



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Beatriz Romero Alemañ
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Maria Salud García Gutierrez

Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción	4
2.1 Causas	5
2.3 Tipos de cáncer de pulmón	6
• Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico	7
• Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico.....	7
• Cirugía.....	9
• Ablación por radiofrecuencia	10
• Radioterapia.....	10
• Quimioterapia	10
• Inmunoterapia.....	12
- Puntos de control inmunitario o “checkpoints”	13
- Mecanismo de acción de los checkpoints	14
- Inhibición de los checkpoints: Anticuerpos monoclonales	15
- Fármacos inhibidores de checkpoints: Nivolumab y Pembrolizumab.....	16
3. Objetivos	17
1. Materiales y Métodos	17
5. Resultados	20
6. Discusión	31
7. Bibliografía.....	35

1. Resumen

El cáncer de pulmón representa la neoplasia maligna más mortal en la actualidad. Los tratamientos de segunda línea para el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) avanzado son escasos. Por ello, el objetivo de este trabajo es el estudio de la inmunoterapia como tratamiento de segunda línea en el CPCNP. Se ha demostrado que el cáncer es inmunogénico y sensible a la terapia de bloqueo del punto de control inmunitario. Gracias a ello, la búsqueda de una relación entre la expresión de proteínas PD-L1 y la eficacia de la terapia inmunitario en el tratamiento del cáncer es en el actualidad uno de los principales objetivos de estudio.

Métodos

Para evaluar la eficacia de Nivolumab como terapia de segunda línea en el CPCNP se utilizan dos ensayos clínicos: CheckMate 063 y CheckMate 057. Un primer ensayo en fase 2 de brazo único prueba la eficacia de Nivolumab proporcionando datos relevantes en base a las respuestas objetivas de los pacientes al tratamiento. El segundo estudio en fase 3, investiga la mejora en la supervivencia general de los pacientes comparando el fármaco a estudio, el Nivolumab, con un fármaco usualmente usado en el CPCNP, el Docetaxel.

Resultados

Nivolumab mejoró la supervivencia general y las tasas de supervivencia global a un año. En ambos estudios las tasas de respuesta al tratamiento y la durabilidad de esta respuesta fueron elevadas. Nivolumab mejoró aun más la eficacia en todos los puntos finales de aquellos pacientes que tenían expresión positiva de PD-L1 de cualquier grado. El perfil de seguridad de Nivolumab fue superior al de Docetaxel, ya que los eventos adversos surgidos fueron menos frecuentes y de menor grado de gravedad

Conclusiones

Nivolumab demostró una supervivencia general superior a otros tratamientos, y la expresión de PD-L1 confiere una mayor eficacia en pacientes con CPCNP avanzado. El perfil de seguridad de nivolumab fue favorable y con baja frecuencia de eventos adversos al tratamiento.

2. Introducción

El cáncer de pulmón se produce cuando existe un crecimiento anormal y descontrolado de las células pulmonares, formando masas y con la capacidad de invadir tejidos de alrededor. Además, estas células pueden trasladarse a otras partes del organismo, lo que denominamos metástasis. Se trata del cáncer más frecuente en el mundo actualmente. Se estima que habrá 224.390 nuevos casos de cáncer de pulmón, con unos índices de morbilidad y mortalidad desorbitados, llegando a alcanzar las 158.080 muertes en 2016. A pesar de los numerosos avances en el tratamiento, la supervivencia general del cáncer de pulmón avanzado a 5 años sigue siendo deprimente (4). Por ello, los tratamientos para el cáncer de pulmón se encuentran continuamente en investigación, con la esperanza de realizar progresos y disminuir la mortalidad asociada. Desde el punto de vista neuropatológico, el cáncer de pulmón se puede crecer de tres maneras diferentes:

- **Crecimiento local:** este se produce por invasión en profundidad a través de la pared pulmonar, es decir de dentro a fuera. Este tipo de crecimiento puede afectar a estructuras de alrededor, que serán diferentes en función de donde se localice el tumor. Su localización dentro del pulmón puede ser central o periférica, superior o inferior.
- **Diseminación linfática:** la distribución se realiza a través de la linfa. Si los tumores están ubicados en el tercio medio e inferior de los pulmones, quedan afectados fundamentalmente los ganglios del mediastino. Sin embargo, cuando están localizados en el tercio superior, los ganglios más afectados son los supraclaviculares.

- **Diseminación hematológica:** esta se realiza a través de los vasos sanguíneos, preferentemente hacia órganos y tejidos tales como el hígado, las glándulas suprarrenales, el cerebro y los huesos.

2.1 Causas

Se han identificado algunos factores de riesgo que pueden contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, entre las cuales destacan:

- **Fumar:** nueve de cada diez de los casos de cáncer de pulmón son consecuencia de fumar. El tabaco contiene químicos tóxicos que se liberan en el humo. Estos se acumulan en los pulmones y eventualmente causan daño a las células del organismo, transformándolas en cancerosas. Los estudios han demostrado que en el 90% de los casos, los pacientes eran fumadores, y se ha demostrado que no solo aquellos que fuman de manera activa, sino también los que lo hacen de manera pasiva corren el mismo riesgo, puesto que las sustancias cancerosas se encuentran en el humo del tabaco. Se ha documentado 3 de cada 10 personas fumadores pasivos tienen riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.
- **Exposición al radón:** como segunda causa encontrado la exposición al radón, gas incoloro e inodoro liberado durante el decaimiento natural del uranio en la tierra. Esta causa se podría considerar la primera causa de padecimiento del cáncer de pulmón entre los no fumadores.
- **Otros factores de riesgo** para el cáncer de pulmón son:
 - Exposición a asbestos y otras sustancias tóxicas.
 - Exposición a la contaminación ambiental causada por emisiones tanto de industrias como de vehículos.
 - Casos previos de cáncer de pulmón en parientes, susceptibles de ser heredables.
 - La edad aumenta el riesgo de sufrir cáncer, tanto de pulmón como de cualquier otro tipo de cáncer.
 - El padecimiento de otras enfermedades de pulmón, como podrían ser la tuberculosis o la bronquitis.

2.2 Síntomas

Cuando el cáncer de pulmón empieza a desarrollarse no produce ninguna sintomatología, solo cuando crece e interfiere con las funciones normales del pulmón es cuando los síntomas aparecen, entre ellos podemos encontrar:

1. Tos crónica que empeora.
2. Problemas respiratorios, como podría ser la falta de aire al respirar.
3. Tos productiva con sangre.
4. Dolor constante en el pecho.
5. Voz ronca.

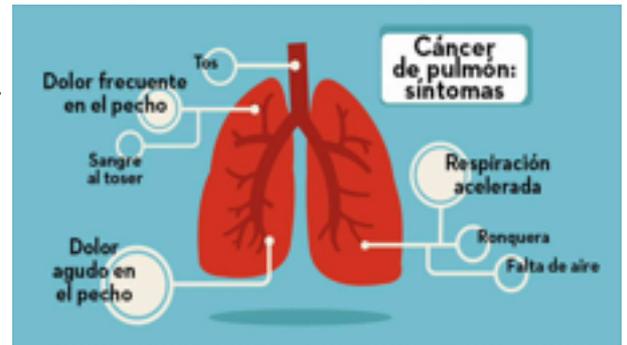


Figura 1. Diagrama de los principales síntomas del cáncer de pulmón.

El presentar alguno de estos síntomas o de varios de ellos no conlleva el padecimiento del cáncer de pulmón, ya que pueden ser ocasionados por otra enfermedad. Sin embargo, el padecimiento de alguno o de varios de estos síntomas por un tiempo prolongado es razón de acudir al médico, para poder obtener un diagnóstico y tratamiento precoz.

2.3 Tipos de cáncer de pulmón

Es importante determinar el tipo de célula que está afectada, puesto que va a determinar la selección del tratamiento y el pronóstico del paciente. Se puede diferenciar entre cáncer de pulmón microcítico y macrocítico, cuyas principales diferencias se detallan a continuación. En el pulmón encontramos distintos tipos de células, cada una de ellas responsables de funciones distintas, por ello en función del tipo de célula del pulmón afectada encontramos dos tipos de cáncer de pulmón. En algunas ocasiones encontramos tumores que tienen rasgos de los dos grandes grupos y por ello el cáncer de pulmón se considera mixto.

- Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico

Se trata de un carcinoma indiferenciado de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino pobremente indiferenciado, que representa el 10-15% de todos los tumores malignos de pulmón. El crecimiento de este tipo es rápido y con gran tendencia de extensión a otros órganos o tejidos.

