

**UNIVERSIDAD MIGUEL
HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN
MEDICINA**



INMUNOTERAPIA Y CÁNCER DE PULMÓN.

AUTOR: Torres Vargas, Raúl.

TUTORA: Dra. Diaz Fernández, María Nieves.

Departamento y área: Medicina clínica.

Oncología. **Curso académico:** 2021/2022.

Convocatoria de Junio.

Resumen.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres y hombres ya que normalmente se diagnostica en estadios localmente avanzados e irresecables por lo que en este tipo de cáncer toma importancia el tratamiento sistémico y de carácter paliativo para mejorar el pronóstico, por ello se han estudiado múltiples mutaciones y expresión de distintos ligandos que presentan estos tumores los cuales pueden ser utilizados como diana terapéutica, habiendo mejorado la supervivencia después del diagnóstico gracias a la terapia dirigida y la inmunoterapia.

Para realizar este trabajo se han realizado búsquedas en diversas bases de datos: Scopus, PubMed, Cochrane y UpToDate, analizándose 43 estudios de los cuales se han empleado 15 para la redacción de esta revisión bibliográfica.

Se han analizado grandes ensayos clínicos que comparan el tratamiento estándar anterior al uso de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado (quimioterapia basada en platino) con la inmunoterapia, demostrando esta un mejor perfil de eficacia y seguridad en tumores que expresan PD-L1 < 1%, cuando se emplean en monoterapia los inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) mientras que consiguen una mayor efectividad, pero similar perfil de toxicidad cuando se emplean fármacos ICI combinados.

Por lo que se ha demostrado la mayor eficacia y mejor perfil de seguridad de la terapia dirigida por lo que es necesaria más investigación en esta dirección para conseguir que más pacientes puedan beneficiarse de esto.

Abstract.

Lung cancer is the most frequent cause of death from cancer in women and men since it is usually diagnosed in locally advanced and unresectable stages, so systemic and palliative treatments are important in this type of cancer to improve the prognosis. For this reason, multiple mutations and the expression of different ligands that these tumors present have been studied, which can be used as a therapeutic target, having improved survival after diagnosis thanks to targeted therapy and immunotherapy.

Searches have been carried out in various databases: Scopus, PubMed, Cochrane and UpToDate, analyzing 43 studies of which 15 have been used for the writing of this bibliographic review.

Large clinical trials comparing standard treatment prior to the use of immunotherapy in advanced NSCLC (platinum-based chemotherapy) with immunotherapy have been analyzed, demonstrating a better efficacy and safety profile in tumors expressing PD-L1 < 1%, when immune checkpoint inhibitors are used as monotherapy, whereas they achieve greater effectiveness, but a similar toxicity profile when combined ICI drugs are used.

Therefore, the greater efficacy and better safety profile of targeted therapy has been demonstrated, so more research is necessary in this direction to ensure that more patients can benefit from it.

Introducción.

La mayoría de las estadísticas y estudios en cáncer de pulmón diferencian entre cáncer de pulmón microcítico (SCLC) y NSCLC, siendo el cáncer de pulmón el segundo más común.

En hombres el cáncer más frecuente es el de próstata y en mujeres el de mama, respectivamente. Alrededor del 13% de los nuevos cánceres son de pulmón, siendo la principal causa de muerte por cáncer entre hombre y mujeres y representando éste un 25% de todas las muertes por cáncer. Las personas diagnosticadas de cáncer de pulmón tienen una edad media de 70 años.

El diagnóstico de sospecha se realiza mediante historia clínica (antecedentes, hábitos tóxicos del paciente y sintomatología asociada como tos crónica, hemoptisis, disnea, etc.) y pruebas de imagen (radiografía de tórax y TC).

El diagnóstico de certeza es histológico por lo que se debe realizar toma de muestra para biopsia y estudio anatomopatológico.

Posterior al diagnóstico histológico habrá que realizar un estudio de extensión el cual se suele iniciar mediante TC tóraco-abdomino-pélvica que, posteriormente, en función de éste, se podrá completar mediante PET-TC y mediastinoscopia.

Con todo esto podremos estadificar a nuestro paciente, teniendo un distinto pronóstico en función del estadio al diagnóstico¹.

