab sobre la progresión tumoral aún no se conoce [18].

4.6.2 Afectación cutánea

En general, la toxicidad cutánea es el efecto adverso inmunomediado más frecuente en el tratamiento con "Immune Checkpoint Inhibitors" [19]. Aparecen en aproximadamente el 30% de los pacientes [15], siendo más frecuente en aquellos que reciben tratamiento con Ipilimumab (anti-CTLA-4) (afectando al 40% de los pacientes). En el caso de las terapias anti PD-1/PD-L1 la prevalencia de estos efectos oscila entre el 28 y el 36% [18].

Se ha visto que la mayoría de los casos son reacciones cutáneas leves, que aparecen en la primera semana de tratamiento [20]. Lo más habitual es la aparición de una erupción maculopapular, aunque puede manifestarse como: dermatitis folicular, pustulosa, acneiforme, urticaria, síndrome de Sweet, etc [19]. Aunque menos frecuentes, también se han reportado casos de vitíligo, alopecia, despigmentación del cabello, rosácea, pioderma gangrenoso, fotosensibilidad e incluso dermatomiositis [15,18]. Sin embargo, las afectaciones graves y potencialmente mortales, como el síndrome de DRESS, síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis tóxica epidérmica, ocurren en muy pocos pacientes (<5%) [20].

El exantema maculopapular que aparece en los pacientes tratados con terapia anti CTLA-4 (**Ipilimumab**) predomina en extremidades y tronco y puede ir acompañado o no de prurito. A su vez, este prurito puede ser localizado y de intensidad moderada o puede llegar incluso a extenderse por todo el cuerpo, provocando importantes excoriaciones por rascado y liquenificación. El análisis histológico muestra un infiltrado perivascular linfocitario y eosinofílico en la dermis superficial y epidermis, así como un predominio de linfocitos T CD4+ [20]. En lo que respecta a las terapias anti PD-1 (**Nivolumab y Pembrolizumab**), las reacciones observadas son muy similares a las que se producen con el Ipilimumab, pero aparecen con mucha menor frecuencia [20].

Por lo general, la afectación cutánea es reversible y los síntomas suelen desaparecer una vez ha finalizado el tratamiento. Los síntomas más leves se tratan con cremas emolientes de corticoides y antihistamínicos orales [18] y no suele ser necesario abandonar la terapia con "ICI". Sin embargo, cuando aparece sintomatología más grave (grado 3 y 4) hay que abandonar el tratamiento inmunoterápico y es recomendable consultar con el dermatólogo. En estos casos será necesario comenzar el tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis [15].

4.6.3 Disfunción endocrina

Establecer el diagnóstico de disfunción endocrina puede ser complicado, ya que, en muchas ocasiones, se presenta de forma inespecífica con síntomas sistémicos tales como fatiga, malestar general, cefalea, etc [19]. En estos casos, se aconseja realizar una analítica que estudie la función de las glándulas endocrinas que se afectan con mayor frecuencia: tiroides, hipófisis y suprarrenales. Así, las alteraciones que podemos encontrar con más frecuencia son la hipofisitis y el hipo e hipertiroidismo. También pueden aparecer otras menos frecuentes como la insuficiencia suprarrenal aislada o la diabetes mellitus. Algunas de estas endocrinopatías serán reversibles, sin embargo, tanto la disfunción tiroidea como la insuficiencia suprarrenal permanecerán de forma indefinida en la mayoría de los pacientes, requiriendo tratamiento hormonal sustitutivo.

La **hipofisitis** (inflamación de la glándula pituitaria o hipófisis) aparece con mayor frecuencia en los pacientes tratados con terapia anti-CTLA-4 (incidencia casi del 10%). Esta se manifiesta con signos y síntomas de disfunción adrenal tales como hipotensión y fatiga, aunque también puede aparecer cefalea [15]. Su tratamiento consistirá en corticoides a dosis de 10-20 mg cada mañana y 5-10 mg por la tarde/noche (simulando el ritmo circadiano del cortisol).

La **disfunción tiroidea** se asocia fundamentalmente con la terapia anti-PD-1[19]. El hipotiroidismo aparece aproximadamente en el 20% de los pacientes y puede estar precedido de una fase de tiroiditis asintomática. Su tratamiento consistirá en administrar hormona tiroidea de forma indefinida. El hipertiroidismo es menos frecuente y se caracteriza por ser transitorio y estar seguido de una fase de hipotiroidismo. El tratamiento del hipertiroidismo se basará en el control sintomático [15]. Se recomienda la medición periódica de la función tiroidea, antes del tratamiento con "ICI", durante los tres primeros meses y mensualmente una vez finalizado el tratamiento [19].