Existe una clasificación según su extensión lo que ayuda a seleccionar el tratamiento local, como cirugía o radioterapia, para tumores limitados, o en su lugar, la búsqueda de otro enfoque terapéutico para tumores más diseminados y con menor probabilidad de ser curados.

Se considera enfermedad limitada cuando el cáncer se encuentra localizado solo en un pulmón, o en este y en los ganglios linfáticos regionales. Es decir, suele encontrarse localizado en un área lo suficientemente pequeña como para ser tratada con radioterapia. En cambio, se trataría de enfermedad diseminada cuando se encuentra extendido en ambos pulmones, en los ganglios linfáticos del otro lado del tórax o en órganos distantes. El tratamiento de elección en este caso es la quimioterapia.

En resumen, el cáncer de pulmón microcítico se trata habitualmente con quimioterapia, radioterapia, o una mezcla de ambos. Pocos casos se someten a cirugía. Aunque es un tipo de cáncer que responde mejor a la quimioterapia, presenta un peor pronóstico que el cáncer de pulmón no microcítico, ya que este se extiende mucho más rápidamente.

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico

Es el tipo de cáncer de pulmón más frecuente. Representa entre el 85-90% del total de tumores malignos de pulmón. Según su histología se consideran tres subgrupos dentro de este tipo de cáncer:

1. Carcinoma de células escamosas: es la forma más común de cáncer de pulmón en los hombres. Se inicia normalmente en los bronquios y no suele extenderse tan rápido como otros tipos de cáncer de pulmón.

2. Adenocarcinoma: se origina en la periferia de los pulmones y bajo el revestimiento de los bronquios. Es la forma más común de cáncer de pulmón en mujeres y en las personas no fumadoras.
3. Carcinoma indiferenciado de células grandes: se trata del tipo menos frecuente. Constituido por un grupo de tumores malignos de células grandes de aspecto anormal. De manera habitual se inician en los bordes exteriores de los pulmones.

El sistema que se utiliza para describir el crecimiento y propagación del cáncer de pulmón no microcítico es el sistema de clasificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer, el cual tiene en cuenta tres conceptos:

- Letra T: tamaño del tumor y si ha crecido hacia áreas cercanas.
- Letra N: indica si el cáncer se ha desplazado a los ganglios linfáticos, ya que los cánceres suelen propagarse antes a ellos que a otras partes del cuerpo.
- Letra M: describe si el cáncer se ha propagado a otros órganos del cuerpo (metástasis).

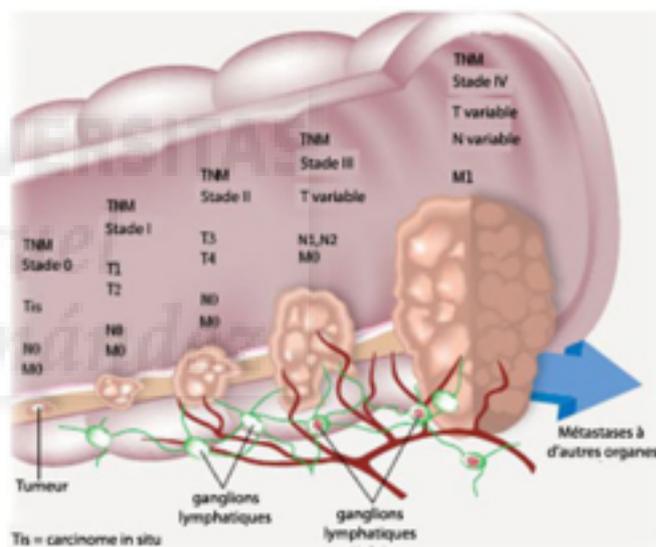


Figura 2. Evolución progresiva de los estadios del cáncer de pulmón no microcítico según el sistema de clasificación TNM.

A continuación de estas letras aparecen unos números que van del 0 al 4 y unas letras que indican la gravedad de manera ascendente. Cuanto menor sea el número mejor pronóstico tendrá el tumor. Una vez asignadas las categorías T, N y M con sus respectivos números, esta información permite la clasificación en cinco categorías en orden ascendente de gravedad (Tabla I, Anexos).

2.4 Tratamientos para el cáncer de pulmón

• Cirugía

La cirugía para extirpar el tumor puede considerarse una opción para el cáncer de pulmón no microcítico en etapa temprana, pero normalmente asociada a otros tratamientos. Es considerado como uno de los tratamientos con mayor posibilidad de cura del cáncer. Existen diferentes tipos de cirugías de pulmón en función del tamaño, la localización del tumor y del funcionamiento de los pulmones:

- Neumonectomía: extirpación quirúrgica de un pulmón.
- Lobectomía: extirpación de uno de los lóbulos de los pulmones.
- Segmentectomía: extracción de una sección de un lóbulo del pulmón.
- Resección en manga: extirpación de una sección de una vía respiratoria grande y posterior unión al pulmón.



Figura 3. Principales técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de pulmón, de izquierda a derecha: segmentectomía, lobectomía y neumonectomía.

Con cualquiera de estas técnicas también se extirpan los ganglios linfáticos adyacentes para saber si el cáncer se ha propagado. Por ello la cirugía para el cáncer de pulmón es una operación mayor que puede tener efectos secundarios, y por lo tanto no se le recomienda a todo el mundo.

- **Ablación por radiofrecuencia**

Esta es una buena opción para algunas personas con tumores pequeños que se encuentren cerca del borde exterior de los pulmones, especialmente si no son aptos para someterse a la cirugía.

Se trata de un tratamiento que utiliza la guía por imágenes para colocar un electrodo inmerso en una aguja e inocularlo a través de la piel, llegando hasta el tumor. En la ablación por radiofrecuencia se pasan corrientes eléctricas de alta frecuencia a través del electrodo, creando calor en la región localizada. Este calor destruye las células cancerosas.

- **Radioterapia**

La radioterapia utiliza rayos de alta energía o partículas para destruir las células cancerosas. Dependiendo de la etapa del cáncer de pulmón no microcítico y de otros factores se puede usar la radioterapia:

- Como tratamiento principal (en ocasiones junto con quimioterapia), especialmente si el tumor no puede ser extirpado por su localización o si la persona no tolera la cirugía.
- Tras la cirugía, con el objetivo de destruir cualquier área pequeña que pudiera haber sido pasado por alto en la cirugía.
- Antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del pulmón.
- Para tratar una sola área de propagación del cáncer.
- Para aliviar los síntomas del cáncer.

Existen dos tipos de radioterapia: Con haces externos o braquiterapia (terapia de radiación interna).

- **Quimioterapia**

La quimioterapia consiste en el tratamiento con fármacos quimioterapéuticos que se administran por vía parenteral u oral. Dependiendo de la etapa del cáncer de pulmón no microcítico y de otros factores se puede usar la quimioterapia:

- Como tratamiento principal para los cánceres más avanzados o para las personas que no pueden someterse a cirugía.
- Después de la cirugía, para tratar de destruir cualquier célula cancerosa que haya quedado, lo que se conoce como terapia adyuvante.
- Antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del pulmón, lo que se conoce como terapia adyuvante.
- Junto con radioterapia (terapia concurrente) para algunos tipos de cáncer que no se pueden extraer con cirugía, ya que este ha crecido cerca de estructuras importantes.

Fármacos quimioterapéuticos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico:

Antineoplásicos						
Antimetabolitos		Alcaloides de plantas			Otros antineoplásicos	
Análogos de pirimidinas	Análogos del ácido fólico	Alcaloides de la vinca y análogos	Taxanos	Derivados de podofilotoxina	Compuestos de platino	Otros
Gemcitabina	Pemetrexed	Vinorelbina	Paclitaxel	Etopósido	Cisplatino	Irinotecán
		Vinblastina	Docetaxel		Carboplatino	

Tabla 2. Fármacos quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico según grupo farmacológico.

Con frecuencia, la quimioterapia utiliza la combinación de dos agentes quimioterapéuticos, ya que los estudios han demostrado que añadir un tercer fármaco no es de gran beneficio y probablemente cause más efectos secundarios. En las combinaciones usualmente están presentes el cisplatino o carboplatino más otro fármaco.

