



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

“INMUNOTERAPIA EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN INMUNOLOGÍA

CÉSAR JOSÉ SUÁREZ DE ARMERO

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Dr. José L. Aguilar Olano

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. JOEL DE LEÓN DELGADO

PRESIDENTE

MG. BRADY ERNESTO BELTRAN GARATE

VOCAL

MG. OBERT MARÍN SÁNCHEZ

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis padres que me enseñaron la perseverancia.

A mi esposa, por su constante e invaluable apoyo.

AGRADECIMIENTOS.

A mis amigos por su apoyo

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	11	JULIO	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	CÉSAR JOSÉ SUÁREZ DE ARMERO		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2018		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“INMUNOTERAPIA EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	+1 (954) 801 4095		
E-mail	pepedearmero@hotmail.com		



Firma del Egresado
DNI 40779083

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
i.	Justificación y Objetivos	12
II.	MATERIALES Y MÉTODOS	13
i.	Definición de Términos de Búsqueda	13
ii.	Definición de Variables	14
III.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	16
i.	Anticuerpo monoclonal durvalumab	16
ii.	Anticuerpo monoclonal atezolizumab	24
iii.	Anticuerpo monoclonal pembrolizumab	30
iv.	Anticuerpo monoclonal nivolumab	38
IV.	DISCUSIÓN GENERAL	45
V.	CONCLUSIONES	50
VI.	RECOMENDACIONES	51
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

RESUMEN

La inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control se presenta como una alternativa terapéutica contra el cáncer diferente a todo lo visto en medicina anteriormente, en el cual no se ataca directamente a las células tumorales como tradicionalmente se ha venido haciendo, sino por el contrario busca potenciar el propio sistema inmune. Con el descubrimiento de los puntos de control inmunológicos (*Immune Checkpoint*) como las moléculas CTLA-4, PD1 y PD-L1 se generaron anticuerpos monoclonales capaces de bloquear a estas moléculas.

CTLA-4 participa en el control de la activación de los linfocitos T que subsecuentemente se dirigirán al microambiente tumoral a combatir las células neoplásicas, al bloquearlo se propicia por tanto un mayor número de linfocitos T activados. Por otro lado, tenemos al sistema PD1/PD-L1, el cual induce apoptosis en los linfocitos T activados cuando completan su actividad. Las células tumorales llegan a expresar PD-L1 y así logran eliminar a los linfocitos T activados. Al bloquear este sistema se propicia la sobrevida de las células T activadas que se encuentran en el microambiente tumoral, lo cual prolonga su actividad. Estas moléculas cuentan con aprobación para su uso comercial en el Perú.

La mayoría de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se detectan en estadios avanzados (IIIB a IV) en los cuales la alternativa quirúrgica ya no es una opción. En este espectro de estadios se presentan las siguientes indicaciones: primera línea para el estadio IIIB el uso de durvalumab, para el estadio IV o metastásico la indicación de pembrolizumab o atezolizumab, mientras que en segunda línea para estadio IV el cual progresa a una primera línea de quimioterapia la indicación de nivolumab. Durvalumab y atezolizumab son anticuerpos monoclonales contra PD-L1, mientras que pembrolizumab y nivolumab son anticuerpos monoclonales contra PD-1.

En todos los ensayos clínicos presentados para todas las moléculas e indicaciones presentadas en esta revisión, los resultados fueron favorables tanto referente a la eficacia como a la seguridad para las inmunoterapias. Así mismo, referente a aspectos de calidad de vida relacionados a la salud (HRQoL) las inmunoterapias mejoraron o al menos no mostraron un perjuicio en el impacto frente a este parámetro cuando se comparó con el estándar de tratamiento. Como punto negativo podemos resaltar que estas terapias novedosas son consideradas de alto costo por lo que el acceso es limitado.

PALABRAS CLAVES

CÁNCER DE PULMÓN, INMUNOTERAPIA, PD-1/PD-L1, SOBREVIDA GLOBAL, PROGRESIÓN LIBRE DE ENFERMEDAD, CALIDAD DE VIDA.

SUMMARY

Immunotherapy based on immune checkpoints blockade, is presented as a therapeutic alternative against cancer different from anything seen in medicine before, in which it does not directly attack tumor cells as traditionally has been done, but seeks to enhance the immune system itself. With the discovery of immune checkpoints such as the CTLA-4, PD1 and PD-L1 molecules, monoclonal antibodies capable of blocking these molecules were developed.

CTLA-4 participates controlling the activation of the T lymphocytes that will subsequently be directed to the tumor microenvironment to combat the neoplastic cells, by blocking it, a greater number of activated T Lymphocytes is facilitated. On the other hand, we have the PD1/PD-L1, which induced to apoptosis on activated T lymphocytes when they complete their activity. The tumor cells can express PD-L1 and thus manage to eliminate the activated T lymphocytes. By blocking this signaling it is favored the survival of the active T cells that are located in the tumor microenvironment, prolonging their activity. These molecules are approved for use in our country.

Most patients with non-small cell lung cancer are detected in advanced stages (IIIB to IV) in which surgical alternative is no longer an option. In this staging spectrum, following indications are presented: first line for stage IIIB the use of durvalumab, for stage IV or metastatic the indication of pembrolizumab or atezolizumab, while in the second line for stadium IV in which that progress to a first line of chemotherapy the indications of nivolumab. Durvalumab and atezolizumab are monoclonal antibodies against PD-L1, while pembrolizumab and nivolumab were monoclonal antibodies against PD-1.

In all clinical trials submitted for all molecules and indications presented in this review, the results were favorable in terms of both efficacy and safety for immunotherapies. Similarly, with regard to health-related quality of life (HRQoL) aspects, immunotherapies improved or at least showed no impairment in the impact of this parameter when compared with the standard treatment. As a negative point we can highlight that these new therapies are considered to be costly, so access is limited.

KEY WORDS

LUNG CANCER, IMMUNOTHERAPY, PD-1/PD-L1, OVERALL SURVIVAL, PROGRESSION FREE SURVIVAL, QUALITY OF LIFE.

ABREVIATURAS USADAS

AGCC	: Ácidos Grasos de Cadena Corta
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ALK	: Quinasa del Linfoma Anaplástico
CPCNP	: Cáncer de Pulmón No Microcítico.
CDC	: Centros para el control y la prevención de enfermedades de los EE.UU.
CTLA-4	: Proteína 4 Asociada al Linfocito T Citotóxico
CXCL10	: Ligando de quimioquina 10 con motivo C-X-C
EGFR	: Receptor del Factor de Crecimiento Epidermoide
HRQoL	: Calidad de Vida Relacionada a la Salud
IFN- γ	: Interferón Gamma
INS	: Instituto Nacional de Salud del Perú.
IRB	: Comité de Revisión Institucional.
LT	: Linfocitos T
MHC	: Complejo Principal de Histocompatibilidad
NK	: Célula Natural Killer
OMS	: Organización Mundial de la Salud.
OPS	: Organización Panamericana de la Salud.
OS	: Sobrevida Global.
PD-1	: Proteína de Muerte celular Programada 1.
PD-L1	: Ligando de la Proteína de Muerte celular Programada 1.
PFS	: Sobrevida Libre de Progresión.
RAM	: Reacción Adversa Medicamentosa.
RWE	: Evidencia de Vida Real
TCR	: T-cell Receptor (Receptor de Linfocito T)
TGF- β	: Factor de Crecimiento Transformante Beta
TPS	: Tumor Proportion Score
Treg	: Linfocito T Regulatorio
TH17	: Linfocito T Helper 17
TNF- α	: Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TLR-2	: Receptor tipo Toll número 2

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos actualizados para el año 2022 por el Observatorio Global en Cáncer (GLOBOCAN) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de pulmón es el más frecuente a nivel mundial, afectando a ambos sexos. Según esta data en el año 2022 se diagnosticaron 2 480 675 nuevos pacientes con esta enfermedad (12,4% de todos los casos tipos de cáncer). En el mismo reporte y para el mismo periodo ocurrieron 1 817 469 muertes en a nivel mundial que tuvieron una relación directa al cáncer de pulmón (18,7% del total de muertes relacionadas al cáncer) (1).

En nuestro país se diagnosticaron 2 919 nuevos pacientes en el año 2022 (4,0% del total de casos nuevos de cáncer). Así mismo, durante ese año fallecieron en nuestro país 2 630 personas por causas relacionadas directamente al cáncer de pulmón en nuestro país (7.40% del total de muertes relacionadas al cáncer) (2). Es por todo ello que esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial y es importante contar con nuevas opciones terapéuticas eficaces para este grupo de pacientes.

La cultura preventiva en salud está muy poco desarrollada en nuestro país. Es por ello, que como suele pasar en la mayoría de los canceres, el diagnóstico se hace de forma tardía. En el cáncer de pulmón de no microcítico, o también conocido como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad avanzó lo suficiente como para reducir las opciones de conseguir una remisión de la enfermedad. Es por ello que, según varias

series de datos, el 57,0% de pacientes que presentan este diagnóstico son identificados en estadio localmente avanzado o ya metastásico (sobrevida a 5 años del 5,20%, independiente del tratamiento recibido). Alrededor del 16%, de los pacientes son diagnosticados con enfermedad localizada y sin tener nódulos afectados (Estadio I-II). En estos pacientes se puede considerar la posibilidad de una intervención quirúrgica con intención curativa. El resto de pacientes, que agrupados representan el 22%, son diagnosticados con una enfermedad local/regional y afectación nodular variable (estadio III) siendo la supervivencia a 5 años del 37,0%. El último grupo que representa el 62%, son diagnosticados en enfermedad metastásica (estadio IV) (3).

En los pacientes en estadio III que no califican para la opción quirúrgica, queda como alternativa el tratamiento sistémico con quimioterapia basada en platino, concurrente con radioterapia. Luego de completar todos los ciclos, en estos pacientes se realiza un seguimiento de la enfermedad. Si la neoplasia se reduce puede considerarse como opción una cirugía con intención curativa. Si por el contrario esto no sucede, se realiza un seguimiento expectante, basado en imágenes, para actuar oportunamente con las opciones terapéuticas de los estadios más avanzados, en caso de que la enfermedad progrese (4).

Una de las nuevas líneas de investigación y de tratamientos novedosos en cáncer es la Inmunoterapia, especialmente la basada en el bloqueo de puntos de control de la inmunidad utilizando anticuerpos monoclonales. Este es un enfoque terapéutico novedoso para el manejo adecuado de diferentes neoplasias. La inmunoterapia es revolucionaria porque no está destinada para eliminar directamente las células

neoplásicas, sino que busca reforzar la maquinaria celular y molecular del sistema inmune involucrada en la vigilancia al cáncer. En el año 2018 los científicos James Allison y Tasuku Honjo ganaron el Premio Nobel en Medicina por el descubrir a los puntos de control inmunológicos: la proteína 4 Asociada al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada y su ligando (PD1/PD-L1). Si bien este descubrimiento se realizó años atrás, este premio se les otorgó por las aplicaciones terapéuticas que recientemente se vienen aplicando en el campo de la Oncología. Si bien este descubrimiento se publicó en la década de los 90 (5,6,7).

El papel fisiológico de estas moléculas es la contracción de la respuesta inmune y el control de la auto reactividad. Por otro lado, para controlar la carcinogénesis y la proliferación de células tumorales, el sistema inmune activa la inmunidad innata y adquirida. Siendo la inmunidad celular mediada por los linfocitos T citotóxicos la que posee un rol protagónico en esta función (8).

La inestabilidad genética de las células neoplásicas favorece su evolución somática, lo cual permite la acumulación de variantes celulares resistentes a la inmunovigilancia. Esta característica es particularmente importante en el CPCNP, ya que posee una carga mutacional alta, lo hace potencialmente susceptible a la inmunoterapia (9). Es así que, las células anómalas pueden expresar en su superficie proteínas como PD-L1, con lo cual inducen a la apoptosis en los linfocitos T activados del microambiente tumoral, a través de la molécula PD-1 (Fig. 1) De esta forma las células tumorales pueden eliminar a los linfocitos T y con ello escapar a la inmunovigilancia. (10).

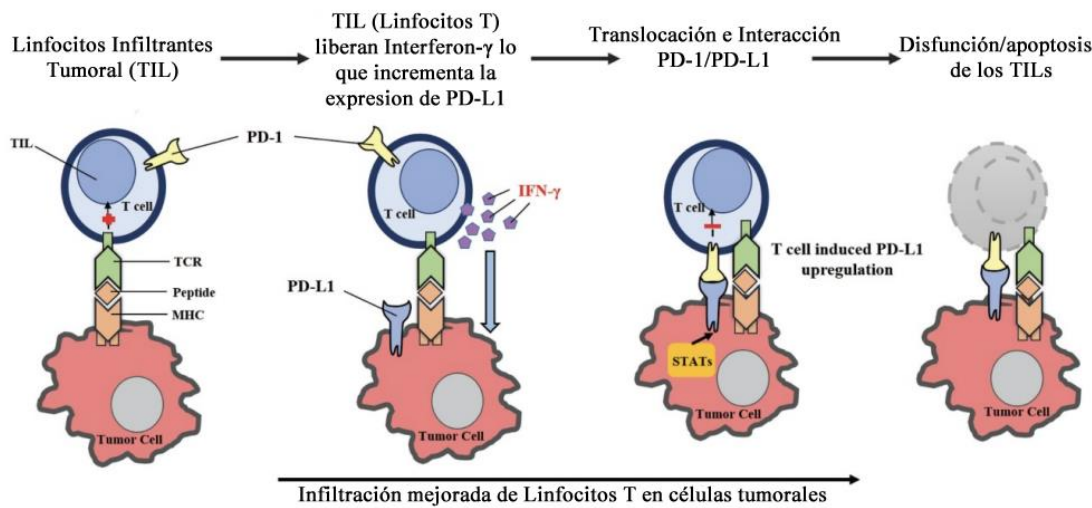


Figura 1. Resistencia adaptativa a la inmunidad tumoral mediada por PD-1/PD-L1.- Luego de la activación en los órganos linfoides, los linfocitos T efectores específicos del tumor ingresan al microambiente tumoral como los linfocitos T infiltrantes del tumor (TILs, del inglés *t infiltrate lymphocytes*). Después del reconocimiento de antígenos tumorales, los TILs liberan citocinas como el IFN- γ , lo que estimula la expresión de PD-L1 en células tumorales. La interacción PD-1/PDL1 proporciona una señal supresora a las células T y una señal anti-apoptótica a las células tumorales, lo que conduce a la disfunción de las células T activadas y la supervivencia del tumor. (Adaptado y traducido de Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *J Cancer*. 2021 Mar 5;12(9):2735-2746.)