Cabe mencionar que cuando aparecen estas endocrinopatías asociadas es recomendable el manejo multidisciplinar de estos pacientes entre oncólogos y endocrinólogos y que no siempre será necesario suspender la terapia con ICI.

4.6.4 Neumonitis

La neumonitis intersticial es una reacción potencialmente mortal y ocurre entre el 2-5% de los pacientes tratados con "Immune Checkpoint Inhibitors" [15]. Sin embargo, en pacientes con CPNM esta incidencia puede aumentar hasta el 7-13%, siendo más frecuente en pacientes tratados con anti-PD-1 y terapias combinadas de "ICI". También se ha visto que es más frecuente en varones y en pacientes con antecedentes de tabaquismo [19].

Los principales síntomas que aparecen en los pacientes con neumonitis son: tos seca, disnea e hipoxia. La fiebre y la expectoración son menos frecuentes y sugieren la existencia de un proceso infeccioso asociado [15]. En un 33% de los casos cursa de forma asintomática [19] pero puede evolucionar a situaciones de estrés respiratorio potencialmente mortales, siendo de hecho, la principal causa de ingreso en UCI de estos pacientes [16].

Como métodos diagnósticos se suelen emplear la tomografía axial computarizada o TAC de alta resolución, sobre todo en aquellos pacientes con pocos síntomas o síntomas leves/moderados. Es conveniente también acompañar la prueba de imagen con pruebas de laboratorio (analítica sanguínea completa, estudio del esputo y cribado de infecciones) a fin de descartar otras causas. En aquellos pacientes que presenten síntomas más graves (grados 3-4) habría que valorar la realización de una fibrobroncoscopia.

Con respecto a los hallazgos clínico-radiológicos, la forma más frecuente de presentación es la neumonitis intersticial aguda pero pueden aparecer otros tipos de manifestaciones como la neumonía organizada o granulomatosis pulmonar (similar a la Sarcoidosis).

La monitorización del paciente y el tratamiento con corticoides a dosis altas (1-2 mg/kg/día) están indicados en todos los pacientes sintomáticos (a partir de grado 2: Síntomas leves-moderados con afectación de más del 25-50% del parénquima pulmonar) [15,19] y si se sospecha infección concomitante conviene valorar la necesidad de antibioterapia empírica. En pacientes con gran afectación del parénquima pulmonar (>50%) y síntomas graves que amenacen potencialmente su vida es necesario retirar la terapia con "ICI" y añadir corticoterapia intravenosa (2-4 mg/kg/día), la cual se deberá mantener de 4-6 semanas. Si el paciente no mejora en 2-3 días se debe considerar añadir algún otro inmunosupresor como el Infliximab, el Micofenolato de Mofetilo o la Ciclofosfamida [19].

5. DISCUSIÓN

La inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de pacientes oncológicos, pero, a pesar de los grandes avances en este campo, aún queda un largo camino por recorrer. Las sorprendentes respuestas clínicas que ha conseguido la terapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" ("ICI") o "inmunodesbloqueadores" han sido documentadas en numerosos ensayos clínicos, sin embargo, no todos los pacientes responden a la terapia y otros, progresan después de una respuesta inicial. Este hecho hace pensar en la posibilidad de que se estén desarrollando mecanismos de resistencia o que el bloqueo exclusivo de una de las moléculas inhibitorias (CTLA-4 o PD1/PD-L1) no sea suficiente para conseguir la activación del sistema inmune.

Hasta ahora se han postulado numerosas hipótesis que podrían explicar la falta de respuesta o la progresión tras una respuesta inicial en algunos subgrupos de pacientes. Entre estos posibles **mecanismos de resistencia** encontramos: La pérdida de genes de señalización del interferón gamma, la baja carga mutacional en los tumores, alteraciones en la composición de la microbiota del paciente, la presencia de un número insuficiente de linfocitos T reactivos infiltrando el microambiente tumoral o el incremento de linfocitos T reguladores y otras células supresoras en el microambiente tumoral.