- **Inmunoterapia**

La inmunoterapia, también conocida como terapia biológica, es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula el propio sistema inmunitario del paciente a fin de combatirlo. Actúa sobre los leucocitos, que son la primera línea de defensa del organismo contra las enfermedades. Los leucocitos pueden ser estimulados de varias formas para potenciar la respuesta inmunitaria del organismo contra el cáncer, con pocos o nulos efectos sobre los tejidos sanos. Además, la inmunoterapia puede emplearse para reducir los efectos secundarios de otros tratamientos contra el cáncer. Podría ser más eficaz que los tratamientos actualmente usados. Sin embargo, el estudio de los biomarcadores es todavía uno de los principales puntos cruciales a estudio, ya que solo un tanto por ciento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzando puede obtener un beneficio clínicamente significativo a largo plazo de la inmunoterapia. La identificación de biomarcadores moleculares que pueden predecir una respuesta en los puntos de control inmunológico, la angiogénesis y los inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) sigue siendo un objetivo importante de la investigación clínica para maximizar el beneficio de estos agentes (5).

La inmunoterapia realiza su efecto de las siguientes maneras:

- Detiene o retrasa el crecimiento de las células cancerosas.
- Impide que el cáncer se disemine a otras partes del cuerpo.
- Ayuda al sistema inmunitario para que funcione más eficazmente a la hora de destruir las células cancerosas.

Existen 5 tipos generales de modificadores de la respuesta biológica. Pueden utilizarse solos o combinados entre sí, o bien juntos con otros tratamientos.

- **Interferones**: grupo de tres proteínas liberadas por los leucocitos en respuesta a los microorganismos invasores, con el propósito de reforzar la reacción del sistema inmunitario contra el cáncer.

- Interleucinas: proteínas que incrementan el crecimiento y la actividad de las células inmunitarias. La más utilizada actualmente para el tratamiento del cáncer es la IL-2.
- Vacunas: ayudan a que el organismo reconozca las células cancerosas y ayuda a este para que active el sistema inmunitario.
- Factores estimulantes de colonias (CSF): actúan en la médula ósea, aumentando la división de las células, lo que refuerza el sistema inmunitario y permite que los pacientes puedan resistir a dosis más altas de tratamientos quimioterapéuticos.
- Anticuerpos monoclonales: Son moléculas producidas en el laboratorio diseñadas para servir como anticuerpos sustitutivos que pueden restablecer, mejorar o limitar el ataque del sistema inmunitario a las células cancerosas. Están diseñados para unirse a los antígenos que, por lo general, son más numerosos en la superficie de las células cancerosas que en las células sanas. Los anticuerpos monoclonales diseñados para combatir el cáncer funcionan de distintas maneras:

1. Detectan células cancerosas.
2. Ocasionan la destrucción de las membranas de las células.
3. Bloquean el crecimiento celular.
4. Previenen el crecimiento de vasos sanguíneos.
5. Bloquean los inhibidos del sistema inmunitario.
6. Atacan directamente a las células cancerosas.
7. Se unen a las células cancerosas del sistema inmunitario.

- Puntos de control inmunitario o “checkpoints”

Una de las funciones más importantes del sistema inmunitario es la de controlar su acción contra otras células sanas del cuerpo. Para ello utiliza los puntos de control inmunitarios o “checkpoints”. Se trata de moléculas de la superficie

celular que sirven como reguladores endógenos de la respuesta inmunitaria, limitando la autoinmunidad mediante la co-inhibición de las vías de señalización.

En condiciones normales, los puntos de control inmunitarios juegan un papel crucial en la prevención de la autoinmunidad y también en la protección de tejidos cuando el sistema inmune está respondiendo a una infección patogénica. La regulación de estos puntos de control puede ser inducida por tumores, y permitir así una evasión de la respuesta inmune. Los dos receptores de los puntos de control inmunitarios más estudiados en el contexto clínico de la inmunoterapia del cáncer, son el receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), y el receptor de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), implicados en la regulación negativa de la función inmune de las células T.

- Mecanismo de acción de los checkpoints

El CTLA-4 es una proteína de la superficie de las células T, que regula la activación de éstas, produciendo una señal inhibitoria que bloquea su respuesta. Contrarresta e inhibe la actividad del receptor estimulante de las células T, el CD28, y dirige contra él señales inhibitorias. Una vez que ha ocurrido el reconocimiento del antígeno a través del TCR, las señales del CD28 mejoran la comunicación del TCR y se produce la activación de las células T. Sin embargo, el CTLA-4 inhibe la actividad del CD28.

El CD28 y el CTLA-4 comparten los mismos ligandos, por ello, el CTLA-4 compete con CD28, evitando la estimulación del linfocito T e impidiendo la activación de la señal.

El PD-1, es el otro receptor de punto de control inmunitario, y sus ligandos son las células de muerte celular programada 1 (PD-L1) y 2 (PD-L2). Estas dos vías producen efectos similares pero tienen mecanismos diferentes. El PD-1 es similar al CTLA-4, ya que juega un papel en la regulación y mantenimiento del balance entre la activación de las células T y la tolerancia inmune. A diferencia del CTLA-4, se puede encontrar además de en las células T, en las células B y las células NK (Natural Killer). Mientras que el CTLA-4 regula la activación de las células T en el tejido linfático, la función principal del PD-1 es la de limitar la

actividad de las células T en los tejidos periféricos durante la mediación celular o respuesta inmune antiinflamatoria. Los tumores pueden escapar de este punto de control y producir linfocitos infiltrantes de tumor, particularmente CTLs (linfocitos T citolíticos) y células NK, que han perdido su energía y no son capaces de eliminar otras células. El ligando PD-L1 se expresa en leucocitos, células no hematopoyéticas y tejidos no linfáticos. La expresión de este ligando también se encuentra comúnmente aumentado en muchos tipos de tumores sólidos humanos, como el melanoma, el de pulmón y los tumores de ovario, y está asociado con un aumento en la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumor.

- Inhibición de los checkpoints: Anticuerpos monoclonales

La inhibición de estas dianas da lugar a una respuesta incrementada del sistema inmunitario, lo que ha dado lugar al desarrollo de nuevas inmunoterapias para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellos el de pulmón.

Al bloquear estas vías con anticuerpos específicos denominados inhibidores de los puntos de control inmunitarios, se posibilita la creación de una respuesta inmune contra el cáncer. Una vez que el sistema inmunitario es capaz de reconocer y responder al tumor, puede detener o desacelerar la progresión del cáncer.

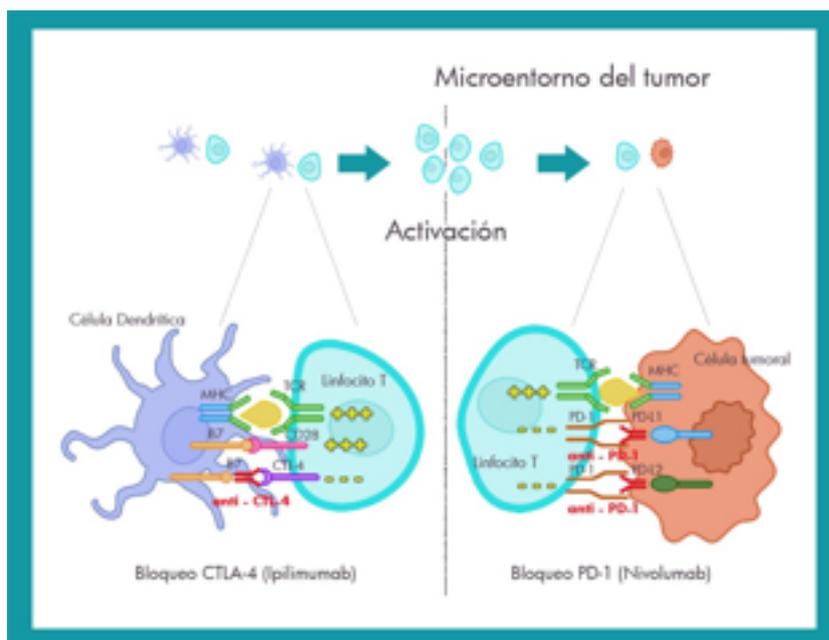


Figura 4. Mecanismo de acción de los inhibidores del punto de control inmunitario. Anti-CTLA-4 (panel izquierdo), y anti-PD-1 (panel derecho).

- Fármacos inhibidores de checkpoints: Nivolumab y Pembrolizumab

El **nivolumab** está indicado en monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. También está indicado en monoterapia o en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado y para el tratamiento de carcinoma de células renales.

Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y con el PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento del PD-1

con los ligandos PD-L1 y PD-L2, los cuales se expresan en las células presentadoras de antígenos y podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. El nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo del receptor PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

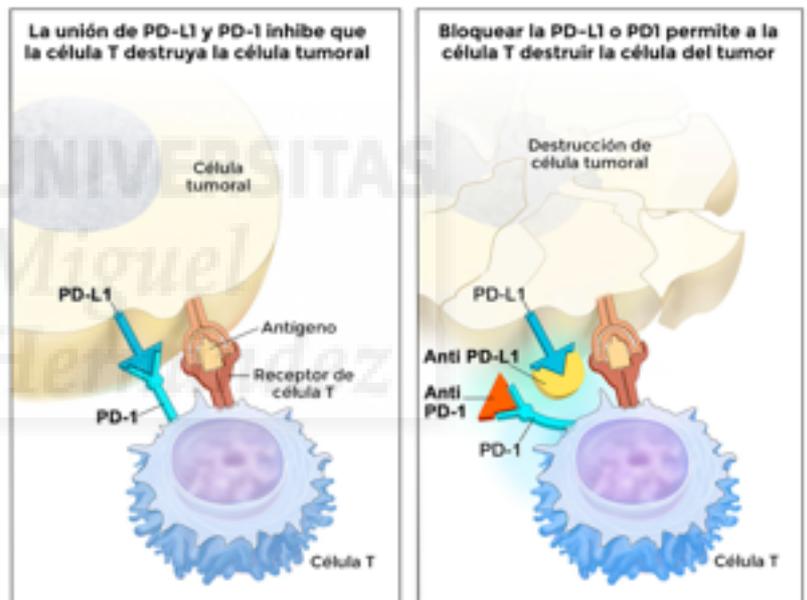


Figura 5. Inhibidor de puntos de control inmunitario. Ciertas proteínas, como la PD-1 de las células tumorales y la PD-L1 de las células T, ayudan a mantener el control de las reacciones inmunitarias. La unión de PD-L1 con PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales del cuerpo (panel izquierdo). El bloqueo de la unión de PD-L1 a PD-1 con un inhibidor de puntos de control inmunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) permite que la célula T destruya la célula tumoral (panel derecho).

El **pembrolizumab** está aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento previo de quimioterapia. Es un anticuerpo monoclonal humani-

zado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al comentado receptor de muerte programada 1 (PD-1) y de esta forma bloquea la interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que actúa en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es muy importante en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. El pembrolizumab provoca una respuesta aumentada de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo del PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

3. Objetivos

Objetivo principal: revisión bibliográfica sobre la eficacia del nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

Objetivos secundarios:

1. Eficacia del Nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIB/IV.
2. Estudio de la eficacia de los inhibidores del punto de control inmunitario en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.
3. Implicación de la expresión de PD-L1 en la eficacia del tratamiento con Nivolumab.
4. Mejora de la supervivencia con la utilización de la inmunoterapia como tratamiento de segunda línea.

4. Materiales y Métodos

4.1 Diseño

Para la realización del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando diversas bases de datos, entre las que se encuentran: MEDLINE, PUBMED y CLINICALTRIALS.

4.2 Estrategia de búsqueda

Lo primero que se realizó fue la búsqueda de los descriptos en el DECS (Descriptores en ciencia de la Salud). En este caso los descriptos de búsqueda fueron “cáncer de pulmón de células no pequeñas”, “inmunoterapia” y “Anticuerpos monoclonales”. Esta fuente de búsqueda nos proporcionó los descriptos en inglés, “carcinoma, non-small-cell lung”(D002289), “immunotherapy”(D007167) y “antibodies, monoclonal”(D000911). Una vez obtenidos estos descriptos se realizó la búsqueda en el MeSH (Medical Subject Heading) y se recondujo la búsqueda a PUBMED.

Se empleó la base de datos MEDLINE para realizar una revisión bibliográfica sobre los anticuerpos monoclonales empleados en la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Para realizar esta búsqueda se empleó la ecuación: “carcinoma, non-small-cell lung” [MeSH] AND “immunotherapy” [MeSH] AND “antibodies, monoclonal” [MeSH]. Los primeros resultados encontrados se filtraron en los últimos 5 años y solo en humanos.

También se empleó la base de datos CLINICAL TRIALS, usando como estrategia de búsqueda: “lung cancer” AND “nivolumab”, y filtrando la búsqueda a estudios con resultados.

4.3 Criterios de inclusión

- **Población:** hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico, estadio IIIB/IV.
- **Intervención:** anticuerpos monoclonales (Nivolumab).
- **Resultados:** estudios que incluyan resultados de seguridad y eficacia medida como supervivencia, tiempo libre de progresión y recurrencia.
- **Periodo:** últimos cinco años (desde 2013 a 2018).

4.4 Criterios de exclusión

- Estudios preclínicos
- Estudios sin resultados
- Artículos no originales: artículos de opinión, revisiones narrativas, cartas al editor.

4.5 Extracción de datos

Las variables que fueron recogidas incluyen información acerca del autor, país, año de publicación, objetivos del estudio, características de los pacientes y criterios de inclusión y exclusión de estos, intervención y seguimiento del estudio.

4.6 Resultados

Tras la búsqueda en la base de datos MEDLINE se encontraron 346 artículos, de los cuales al filtrar en los últimos 5 años se redujeron a 238 artículos, y al filtrar esta búsqueda por estudios clínicos, se redujeron a un total de 226 artículos.

De estos 226 artículos, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron un total de 4 artículos.

En cuanto a la búsqueda en CLINICAL TRIALS se encontraron 160 artículos, y al filtrar la búsqueda a estudios con resultados, quedaron un total de 7 artículos, de los cuales se seleccionaron 2 artículos.

Por lo tanto, se seleccionaron entre las 2 bases de datos usadas un total de 6 ensayos clínicos.

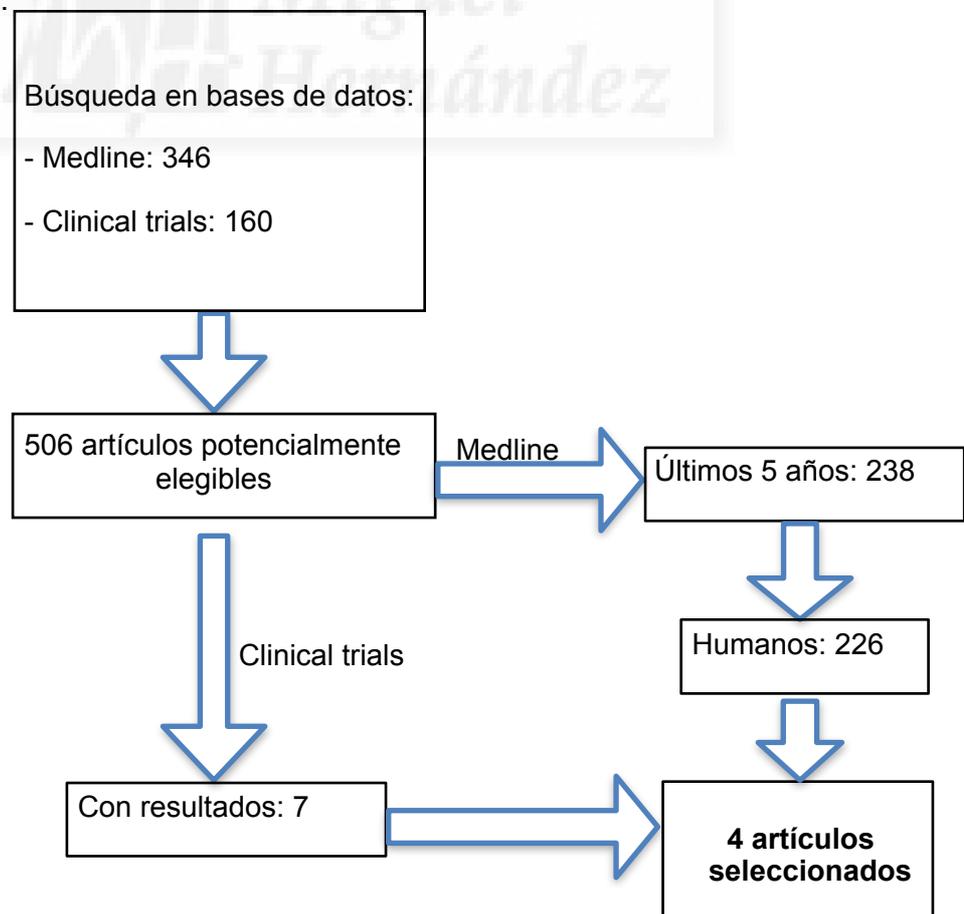


Figura 6. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda, de la exclusión y selección de artículos científicos empleados en esta revisión.