Las guías NCCN y la FDA han reconocido las siguientes indicaciones para la inmunoterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (11):

Tabla 1. Resumen de las indicaciones aprobadas

En primera línea:

- Estadio III no resecable: durvalumab luego de quimio/radiación (estudio PACIFIC).
- Estadio IV con positividad en TPS para PD-L1 superior al 50%: pembrolizumab (estudio KEYNOTE 024).
- Estadio IV : atezolizumab + bevacizumab + quimioterapia [paclitaxel y carboplatino] (estudio IMpower150).

En segunda línea:

- Progresión a quimioterapia previa: nivolumab (estudio CheckMate-057)

Los anticuerpos monoclonales como durvalumab o atezolizumab están diseñados para unirse a PD-L1, mientras que pembrolizumab y nivolumab se unen a PD-1, lo que inhibe la vía de señalización PD-1/PD-L1, lo cual favorece el efecto antitumoral mediado por estas células en el microambiente tumoral (Fig. 2).

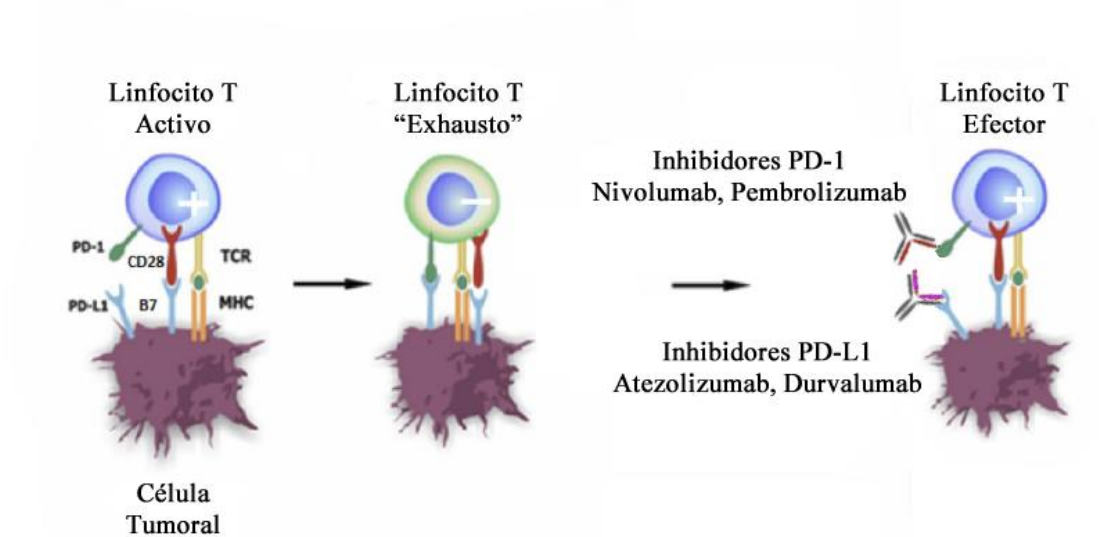
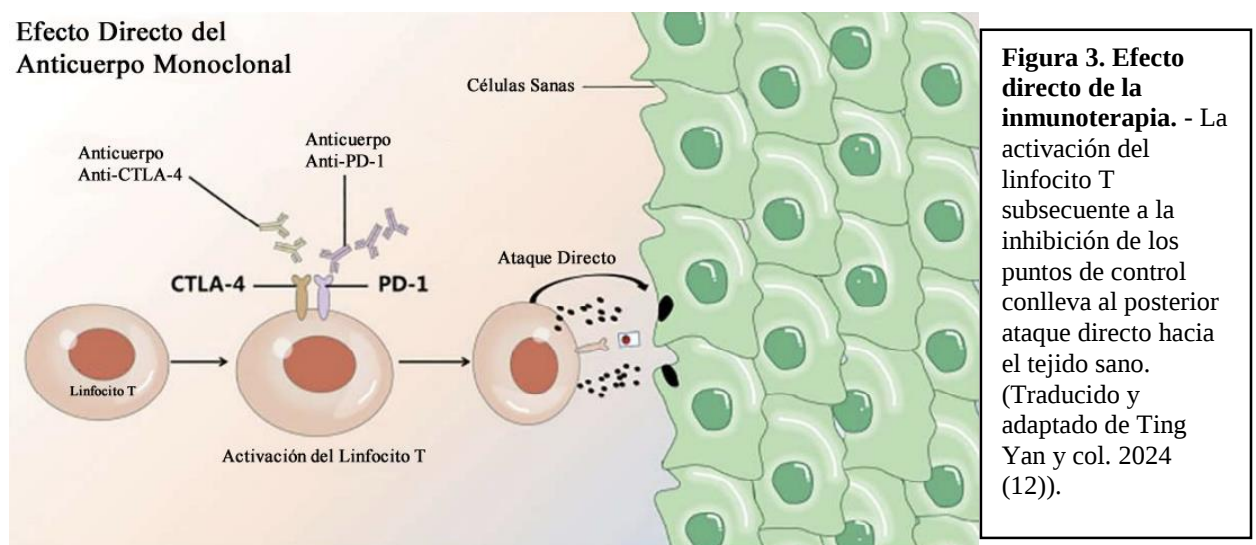


Figura 2. Representación gráfica del mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales usados en inmunoterapia. - Estas proteínas tienen la capacidad de bloquear tanto PD-1 como PD-L1 impidiendo la inactivación del Linfocito T activado por parte de la célula tumoral. (Traducido y adaptado de Wojtukiewicz et. al. 2021 (5))

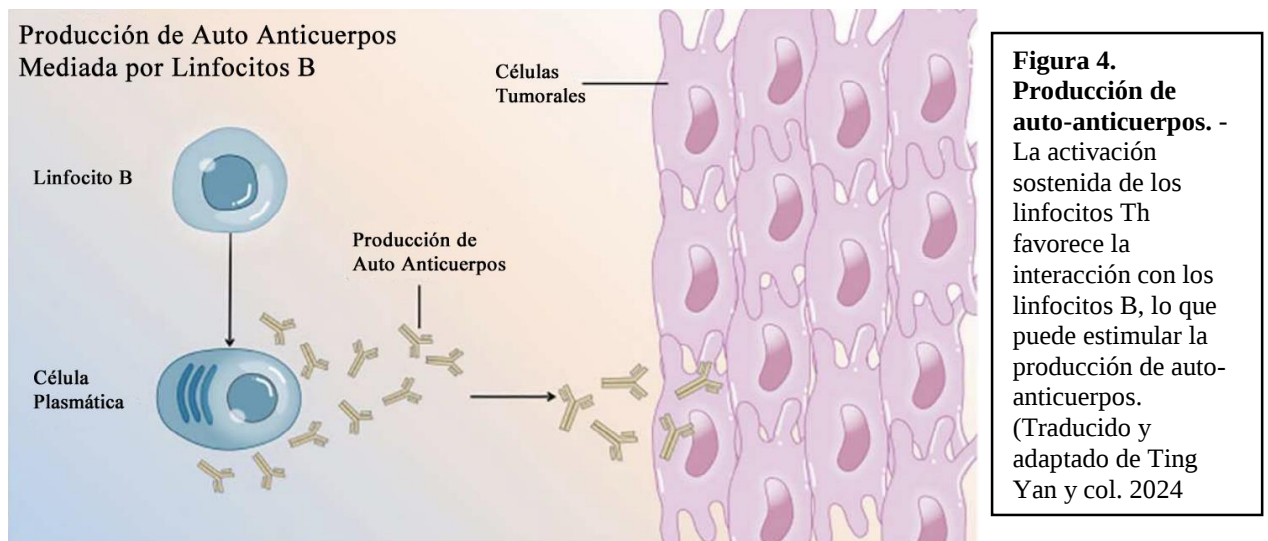
El sistema inmune posee diversos mecanismos de regulación para evitar el daño al mismo hospedero generado por una posible respuesta inmune auto-reactiva. El uso de los anticuerpos monoclonales antes mencionados para tratar neoplasias puede interferir con estos mecanismos de autocontrol y producir eventos adversos. Esto ha fundamentado la preocupación de los oncólogos clínicos cuando se desarrolló este tipo de terapia. Desde que se inició su uso tanto en el marco de un ensayo clínico o luego de su aprobación por los entes regulatorios, se han realizado exhaustivos procesos de

monitoreo y seguimiento, así como estudios para explicar el origen de los eventos adversos que se presentan. En una revisión muy detallada realizada por Ting Yan y col en 2024 se describen cuatro vías, sustentadas en la evidencia disponible hasta el momento, por las que los anticuerpos que bloquean los puntos de control podrían causar daño (12).

La primera de las vías involucra el efecto directo de estos anticuerpos monoclonales al activar a los linfocitos T. Al aumentar la sobrevida del linfocito T activado, esta causa una injuria directa a las células sanas. PD-L1 es un receptor que se expresa, por ejemplo, en el miocardio, siendo su función normal la de regular el daño cardiaco mediado por el sistema inmune. Pacientes tratados con una combinación de inmunoterapias presentaron miocarditis en mayor frecuencia. Al estudiar la expresión de PD-L1 en estas personas, se observó un incremento de 10 veces en comparación con personas no afectadas por miocarditis (Fig. 3).

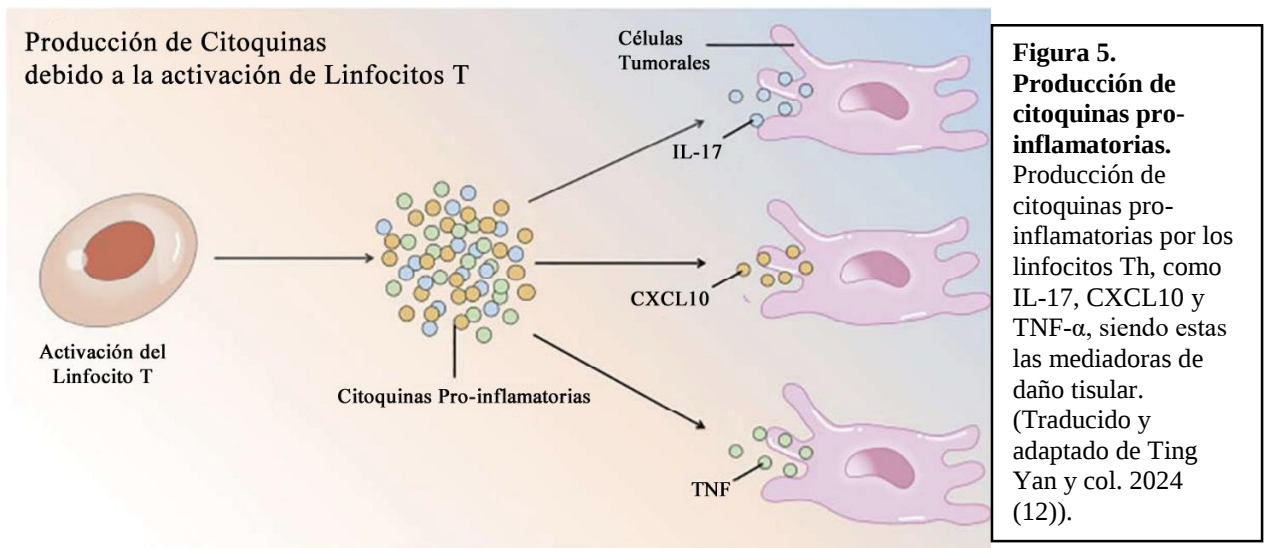


Otra vía crítica e importante es la potencial producción de auto-anticuerpos que se produce luego del tratamiento. Los investigadores han demostrado que individuos que se someten al bloqueo de puntos de control y que previamente poseen auto-anticuerpos contra la tiroides, como en la tiroiditis de Hashimoto o en la enfermedad de Graves, desarrollan una disfunción tiroidea más severa. Además, se ha postulado que los individuos que presentan eventos adversos de grado 3 o más con este tipo de terapias, poseen una mayor presencia de linfocitos B auto reactivos en circulación. Es así que, luego de la activación del linfocito T auxiliador (Th por sus siglas en inglés *t helper*) por efecto del tratamiento, este interactúa con el linfocito B en los centros germinales, estimulando la producción de auto-anticuerpos (Fig. 4).