Además, esta discordancia en la respuesta al tratamiento ha llevado a los investigadores a buscar algún rasgo clínico o **biomarcador tumoral** que permita predecir qué pacientes tienen

más probabilidad de responder a la terapia. Esto permitiría aplicar estas terapias de una manera mucho más específica para cada paciente, consiguiendo mejores respuestas en pacientes seleccionados y evitando los posibles efectos adversos o aparición de resistencias en aquellos pacientes que no fueran a beneficiarse de dichas terapias. En la actualidad, con el fin de identificar estos potenciales biomarcadores, cada vez más ensayos clínicos incluyen en sus diseños el estudio previo de las muestras tumorales a fin de analizar y comprender mejor el microambiente tumoral y los cambios inmunológicos que en él se producen. Numerosos biomarcadores se han asociado con diferentes respuestas clínicas en las terapias con "inmunodesbloqueadores", uno de los más estudiados es la expresión de PD-L1 en la superficie de las células tumorales. Sin embargo, por el momento el porcentaje exacto de expresión a partir de la cual se podría predecir si será más o menos efectivo el tratamiento sigue siendo controvertido, ya que los resultados que se han obtenido entre los diversos ensayos clínicos que han evaluado la expresión de esta molécula en la membrana de las células de muestras tumorales son dispares. Ejemplo de esto son los ensayos CheckMate: en uno de ellos (CheckMate 017) se observó que las concentraciones del PD-L1 no afectaban a la respuesta al Nivolumab, mientras que en el otro ensayo (CheckMate 057) se objetivó que la supervivencia global media era mayor en aquellos pacientes que expresaban PD-L1 en más de un 10% de sus células tumorales. Esta discordancia de resultados podría explicarse por la diversidad en los tipos de reactivos empleados, que son fabricados por diferentes empresas y el empleo de diferentes puntos de corte a la hora de realizar las mediciones.

Como se menciona al inicio del apartado, otras de las posibles razones que podría explicar la falta de respuesta a la monoterapia con "Immune Checkpoint Inhibitors" en un considerable número de pacientes podría deberse a que el bloqueo único de una molécula supresora no sea suficiente para conseguir la activación del sistema inmune. Ya que los fármacos anti-CTLA-4 y anit-PD-1/PD-L1 tienen diferentes mecanismos de acción, se ha estudiado la posibilidad de combinarlos a fin de conseguir una sinergia entre ellos. Así, en 2015 se aprobó el primer tratamiento combinado de Ipilimumab y Nivolumab en pacientes con melanoma metastásico irresecable y desde ahí se han seguido estudiando numerosas combinaciones, no sólo con otros "Immune Checkpoint Inhibitors" sino también con otros tipos de fármacos inmunoterápicos, constituyendo, uno de los puntos fuertes a tratar en investigaciones futuras en este campo.

6. CONCLUSIONES

- ✓ El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El tipo histológico más frecuente es el no microcítico, suponiendo un 85% de los casos.
- ✓ Hasta hace unos años, pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en fases avanzadas tenían un pronóstico y una esperanza de vida muy desfavorables. Sin embargo, los últimos avances en el campo de la inmunoncología han supuesto una revolución con respecto a la estrategia habitual de tratamiento con quimioterapia.