5. Resultados

Las opciones de tratamiento de segunda línea disponibles para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), una vez sometidos a quimioterapia previa son limitadas. La inmunoterapia ha redefinido el tratamiento de atención estándar en la segunda línea y, más recientemente, en los entornos de primera línea, pero los datos de supervivencia a largo plazo aún son demasiado preliminares para determinar su impacto global en el pronóstico del cáncer de pulmón.

Durante muchos años, se había pensado que el cáncer de pulmón no era inmunogénico. Sin embargo, la detección de niveles elevados de proteína CTLA-4 y PD-1 en pacientes con CPCNP sugirieron que el sistema inmunitario podría desempeñar un papel mucho más importante en el control del cáncer de pulmón de lo que se pensaba anteriormente (4). Se sabe que el receptor PD-1 expresado en las células T activadas es activado por los ligandos PD-L1 y PD-L2, y por tanto esta interacción puede ser regulada negativamente por anticuerpos monoclonales. Puesto que el Nivolumab es una PD de IgG4-1, es capaz de alterar negativamente la señalización mediada por PD-1 y con ello podría restablecer la inmunidad antitumoral.

Se ha realizado un ensayo clínico en fase 2 en el que han participado 27 instituciones diferentes de cuatro países en total. Se trata de un ensayo de brazo único en el que se incluyeron pacientes con CPCNP en estadio IIIB o IV, y con enfermedad detectable mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). El objetivo del estudio CheckMate 067 se centró en evaluar la eficacia del Nivolumab en pacientes con tratamiento previo con terapia basada en el doblete con cisplatino. Las pruebas que se realizaron para evaluar la elegibilidad de los pacientes fueron: hemograma completo con diferencial, pruebas de química sérica, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, albúmina, lactosa deshidrogenasa, hormona estimulante del tiroides, T3 libre, T4 libre, antígeno hepatitis B y anticuerpos de hepatitis C (3).

Tras las pruebas los criterios de inclusión y exclusión de los participantes fueron las siguientes:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Hombre y mujeres \geq 18 años	Sujetos con metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, o si son tratadas deben haber terminado el tratamiento 2 semanas antes
Sujetos con NSCLC de células escamosas	Deben haber dejado de tomar corticosteroides o toma de dosis estable o de \leq 10mg de prednisona/día
Estadio IIIB/IV, enfermedad recurrente o progresiva después de terapia multimodal (radioterapia, resección quirúrgica o quimiorradiación)	Sujetos con meningitis carcinomatosa
Eastern cooperative oncólogo group estadio funcional 0 o 1	Sujetos con enfermedad autoinmune activa o enfermedad pulmonar intersticial
Recurrencia/progresión enfermedad después de quimioterapia previa basada en el doblete de platino	Tratamiento previo en cualquiera de los brazos de estudio
Al menos una terapia sistémica adicional	Terapia previa con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4
Enfermedad medible mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)	Condición que requiera tratamiento con corticosteroides o cualquier inmunosupresor dentro de las 2 semanas posteriores a la primera dosis del tratamiento a estudio

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para los pacientes incluidos en el ensayo CheckMate 063.

Se inscribieron 140 pacientes, de los cuales 117 (84%) fueron elegibles en base a los criterios de inclusión del estudio. De los pacientes que no pudieron participar en el ensayo 20 de ellos no cumplieron los criterios de inclusión, 2 de ellos fallecieron antes del comienzo del tratamiento y el participante restante fue perdido durante el seguimiento. De los 117 pacientes que participaron dos tercios de ellos habían recibido previamente tres o más tratamientos sistémicos. La mayoría de los pacientes coincidieron en haber terminado su tratamiento más reciente en los 3 meses anteriores, y además la mitad de ellos tenían

tres o más sitios de enfermedad iniciales. Además, cuatro de los pacientes tenían metástasis cerebral al inicio del ensayo.

El procedimiento a seguir en este ensayo clínico consistió en la administración de Nivolumab en una dosis inyectable de 100 mg; 10 mg/ml. Los pacientes recibieron un tratamiento de 3 mg /kg cada dos semanas mediante infusión intravenosa, lo que consistía en un ciclo de tratamiento. El tratamiento con Nivolumab se consideró viable mientras se pudiera observar progresión de la enfermedad o mientras los eventos adversos surgidos en los pacientes tratados fueran aceptables. Una vez el paciente hubiera recibido la totalidad de la dosis predispuesta, solo se permitió la continuación del tratamiento en los casos en los que se pudiera evaluar que estaba mostrando un beneficio clínico, si este tenía un estado funcional estable y si toleraba bien el fármaco.

La dosis indicada fue estudiada y programada en base a los datos de seguridad y actividad proporcionados por un estudio en fase 1 previo. Este estudio en fase 1 demostró que existe una proporción similar de respuestas objetivas en pacientes tratados con 3 mg/kg y en pacientes tratados con 10 mg/kg. Se evidenció que ambas dosis de Nivolumab lograron mejores respuestas que inoculando una dosis de 1 mg/kg.

Este estudio no permitía modificaciones en las dosis de Nivolumab prescritas, pero sí permitía retrasos en las dosis, siempre siguiendo las pautas predefinidas en el protocolo. Estas razones predefinidas incluían: aparición de eventos adversos de grado 2 o mayores en la piel no relacionados con el tratamiento, eventos adversos de grado 3 relacionados con el tratamiento, y anormalidades en las pruebas de laboratorio relacionadas en el tratamiento consideradas graves (grado 3 o superior).

Las razones principales de interrupción del tratamiento fueron: uveítis de grado 2-3, efectos oculares tóxicos, eventos adversos de la piel de grado 3, trombocitopenia que dura más de 7 días, neumonitis o reacción de hipersensibilidad, anormalidades en las pruebas de función hepática de grado alto, aumentos de aparato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o bilirrubina,

cualquier evento relacionado con el tratamiento de grado 4, linfopenia, leucopenia o neutropenia mayor a 7 días.

La evaluación de los eventos adversos de los pacientes se realizó cada 2 semanas durante la duración del tratamiento y hasta 100 días después de la última dosis recibida de Nivolumab. La gravedad de los eventos se evaluó mediante los Criterios de terminología del “*National Cancer Institute*” para eventos adversos.

Se realizaron evaluaciones radiográficas de los tumores 8 semanas después del inicio del tratamiento, y durante la duración del tratamiento cada 6 semanas según la progresión de la enfermedad o hasta la interrupción del tratamiento, para aquellos tratados más allá de la progresión de la enfermedad.

La supervivencia se midió cada 3 meses después de la suspensión del tratamiento, hasta el fallecimiento o una vez retirado el consentimiento.

Se midió la expresión de la proteína PD-L1 en cortes tumorales pretratados, siendo las muestras positivas siempre y cuando la intensidad localizada de la proteína fuera del 1%, 5% y 10%.

Puntos finales y evaluaciones

El punto final primario se basó en la proporción de pacientes con una respuesta objetiva confirmada, utilizándose los criterios de evaluación de respuesta en Solid Tumors (RECIST).

Los puntos finales exploratorios se caracterizaron en base a la farmacocinética de nivolumab y a la relación exposición-respuesta. Esta relación engloba criterios de valoración de seguridad y eficacia predefinidos. Para poder definir la inmunogenicidad de nivolumab se estudiaron parámetros de seguridad y tolerabilidad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Además, para poder evaluar estos parámetros se tuvo en cuenta la proporción de pacientes con una tasa de respuesta objetiva y su expresión de proteína PD-L1. La supervivencia libre de progresión hace referencia al tiempo desde la primera dosis hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada, o en su caso el fallecimiento por cualquier causa. Por su parte, la supervivencia global se definió como el tiempo desde la primera dosis hasta el último dato re-

gistrado del paciente, ya sea por abandono del seguimiento o por fallecimiento del mismo

Resultados

La media de tiempo desde el diagnóstico inicial de cáncer de pulmón hasta el tratamiento con nivolumab fue de 1 a 7 años. Durante el estudio se administró una media de 6 dosis de nivolumab, con una duración media de tratamiento de 2-3 meses. Se preestableció que el seguimiento mínimo para poder evaluar una respuesta fuera de 11 meses, y la mediana del seguimiento de la supervivencia global fuera de 8 meses.

La progresión de la enfermedad fue el principal motivo de interrupción del tratamiento en la mayoría de los pacientes (78 de 117, es decir un 68% de los pacientes). Tras la suspensión del tratamiento con nivolumab, 28 de los pacientes recibieron tratamiento subsiguiente, gemcitabina (10%), docetaxel (4%), y vinorelbina (4%). Ninguno de los pacientes recibió inmunoterapia como tratamiento subsecuente.