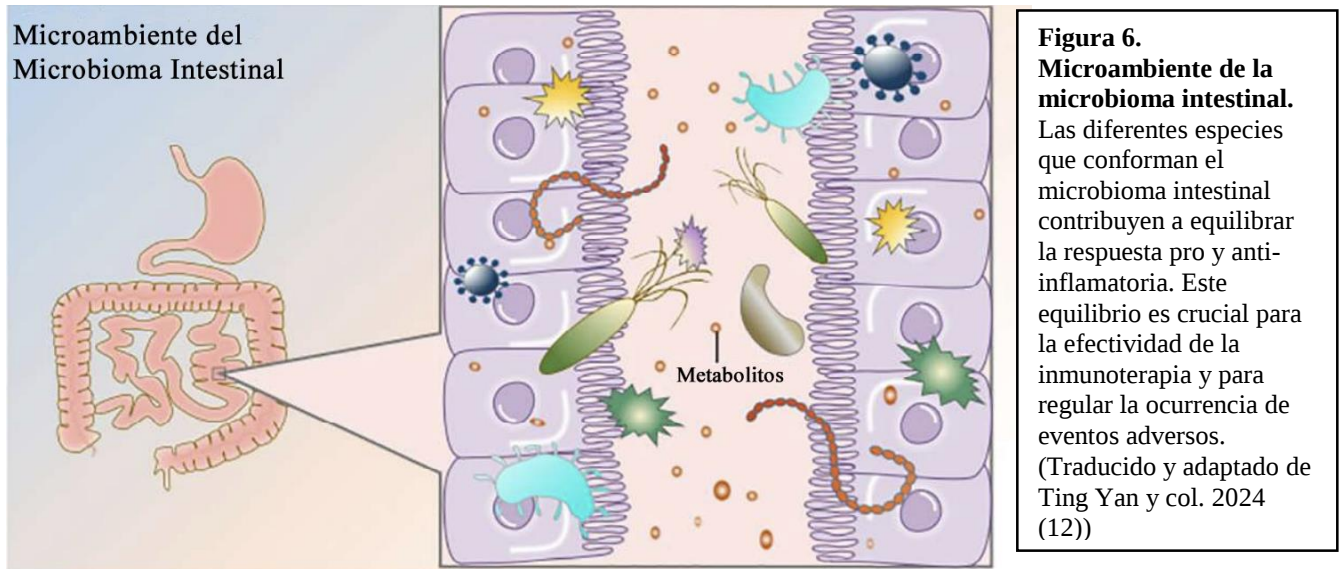


Como tercera consecuencia de la activación del linfocito T se debe considerar la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Se ha demostrado que luego de iniciada la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra los puntos de control se produce una reducción de los linfocitos Treg, los cuales son fundamentales para asegurar la

tolerancia periférica. Lo anterior favorece la diferenciación de los linfocitos a Th17, población secretora de citoquinas pro-inflamatorias (IL-17, IL-21 e IL-22) relacionadas con enfermedades como la Artritis Reumatoide o la Artritis Psoriásica. Otras citoquinas presentes en pacientes que desarrollan eventos adversos con la inmunoterapia son la IL-1, el TNF- α y el ligando de quimiocina CXCL10 (Fig. 5).



La cuarta vía que relaciona el bloqueo de puntos de control con los eventos adversos es el vínculo entre el sistema inmune y el microbioma Intestinal. Estudios recientes han revelado que las especies *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* y *Akkermansia muciniphila* juegan un papel importante en la efectividad de la inmunoterapia, impactando además en su toxicidad. Algunas de estas bacterias producen metabolitos que participan en la inmunomodulación. Se han logrado controlar la colitis utilizando trasplante fecal del microbioma o probióticos y prebióticos. Además de ello individuos con altos conteos de *Bacteroides fragilis* tienen riesgo reducido de colitis, mientras que aquellos con altos niveles de *Firmicutes* poseen un riesgo incrementado (Fig. 6).



Las interacciones entre el microbioma intestinal y el sistema inmune son muy complejas, con muchos de sus mecanismos aun no dilucidados. Por ejemplo, las especies de *Candidatus savagella*, tienen la capacidad de inducir la diferenciación a linfocitos Th17, con la subsecuente producción de IL-17 e IL-22 a nivel de la lámina propia (Fig. 7). Otros estudios demostraron que las especies de *Clostridium* promueve la acumulación de linfocitos Treg en la mucosa del colon. Uno de los mediadores de este efecto son metabolitos, principalmente los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, propionato y el butirato. Estos metabolitos son producidos principalmente por bacterias como: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* y *Anaerostipes butyraticus* (Fig. 7). El butirato, por ejemplo, puede inducir la diferenciación hacia Treg al regular positivamente la expresión de FOXP3. Además, el butirato reduce la producción de citoquinas en los linfocitos Th17 y regula positivamente a los macrófagos intestinales para que produzcan la citoquina anti-inflamatoria IL-10 (Fig. 7). *Bifidobacterium* incrementa la producción de TGF- β y la

expansión de Treg. *Bacteroides fragilis* secreta el polisacárido A, el cual al interactuar con el TLR2 presente en las Treg, promueve su expansión y la subsecuente inhibición de la respuesta pro-inflamatoria Th17 (Fig. 7) (13).

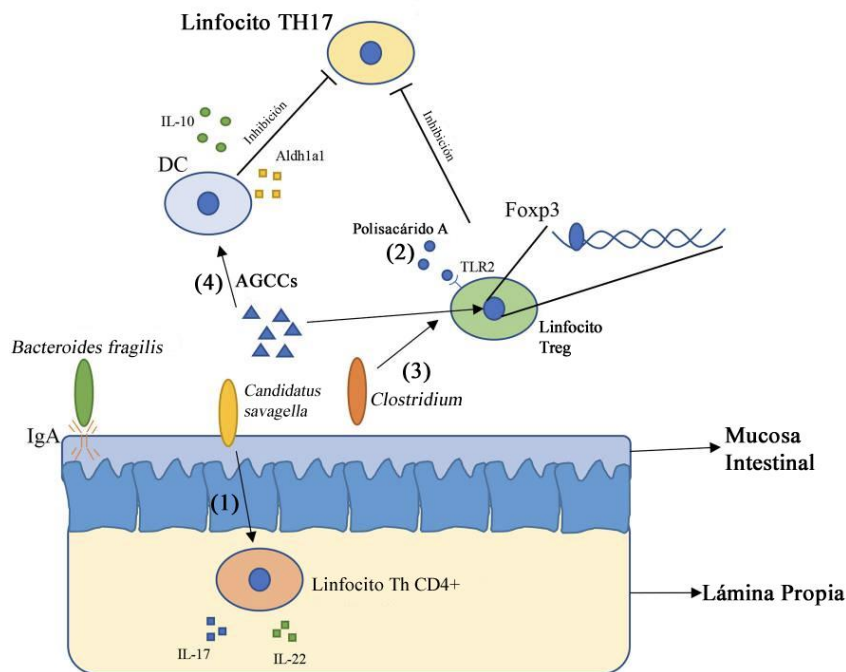


Figura 7. Relación entre el microbioma intestinal y el sistema inmune. – Interacciones que favorecen la inflamación: (1) *Candidatus savagella* o la inhiben (2) *Bacteroides fragilis*, (3) *Clostridium*), (4) ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* y *Anaerostipes butyraticus*. (Traducido y adaptado de Jianmin Wu y col. 2021 (13))

Se han propuesto varias interacciones moleculares entre las bacterias de la microbiota intestinal y el sistema inmune, con la potencial capacidad de modular la eficacia de la inmunoterapia. Es así que las especies de *Bacteroides* potencian las respuestas de los linfocitos T (Fig. 8). Los *Bacteroides* además inducen la respuesta de tipo Th1 y la maduración de las células dendríticas (Fig. 8). Por su lado, el *Bifidobacterium* también impacta positivamente en la función de las células dendríticas, teniendo como resultado final la activación de los linfocitos T CD8+ lo cual potencia el efecto de las terapias

con anticuerpos anti PD-1/PD-L1 (Fig. 8). El metabolito inosina, generado por el microbioma intestinal activa directamente al Linfocito Th1 e incrementa los niveles de INF- γ , potenciando así el efecto antitumoral *in vivo* (Fig. 8) (13).

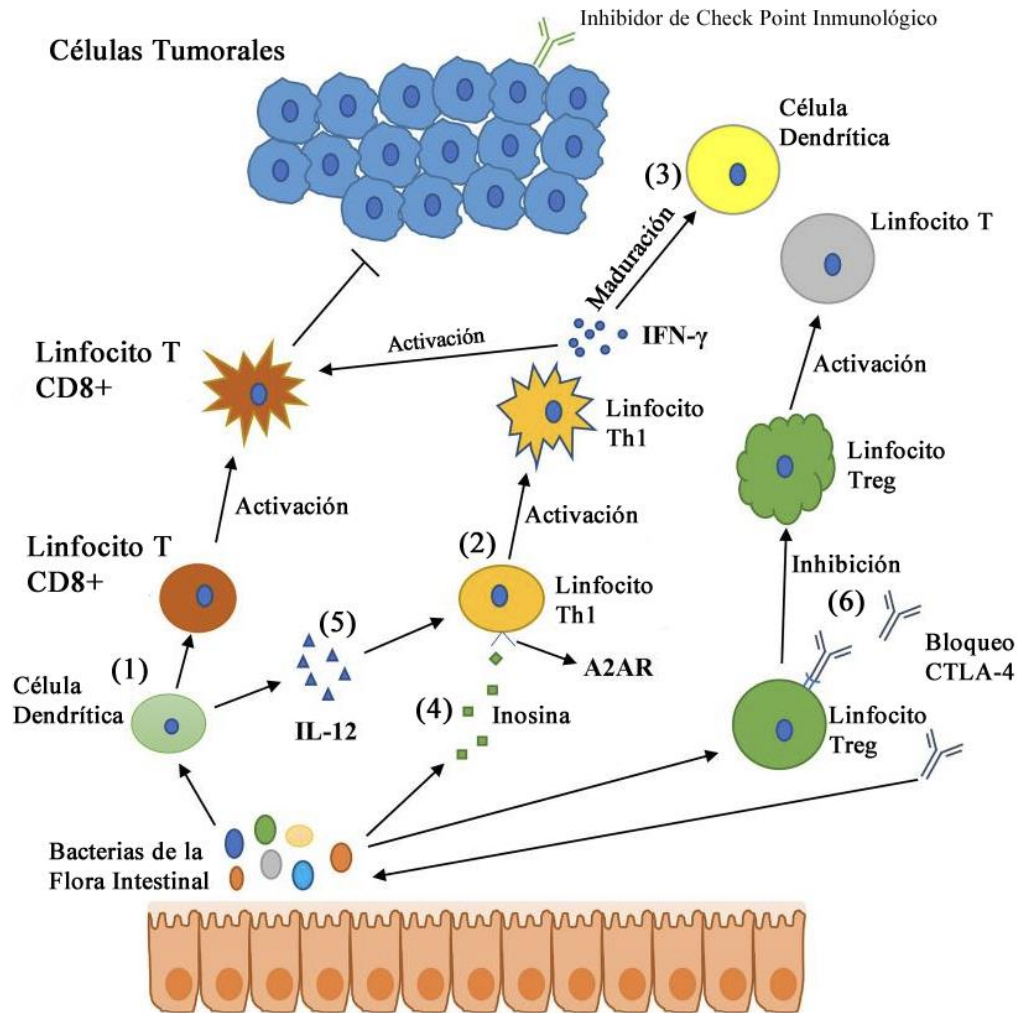


Figura 8. Interacciones moleculares entre el microbioma intestinal y el sistema inmune. (1) Las especies de *Bacteroides* promueve la maduración de la Célula Dendrítica y (2) potencia la respuesta Th1, (3) *Bifidobacterium* mejora la función de la célula dendrítica, (4) mientras que el metabolito inosina activa al linfocito Th1 e incrementa los niveles de INF- γ , (5) IL-12 producido por la célula dendrítica activa al linfocito Th1, (6) el bloqueo con anticuerpos anti-CTLA-4 produce la inactivación de Linfocitos Treg. (Traducido y adaptado de Jianmin Wu y col. 2021 (13))

Justificación y Objetivos

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. Dada la gran cantidad de nuevas aplicaciones inmunoterapéuticas en esta enfermedad, es importante contar con trabajos que logren sintetizar la información disponible relacionada con estos tratamientos.

Objetivo general:

- Analizar la bibliografía disponible en una base de datos referente al rol de la inmunoterapia en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en ensayos clínicos.

Objetivos específicos:

1. Presentar los resultados de eficacia, en términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión, reportados en estudios clínicos que validaron los diferentes esquemas de tratamiento con inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, en pacientes con CPCNP.
2. Presentar los resultados de seguridad, con base en la frecuencia de eventos adversos reportados en estudios clínicos que ensayaron los diferentes esquemas de tratamiento con inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, en pacientes con CPCNP.
3. Presentar los resultados del impacto en la calidad de vida determinados en estudios clínicos que ensayaron los diferentes esquemas de tratamiento con inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, en pacientes con CPCNP.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio conforma un trabajo de revisión bibliográfica que “examina la bibliografía publicada anteriormente y la sitúa en cierta perspectiva” (14). Para ello, se realizó una exhaustiva revisión de la literatura para lograr “una puesta al día sobre conceptos útiles en áreas en constante evolución” (15). Para la búsqueda se utilizó la base de datos PUBMED perteneciente a la red de Infomed. Se seleccionó esta base de datos por su reconocimiento y confiabilidad mundial, además de contar con la mayor fuente de artículos científicos verificados en ciencias básicas y salud a nivel mundial. Así mismo se consultaron las guías terapéuticas NCCN (por sus siglas en inglés *National Comprehensive Cancer Network*), la cual es fuente de referencia para los entes regulatorios, los gobiernos y los expertos.

i. Definición de términos de búsqueda y pesquisa de información

Para definir las estrategias de búsqueda se determinó realizarla en el idioma inglés, siendo las palabras clave las siguientes: “Immunotherapy” AND “Lung Cancer” AND (“Non-Small Cell” OR “Stage” OR “Overall Survival” OR “Progression Free Survival” OR “Adverse Effects” OR Quality of Life). Así mismo, respecto a las casillas de búsqueda se marcaron las siguientes: Título del Artículo, Palabra Clave. Además de ello, los tipos de publicaciones que se incluyeron fueron los siguientes:

- Libros y Documentos
- Ensayos Clínicos
- Meta-Análisis
- Ensayos Clínicos Aleatorizados

Se realizó una búsqueda minuciosa en PUBMED durante la primera y segunda semana de julio del 2023. Luego se seleccionarán los artículos que tengan mayor relevancia, en base al factor de impacto de las revistas en donde han sido publicados sea al menos mayor a 10, publicados entre los años 2010 y 2023.

La mayor parte de las investigaciones consideradas para esta revisión se realizaron en los Estados Unidos de América; sin embargo, en general hay resultados provenientes de diferentes sedes de investigación localizados en diversos países.

ii. Definición de variables, estandarización y pregunta de investigación

En esta sección se explicará el procedimiento de la operacionalización de las variables considerando los objetivos específicos.

Objetivo específico 1: Presentar los resultados de eficacia, en términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión, reportados en los estudios que validaron los diferentes esquemas de tratamiento con Inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, en pacientes con CPCNP.

- Variable: sobrevida global (OS por sus siglas en inglés *Overall Survival*), la cual se define como el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de una enfermedad determinada, hasta la muerte del paciente.
- Variable: sobrevida libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés *Progression Free Survival*), la cual se define como el tiempo que transcurre en el contexto de un ensayo clínico, desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte.