- ✓ El descubrimiento de los "Immune Checkpoint" (PD-1/PD-L1 y CTLA-4) y el papel que estos desempeñan en la supresión de la respuesta inmune ha permitido desarrollar anticuerpos monoclonales que bloquen estas moléculas, consiguiendo por un lado intensificar la respuesta inmune de los pacientes contra las células tumorales y por otro lado, evitar que las células tumorales empleen estas vías inhibitorias como una forma de escape al ataque del sistema inmune.
- ✓ El tratamiento en monoterapia con **anti-CTLA-4 (Ipilimumab y Tremelimumab)** no ha demostrado una eficacia suficiente en el tratamiento del cáncer de pulmón con respecto a la quimioterapia.
- ✓ Los fármacos **anti PD-1/PD-L1** han obtenido muy buenos resultados como tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico, tanto en primera como en segunda y tercera línea de tratamiento:
 - El **Nivolumab** actualmente está aprobado como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, no ha demostrado superioridad respecto a la quimioterapia como tratamiento de primera línea.
 - El **Pembrolizumab** está aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM metastásico que expresan PD-L1 en al menos un 50% de sus células tumorales y que no presentan mutaciones del EGFR ni del ALK.
 - El **Atezolizumab** está aprobado como tratamiento en segunda y tercera línea.. Actualmente, están en estudio nuevos fármacos anti PD-L1 como el **Durvalumab**.
- ✓ Con estas nuevas terapias han aparecido nuevos efectos adversos. Su mecanismo de producción es fundamentalmente inmunológico, por ello reciben el nombre de efectos adversos inmunomediados. Aparecen con mayor frecuencia e intensidad en las terapias con anti CTLA-4 y en las terapias combinadas. Los principales órganos afectados son el tracto gastrointestinal, el hígado, la piel, el sistema endocrino y los pulmones. Suelen responder bien al tratamiento con corticoides, pero en casos más graves puede llegar a ser necesario suspender el tratamiento inmunoterápico e incluso emplear fármacos biológicos como el Infliximab, para controlar la respuesta excesiva del sistema inmune.
- ✓ Los futuros retos de investigación en el campo de la inmunoterapia oncológica incluyen: la comprensión de los mecanismos de resistencia y de no respuesta al tratamiento, identificar posibles biomarcadores que sirvan para predecir la respuesta, testar la aplicación de terapias combinadas con fármacos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 y profundizar en las repercusión de estas terapias sobre el sistema inmune del paciente, a fin de manejar y controlar de manera más eficaz los efectos adversos derivados de la sobre-estimulación de la respuesta inmune.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nepom GT. Cap. 373E: El complejo mayor de histocompatibilidad. Harrison. Principios de medicina interna. 19^a edición. Interamericana Editores SA de CV. 2016.
2. Sharma A, Campbell M, Yee C, Goswami S, Sharma P. Cap.77: Immunotherapy of Cancer. Clinical Immunology 5^a Edición. Elsv. 2019; 1033-1048.
3. Passiglia F, Commendatore O, Commendatore M, Conca R. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer: A bridge between research and clinical practice. Future Oncol. 2018 14(13s), 41-60.
4. Sánchez de Cos Escuín, J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. Arch bronconeumol. Elsv. 2017; 53(12): 682-687.
5. Gulley J.L, Madan R.A, Pachynski R, Mulders P, Sheikh N.A, Drake C.G. Role of Antigen Spread and Distinctive characteristic of Immunotherapy in Cancer Treatment. J. Natl Cancer Inst. 2017; 109(4): 1-9.
6. Herzberg B, Campo M.J, Gainor J.F. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2017; 22:81-88.
7. Sui. H, Ningxia. Ma. N, Wang. Y, Li. H, Liu. X, Su. Y, Yang. J. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. J Immunol Res. 2018; 1-15.
8. Somasundaram A, Burns T.F. The Next Generation of Immunotherapy: Keeping lung cancer in check. J Hematol Oncol. 2017; 1-12.
9. McCarthy F, Roshani R, Steele J, Hagemann T. Current Clinical Immunotherapy targets in advance small cell lung cancer (NSCLC). J Leukoc Biol. 2013; Vol. 94: 1201-1206.
10. Moon E. K, Langer C.J, Albelda S.M. The Era of Checkpoint Blockade in Lung Cancer: Taking the Brakes off the Immune System. Ann Am Thorac Soc. 2017; Vol.14, No 8: 1248-1260.
11. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigos J.M, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer. Clin Trans Ooncol. 2019; 21:3-17.
12. Planchard D, Popat S, Novello S, Smit E.F, Faivre-Finn C, Mok T.S et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practoce Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; (Supplement 4): 192-237.

13. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Li R, Liu M, Yuan Y. Comparative analysis of Immune Checkpoint Inhibitors and chemotherapy in the treatment of advance non-small cell lung cancer. *Med.* 2018; 97:33. 1-15
14. Nishijima T.F, Shachar S.S, Nyrop K.A, Muss H.B. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advance Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist.* 2017; 22:470-479
15. Johnson D.B, Chandra S, Sosman J.A. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA Insights.* Published online October 4, 2018.
16. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care.* 2017; 21:89. 1-11
17. Carmer P and Bresalier R.S. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol. Rep.* Published online January 25, 2017; 19:3. 1-9.
18. Yang L, Yu H, Dong S, Zhong Y and Hu S. Recognizing and managing on toxicities in cancer immunotherapy. *Tumor Biol.* 2017: 1-13.
19. Pesántez D, Reguart N. D. Cap. 8: Diagnóstico y manejo de las principales toxicidades inmunomedias: diferencias entre los diferentes anticuerpos monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1. 2018.
20. Habre M, Habre S.B and Kourie H.R. Dermatologic adverse events of checkpoint inhibitors: what an oncologist should know. *Future Med. Immunotherapy* 2016; 1437-1446.