Dentro de la totalidad de los pacientes tratados con nivolumab, 17 de ellos lograron una respuesta parcial, 42 lograron estabilizar la enfermedad, consiguiendo al menos una reducción de la carga tumoral del 30%. Casi la mitad de los participantes a estudio tuvieron enfermedad progresiva, es decir, 51 de los pacientes. Del grupo restante de pacientes no se obtuvieron datos.

De los 17 pacientes con respuesta parcial, 8 de ellos tenían enfermedad progresiva como la mejor respuesta global a su tratamiento previo. La carga de lesión tumoral se redujo al menos en un 50% para 11 de ellos.

De los pacientes que inicialmente tenían metástasis del sistema nervioso central (SNC), 2 de ellos tuvieron respuestas en sus lesiones del SNC, uno de ellos con una mejor respuesta sistemática general y con enfermedad estable, y el otro paciente obtuvo una respuesta parcial.

Tras evaluar los resultados se observó que el tratamiento con nivolumab condujo a respuestas objetivas independientes del sexo, edad, estado funcional inicial, región tumoral afectada y número de tratamientos previos. La media en el tiempo hasta la respuesta fue de 3 meses, y la media de la duración de la

enfermedad estable fue de 6 meses, con 20 pacientes sin progresión en el momento del análisis. En cuanto a las respuestas confirmadas expuestas por el investigador, uno de los paciente obtuvo una respuesta completa, y 14 obtuvieron respuesta parcial confirmada. 52 pacientes continuaron el tratamiento con nivolumab más allá de la progresión inicial.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1,9 meses, con una supervivencia libre de progresión del 25,9% a los 6 meses y 20% en 1 año. La mediana de supervivencia global fue de 8,2 meses y la supervivencia global a 1 año fue de 40,8%. En el momento del análisis, 72 (62%) de 117 participantes habían muerto.

Según la expresión de PD-L1, los pacientes que poseían una expresión positiva de la proteína lograron respuestas más objetivas que los pacientes que poseían expresión negativa de PD-L1. Las reducciones en la carga tumoral fueron más frecuentes en pacientes con expresión positiva que los que no la poseían.

Se permitieron retrasos en la dosis, 32 de los pacientes tuvieron retrasos en la dosis debido a eventos adversos. 21 de estos 32 tuvieron un solo retraso, y estos retrasos duraron menos de 15 días. Debido a los mismos, se concluyó que 99 de los 117 pacientes recibieron al menos el 90% de la dosis planificada.

En relación a los efectos adversos, casi tres cuartas partes de los pacientes presentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento, entre los que encontramos:

Eventos adversos relacionados con el tratamiento		
	Cualquier grado n (%)	Grado 3-4 n (%)
Cualquiera	87 (74%)	20 (17%)
Fatiga	38 (33%)	5 (4%)
Náuseas	18 (15%)	0
Disminución del apetito	22 (19%)	0
Astenia	14 (12%)	0
Erupción cutánea	13 (11%)	1 (1%)

Eventos adversos relacionados con el tratamiento		
Diarrea	12 (10%)	3 (3%)
Prurito	7 (6%)	1 (1%)
Anemia	7 (6%)	1 (1%)
Neumonitis	7 (6%)	4 (3%)
Boca seca	7 (6%)	0
Vómitos	7 (6%)	0
Disnea	6 (5%)	0
Mialgia	6 (5%)	1 (1%)
Estreñimiento	6 (5%)	0

Tabla 4. Eventos adversos debidos al tratamiento con Nivolumab, de cualquier grado de gravedad (derecha) y de grado 3 o 4 (izquierda).

En 14 de los 117 pacientes se llevó a cabo la interrupción del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos: 5 de ellos por neumonitis, 2 de ellos por fatiga, y 1 de ellos por una reacción anafiláctica, insuficiencia suprarrenal, diarrea, polineuraptía, y neuropatía sensorial en ambas manos.

El investigador reporto 2 muertes durante el tratamiento con nivolumab, uno de ellos por neumonía hipóxica y otro de ellos a causa de un accidente cerebrovascular isquémico. Ambos pacientes poseían comorbilidades y enfermedad progresiva, por lo que no se puede establecer su relación con el tratamiento.

En otro ensayo clínico, se ha comparado la eficacia del docetaxel frente al nivolumab en el tratamiento del cáncer pulmón no microcítico avanzado previamente tratado. Se trata de un estudio en Fase 3 (CheckMate 057; NCT01673867), randomizado en el que se inscribieron 792 pacientes, de los cuales fueron elegibles a estudio 582. La asignación del tratamiento se hizo de manera aleatoria, de los cuales 292 recibieron una perfusión de nivolumab de 3 mg por kilogramo cada 2 semanas, y los otros 290 restantes fueron tratados con docetaxel con una dosis de 75 mg por metro cuadrado cada 3 semanas. Los

pacientes que habían recibido nivolumab podían continuar más allá de la progresión inicial si el investigador observaba que el paciente estaba mostrando un beneficio clínico y tolerando bien el tratamiento.

Sin embargo, para los pacientes tratados con docetaxel se establecieron criterios que delimitaron la demora o interrupción al tratamiento, si estos mostraban efectos adversos provocados por este. También se establecieron pautas para la reducción de dosis de docetaxel, según muestra el perfil de seguridad de este fármaco.

Puntos finales y evaluaciones

El primer punto de evaluación fue la supervivencia global de los pacientes, el cual se evaluó durante todo el estudio y cada 3 semanas después de la interrupción del tratamiento. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva evaluada por el investigador y la supervivencia libre de progresión, la eficacia por expresión de PD-L1 y los resultados expuestos por los pacientes. La expresión de la proteína tumoral PD-L1 se evaluó retrospectivamente por biopsias previamente obtenidas, utilizando un ensayo inmunohistoquímico automatizado y validado, usando un anticuerpo PD-L1 de conejo.

Todos los pacientes fueron seguidos en base a la progresión de la enfermedad, y la respuesta tumoral se evaluó según la tasa de respuesta en tumores sólidos.

La seguridad se evaluó mediante la evaluación de la incidencia de efectos adversos y parámetros de laboratorio, calificados con los Criterios de Terminología Comunes del National Cancer Institute para Eventos adversos. Se seleccionaron aquellos eventos adversos con posible etiología inmunológica y se agruparon en base a unas categorías predefinidas.

Resultados

Realizaron el análisis de subgrupos preespecificados para la supervivencia global respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión, para evaluar con ellos la consistencia en la eficacia del tratamiento en subpoblaciones de

pacientes. Además, también se utilizaron para evaluar pronósticos y predicciones en la expresión de PD-L1, asignándose un valor de esta de <0,2, para considerar una asociación predictiva.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Hombre y mujeres \geq 18 años	Sujetos con metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas
Sujetos con NSCLC de células escamosas	Sujetos no tratados con corticoides, o dosis \leq 10 mg de prednisona al día
Estadio IIIB/IV, enfermedad recurrente o progresiva después de terapia de radiación, resección quirúrgica o quimiorradiación	Sujetos con meningitis carcinomatosa
Terapia de estudio como segunda o tercera línea	Sujetos con historia clínica previa o actual de enfermedad autoinmune
Recurrencia/progresión enfermedad después de quimioterapia previa basada en el doblete de platino	Sujetos que requieren tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores dentro de los 14 días previos al estudio
Enfermedad medible mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)	Terapia previa con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4
Disposición de tejido tumoral para evaluación de biomarcadores. Biopsia realizada por escisión, incisión o aguja central	Tratamiento previo con docetaxel

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión para los pacientes incluidos en el ensayo CheckMate 057.

Los criterios de inclusión y exclusión permitieron que 287 pacientes fueran aleatorizados para ser tratados con nivolumab y 268 con docetaxel. La media de edad de los participantes fue de 62 años, dentro de los cuales la mayoría de ellos ECOG funcional en estadio 1, cáncer en estadio IV y la mayor parte de ellos eran o habían sido fumadores previos. Estas características se equilibraron entre ambos grupos de tratamiento.

Para el grupo tratado con nivolumab se administró una media de 6 dosis, de los cuales el 83% de ellos recibió el 90% de la dosis prevista. Por su lado, en el grupo tratado con docetaxel el 66% recibió el 90% de la dosis prevista, que en

su caso fue de 4 dosis. En cuanto a los retrasos en la toma de dosis fueron muy similares, registrándose al menos un retraso en el 39% de los pacientes tratados con nivolumab, y en un 37% de los pacientes de docetaxel. Estos retrasos en líneas generales se produjeron en ambos grupos por la aparición de eventos adversos.