- Estandarización: Comparación de OS y PFS entre los diferentes grupos de tratamiento como, por ejemplo, inmunoterapia vs. placebo o estándar de tratamiento. Se considera válida una diferencia a favor de la intervención (inmunoterapia) en los valores de la mediana de la OS y PFS cuando $p < 0.05$. Esto significa que los resultados observados tienen una probabilidad menor al 5% que se deban al azar.

Objetivo específico 2: Presentar los resultados de seguridad, con base en la frecuencia de eventos adversos reportados en estudios clínicos que ensayaron los diferentes esquemas de tratamiento con inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, en pacientes con CPCNP.

- Variable: Frecuencia de eventos adversos, la cual se define como el número absoluto de participantes que presentan un determinado evento adverso en relación al número total de participantes, expresado en porcentaje. Este valor se calcula para cada grupo de intervención en las publicaciones revisadas.
- Estandarización: Comparación de la frecuencia de eventos adversos entre los grupos de intervención.

Objetivo específico 3: Presentar los resultados del impacto en la calidad de vida determinados en estudios clínicos que ensayaron los diferentes esquemas de tratamiento con inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, en pacientes con CPCNP.

- Variable: Calidad de Vida relacionada a Salud (HRQoL por sus siglas en inglés *Health Related Quality of Life*), la cual se define como deterioro o mejoría en

diferentes parámetros relacionados con los síntomas y condiciones de los participantes en cada grupo de intervención.

- Estandarización: Determinación del impacto en la calidad de vida relacionado al tratamiento que reciben los grupos de intervención.

III. ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1 Anticuerpo monoclonal durvalumab

El durvalumab es un anticuerpo monoclonal específico para la proteína PD-L1. Esta terapia está registrada y es usada para tratar el CPCNP en países con alta vigilancia farmacológica como los Estados Unidos o los que conforman la Unión Europea. En los Estados Unidos, el 16 de febrero de 2018, la Food and Drug Administration (FDA) le otorga la aprobación a durvalumab para el tratamiento de pacientes con CPCNP posterior a la quimio-radioterapia y que no hayan progresado luego de ella. Esta aprobación fue otorgada luego de evaluar los resultados del análisis interino del protocolo del estudio PACIFIC (NCT02125461), en donde se valoró los datos prometedores de la PFS (HR 0,52; IC 95%: 0,42 – 0,65; $p < 0.0001$) (16).

Así mismo, el 26 de julio de 2018, la Agencia Europea de Medicinas (EMA) también le otorgó la autorización para la comercialización y uso de durvalumab en todos los países de la Unión Europea. La autorización fue dada también para el tratamiento de pacientes con CPCNP que después de la quimio-radioterapia concurrente no hayan progresado. Esta aprobación también se dio luego de la evaluación de los resultados del análisis interino del estudio PACIFIC (NCT02125461) (17).

El estudio PACIFIC (NCT02125461) evaluó la seguridad y eficacia de durvalumab vs. placebo en pacientes adultos con CPCNP en estadio III no operable cuya enfermedad no ha progresado (ECOG 0 o 1), después de completar al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino y la radioterapia concurrente, dentro de 42 días antes del inicio del fármaco del estudio (18-21).

En el estudio PACIFIC (NCT02125461) (18), se evaluó un total de 713 pacientes con diagnóstico de CPCNP, no resecable en estadio III cuya enfermedad no ha progresado después de la quimioterapia basada en platino y la radioterapia concurrente. Los participantes fueron randomizados 2:1 para recibir durvalumab 10mg/kg o placebo, por vía intravenosa, cada 2 semanas durante un máximo de 12 meses o hasta una toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad confirmada por los criterios RECIST v1.1 (por sus siglas en inglés *response evaluation criteria in solid tumors*) (19). Del total de pacientes fueron asignados al azar 476 para el brazo de durvalumab y 237 al brazo del placebo.

Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la OS y la PFS medida en meses. Para ello los pacientes del estudio continuaron con el tratamiento asignado, según la aleatorización, hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro voluntario del consentimiento o hasta presentar un evento adverso que comprometiera la vida del paciente. La evaluación del tumor se realizó cada 8 semanas, medido por RECIST V1.1 y confirmada por un comité ciego independiente.

En la reunión anual ASCO 2021 (por sus siglas en inglés *American Society of Clinical Oncology*) se presentó una última actualización que se realizó a un tiempo de

seguimiento de 60 meses contados desde que se enroló al último participante (20). Los datos más resaltantes fueron: mediana de OS de 47,5 (38,1 – 52,9) meses para el grupo de tratamiento con durvalumab y 29,1 (22,1 – 35,1) meses para el grupo de tratamiento con placebo, HR 0,72 (0,59 – 0,89) IC 95 % (Fig. 9). Además, el porcentaje de OS a 60 meses es de 42,9 % para el brazo intervención y de 33,4 % para los participantes que recibieron placebo. Con esta nueva evidencia se demostró que los pacientes que son tratados con durvalumab reducen el riesgo de muerte en promedio un 28 %.

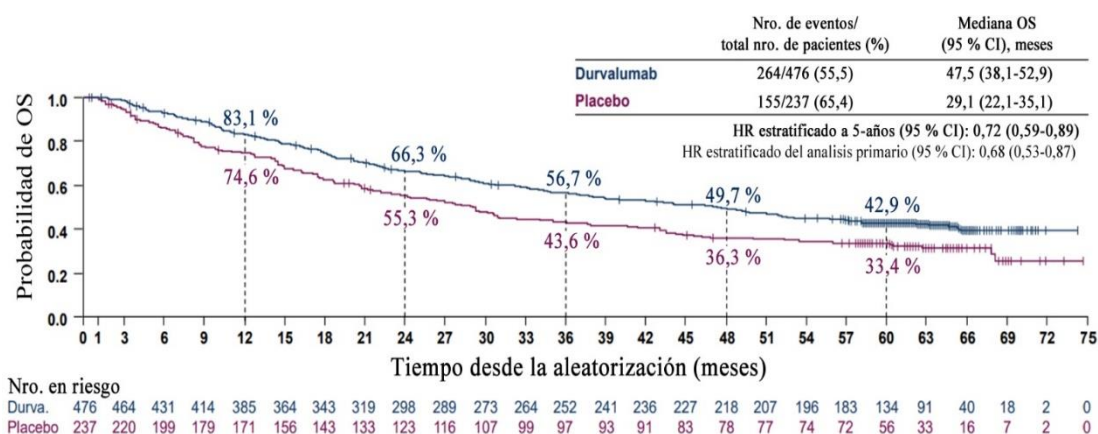


Figura 9. Resultados de la OS a 5 años de seguimiento.

(Traducido y adaptado de Spigel DR y col. 2022 (20))

En la misma reunión anual (ASCO 2021) se presentaron los datos de PFS: mediana de 16,9 (13,0 – 23,9) meses para el brazo con durvalumab y 5,6 meses (4,8 – 7,7) meses para el brazo placebo; HR 0,55 (0,45 – 0,68) IC 95 % (Fig. 10). Presentaron también el porcentaje de los voluntarios que permanecen libre de progresión de enfermedad a los 60 meses, teniendo 33,1 % para el brazo de durvalumab y 19,0 % para el brazo placebo. Estos resultados demuestran que el tratamiento con durvalumab reduce el riesgo de progresión de la enfermedad en 45 % en este grupo de pacientes.

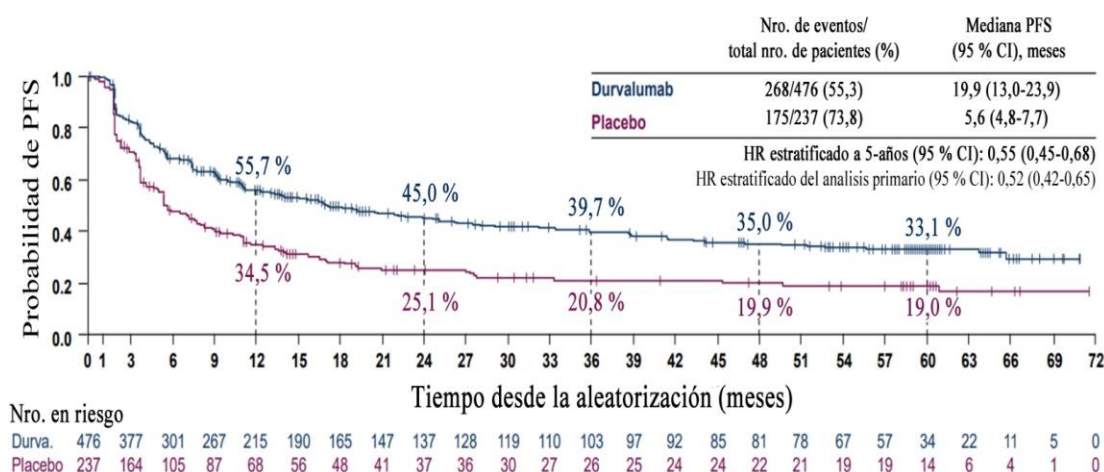


Figura 10. Resultados de la PFS a 5 años de seguimiento.
 (Traducido y adaptado de Spigel DR y col. 2022 (20))

3.1.1 Análisis de la calidad de vida con durvalumab

Teniendo como base los pacientes analizados en el estudio PACIFIC (NCT02125461), Garassino M. y Col. publicaron un estudio en el 2021. En esta publicación estudiaron los datos obtenidos de los auto reportes realizados por los mismos participantes sobre aspectos relacionados HRQoL y síntomas propios de la enfermedad. Para ello en el estudio usaron dos cuestionarios que cuentan con la aprobación de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (16):

- The 30-Item Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30; versión 3) para explorar síntomas generales en cáncer, marcha, estatus de salud global/calidad de vida.
- The 13-ítem module, Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) para explorar síntomas específicos para esta enfermedad.

Se compararon las frecuencias de los diferentes aspectos relacionados a la HRQoL y a los síntomas de la enfermedad entre ambos brazos de tratamiento. Con ello se puede demostrar si la intervención afecta la calidad de vida de los pacientes. Los investigadores estudiaron los datos de los cuestionarios reportados por los pacientes y se presentaron los resultados en general y en subgrupos estratificados de acuerdo a los niveles de expresión por inmuno-histoquímica de la proteína PDL-1.

Se consideraron en estos subgrupos incluso los pacientes que presentaron una expresión menor der 1%. Con esta evidencia los datos sugieren que no existe un impacto negativo en ninguno de los aspectos relacionados a la HRQoL evaluados. Los resultados más resaltantes se muestran en las Tablas 2, 3 y 4.

Tabla 2. Población total del estudio PACIFIC

Ítem	Durvalumab (%)	Placebo (%)	HR
Salud Global (C30)	58,3	55,6	0,95 (0,77 – 1,18)
Función Física (C30)	51,9	50,9	1,01 (0,81 – 1,26)
Función Cognitiva (C30)	59,4	56,0	1,03 (0,84 – 1,27)
Fatiga (C30)	62,4	66,4	0,90 (0,74 – 1,10)
Dolor (C30)	64,1	64,9	0,87 (0,71 – 1,06)
Nauseas/Vómitos (C30)	40,6	45,0	0,84 (0,66 – 1,07)
Pérdida de Apetito (C30)	49,1	46,9	1,01 (0,80 – 1,27)
Tos (LC13)	60,2	65,3	0,91 (0,74 – 1,12)
Hemoptisis (LC13)	26,5	32,3	0,75 (0,56 -1,00)
Dolor de Pecho (LC13)	50,3	49,8	0,94 (0,75 – 1,19)
Disnea (LC13)	73,0	68,7	1,06 (0,88 – 1,29)

Tabla 3. Subgrupo PDL-1 ≥ 25 % del estudio PACIFIC

Ítem	Durvalumab (%)	Placebo (%)	HR
Salud Global (C30)	51,8	57,1	0,74 (0,46 – 1,21)
Función Física (C30)	47,0	61,9	0,64 (0,40 – 1,04)
Función Cognitiva (C30)	56,5	69,0	0,72 (0,47 – 1,13)
Fatiga (C30)	58,2	63,4	0,88 (0,56 – 1,41)
Dolor (C30)	62,6	75,6	0,59 (0,39 – 0,92)
Nauseas/Vómitos (C30)	40,9	50,0	0,72 (0,43 – 1,22)
Pérdida de Apetito (C30)	44,0	50,0	0,85 (0,51 – 1,44)

Tos (LC13)	59,4	71,8	0,80 (0,52 – 1,27)
Hemoptisis (LC13)	21,7	39,5	0,43 (0,23 -0,81)
Dolor de Pecho (LC13)	37,4	52,4	0,56 (0,34 – 0,95)
Disnea (LC13)	69,9	76,2	0,90 (0,60 – 1,38)

Tabla 4. Subgrupo PDL-1 <1% del estudio PACIFIC

Ítem	Durvalumab (%)	Placebo (%)	HR
Salud Global (C30)	59,6	56,9	0,96 (0,62 – 1,49)
Función Física (C30)	51,1	52,2	0,90 (0,58 – 1,44)
Función Cognitiva (C30)	58,0	53,4	1,09 (0,70 – 1,72)
Fatiga (C30)	66,7	62,5	1,10 (0,73 – 1,69)
Dolor (C30)	61,8	69,6	0,72 (0,48 – 1,09)
Nauseas/Vómitos (C30)	37,1	44,8	0,76 (0,46 – 1,29)
Pérdida de Apetito (C30)	51,2	49,1	0,97 (0,60 – 1,57)
Tos (LC13)	58,5	55,8	1,03 (0,65 – 1,66)
Hemoptisis (LC13)	30,3	29,8	1,01 (0,56 -1,90)
Dolor de Pecho (LC13)	57,3	42,1	1,62 (1,01 – 2,68)
Disnea (LC13)	70,5	66,7	1,04 (0,69 – 1,57)

3.1.2 Evaluación de la seguridad del durvalumab

Referente al perfil de seguridad se observó en el estudio PACIFIC (NCT02125461) que se presentó una frecuencia de eventos adversos de cualquier grado en el 96,8 % de pacientes en el brazo intervención vs. 94,9 % de pacientes en el brazo placebo.