La posibilidad de que un varón sufra cáncer de pulmón es de 1/15 a lo largo de su vida, mientras que la posibilidad de que lo sufra una mujer es de 1/17, con unas tasas relativas de supervivencia a 5 años desde el diagnóstico de

un 23% en el caso del NSCLC y de sólo un 6% en el caso de SCLC pues cuando se diagnostica la neoplasia pulmonar se encuentra en estadios localmente avanzados e irresecables, que son los estadios IIIa-T4, IIIb, IIIc y IV)^{1,2}.

El tratamiento con intención curativa se realiza mediante cirugía y en determinados estadios se podrá asociar quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. Sin embargo, en el NSCLC, en el cual nos vamos a centrar, en estadios irresecables el tratamiento es sistémico y de carácter paliativo.

La supervivencia después del diagnóstico ha mejorado debido a los avances en el tratamiento como la terapia dirigida y la inmunoterapia.

Es por ello que en el NSCLC avanzado se deben estudiar en el tumor las diferentes mutaciones:

- El gen EGFR (que están presentes en el 10-20% y es importante en pacientes que presenten mutación en este gen estudiar la mutación T790M que es la principal causa de resistencia al tratamiento).
- Los reordenamientos en los genes ALK (2-5%) y ROS 1 (1-4%).
- La expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica.
- El estudio de los genes BRAF, MET, KRAS, HER2 y RET ya que los pacientes con alteraciones en éstos pueden beneficiarse de tratamientos específicos^{3,4,5}.

De todos estos marcadores, para esta revisión, nos interesa especialmente la expresión de PD-L1 y PD-1 ya que serán objeto de tratamiento mediante inmunoterapia, cuyo estudio es el objeto de este trabajo.

La inmunoterapia abarca el conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reforzar el sistema inmunitario frente a diversas patologías como cáncer o infecciones, pudiendo ser profiláctico o terapéutico.

Dentro de los tratamientos biológicos se incluyen los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los factores de crecimiento⁴.

En NSCLC se utiliza el bloqueo del eje PD-1/PD-L1 con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el PD-1 de la membrana de los linfocitos (pembrolizumab, nivolumab y cemiplimab) y contra el PD-L1 de las células tumorales (atezolizumab, durvalumab y avelumab). Además, también se usan anticuerpos anti-CTLA-4 (ipilimumab).

Se ha demostrado que, cuando el receptor linfocitario PD-1 reconoce los ligandos PD-L1 de las células tumorales, se desencadena una respuesta inhibitoria que anula la respuesta inmune (logrando así el tumor escapar al control inmunológico). Por lo que bloqueando este eje se consigue evitar este escape inmunológico del tumor, activando la respuesta inmune frente al cáncer⁵.

Hipótesis de trabajo y objetivos.

La hipótesis del trabajo es determinar si la inmunoterapia es superior a la quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.

Otros objetivos son:

-Demostrar la eficacia superior de la inmunoterapia frente a la quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.

-Demostrar la menor toxicidad de la inmunoterapia para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.

Material y métodos.

a) Diseño del trabajo

Para redactar esta revisión bibliográfica se han recopilado, filtrado y sintetizado publicaciones en revistas científicas especializadas en oncología y otras ciencias básicas.

b) Estrategia de búsqueda.

Para obtener los documentos necesarios para elaborar este trabajo he consultado en diferentes bases de datos: Scopus, PubMed, Cochrane y UpToDate, sirviéndome del DeCS.

Utilicé las siguientes palabras clave para realizar las búsquedas en las bases de datos: [Lung neoplasms], [Therapy], [Immunotherapy] y [Treatment Outcome].

Realicé en Scopus las siguientes búsquedas: [Lung neoplasms] AND [Immunotherapy]. [Lung neoplasms] AND [Immunotherapy] AND [Treatment Outcome].

Obteniendo por orden los siguientes resultados: 8047 y 5428 respectivamente, limitando los resultados a publicaciones posteriores a 2016, revisiones y artículos, ordenándolos por orden de relevancia para así posteriormente seleccionarlos.

Realicé en PubMed las siguientes búsquedas: [Lung neoplasms] AND [Therapy]. [Lung neoplasms] AND [Immunotherapy]. [Lung neoplasms] AND [Immunotherapy] AND [Treatment Outcome].

Obteniendo por orden los siguientes resultados: 2827, 730 y 163 respectivamente, limitando los resultados a publicaciones con menos de 5 años, meta-análisis, revisiones y revisiones sistemáticas.