Tras realizar un análisis intermedio, el 42% de los pacientes tratados con Nivolumab y el 50% de los tratados con docetaxel necesitaron recibir terapia sistémica después del ensayo clínico. El 23% de los pacientes tratados con Nivolumab recibieron Docetaxel como tratamiento de la terapia sistémica, y el 2% de los tratados con Docetaxel que necesitaron terapia sistémica recibieron inmunoterapia.

Tras analizar los resultados intermedios se obtuvo que nivolumab mejoró significativamente la supervivencia general frente a docetaxel, la supervivencia global fue medida en un periodo de 13,2 meses. En cuanto a la mediana de supervivencia global esta fue de 12,2 meses para nivolumab y 9,4 meses para docetaxel, con un índice de confianza (IC) ambos del 95%. Las tasas de supervivencia global a un año fueron en su caso del 51% y 39% para nivolumab y docetaxel, respectivamente. Las razones de riesgos para la supervivencia general favorecieron a Nivolumab en la mayoría de los pacientes. Además, la tasa de respuesta objetiva fue mayor para nivolumab que para el grupo de docetaxel, del 19% y 12%, respectivamente.

En cuanto a la media del tiempo de respuesta fue de 2,1 meses para nivolumab y de 2,6 meses para docetaxel. Datos muy dispares se encontraron en la media de la duración de la respuesta ya que fue de 17,2 meses para el grupo tratado con nivolumab y de 5,6 meses para los tratados con docetaxel.

La mediana de supervivencia libre de progresión y las tasas de supervivencia libre de progresión a 1 año fueron de 2,3 meses (19%) para nivolumab y 4,2 meses (8%) para docetaxel.

Un 25% de los pacientes tratados con nivolumab continuaron el tratamiento después de la fase inicial, y la mayoría de ellos, un 23%, mostraron un patrón de beneficio no convencional.

Un 78% del total de los pacientes tratados ya sea con nivolumab como con docetaxel tenían expresión cuantificable de PD-L1, ello permitió separar de forma equitativa a los pacientes en ambas líneas de tratamiento. Ello permitió demostrar una fuerte asociación predictiva entre la presencia de esta proteína y el resultado clínico en cuanto a eficacia de tratamiento (2).

En cuanto a la frecuencia en eventos adversos fueron similares en ambos grupos, pero en menor medida con nivolumab para eventos adversos de grado 3-4 que fue de un 54%, y en total para todos los eventos adversos de cualquier grado fue de un 69%. Por su parte, para el grupo de docetaxel la frecuencia de aparición de eventos adversos fue de un 88%, y de un 54% para eventos adversos de grado 3-4.

Eventos adversos relacionados con el tratamiento				
Total pacientes con evento adverso	Nivolumab n = 287		Docetaxel n = 268	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3-4 n (%)	Cualquier grado n (%)	Grado 3-4 n (%)
	199 (69%)	30 (10%)	236 (88%)	144 (54%)
Fatiga	46 (16%)	3 (1%)	78 (29%)	13 (5%)
Náuseas	34 (12%)	2 (1%)	70 (26%)	2 (1%)
Disminución del apetito	30 (10%)	0	42 (16%)	3 (1%)
Astenia	29 (10%)	1 (<1%)	47 (18%)	6 (2%)
Diarrea	22 (8%)	2 (1%)	62 (23%)	3 (1%)
Erupción cutánea	8 (3%)	0	28 (10%)	1 (<1%)
Mialgia	7 (2%)	1 (<1%)	30 (11%)	0
Anemia	6 (2%)	1 (<1%)	53 (20%)	7 (3%)
Alopecia	1 (<1%)	0	67 (25%)	0
Neutropenia	1 (<1%)	0	83 (31%)	73 (27%)
Neutropenia febril	0	0	27 (10%)	26 (10%)
Leucopenia	0	0	27 (10%)	22 (8%)

Tabla 6. Eventos adversos debidos al tratamiento con Nivolumab versus Docetaxel.

La media en el tiempo para el inicio de cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento varió de 0,9 a 31,1 semanas para nivolumab. La mayoría de estos eventos adversos se resolvió con tratamiento con glucocorticoides, en 44-100% de ellos.

Haciendo hincapié en la expresión de PD-L1 no hubo variaciones significativas en la aparición de efectos adversos ya sea su expresión $\geq 1\%$ o $< 1\%$.

A pesar de la aparición de estos eventos, las cifras de interrupción del tratamiento no fueron elevadas, solo en un 5% de los casos para nivolumab y en un 15% para docetaxel. El evento adverso más indicativo para la interrupción de tratamiento fue la neumonitis en el caso de los tratados con nivolumab, y la fatiga para los tratados con docetaxel.

Dentro del seguimiento del estudio se encontraron dos fallecimientos de pacientes. En el caso del nivolumab encontramos un paciente que falleció a causa del padecimiento de encefalitis, y en el caso del docetaxel fue a causa de una neutropenia febril.

6. Discusión

Los hallazgos encontrados en ambos estudios utilizados (CheckMate 057 y CheckMate 063) indican que la monoterapia con nivolumab proporciona una mejora clínicamente significativa y un perfil de seguridad aceptable para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado.

Las investigaciones realizadas en ambos estudios en fase 2 y fase 3 reflejan un beneficio terapéutico por parte del Nivolumab en forma de enfermedad estable y duradera en muchos de los pacientes que integraban los estudios.

El tratamiento con Nivolumab se asoció con una mejora en las respuestas objetivas evaluadas, un beneficio de supervivencia significativo, una durabilidad de respuesta elevada y una reducción del riesgo de muerte.

La población a estudio era refractaria al tratamiento: la mayoría de los pacientes había recibido al menos 3 tratamientos previos, poseían enfermedad progresiva como la mejor respuesta a su tratamiento más reciente, e ingresaron al

estudio después de los 2 meses de haber completado su tratamiento más reciente.

En los datos obtenidos en CheckMate 057 la reducción del riesgo de muerte en el seguimiento inicial fue del 27% para los 13,2 meses que duro este seguimiento, y en cuanto al seguimiento prolongado que tuvo una duración media de 17,2 meses, la reducción del riesgo de muerte fue del 28%.

Uno de los parámetros principales a evaluar fue la supervivencia global, cuyos resultados fueron notablemente consistentes. En cuanto a CheckMate 067, la supervivencia global a 1 año superó las expectativas esperadas en base a los informes recibidos de la población a estudio. Los resultados de nuestro ensayo en fase 3 (CheckMate 057) en el que se compara la supervivencia general de Nivolumab frente a Docetaxel, este primero mostró una mejora de la supervivencia general de 2,8 meses (12,2 versus 9,4 meses, con un cociente de riesgo instantáneo de 0,73). Sin embargo, en cuanto a la eficacia de Nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado en pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK, Docetaxel siguió mostrando una eficacia superior a este.

El estudio de la expresión de PD-L1 fue uno de los objetivos principales a estudio. Se evaluó la expresión de PD-L1 como un biomarcador potencial de respuesta en la inhibición del punto de control inmunitario. El punto de corte todavía no se definió, ya que el uso de un corte del 10% y uno del 5% fueron clasificados en el mismo rango de expresión.

Los pacientes se incluyeron independientemente de su nivel de expresión de PD-L1 en el tumor. Para cada uno de los niveles de expresión predefinidos examinados, el valor de P de interacción del biomarcador de tratamiento descriptivo alcanzó el umbral predefinido, lo que sugiere una asociación predictiva con el beneficio clínico. Estos estudios son los primeros en demostrar una asociación productiva entre la expresión de PD-L1 y un beneficio del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (anti-PD-1), para el tratamiento del CPCNP avanzado.

Por otro lado, se observaron los pacientes que poseían expresión negativa de PD-L1, y se pudo observar una respuesta objetiva en ellos, lo que sugiere que nivolumab también tiene actividad en este subgrupo de pacientes. A pesar de que se encontraron respuestas objetivas en este subgrupo de pacientes, los pacientes con expresión positiva de PD-L1 tuvieron una respuesta objetiva significativamente más alta. En CheckMate 057, los pacientes que poseían una expresión positiva de PD-L1, ya fuera $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$, nivolumab duplicó casi la mediana de supervivencia global frente a docetaxel. Sin embargo, para aquellos pacientes que no presentaban expresión positiva de PD-L1 no se observaron diferencias significativas entre los tratados con Nivolumab y aquellos tratados con Docetaxel. A pesar de ello, se pudo observar en estos pacientes un perfil mejorado de seguridad y durabilidad de respuesta en los tratados con Nivolumab, lo que sugiere que podría ser una buena opción de tratamiento independientemente de su expresión de PD-L1.