La evaluación de la seguridad en los medicamentos es muy importante ya que la presencia de eventos adversos severos (Grado 3 o 4) pueden llevar a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento. Esta interrupción impacta en el pronóstico de la enfermedad. Para el caso de durvalumab en la población estudiada, en ambos grupos de estudio se observó un porcentaje similar respecto a la frecuencia de estos eventos adversos severos, mostrando un 29,9 % para durvalumab y 26,1 % para el comparador. Los eventos adversos de grado 3 o 4 que más relevantes y frecuentes se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Comparación de eventos adversos severos entre ambos grupos de tratamiento.

Evento Adverso Severo	Brazo Durvalumab (n=475) n(%)	Brazo Placebo (n= 234) n(%)
Neumonitis o Neumonitis por radiación	16 (3,4)	6 (2,6)
Disnea	7 (1,5)	6 (2,6)
Fatiga	1 (0,2)	3 (1,3)
Diarrea	3 (0,6)	3 (1,3)
Neumonía	21 (4,4)	9 (3,8)
Anemia	14 (2,9)	8 (3,4)
Cefalea	1 (0,2)	2 (0,9)
Pérdida de Apetito	1 (0,2)	2 (0,9)

El tratamiento con Durvalumab en pacientes adultos con CPCNP no operable en estadio III, cuya enfermedad no ha progresado después de la quimioterapia basada en platino y la radioterapia concurrente, posee un perfil de seguridad adecuado. Los datos de seguridad reportados son consistentes con las otras inmunoterapias que ya se encuentran aprobadas y son conocidas en el Perú para tratar esta enfermedad en pacientes en estadios más avanzados (Estadio IV o metastásico).

De los eventos adversos que más pueden comprometer la condición de los pacientes con CPCNP, tenemos a la neumonitis o neumonitis por radiación. Esta complicación se ha visto incrementada en ambos brazos de tratamiento en cualquier grado de severidad (33,9 % en durvalumab en comparación a un 24,8 % en placebo). Estos hallazgos son esperables debido a la exposición de los participantes a los cursos de quimioterapia basada en platino y radioterapia concomitante. Sin embargo, los eventos de mayor importancia clínica son los más severos (grado 3 o 4), los cuales se encuentran equilibrados en ambos brazos e inclusive en menor frecuencia en comparación con otros estudios de la misma clase terapéutica.

Así mismo, los eventos adversos que involucran al sistema inmune fueron generalmente de bajo grado, controlables y no conllevaron a suspender el tratamiento en la mayoría de ellos salvo en un grupo reducido. Estos eventos inmuno-mediados fueron numéricamente más altos en el grupo que se trató con durvalumab (15,4 % en durvalumab vs. 9,8 % en el grupo control). Estos resultados nos sugieren que durvalumab tiene un perfil de seguridad manejable (18).

3.1.3 Conclusiones respecto a durvalumab

1. Respecto a la eficacia, durvalumab demostró ser superior en comparación al placebo, logró cumplir con sus objetivos principales (OS y PFS) en la población estudiada (pacientes adultos con CPCNP no operable en estadio III cuya enfermedad no ha progresado después de la quimioterapia basada en platino y la radioterapia concurrente).
2. Referente a la seguridad del medicamento, durvalumab demostró tener un perfil de seguridad similar al brazo comparador al evaluar los eventos adversos severos (grado 3 o 4), los que pueden llevar a la interrupción del tratamiento (29,9 % vs 26,1 %).
3. Sobre la calidad de vida, en los pacientes tratados con durvalumab no se evidenció una reducción en ninguno de los parámetros evaluados (salud global, funcionalidad y síntomas de la enfermedad) en comparación al grupo tratado con placebo.

3.2 Anticuerpo monoclonal atezolizumab

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal contra PD-L1 que cuenta con la aprobación de la FDA de los Estados Unidos, desde el 06 de diciembre de 2018, para el tratamiento en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, de pacientes con CPCNP metastásico que no cuenten con mutaciones conductoras en los genes EGFR o ALK. Esta aprobación se basó en los resultados del estudio IMpower150 (NCT02366143) (23).

Así mismo, la EMA otorgó la autorización para el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en la Unión Europea el 31 de enero de 2019, para el tratamiento del de pacientes con CPCNP que no cuenten con mutaciones conductoras en los genes EGFR o ALK. Esta aprobación también se basó en los resultados del estudio IMpower150 (NCT02366143) (24).

El estudio IMPOWER150 (NCT02366143) (25) evaluó un total de 1202 pacientes con diagnóstico de CPCNP, metastásico (Estadio IV) o recurrente metastásico que no hayan recibido quimioterapia previa y cuenten con un ECOG 0-1. Los pacientes con mutaciones en los genes EGFR o ALK solo pudieron ingresar al estudio si presentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable a su terapia blanco. Los participantes se distribuyeron al azar a razón de 1:1:1 en tres grupos de intervención: Grupo ACP (n=402) para recibir atezolizumab más carboplatino más paclitaxel, Grupo ABCP (n=400) para recibir atezolizumab más bevacizumab más carboplatino más paclitaxel y el Grupo BCP (n=400) para recibir bevacizumab más carboplatino más paclitaxel. Se administró por 4 o 6 ciclos de 21 días atezolizumab 1200mg / kg,

bevacizumab 15mg/kg, paclitaxel 200mg / metro cuadrado de superficie corporal y carboplatino a razón de 6mg/kg por mL por minuto. Se continuó con la terapia hasta una toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad confirmada por los criterios RECIST v1.1 (19).

Los objetivos primarios fueron medir la sobrevida PFS y OS. Para ello los pacientes del estudio continuaron con el tratamiento asignado, según la aleatorización, hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro voluntario del consentimiento o hasta presentar un evento adverso que comprometiera la vida del paciente. La evaluación del tumor se realizó cada 6 semanas desde el día 1 de la inducción del ciclo 1 y durante las primeras 48 semanas, luego cada 9 semanas (medido por RECIST V1.1 y confirmada por un comité ciego independiente).

El estudio IMpower150 logró alcanzar sus objetivos primarios. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento atezolizumab más bevacizumab más quimioterapia (ABCP) y BCP tanto para PFS y OS. Para PFS se alcanzó una mediana de 8,3 meses (95 % IC, 7,7 – 9,8) para el grupo ABCP y una mediana de 6,8 meses (95 % IC, 6,0 – 7,1) para el grupo BCP (H.R. 0,62; 95 % IC, 0,52 – 0,74 [$p<0,001$]) (Fig. 11).

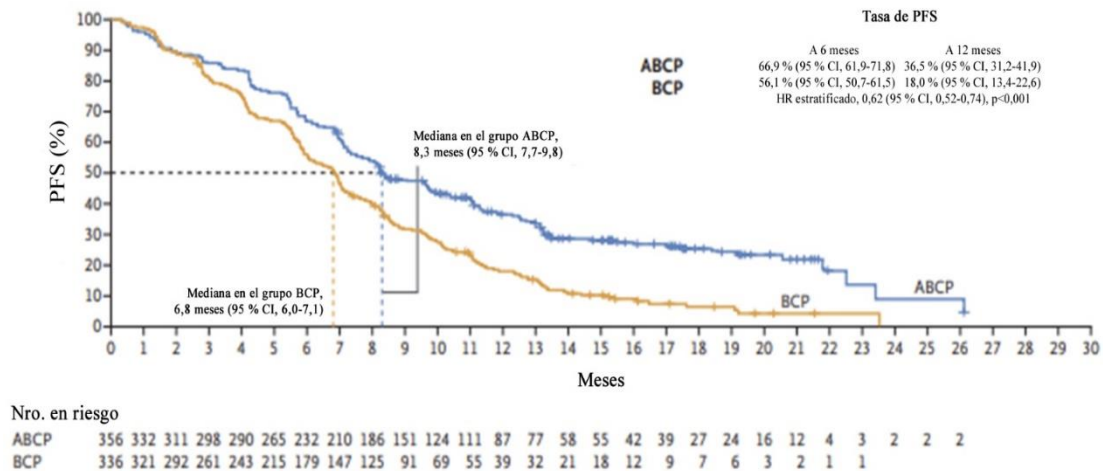


Figura 11. Resultados de la OS a 12 y 24 meses de seguimiento.
(Traducido y adaptado de Socinski MA y col. 2018 (25))

Así mismo, para OS los autores reportaron una mediana de 19,2 meses (95 % IC, 17,0 – 23,8) vs 14,7 meses (95 % IC, 13,3 – 16,9) para el grupo ABCP y BCP respectivamente. Además, reportaron una tasa de supervivencia global a 12 meses de seguimiento del 67,3 % (95 % IC, 62,4 – 72,2) para el grupo ABCP vs 60,6 % (95% IC, 55,3 – 65,9) para el grupo BCP, a 24 meses de seguimiento del 43,4 % (95 % IC, 36,9 – 49,9) para el grupo ABCP vs 33,7 % (95% IC, 27,4 – 40,0) para el grupo BCP (H.R. 0,78; 95 % IC, 0,64 – 0,96 [p=0,02]) (Fig. 12)

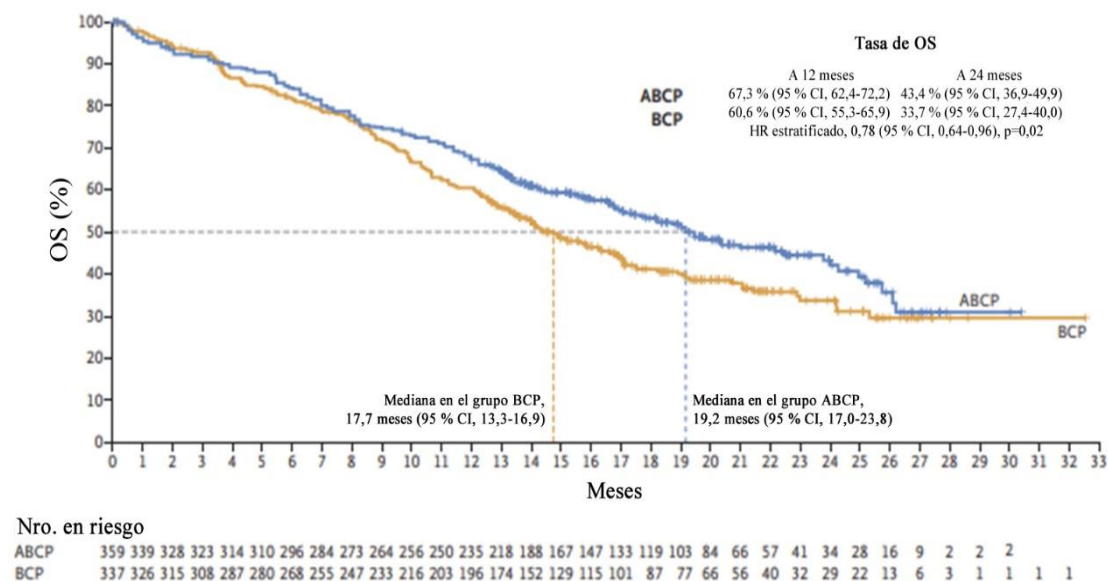


Figura 12. Resultados de la OS a 12 y 24 meses de seguimiento.
(Traducido y adaptado de Socinski MA y col. 2018 (25))

Cabe resaltar que el mayor beneficio se observó en el análisis de subgrupos de pacientes por su estatus de expresión de PD-L1, en el sub grupo TC3 o IC3 (expresión de PD-L1 al menos 50 %) en el cual se observó una PFS de 12,6 meses para el grupo ABCP vs.6,8 meses para el grupo BCP (H.R. 0,39; 95 % IC, 0,25– 0,60 [p<0,0001])

3.2.1 Análisis de la calidad de vida con atezolizumab

Cuando se comparó los perfiles de seguridad entre ambos grupos (ABCP versus BCP) los autores evidenciaron perfiles muy similares de seguridad, debido a la combinación de terapias administradas en cada brazo de tratamiento. Es por ello que no se evidencio mejora ni empeoramiento en aspectos de la Calidad de Vida relacionada a la Salud para este grupo de pacientes.

3.2.2 Evaluación de la seguridad del atezolizumab

Referente al perfil de seguridad se observó en el estudio IMpower150 (NCT02366143) que se presentó una frecuencia de eventos adversos de cualquier grado en el 94.4% de pacientes en el brazo atezolizumab más bevacizumab más quimioterapia (ABCP) vs. 95,4 % de pacientes en el brazo bevacizumab más quimioterapia (BCP).

La evaluación de la seguridad en este tipo de medicamentos es importante ya que la presencia de eventos adversos severos (Grado 3 o más) pueden conllevar a la suspensión temporal o definitiva del medicamento, impactando negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Para el caso de atezolizumab en la población estudiada, se observó un 25,4 % versus 19,3 % de eventos adversos severos en el grupo ABCP y BCP, respectivamente. Los eventos adversos severos más relevantes y frecuentes se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de eventos adversos severos entre ambos grupos de tratamiento.

Evento Adverso Severo	Brazo ABCP (n=393) n(%)	Brazo BCP (n= 394) n(%)
Neuropatía Periférica	11 (2,8)	9 (2,3)
Nauseas	15 (3,8)	8 (2,0)
Fatiga	13(3,3)	10 (2,5)
Anemia	24 (6,1)	23 (5,8)
Pérdida de Apetito	10 (2,5)	3 (0,8)
Diarrea	11 (2,8)	2 (0,5)
Neutropenia	54 (13,7)	44 (11,2)
Hipertensión	25 (6,4)	25 (6,3)
Vómitos	6(1,5)	5 (1,3)
Trombocitopenia	20 (5,1)	9 (2,3)
Proteinuria	10 (2,5)	11 (2,8)

El uso de atezolizumab en pacientes adultos con CPCNP estadio IV posee un perfil de seguridad consistentes con las otras inmunoterapias y medicamentos concomitantes

que se encuentran aprobados en el Perú para tratar esta enfermedad en este grupo de pacientes (Estadio IV o metastásico).