Realicé en Cochrane la siguiente búsqueda: [Lung neoplasms]AND [Immunotherapy].

Obteniendo 6 resultados para revisiones Cochrane.

Por último, utilicé la base de datos UpToDate para buscar información general sobre fisiopatología, factores de riesgo y epidemiología del cáncer de pulmón.

Resultados.

Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer⁶.

En este ensayo clínico aleatorizado en fase 3 se comparó Nivolumab con docetaxel en pacientes con NSCLC previamente tratados con quimioterapia basada en platino. Mejorando Nivolumab la supervivencia con una mediana de 9.2 frente a los 6.0 meses de docetaxel (IC del 95% 5.1 a 7.3).

Un año después la tasa de supervivencia global en pacientes tratados con nivolumab fue del 42% (IC del 95% 34 a 50) mientras que en pacientes en tratamiento con docetaxel la tasa de supervivencia global fue del 24% (IC del 95% 17 a 31). La tasa de respuesta fue del 20% con nivolumab frente al 9% con docetaxel ($p=0,008$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,5 meses con nivolumab frente a 2,8 meses con docetaxel (índice de riesgo de muerte o progresión de la enfermedad, 0,62; IC del 95 %, 0,47 a 0,81; $P <0,001$). Siendo la expresión de PD-L1 no pronóstica ni predictiva de beneficio.

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial⁷.

En este ensayo clínico aleatorizado con muestra de 1034 pacientes con NSCLC en estadio avanzado se inscribieron 345 pacientes a tratamiento con pembrolizumab 2 mg/kg, se asignaron 346 a pembrolizumab 10 mg/kg y 343 a docetaxel.

La mediana de supervivencia global fue de 10,4 meses con pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 meses con pembrolizumab 10 mg/kg y 8,5 meses con docetaxel. La supervivencia global fue significativamente mayor para pembrolizumab 2 mg/kg frente a docetaxel (hazard ratio [HR] 0,71, IC del 95 % 0,58–0,88; $p=0,0008$) y para pembrolizumab 10 mg/kg frente a docetaxel (0.61, 0.49–0.75, $p<0,0001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,9 meses con pembrolizumab 2 mg/kg, 4,0 meses con pembrolizumab 10 mg/kg y 4,0 meses con docetaxel, sin diferencias significativas para pembrolizumab 2 mg/kg versus docetaxel (0.88, 0.74–1.05; $p=0,07$) o para pembrolizumab 10 mg/kg versus docetaxel (HR 0,79, IC 95% 0,66–0,94; $p=0,004$). Entre los pacientes con al menos el 50 % de las células tumorales que expresan PD-L1, la supervivencia global fue significativamente mayor con 2 mg/kg de pembrolizumab que con docetaxel (mediana de 14,9 meses) frente a 8.2 meses; HR 0.54, IC 95% 0.38–0.77; $p=0,0002$) y con pembrolizumab 10 mg/kg que con docetaxel (17,3 meses vs 8,2 meses; 0,50, 0,36–0,70; $p<0,0001$). Por otra parte, la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor con pembrolizumab 2 mg/kg que con docetaxel (mediana de 5,0 meses frente a 4,1 meses; HR 0,59, IC del 95 % 0,44–0,78).; $p=0.0001$) y con pembrolizumab 10 mg/kg que con docetaxel (5.2 meses vs 4.1 meses; 0,59, 0.45–0.78; $p<0,0001$). Los eventos adversos de grado 3 a 5 fueron menos frecuentes con pembrolizumab que con docetaxel (13 % de pacientes que recibieron 2 mg/kg, 16% de pacientes que recibieron 10 mg/kg y 35% de pacientes a los que se les administró docetaxel).

Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer⁸.

En este ensayo clínico aleatorizado, abierto, internacional de fase 3 con n=582, siendo asignados 292 al grupo de nivolumab y 290 pacientes del grupo de docetaxel. Al cabo de 1 año, la tasa de supervivencia global fue del 51 % (IC del 95 %, 45 a 56) con nivolumab frente al 39 % (IC del 95 %, 33 a 45) con docetaxel. La tasa de respuesta fue del 19 % con nivolumab frente al 12 % con docetaxel (p = 0,02). Aunque la SLP no favoreció a nivolumab sobre docetaxel (mediana, 2,3 meses y 4,2 meses, respectivamente), la tasa de SLP a 1 año fue mayor con nivolumab que con docetaxel (19 % y 8 %, respectivamente). Nivolumab se asoció con una eficacia mayor que docetaxel en los subgrupos definidos según los niveles de expresión de la membrana tumoral (≥ 1 %, ≥ 5 % y ≥ 10 %) del ligando PD-1. Se notificaron EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el 10% de los pacientes del grupo de nivolumab, en comparación con el 54 % de los del grupo de docetaxel.

Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden⁹.

En este ensayo clínico se inscribieron pacientes con NSCLC en estadio avanzado que no se había tratado previamente con quimioterapia, dividiendo en 2 grupos, en uno de ellos los que expresan PD-L1 en más del 1% y en el otro grupo los que lo expresan menos del 1% y dentro de estos 2 grupos se asignaron de forma aleatoria en proporción 1:1:1 para recibir nivolumab más ipilimumab, nivolumab más quimioterapia o quimioterapia. Siendo mayor la SLP en los pacientes con carga tumoral alta en pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab que con quimioterapia. La tasa de SLP a 1 año

fue del 42,6 % con nivolumab más ipilimumab frente al 13,2 % con quimioterapia, y la mediana de supervivencia sin progresión fue de 7,2 meses (IC del 95 %, 5,5 a 13,2) frente a 5,5 meses (95 % IC, 4,4 a 5,8) (razón de riesgo para la progresión de la enfermedad, 0,58; 97,5% IC, 0,41 a 0,81; $P < 0,001$). La tasa de respuesta objetiva fue del 45,3 % con nivolumab más ipilimumab y del 26,9 % con quimioterapia. El beneficio de nivolumab más ipilimumab sobre la quimioterapia fue ampliamente consistente dentro de los subgrupos, incluidos los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 de al menos el 1 % y aquellos con un nivel de menos del 1 %.

Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer¹⁰.

En este ensayo clínico abierto fase 3 se asignó de forma aleatoria a pacientes con NSCLC en estadio avanzado y con nivel de expresión de PD-L1 del 1% o más en una proporción de 1:1:1 para recibir nivolumab más ipilimumab, nivolumab solo o quimioterapia. Lo mismo se hizo con los pacientes que expresaban menos del 1% de PD-L1. Estos pacientes no habían recibido quimioterapia previa obteniendo entre los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 del 1% o más, la duración media de la SG fue de 17,1 meses (IC del 95 %, 15,0 a 20,1) con nivolumab más ipilimumab y de 14,9 meses (IC del 95 %, 12,7 a 16,7) con quimioterapia ($P = 0,007$), con tasas de supervivencia general a 2 años de 40,0 % y 32,8 %, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 23,2 meses con nivolumab más ipilimumab y de 6,2 meses con quimioterapia. El beneficio de SG se observó de igual manera en pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 inferior al 1 %, con una mediana de duración de 17,2 meses (IC del 95 %, 12,8 a 22,0) con nivolumab más ipilimumab y de 12,2 meses (IC del 95 %, 9.2 a 14.3) con quimioterapia. Entre todos los pacientes del ensayo, la mediana de

duración de la SG fue de 17,1 meses (IC del 95 %, 15,2 a 19,9) con nivolumab más ipilimumab y 13. 9 meses (IC del 95 %, 12,2 a 15,1) con quimioterapia. El porcentaje de pacientes con EA relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en la población general fue del 32,8 % con nivolumab más ipilimumab y del 36,0 % con quimioterapia.

Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer¹¹.

En esta revisión sistemática se obtuvieron datos de 7 ensayos, obteniendo datos de 5893 participantes en los que se compararon el tratamiento del NSCLC avanzado de primera línea con fármacos ICI en monoterapia (6 ensayos) y con dos fármacos ICI con la quimioterapia con platino (2 ensayos). Se obtuvieron como resultados en el grupo en monoterapia ICI comparándolo con el tratamiento con quimioterapia con platino que en el grupo con expresión de la PD-L1 $\geq 50\%$ el tratamiento con ICI en monoterapia mejoró la SG en comparación con la quimioterapia con platino 0,68; IC del 95%: 0,60 a 0,76). También mejoró la SLP de la enfermedad (CRI 0,68; IC del 95%: 0,52 a 0,88) y la tasa de respuesta objetiva razón de riesgos 1,40; IC del 95%: 1,12 a 1,75), mientras que para las personas con expresión de PD-L1 $< 1\%$ o $\geq 1\%$ no se observaron diferencias entre la ICI como agente único y la quimioterapia basada en platino.