Además, haciendo referencia al estudio en fase 3, el beneficio de Nivolumab se observó en una tasa de respuesta objetiva significativamente mayor, con un 19% y una durabilidad de respuesta de 17,2 meses. Por su parte, Docetaxel obtuvo unos resultados significativamente más bajos; su tasa de respuesta objetiva fue del 12% y la durabilidad de respuesta fue de 5,6 meses, muy por debajo de la encontrada en el Nivolumab.

A pesar de que el beneficio de Nivolumab pudo observarse en una mejora en la supervivencia global y en la tasa de respuesta, no pudo observarse en la supervivencia libre de progresión.

Un dato característico que puede ser típico de la inmunoterapia, fue un cruce de curvas que se observó entre la supervivencia libre de progresión y un retraso en el beneficio de nivolumab, respaldado con una tasa de supervivencia libre de progresión a 1 año, con unos resultados del 19% y 8%, para nivolumab y docetaxel respectivamente.

Es posible que los resultados de supervivencia libre de progresión observados sean impulsados por subgrupos de pacientes, así como aquellos que presentaban tabaquismo o aquellos pacientes con mutación EGFR.

En cuanto a los eventos adversos, los resultados justifican un bajo grado de aparición de efectos adversos en los pacientes tratados con Nivolumab, y el porcentaje de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos graves fue bajo.

En resumen, Nivolumab mostró una actividad clínicamente significativa en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, escamoso y refractario. Los resultados mostraron un perfil de seguridad manejable, con eventos adversos poco frecuentes y de gravedad baja. Además, nivolumab condujo a un beneficio de supervivencia estadísticamente superior frente a docetaxel en pacientes. Todo ello sugiere que el Nivolumab podría tratarse de un futuro tratamiento prometedor para pacientes con este tipo de cáncer.



7. Bibliografía

1. Fan Y, Mao W. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: current status and future directions. *Chin Clin Oncol* 2017;6(2):17
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, David R, Steins M, Neal E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 October 22; 373(17): 1627–1639
3. Planchar D, Stinchcombe TE, Lena H, Minenza E, Otterson GA, Mennequier B, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 March ; 16(3): 257–265
4. Somasundaram A, Burns TF. The next generation of immunotherapy: keeping lung cancer in check. *J Hematol Oncol*. 2017
5. Morabito A. Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the ‘panacea’ for all patients?. *BMC Medicine* (2018)
6. PubMed [Internet]. US: National Library of Medicine; 1966- [acceso 15 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
7. American Cancer Society [Internet]. US: American Cancer Society; [acceso 2 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
8. Vademecum

ANEXOS



Tabla I

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
Cáncer oculto	TX	No se puede evaluar el tumor principal, o las células cancerosas se observan en una muestra de esputo o en otros líquidos del pulmón, pero el cáncer no puede ser detectado por otras pruebas.
	N0	No se cree que el cáncer se haya propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio 0	Tis	El tumor se encuentra solo en las capas superiores de las células que recubren las vías respiratorias, pero no ha invadido a tejidos pulmonares más profundos.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio IA1	T1a	El tumor no mide más de 1 cm, no ha alcanzado las membranas que rodean los pulmones y no afecta a las ramas principales de los bronquios.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio IA2	T1b	El tumor mide menos de 2 cm, pero no ha alcanzado todavía las membranas que rodean los pulmones ni las ramas principales de los bronquios.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
Estadio IA3	T1c	El tumor mide más de 2 cm pero menos de 3. El tumor no ha alcanzado las membranas que rodean los pulmones ni las ramas principales de los bronquios.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio IB	T2a	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 3 cm pero menos de 4 cm. II. Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 cm de la carina. III. Ha crecido hacia la pleura visceral. IV. El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio IIA	T2b	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 4 cm pero menos de 5 cm. II. Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 cm de la carina. III. Ha crecido hacia la pleura visceral. IV. El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T1a/T1b/T1c	El tumor mide más de 3 cm, no ha crecido en las membranas que rodean los pulmones y no afecta a las ramas principales de los bronquios.

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
Estadio IIB	N1	Se ha propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón. Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado del cáncer.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T2a/T2b	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 3 cm pero menos de 5 cm. II. Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 cm de la carina. III. Ha crecido hacia la pleura visceral. IV. El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias.
	N1	Se ha propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón. Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado del cáncer.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T3	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 5 cm pero menos de 7 cm. II. Ha crecido en la pared torácica, el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón. III. Hay 2 o más nódulos tumores separados en el mismo lóbulo del pulmón.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T1a/T1b/T1c	Mide más de 3 cm, no ha crecido hacia las membranas que rodean los pulmones y no afecta a las ramas principales de los bronquios.

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
Estadio IIIA	N2	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina, o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Estos ganglios se encuentran en el mismo lado que el tumor primario.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T2a/T2b	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 3 cm pero menos de 5 cm. II. Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 cm de la carina. III. Ha crecido hacia la pleura visceral. IV. El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias.
	N2	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina, o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Estos ganglios se encuentran en el mismo lado que el tumor primario.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T3	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 5 cm pero menos de 7 cm. II. Ha crecido en la pared torácica, el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón. III. Hay 2 o más nódulos tumores separados en el mismo lóbulo del pulmón.
	N1	Se ha propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón. Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado del cáncer.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
	T4	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 7 cm. II. Ha crecido hacia el espacio entre los pulmones (mediastino), el corazón, vasos sanguíneos grandes, la traquea, la columna vertebral, etc. III. Hay 2 o más nódulos tumores separados en distintos lóbulos del mismo pulmón.
	N0 o N1	El cáncer puede haberse propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio IIIB	T1a/T1b/T1c	Mide más de 3 cm, no ha crecido hacia las membranas que rodean los pulmones y no afecta a las ramas principales de los bronquios.
	N3	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula y/o se propagó a los ganglios linfático hiliares o mediastinales, en el lado opuesto al tumor primario.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T2a/T2b	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 3 cm pero menos de 5 cm. II. Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 cm de la carina. III. Ha crecido hacia la pleura visceral. IV. El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias.
	N3	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula y/o se propagó a los ganglios linfático hiliares o mediastinales, en el lado opuesto al tumor primario.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
	T4	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 7 cm. II. Ha crecido hacia el espacio entre los pulmones (mediastino), el corazón, vasos sanguíneos grandes, la traquea, la columna vertebral, etc. III. Hay 2 o más nódulos tumores separados en distintos lóbulos del mismo pulmón.
	N2	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina, o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Estos ganglios se encuentran en el mismo lado que el tumor primario.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
Estadio IIIC	T3	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 5 cm pero menos de 7 cm. II. Ha crecido en la pared torácica, el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón. III. Hay 2 o más nódulos tumores separados en el mismo lóbulo del pulmón.
	N3	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula y/o se propagó a los ganglios linfático hiliares o mediastinales, en el lado opuesto al tumor primario.
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
	T4	El tumor presenta una o más de estas características: I. Mide más de 7 cm. II. Ha crecido hacia el espacio entre los pulmones (mediastino), el corazón, vasos sanguíneos grandes, la traquea, la columna vertebral, etc. III. Hay 2 o más nódulos tumores separados en distintos lóbulos del mismo pulmón.
	N3	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula y/o se propagó a los ganglios linfático hiliares o mediastinales, en el lado opuesto al tumor primario.

Etapa	Agrupamiento	Descripción de la etapa
	M0	No se ha propagado a partes distantes del cuerpo.
IVA	Cualquier T	El cáncer puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber invadido las estructuras cercanas.
	Cualquier N	Puede o no haber alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes.
	M1a	El tumor presenta cualquiera de estas características: I. El cáncer se ha propagado al otro pulmón. II. Se detectan células cancerosas en el líquido que rodea al pulmón. III. Se detectan células cancerosas en el líquido que rodea al corazón.
	Cualquier T	El cáncer puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber invadido las estructuras cercanas.
	Cualquier N	Puede o no haber alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes.
	M1b	Se ha propagado como un solo tumor fuera del tórax, tal como hacia un ganglio linfático distante o hacia un órgano como el hígado, huesos o el cerebro.
IVB	Cualquier T	El cáncer puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber invadido las estructuras cercanas.
	Cualquier N	Puede o no haber alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes.
	M1c	Se ha propagado como más de un tumor fuera del tórax, tal como hacia los ganglios linfáticos distantes y/o otros órganos como hígado, hueso o el cerebro.