3.2.3 Conclusiones respecto atezolizumab

1. Referente a la eficacia, atezolizumab demostró ser superior en comparación a la terapia estándar, consiguió alcanzar sus objetivos principales (OS y PFS) en la población estudiada.
2. Referente a la seguridad del medicamento, atezolizumab mostró tener un perfil de seguridad similar al brazo comparador al evaluar los eventos adversos severos (grado 3 o 4), los que pueden llevar a la interrupción del tratamiento (25,4 % vs 19,3 %).
3. Sobre la calidad de vida, en los pacientes tratados con atezolizumab no se evidenció mejora ni detrimento en ninguno de los parámetros evaluados (salud global, funcionalidad y síntomas de la enfermedad) en comparación al grupo tratado con el estándar.

3.3 Anticuerpo monoclonal pembrolizumab

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal contra PD-1 que cuenta con la aprobación de la FDA de los Estados Unidos desde el 24 de octubre de 2016 para el tratamiento de pacientes con CPCNP con una expresión mayor o igual de PD-L1 del 50 % que no presenten una mutación conductora en los genes EGFR o ALK. Para pacientes que presenten una mutación EGFR o ALK se puede usar pembrolizumab solamente a la progresión a esa terapia dirigida y que cuenten con una expresión de PD-L1 igual o mayor al 1 %. Esta aprobación fue otorgada por los resultados del estudio KEYNOTE-024 (NCT02142738) (26).

Así mismo, la EMA otorgó la autorización para el uso de pembrolizumab en la Unión Europea el 15 de septiembre de 2016, para el tratamiento de pacientes con CPCNP con una expresión mayor o igual de PD-L1 del 50 % que no presenten una mutación conductora en los genes EGFR o ALK. Para pacientes que presenten una mutación en los genes EGFR o ALK se puede usar pembrolizumab solamente a la progresión a esa terapia dirigida y que cuenten con una expresión de PD-L1 igual o mayor al 1 %. Esta aprobación también se basó en los resultados del estudio KEYNOTE-024 (NCT02142738) (27).

En el estudio KEYNOTE-024 (NCT02142738) (28), de un total inicial de 1653 participantes con diagnóstico de CPCNP en estadio IV o metastásico, a los cuales se les midió la expresión de PD-L1, se seleccionaron un total de 305 participantes los cuales tenían una expresión de PD-L1 del 50 % o más. De los seleccionados se asignaron aleatoriamente a razón de 1:1 para recibir pembrolizumab (n=154) o quimioterapia (n=151). Se administró una dosis fija de pembrolizumab 200mg cada 3

semanas, previamente establecida en estudios anteriores. El tipo y dosis de quimioterapia se dejó a criterio de los investigadores de cada site de investigación. Se permitió cruce de pacientes del brazo quimioterapia al brazo pembrolizumab.

El objetivo primario del presente estudio fue la PFS medido en meses, mientras que los objetivos secundarios fueron la OS, Tasa de Respuesta Objetiva (ORR de sus siglas en inglés *overall response rate*) y la seguridad. Los pacientes del estudio continuaron con el tratamiento asignado, según la aleatorización, hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro voluntario del consentimiento o hasta presentar un evento adverso que comprometiera la vida del paciente. Además, se evaluó la seguridad midiendo la incidencia de eventos adversos y parámetros de laboratorio. La evaluación del tumor se realizó por estudio de imágenes cada 9 semanas (medido por RECIST V1.1 (19) y confirmada por un comité ciego independiente).

El estudio KEYNOTE-024 alcanzó su objetivo primario, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. Es así que tenemos una PFS de 10,3 meses (95 % IC, 6,7 – no alcanzada) para pembrolizumab y 6,0 meses (95 % IC, 4,2 – 6,2) para el grupo que recibió quimioterapia (H.R. 0,50; 95 % IC, 0,37 – 0,68 [p=0,001]) (Fig. 13). Así mismo, los investigadores calcularon una tasa de supervivencia a los 6 meses de 80,2 % (95 % IC, 72,9 – 85,7) para el grupo que recibió Pembrolizumab, versus 72,4 % (95 % IC, 64,5 – 78,9) en el grupo de quimioterapia (H.R. 0,60; 95 % IC, 0,41 – 0,89 [p=0,005]).

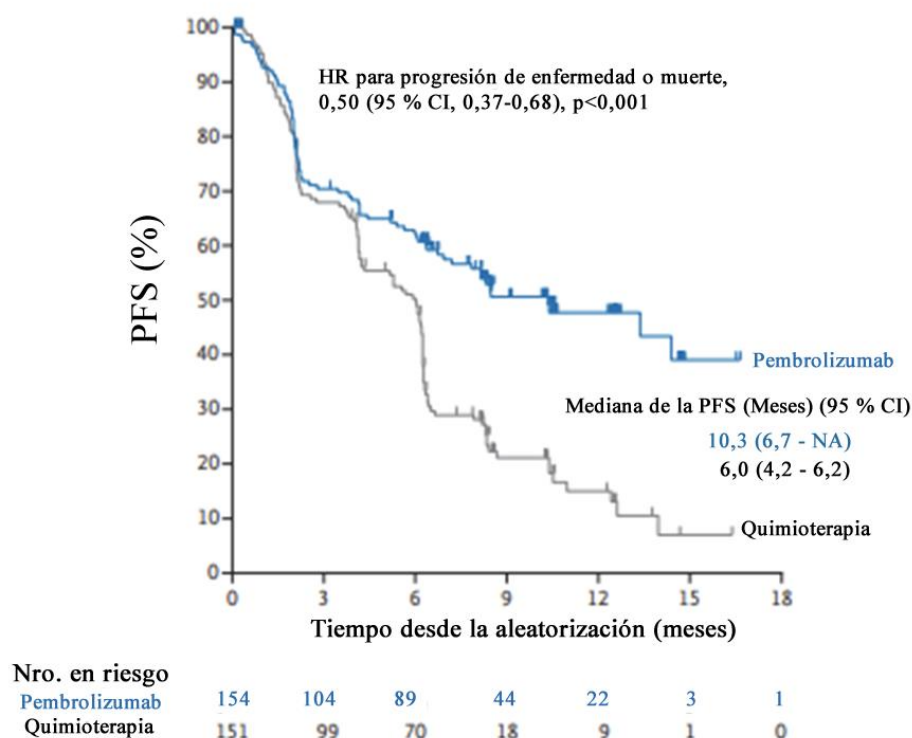


Figura 13. Resultados de la PFS a 15 meses de seguimiento.
 (Traducido y adaptado de Reck M y col. 2016 (28))

En un análisis secundario publicado el 2019, por el mismo investigador principal del estudio KEYNOTE-024, se encontró una mejora significativa en la OS en el subgrupo de pacientes que poseían una expresión de PD-L1 del 50 % o más. Respecto a la OS se reportó una mediana de 30,0 meses para pembrolizumab vs. 14,2 meses para quimioterapia (HR 0,63; 95 % IC, 0,56 – 0,85 [$p=0,0003$]) (Fig. 14). Adicionalmente, debido al cruce de pacientes permitido se realizó un ajuste estadístico para la OS en el grupo que recibió quimioterapia teniendo como resultado una mediana de 8,7 meses (HR 0,49; 95 % IC, 0,34 – 0,69 [$p=0,002$]) (29).

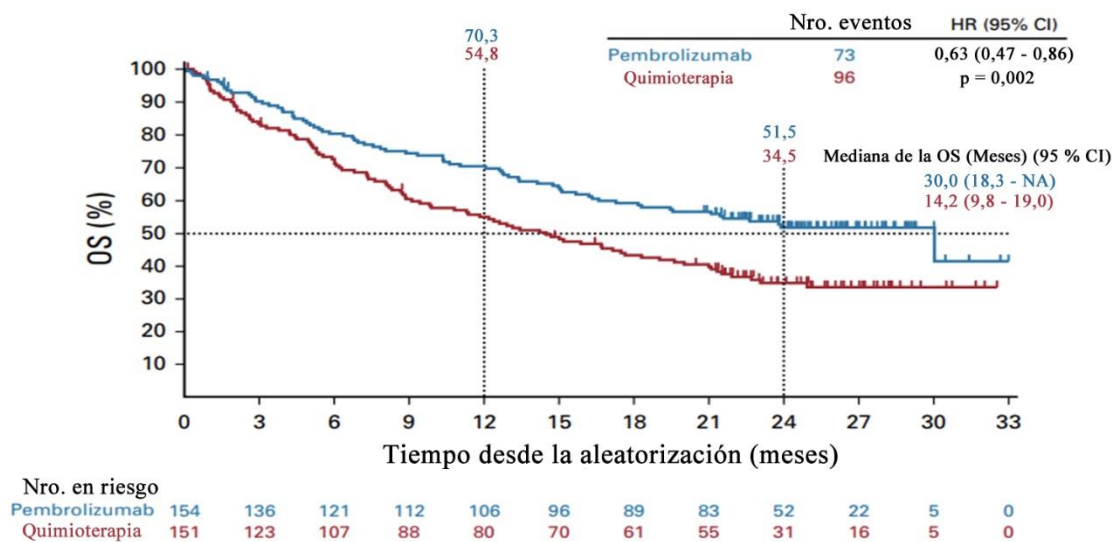


Figura 14. Resultados de la OS a 33 meses de seguimiento.
(Traducido y adaptado de Reck M y col. 2016 (29))

3.3.1 Análisis de la calidad de vida con pembrolizumab

Brahmer J. y Col. publicaron un estudio en el 2017 considerando la base de participantes que fueron evaluados en el Estudio KEYNOTE-024 (NCT02142738). Este estudio se basó en los datos recabados de los auto reportes realizados por los mismos participantes (PRO's) sobre aspectos relacionados a la calidad de vida y síntomas de la enfermedad. Para ello en el estudio usaron tres cuestionarios que cuentan con la aprobación de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (30).

- The 30-Item Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30; versión 3) para explorar Síntomas generales en cáncer, la condición de la marcha, estatus de salud global/calidad de vida.
- The 13-ítem module, Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) para explorar síntomas específicos para esta enfermedad.

- The European Quality of Life 5 Dimensions - 3 Level (EQ-5D-3L) no específico para cáncer, evalúa aspectos generales como movilidad, autocuidado, dolor, ansiedad o depresión.

Estos tres instrumentos se aplicaron en el día 1 de los ciclos 1 al 3, teniendo como medición basal el día 1 del ciclo 1. Luego de ello cada 9 semanas hasta la visita de la discontinuación del tratamiento, luego de ello a los 30 días en la visita de evaluación de seguridad. Para los participantes que realizaron cruce entre grupos además se aplicó en el día 1 de su ciclo de cruce.

Los resultados del QLQ-LC13 respecto al porcentaje de pacientes que refirieron un deterioro de los síntomas mostraron lo siguiente:

Tabla 7. Resultados y comparación de QLQ-LC13

Ítem	Pembrolizumab n(%)	Quimioterapia n(%)
General (LC13)	46 (31)	58 (39)
Tos(LC13)	13 (28)	13(22)
Dolor de Pecho (LC13)	6 (13)	13 (22)
Disnea (LC13)	27 (59)	32 (55)

Referente al cuestionario QLQ-C30, se comparó si dentro de los PROs se evidenció una mejoría o deterioro respecto a los diferentes ítems evaluados, los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Detalle y comparación de los resultados del QLQ-C30

Ítem	Pembrolizumab n(%)		Quimioterapia n(%)	
	Mejoría	Deterioro	Mejoría	Deterioro
GHS/QOL	60 (40 %)	32 (21 %)	39 (27 %)	44 (30 %)
Funcionalidad física	40 (27 %)	30 (20 %)	36 (24 %)	53 (36 %)
Funcionalidad de rol	54 (36 %)	33 (22 %)	41 (28 %)	53 (36 %)
Funcionalidad emocional	49 (33 %)	22 (15 %)	59 (40 %)	18 (12 %)
Funcionalidad cognitiva	30 (20 %)	40 (27 %)	39 (27 %)	38 (26 %)
Funcionalidad social	50 (33 %)	31 (21 %)	41 (28 %)	50 (34 %)
Fatiga	77 (51 %)	27 (18 %)	47 (32 %)	62 (42 %)
Nausea y vómitos	24 (16 %)	17 (11 %)	26 (18 %)	35 (24 %)
Dolor	71 (47 %)	26 (17 %)	50 (34 %)	34 (23 %)
Disnea	53 (35 %)	20 (13 %)	42 (29 %)	46 (31 %)
Insomnio	51 (34 %)	27 (18 %)	56 (38 %)	39 (27 %)
Pérdida de apetito	55 (37 %)	23 (15 %)	48 (33 %)	38 (26 %)
Constipación	34 (23 %)	27 (18 %)	25 (17 %)	42 (29 %)
Diarrea	12 (8 %)	21 (14 %)	24 (16 %)	28 (19 %)
Dificultades financieras	26 (17 %)	29 (19 %)	29 (20 %)	38 (26 %)

Los resultados presentados demostraron un beneficio adicional al observado en la OS

y PFS, del uso de Pembrolizumab en pacientes con CPCNP.

3.3.2 Evaluación de la seguridad del pembrolizumab

Respecto a la seguridad del pembrolizumab, se observó en el estudio KEYNOTE-024 (NCT02142738) una frecuencia de eventos adversos de cualquier grado en el 73.4 % de pacientes en el brazo con pembrolizumab vs. 90.0 % de pacientes en el brazo con quimioterapia.

Como ya lo hemos mencionado, la evaluación de la seguridad en este tipo de medicamentos es importante ya que la presencia de eventos adversos severos (Grado 3 o más) pueden conllevar a la suspensión temporal o definitiva del medicamento, impactando negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Para el caso de pembrolizumab en la población estudiada, se observó un 26,6 % versus 53,3 % de

eventos adversos severos en el grupo Pembrolizumab y Quimioterapia respectivamente. Los eventos adversos severos más relevantes y frecuentes se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Comparación de Eventos adversos severos entre ambos grupos de tratamiento.