En las personas que nunca habían fumado con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, no hubo diferencias en la supervivencia global entre la ICI de agente único y la quimioterapia basada en platino

En los estudios incluidos no se informaron EA relacionados con el tratamiento según los niveles de expresión de la PD-L1. Los EA de grado 3-4 son menos frecuentes con el tratamiento con ICI en monoterapia en comparación con la quimioterapia con platino (RR 0,41; IC del 95%: 0,33 a 0,50). Mientras que no hubo diferencias en cuanto a las muertes tóxicas (EA grado 5) entre el tratamiento con quimioterapia con platino e ICI en monoterapia.

Intervention: Single immune checkpoint inhibitors

Comparison: First-line, platinum-based chemotherapy

Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with chemotherapy	Risk with Single immune checkpoint inhibitors				
Overall survival (OS)	by PD-L1 expression \geq 50%	470 per 1000	130 more per 1000 (90 more to 170 more)	HR 0.68 (0.60 to 0.76)	2111 (6 studies)	Moderate ¹ ⊕⊕⊕⊖	Data from Carbone 2017 and Rizvi 2020 used to estimate the anticipated effect at 12 month.
Progression-free survival (PFS)	PD-L1 expression \geq 50%	50 per 1000	80 more per 1000 (20 more to 150 more)	HR 0.68, (0.51 to 0.88)	1886 (5 studies)	Low ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Data from Mok 2019; Reck 2016; Herbst 2020 used to estimate the anticipated effect at 12 months
Overall response rate (ORR)	PDL1 expression - PDL1 \geq 50%	287 per 1000	115 more per 1,000 (34 more to 215 more)	RR 1.40, (1.12 to 1.75)	1672 (4 studies)	Low ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	
Adverse Events grade 3-4		414 per 1,000	244 fewer per 1,000 (217 fewer to 207 fewer)	RR 0.41 (0.33 to 0.50)	3346 (5 studies)	Low ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Data presented as overall pooled result, as data were not available for this outcome by PD-L1 expression or by TMB
QOL-C30 GHS/QOL (range 0-100) - change from baseline to week 15	by PDL1 expression - PDL1 \geq 50%	265 per 1,000	135 more per 1,000 (21 more to 146 more)	RR 1.51 (1.08 to 2.10)	297 (1 study)	Low ^{1,3} ⊕⊕⊖⊖	A high score indicates a good quality of life.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, RR: Risk ratio

Por otro lado, el tratamiento con ICI con dos fármacos mejoró la supervivencia global en comparación con la quimioterapia con platino en personas con expresión de la PD-L1 \geq 50% (CRI 0,72; IC del 95%: 0,59 a 0,89).

Los EA relacionados con el tratamiento no se informaron según los niveles de expresión de la PD-L1. La frecuencia de EA de grado 3 a 5 parece ser similar entre el tratamiento con ICI con dos fármacos y la quimioterapia con platino (RR 0,78; IC del 95%: 0,55 a 1,09).

También mejoró la supervivencia en pacientes con expresión PD-L1 <1%, mientras que no se observaron diferencias en la supervivencia global entre pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 %.

Combined immune checkpoint inhibitors compared to chemotherapy for people with advanced non-small cell lung cancer

Patient or population: people with advanced non-small cell lung cancer
Setting: Hospital
Intervention: Combined immune checkpoint inhibitors
Comparison: First-line, platinum-based chemotherapy

Outcomes		Anticipated absolute effects ^a (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with Chemotherapy	Risk with combined immune checkpoint inhibitors				
Overall Survival (OS)	by PD-L1 expression - PD-L1≥50%	510 per 1,000	110 more per 1,000 (40 more to 162 more)	HR 0.72 (0.59 to 0.89)	612 (2 RCTs)	Moderate ¹ ⊕⊕⊕⊖	Rizvi 2020 data used to calculate anticipated absolute effects
Progression-free survival (PFS)	by PD-L1 expression - PD-L1≥50%	None of the included trials reported this outcome.					
Overall response rate (OSR)	by PD-L1 expression - PD-L1≥50%	None of the included trials reported this outcome.					
Adverse Events grade 3 to 4		348 per 1,000	77 fewer per 1000 (157 fewer to 31 more)	RR 0.78 (0.55 to 1.09)	1869 (2 RCTs)	Low ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Data presented as overall pooled result, as data was not available for this outcome by PD-L1 expression or by TMB
HRQoL		None of the included trials reported this outcome.					