Evento adverso severo	Pembrolizumab (n=393) n (%)	Quimioterapia (n= 394) n (%)
Colitis	2 (1,3)	0 (0)
Nauseas	0 (0)	3 (2,0)
Fatiga	2 (1,3)	5 (3,3)
Anemia	3 (1,9)	29 (19,3)
Pérdida de Apetito	0 (0)	4 (2,7)
Diarrea	6 (3,9)	2 (1,3)
Neutropenia	0 (0)	20(13,3)
Pneumonitis	4 (2,6)	1 (0,7)
Vómitos	1 (0,6)	1 (0,7)
Trombocitopenia	0 (0)	8 (5,3)
Reacción en piel severa	6 (3,9)	0 (0)

El uso de pembrolizumab en este grupo de pacientes, mostro un perfil de seguridad mejor que el comparador. Ello se puede evidenciar con los porcentajes de pacientes que presentaron algún evento adverso que desencadenó en la discontinuación del tratamiento (n=11, 7,1 % para Pembrolizumab vs. n=16, 10,7 % para quimioterapia); así mismo, los eventos adversos que terminaron con la muerte del paciente fueron n=1, 0,6 % para Pembrolizumab versus n=3, 2,0 % para quimioterapia.

3.3.3 Conclusiones respecto pembrolizumab

1. Respecto a la eficacia, pembrolizumab demostró superioridad en comparación a la quimioterapia, consiguió alcanzar su objetivo primario (PFS) además también de su objetivo secundario (OS) en la población estudiada.

2. Referente a la Seguridad del medicamento, pembrolizumab mostró tener un perfil de seguridad superior al brazo con quimioterapia al evaluar los eventos adversos severos, los que pueden llevar a la interrupción del tratamiento (26,6 % vs 53,3 %).
3. Sobre la calidad de vida, en los pacientes tratados con pembrolizumab se evidenció en general una mejora en la mayoría de los parámetros evaluados (salud global, funcionalidad y síntomas de la enfermedad) en comparación al grupo tratado con quimioterapia.

3.4 Anticuerpo monoclonal nivolumab

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal contra PD-1. Se trata de una inmunoterapia que es usada en países con alta vigilancia farmacológica como los Estados Unidos o la Unión Europea que cuenta con aprobación en el Perú. En los Estados Unidos el 10 de octubre del 2015, la FDA otorga la aprobación a nivolumab para el tratamiento de pacientes con CPCNP que hayan progresado posterior a la quimioterapia basada en platino incluyendo pacientes con una mutación conductora en los genes EGFR o ALK. Esta aprobación fue otorgada gracias a los resultados del estudio CheckMate-057 (NCT01673867), en donde se valoró los datos de la OS (HR 0,73; IC 95 %: 0,59 – 0,89; $p < 0,002$) (31).

Así mismo, la EMA otorgó la autorización para el uso de nivolumab en la Unión Europea el 15 de octubre del 2020, para el tratamiento de pacientes con CPCNP luego de la quimioterapia basada en platino hayan progresado. Esta aprobación también se basó en los resultados del estudio CheckMate-057 (NCT01673867) (32).

El estudio CheckMate-057 (NCT01673867) (33) evaluó a un total de 582 participantes de 792 inicialmente seleccionados con diagnóstico de CPCNP en estadio avanzado cuya enfermedad haya progresado a una primera línea de quimioterapia basada en platino. Estos se aleatorizaron a razón de 1:1 en 2 grupos de intervención para recibir nivolumab 3mg por Kg cada 2 semanas ($n=292$) o docetaxel 75mg por metro cuadrado cada 3 semanas ($n=290$). Todos los pacientes fueron evaluados para identificar una progresión de la enfermedad, la respuesta tumoral se basó en los criterios RECIST v1.1 (19).

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la OS evaluada mientras se administraba el tratamiento y cada 3 meses luego del término. Los objetivos secundarios fueron la PFS medida en meses. Para ello los pacientes del estudio continuaron con el tratamiento asignado, según la aleatorización, hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro voluntario del consentimiento o hasta presentar un evento adverso que comprometiera la vida del paciente. Además, se evaluó la seguridad midiendo la incidencia de eventos adversos y parámetros de laboratorio. La evaluación del tumor se realizó a la semana 9 y cada 6 semanas (medido por RECIST V1.1 y confirmada por un comité ciego independiente).

El 83 % de los participantes tratados con nivolumab y el 66 % de los tratados con docetaxel recibieron al menos el 90% de la dosis planeada. En un primer análisis interino con un seguimiento mínimo de 13,2 meses para todos los participantes se obtuvo una mediana de la OS de 12,2 meses (95 % IC, 9,7 – 15,0) para nivolumab y 9,4 meses (95 % IC, 8,1 – 10,7) para docetaxel. Con esos datos se calculó una reducción de 27 % en el riesgo de muerte (HR 0,73; 96 % IC, 0,59 – 0,89 [p=0,002]). Las tasas de OS a un año fueron del 51 % (95 % IC, 45 - 56) y 39 % (95 % IC, 33 – 45) para nivolumab y docetaxel respectivamente. En un seguimiento posterior con un mínimo de 17,2 meses de seguimiento, la mediana de la OS se mantuvo en 12,2 (95 % IC, 9,7 – 15,1) para nivolumab y 9,4 meses (95 % IC, 8,1 – 10,7) para docetaxel (Fig. 15). Así mismo, con estos datos se calculó una reducción de 28 % en el riesgo de muerte (HR 0,72; 95 % IC, 0,60 – 0,88 [p=0,0009]). Finalmente, las tasas de supervivencia a 18 meses de seguimiento fueron del 39 % (95 % IC, 34 - 45) y 23 % (95 % IC, 19 – 28) para nivolumab y docetaxel respectivamente.

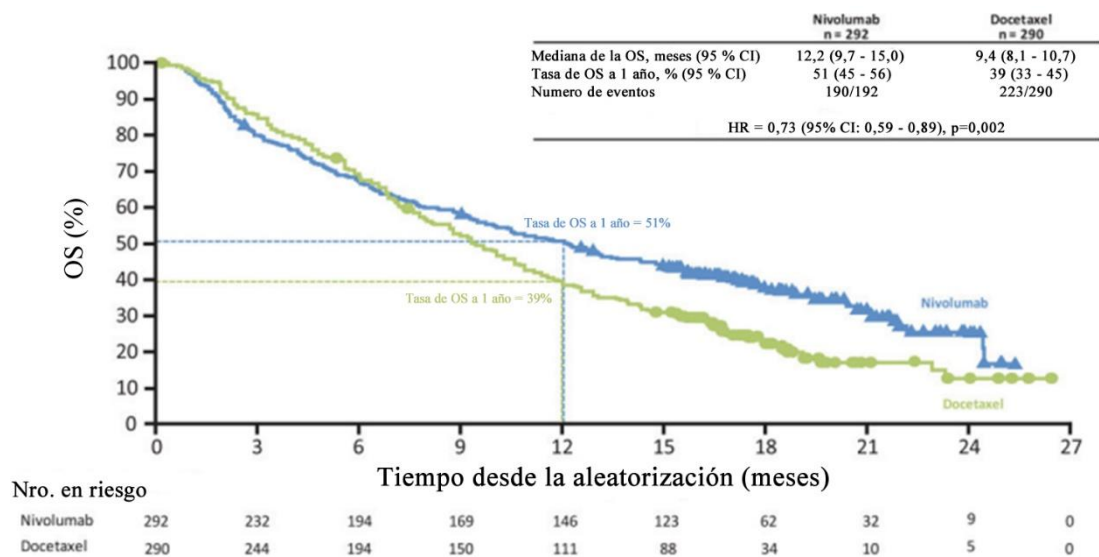


Figura 15. Resultados de la OS a 24 meses de seguimiento.
(Traducido y adaptado de Borghaei H y col. 2015 (33))

Las tasas de respuesta objetiva confirmada fueron del 19 % (95 % IC, 15 - 24) y 12 % (95 % IC, 9 - 17) para nivolumab y docetaxel respectivamente (p=0,02). Respecto a PFS se obtuvo una mediana de 2,3 meses (95% IC, 2,2 - 3,3) para nivolumab y 4,2 meses (95% IC, 3,5 - 4,9) para docetaxel (HR 0,92; 95% IC, 0,77 - 1,11 [p=0,39]) (Fig. 16). Sin embargo, se calculó la tasa de supervivencia libre de progresión a un año, siendo del 19 % (95 % IC, 14 - 23) vs 8 % (95 % IC, 5 - 12) para nivolumab y docetaxel respectivamente.

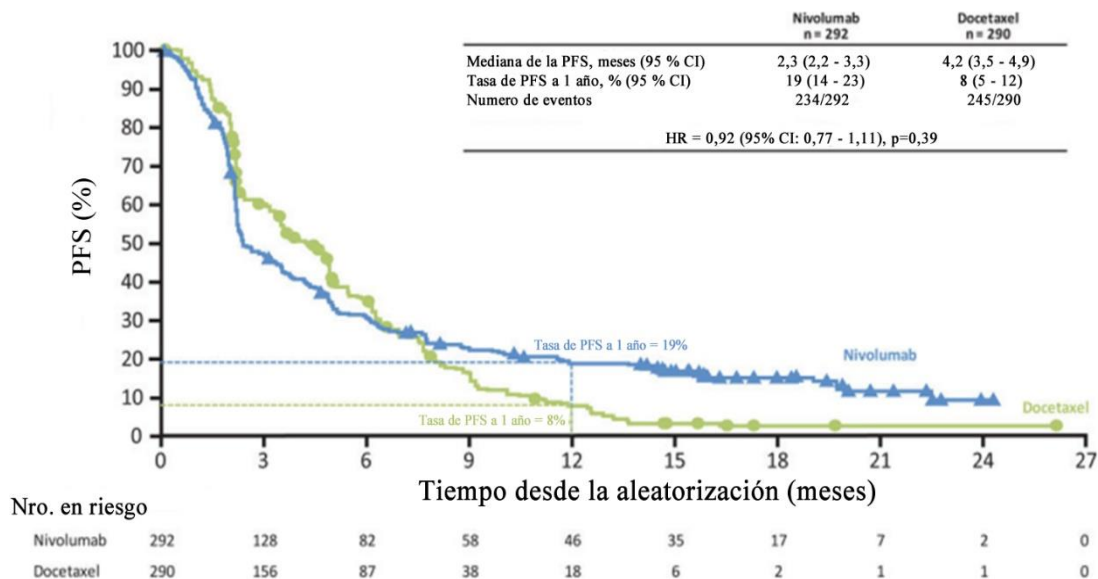


Figura 16. Resultados de la PFS a 24 meses de seguimiento.
(Traducido y adaptado de Borghaei H y col. 2015 (33))

3.4.1 Análisis de la calidad de vida con nivolumab

En un estudio publicado en el 2018 por Reck M. y col. considerando como base la población del estudio CheckMate 057 (NCT01673867), se analizaron los datos obtenidos basados en el auto reporte de los síntomas propios de la enfermedad realizados por los mismos pacientes. Para ello, los investigadores utilizaron los siguientes cuestionarios aprobados por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (34).

- The Lung Cancer Symptom-reported instruments(LCSS) para explorar Síntomas generales en cáncer en 5 dimensiones (Movilidad, autocuidado, Actividades usuales, dolor/malestar y ansiedad/depresión).

- The European Quality of Life Five Dimensions 3-level (EQ-5D 3L) para explorar síntomas específicos para esta enfermedad en la cual los pacientes calificaban su estado de salud en general en una escala de 0 a 100.

Los autores evaluaron las diferencias de las frecuencias de los diferentes síntomas reportados entre ambos brazos de tratamiento, con el fin de establecer si se presenta una disminución en la calidad de vida en el grupo de pacientes que recibieron nivolumab, en comparación a los que recibieron docetaxel.

Los autores analizaron los cuestionarios reportados por los pacientes. Los resultados sugieren que además del beneficio clínico ya presentado, la terapia con nivolumab provee un importante beneficio en la calidad de vida comparado a la terapia con docetaxel en este grupo de pacientes. Los principales resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Análisis del tiempo al primer deterioro relacionado a la enfermedad.

Ítem	HR	Valor de P
LCSS ASBI	0,65 (0,49 – 0,85)	0,002
Pérdida de Apetito	0,80 (0,62 – 1,02)	0,071
Fatiga	0,59 (0,46 – 0,75)	<0,001
Tos	0,66 (0,50 – 0,87)	0,004
Disnea	0,74 (0,57 – 0,95)	0,020
Hemoptisis	0,51 (0,32 – 0,81)	0,004
Dolor	0,84 (0,64 – 1,09)	0,185
LCSS 3 IGI	0,63 (0,48 – 0,82)	<0,001
Estrés	0,76 (0,58 – 0,98)	0,037
Interfiere actividades	0,66 (0,51 – 0,85)	0,002
HRQoL	0,63 (0,49 – 0,81)	<0,001
EQ-5D UI	0,90 (0,69 – 1,17)	0,424
EQ-5D VAS	0,76 (0,59 – 0,98)	0,032

3.4.2 Evaluación de la seguridad del nivolumab

Referente al perfil de seguridad, se observó en el estudio CheckMate 057 (NCT01673867) una frecuencia de eventos adversos de cualquier grado en el 69 % de pacientes en el brazo intervención vs. 88 % de pacientes en el brazo placebo.

La evaluación de la seguridad en este tipo de medicamentos es muy importante ya que la presencia de eventos adversos severos (Grado 3 o 4) pueden conllevar a la suspensión temporal o definitiva del medicamento, impactando negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Para el caso de nivolumab, en la población estudiada, se observó un porcentaje mucho menor respecto a la frecuencia de eventos adversos severos, mostrando un 10 % para nivolumab y 54 % para el docetaxel. De esta forma los eventos adversos de grado 3 o 4 que más relevantes y frecuentes se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Comparación de eventos adversos severos entre ambos grupos de tratamiento.

Evento Adverso Severo	Nivolumab (n=292) n(%)	Docetaxel (n= 290) n(%)
Fatiga	3 (1)	13 (5)
Nauseas	2 (1)	2 (1)
Pérdida de apetito	0 (0)	3 (1)
Astenia	1 (<1)	6 (2)
Diarrea	2 (1)	3 (1)
Edema periférico	0 (0)	1 (<1)
Mialgia	1 (<1)	0 (0)
Anemia	1 (<1)	7 (3)
Alopecia	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	0 (0)	73 (27)
Neutropenia febril	0 (0)	26 (10)
Leucopenia	0 (0)	22 (8)

El uso de nivolumab en pacientes adultos con CPCNP estadio IV el cual ha progresado a una primera línea de quimioterapia basada en platino, posee un perfil de seguridad superior. Los datos de seguridad reportados son consistentes con las otras inmunoterapias que ya se encuentran aprobadas y son conocidas en el Perú para tratar esta enfermedad en este grupo de pacientes (estadio IV o metastásico).