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio;

Discusión.

La inmunoterapia aplicada al cáncer se basa en estimular el sistema inmunitario para que actúe contra la neoplasia y esto no solo se hace mediante fármacos ICI, como el nivolumab, sino que, a parte de los anticuerpos monoclonales, también se pueden emplear vacunas, factores de crecimiento o transferencia de células inmunológicas.

La efectividad de esto, excluyendo los ICI, fue estudiado en una revisión sistemática (las intervenciones inmunológicas estudiadas en el estudio analizado fueron: inmunoterapia activa Bacillus Calmette-Guérin, transferencia adoptiva de células, linfocitos que infiltran tumores, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas activados por las células dendríticas, vacunas contra el cáncer basadas en antígenos específicos (antígeno 3 asociado con el melanoma [MAGE-A3] y L-BLP25) y linfocitos citolíticos naturales) y se concluyó que no hubo evidencia de diferencia entre los agentes inmunoterápicos más tratamiento estándar y los controles (tratados con el tratamiento estándar únicamente) en supervivencia global, supervivencia sin progresión ni eventos adversos graves. Por lo que nos centraremos en el tratamiento inmunoterápico mediante ICI, ya que es el tipo de inmunoterapia que ha demostrado mayor efectividad en el tratamiento del NSCLC avanzado y sobre lo que más bibliografía hay¹².

Hasta hace no mucho en el NSCLC avanzado sin mutaciones el tratamiento establecido de primera línea eran la quimioterapia con platino y pemetrexed o paclitaxel +/- bevacizumab o taxano, logrando una supervivencia libre de progresión de 5 a 6 meses y una supervivencia global de 11 a 17 meses¹¹.

Pero esto ha cambiado recientemente con la aparición de fármacos inhibidores del punto de control inmunológico. En 2015 se demostró que pembrolizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, prolonga la supervivencia en pacientes con NSCLC con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, siendo aprobado por la FDA y le EMA en 2016 como monoterapia, en segunda línea, en NSCLC avanzado en tumores que expresen $\geq 50\%$, además en 2019 la FDA implementó la indicación de este fármaco al tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC avanzado que no tienen mutaciones en EGFR o ALK y además expresan PD-L1 $\geq 1\%$.

Otros inhibidores de PD-1, como cemiplimab, e inhibidores de PD-L1, como atezolizumab en monoterapia han demostrado que mejoran la supervivencia comparada con quimioterapia basada en platino en tumores NSCLC avanzados que expresan PD-L1 $\geq 50\%$. También se ha concluido en otros ensayos clínicos que nivolumab se asocia a respuestas duraderas y resultados de supervivencia global muy positivos como primera línea de tratamiento en monoterapia.

Se siguió estudiando la combinación de fármacos anti-CTLA-4 en combinación con anticuerpos contra PD-1, siendo aprobada por la FDA en 2020 la combinación de ipilimumab, que es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 completamente humano, con nivolumab, que es un anticuerpo contra PD-1, en el tratamiento de pacientes con NSCLC y expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ ^{9,10}.

Estudio como el KEYNOTE-010 concluye que pembrolizumab es una opción de tratamiento para pacientes con NSCLC avanzado que han recibido tratamientos previos y expresan al menos 1% de expresión de PD-L1⁷.

Un ensayo clínico aleatorizado en fase 3 publicado en NEJM concluyó que entre los pacientes con NSCLC avanzado la tasa de respuesta y la SLP fueron significativamente mejor con nivolumab que con docetaxel independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Siendo este el único ensayo analizado que determina esto, pero también aparece como una limitación del estudio que la expresión de PD-L1 se evaluó en tejido tumoral de archivo que puede no haber reflejado el estado de PD-L1 del tumor en el momento del tratamiento⁸.

Por otro lado, hay concordancia en los estudios analizados en que los eventos adversos de grado 3 y 4 son menos frecuentes con el tratamiento con ICI en monoterapia en comparación con la quimioterapia con platino. Aunque no se describieron diferencias en cuanto a los EA grado 5 (muerte). Además, la frecuencia de EA de grado 3 a 5 resultó ser similar entre el tratamiento con ICI con dos fármacos y la quimioterapia con platino¹¹.

Conclusiones.

Por lo que, teniendo en cuenta todo lo anterior, llegamos a la conclusión de que la evidencia indica que el tratamiento con ICI en monoterapia en personas con NSCLC avanzado y con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ proporciona a estos una tasa de supervivencia global mayor con una mayor supervivencia sin progresión de la enfermedad, además de tener una menor tasa de eventos adversos.

Por otro lado, el tratamiento con ICI combinados en personas con NSCLC avanzado con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, también se ha asociado a una mayor tasa de supervivencia, pero presentan una prevalencia de eventos adversos similares a la quimioterapia con platino. Mientras que los resultados de ensayos en tumores que tienen una expresión de PD-L1 menor son menos homogéneos. Y debido a que solo el 23% de los NSCLC tiene $\geq 50\%$ de células tumorales que expresan PD-L1 y que el 39% de los NSCLC no expresan PD-L1 es necesaria más investigación orientada a buscar nuevos biomarcadores para los inhibidores del punto de control inmunológico para que se puedan identificar mejor los pacientes que se van a beneficiar de la inmunoterapia, por su mejor perfil de seguridad y eficacia frente a los tratamientos clásicos.

Bibliografía.

1. David E Midthun, MD. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. En UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 16 de enero de 2022).
2. Alexander N Shoushtari, MD. Principles of cancer immunotherapy. En UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 16 de enero de 2022).
3. Swanton C, Govindan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *New Engl J Med* 2016;374(19):1864-1873.
4. Gajewski TF. Fast forward - Neoadjuvant cancer immunotherapy. *New Engl J Med* 2018;378(21):2034-2035.
5. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *New Engl J Med* 2020;383(7):640-649.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015;373(2):123-135.
7. Herbst RS, Baas P, Kim D-, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-1550.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015;373(17):1627-1639.

9. Hellmann MD, Ciuleanu T-, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *New Engl J Med* 2018;378(22):2093-2104.
10. Hellmann MD, Paz Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2019;381(21):2020-2031.
11. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, Westeel V. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4.
12. Zhu J, Yuan Y, Wan X, Yin D, Li R, Chen W, Suo C, Song H. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12.
13. Ficha técnica pembrolizumab. EMA.
14. Ficha técnica nivolumab. EMA.
15. Ficha técnica cemiplimab. EMA.

Anexo I: Abreviaturas.

SCLC - Small Cell Lung Cancer.

NSCLC - Non Small Cell Lung Cancer.

ICI - Inhibidores del Punto de Control inmunológico.

TC - Tomografía Computerizada.

PET - Tomografía por Emisión de Positrones.

NEJM - New England Journal of Medicine.

HR - Hazard Ratio.

EA - Eventos Adversos.

ICI - Intervalo de Confianza.

SLP- Supervivencia Libre de Progresión.

SG – Supervivencia Global.



Anexo II: Escalas.

Tabla 1. Escala Eastern Cooperative Oncology Group. (Escala ECOG).

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

Tabla 2. Escala de estado funcional de Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale o KPS).

Escala de Karnofsky

Asintomático Sin evidencia de enfermedad	100
Capaz de realizar actividad normal Signos o síntomas menores de enfermedad	90
Actividad normal con esfuerzo Algunos síntomas o signos de enfermedad	80
Incapaz de realizar actividad normal o trabajar Se vale por sí mismo	70
Asistencia ocasional. Se hace cargo de la mayoría de sus necesidades	60
Considerable asistencia; frecuentes cuidados médicos	50
Imposibilitado. Requiere cuidados especiales y asistencia	40
Gravemente imposibilitado La hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente	30
Muy enfermo. Precisa hospitalización Requiere tratamiento de soporte activo	20
Moribundo	10
Éxitus	0

Tabla 3. Escala de Eventos Adversos.

Grade		
Grade 1	Mild	Mild symptoms, no intervention required.
Grade 2	Moderate	Minimal or local non-invasive intervention needed.
Grade 3	Severe or medically significant	Severe but not immediately life threatening. Requires hospitalization, disabling
Grade 4	Life threatening consequences	Urgent intervention indicated
Grade 5	Death	