De los eventos adversos que más pueden comprometer la condición de los pacientes con CPCNP, tenemos a la neutropenia o la neutropenia febril. Esta complicación se ha visto incrementada en el grupo que recibió Docetaxel (27 % y 10 % respectivamente), mientras que no se presentó ninguna de estas condiciones en el grupo que recibió nivolumab).

Así mismo, los eventos adversos que involucran al sistema inmune fueron de grado bajo, controlables y no conllevaron a suspender el tratamiento en la mayoría de ellos salvo en un grupo reducido.

3.4.3 Conclusiones respecto nivolumab

1. Respecto a la eficacia, nivolumab demostró ser superior a docetaxel, logró cumplir con su objetivo principal (OS) en la población de pacientes con CPCNP no operable en estadio IV cuya enfermedad ha progresado después de la quimioterapia basada en platino.
2. Referente a la Seguridad del medicamento, nivolumab mostró tener un perfil de seguridad superior al brazo comparador al evaluar los eventos adversos severos, los que pueden llevar a la interrupción del tratamiento (10 % vs 54 %).

3. Sobre la calidad de vida, en los pacientes tratados con nivolumab se evidenció una mejora importante en los parámetros evaluados en comparación al grupo tratado con docetaxel.

IV. DISCUSIÓN GENERAL

El CPCNP es un tumor sólido que se clasifica en tres tipos de acuerdo a su histología: el adenocarcinoma (50-60 %), el carcinoma de células escamosas (25-30 %) y el carcinoma de células grandes (10-15 %). Se caracteriza además por estar compuesto por sub-poblaciones celulares con diferentes características moleculares que resultan en una heterogeneidad intra-tumoral. Las mutaciones que van surgiendo en estas sub-poblaciones celulares determinan su agresividad o capacidad para invadir tejidos cercanos como los ganglios linfáticos.

Las mutaciones más que se presentan con mayor frecuencia en el adenocarcinoma son en los oncogenes KRAS (32 %), EGFR (27 %) y en los genes supresores tumorales TP53 (46 %), KEAP1 (19 %), STK11 (17 %) y NF1 (11 %). Mientras que, en el escamoso son en los supresores tumorales TP53 (90 %) y CDKN2A (70 %) (35). En el Perú se han realizado estudios para determinar la frecuencia de las mutaciones en el gen EGFR, es así que se ha logrado determinar una frecuencia total del 39.3 % en pacientes con CPCNP. Esta frecuencia de mutaciones en el gen EGFR es mayor a la población en general mundial reportada en distintas series (27 %), pero muy similar al perfil de la población asiática. Este hecho no solo brinda una oportunidad para ser objetivo de terapias dirigidas anti-EGFR, sino también de ser tumores inmunogénicos (36).

Esta diferencia en el perfil de genes alterados entre estos sub tipos histológicos nos hace sospechar que el adenocarcinoma presente un mayor número de epítopes diferentes. La carga mutacional tumoral (TMB del inglés *tumor mutation burden*) puede ser determinada en el tejido tumoral mediante una prueba de laboratorio. La TMB mide la cantidad de mutaciones acumuladas en las líneas celulares del tumor no limitándose a un panel específico de genes alterados. Es así que, el adenocarcinoma posee una TMB más alta y se considera un tumor “caliente” o más inmunogénico cuando se compara con el escamoso, el cual posee un menor valor de la TMB y es considerado un tumor “frio” (9).

Determinando el valor de la TMB se podría predecir el éxito o fracaso de la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control, para el tratamiento del CPCNP y otros tumores sólidos, ya que la TMB está directamente relacionada con la inmunogenicidad. Un grupo de investigadores estudiaron la eficacia de la inmunoterapia de acuerdo a su TMB, siendo los tumores con mayor TMB los que mejor respondieron a la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control (Fig. 16). El trabajo que realizaron estos investigadores, además permitió identificar que los tumores que poseen una mayor TMB son el CPCNP (n=111/236, 32,0 %), melanoma (n=148/236, 57,8 %) y el de cabeza y cuello (n=26/118, 18,1 %) (37).

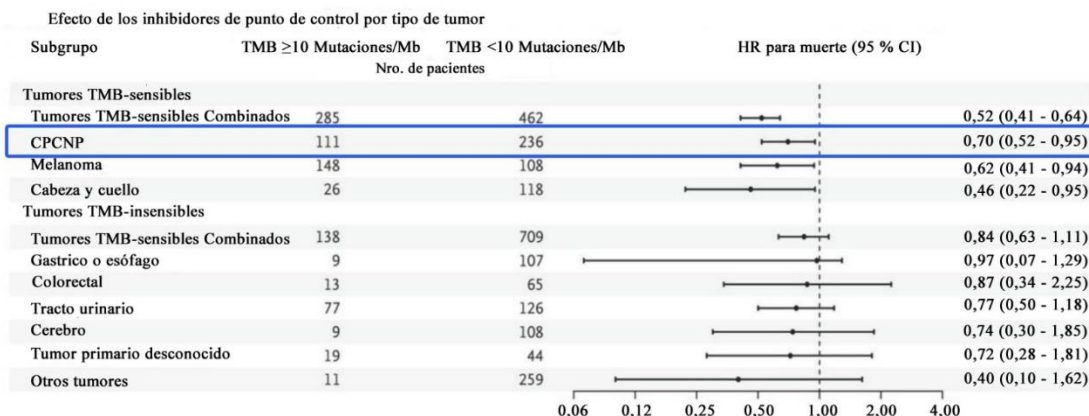


Figura 17. Respuesta a la inmunoterapia de acuerdo a la TMB.
(Traducido y adaptado de Rousseau B y col. 2021 (37))

Como se puede apreciar en la Fig. 17, el promedio del HR para los tumores con alta TMB fue de 0,52 (95 % CI, 0,41 – 0,64) vs. 0,84 (95 % CI, 0,63 – 1,11) para el promedio de los tumores con bajo TMB. Con ello se puede inferir que los tumores que presenten una alta TMB tienen mejores posibilidades de responder favorablemente a la inmunoterapia basada en bloqueo de puntos de control.

Una limitación de los ensayos clínicos que se han presentado en este trabajo, fue que no estaba estandarizada aún las pruebas de TMB. Es así que no se consideró este marcador para delimitar mejor las poblaciones en las que se probarían. El estudio KEYNOTE-024 fue el único de los cuatro en el cual los investigadores usaron un marcador para identificar a los tumores inmunogénicos en su población de estudio. En este estudio midieron la expresión de PD-L1 y consideraron un valor mayor o igual al 50% de expresión como punto de corte. Sin embargo, a pesar de que los otros ensayos clínicos no consideraron un marcador para determinar si los tumores eran inmunogénicos, todos tuvieron resultados positivos y cumplieron con sus objetivos primarios.

Dentro de las indicaciones discutidas en este trabajo, existen dos anticuerpos monoclonales para el mismo perfil de pacientes con CPCNP (estadio IV o metastásico), atezolizumab (anti-PD-L1) y pembrolizumab (Anti-PD-1). Se puede apreciar una mejor efectividad con pembrolizumab, sobretodo en la OS (30,0 meses vs 19,2 meses). Esta diferencia en la efectividad probablemente se deba a que pembrolizumab selecciono mejor a la población usando como punto de corte para el ingreso al estudio, una expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%, asegurándose que sus participantes tengan tumores inmunogénicos.

Tabla 12. Comparación entre pembrolizumab y atezolizumab en el tratamiento del CPCNP en estadio IV o metastásico.

Indicación	Pembrolizumab vs SoC*	Atezolizumab vs SoC*
Seguimiento	36 meses	24 meses
OS (meses)	30,0 vs. 14,2	19,2 vs. 14,7
PFS (meses)	10,3 vs. 6,0	8,3 vs. 6,8
Eventos adversos serios	26,6 % vs. 53,3 %	25,4 % vs. 19,3 %
Calidad de vida	Mejoría a favor de pembrolizumab	No mejoría ni empeoramiento

*Estándar de tratamiento (SoC del inglés *standart of care*).

Como hemos podido apreciar, identificar a los tumores inmunogénicos antes de aplicar la inmunoterapia, asegura una mayor probabilidad de éxito de la misma en el paciente. Existen otros marcadores predictores de éxito para la inmunoterapia propuestos además de la expresión de PD-L1 o la TMB, como defectos en la reparación de ADN por pares no apareadas (dMMR del inglés *defective DNA mismatch repair*), la inestabilidad de

micro-satélites (MSI del inglés *microsatellite instability*) y el microambiente tumoral (TME del inglés *tumor microenvironment*). La FDA de los Estados Unidos ha aprobado como biomarcadores predictivos para inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control a PD-L1, TMB, MSI y dMMR.

Una de las limitaciones de esta revisión es que se presentan diferentes indicaciones para distintos estadios del CPCNP, por ejemplo, durvalumab para el estadio IIIb, pembrolizumab y atezolizumab para estadio IV o metastásico sin tratamiento previo y nivolumab para estadio IV el cual fallo a un tratamiento previo. Esto limita la posibilidad de comparar objetivamente estas terapias entre sí, incluso en las dos con la misma indicación, los protocolos de estudio son diferentes (distintos tiempos de seguimiento, criterios de inclusión / exclusión diferentes, etc.). No es factible realizar ensayos clínicos adicionales debido a su altísimo costo, sin embargo, son más factibles de realizar estudios clínicos de fase 4 (farmacovigilancia) o estudios observacionales de vida real (RWE del inglés *real world evidence*). Este tipo de investigaciones podría contribuir a generar aun mayor evidencia respecto a la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control para el tratamiento del CPCNP.

Los cuatro anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 (Durvalumab - Atezolizumab) y anti-PD-1 (Pembrolizumab - Nivolumab) poseen la autorización para el uso en el Perú en las indicaciones presentadas en este trabajo. A pesar de ello el acceso a dichas terapias es muy limitado, debido a que son terapias de alto costo, siendo esta la principal barrera del uso de estas indicaciones en nuestro país. Sin un adecuado acceso a estas terapias inmunológicas revolucionarias, seguras y efectivas; para la mayoría de la población afectada con esta enfermedad, es como si no existieran. Este tipo de trabajos que

sintetizan la evidencia disponible sobre la inmunoterapia, en términos de eficacia, seguridad y calidad de vida, pueden contribuir a mejorar el acceso tanto a nivel público como privado de las mismas.

Las inmunoterapias basadas en el bloqueo de puntos de control han transformado significativamente el paradigma del tratamiento del CPCNP, mejorando la OS y la PFS, no teniendo mayores eventos adversos serios e impactando positivamente o al menos no contribuyendo al deterioro en la HRQoL. Así mismo, los eventos adversos que potencialmente se puedan presentar, son generalmente bien tolerados y manejados con la adecuada terapia inmunosupresora. Se presenta la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control inmunológicos como una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con CPCNP.

V. CONCLUSIONES

- El tratamiento con anticuerpos monoclonales tanto anti-PD-L1 como anti- PD-1 se presentan como una alternativa interesante a considerar en el manejo de pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio III no resecable y estadio IV o metastásico.
- Los eventos adversos que presentaron los pacientes con CPCNP durante su tratamiento con los diferentes anticuerpos monoclonales, fueron generalmente bien tolerados y manejados adecuadamente.
- La inmunoterapia con los anticuerpos monoclonales presentados en esta revisión, no impacta de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes con CPCNP durante el tiempo que recibieron su tratamiento.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la revisión constante de la última evidencia disponible respecto a la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control para el tratamiento del CPCNP.
- Se recomienda considerar los marcadores predictivos aprobados por la FDA para asegurar las mejores posibilidades de éxito en el tratamiento del CPCNP con inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control.
- Se recomienda realizar estudios como ensayos clínicos fase IV o también RWE, a fin de generar más evidencia sobre la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control para el tratamiento del CPCNP.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Global Cancer Observatory (Globocan). International Agency for Research on Cancer. Lung Cancer 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Global Cancer Observatory (Globocan). International Agency for Research on Cancer. Peru 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/604-peru-fact-sheet.pdf>.
3. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clinics in chest medicine. 2020;41(1):1-24.
4. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. The Medical clinics of North America. 2019;103(3):463-73.
5. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. The Journal of experimental medicine. 2000;192(7):1027-34.
6. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. The Journal of experimental medicine. 1995;182(2):459-65.
7. Wojtukiewicz MZ, Rek MM, Karpowicz K, Górska M, Polityńska B, Wojtukiewicz AM, et al. Inhibitors of immune checkpoints-PD-1, PD-L1, CTLA-4-

new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners. *Cancer metastasis reviews*. 2021;40(3):949-82.

8. Candeias SM, Gaip US. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2016;16(1):101-7.

9. Tsai YT, Schlom J. Blood-based biomarkers in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint blockade. 2024;43(1):82.

10. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in cancer biology*. 2015;35 Suppl: S185-s98.

11. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. 2020;12(3).

12. Yan T, Yu L, Zhang J, Chen Y, Fu Y, Tang J, et al. Achilles' Heel of currently approved immune checkpoint inhibitors: immune related adverse events. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1292122.

13. Wu J, Wang S, Zheng B, Qiu X, Wang H, Chen L. Modulation of Gut Microbiota to Enhance Effect of Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2021;12:669150.

14. Day R. *Cómo escribir y publicar trabajos científicos*. 3rd ed. T11.3 E-nL, editor. Washington D.C: Organización Panamericana de la Salud.; 2005.

15. Merino-Trujillo A. Como escribir documentos científicos (Parte 3). Artículo de revisión. Salud en Tabasco. 2011;17(1-2):36-40.
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves durvalumab after chemoradiation for unresectable stage III NSCLC. 2018.
17. European Medicines Agency (EMA). EMA Summary of opinion (initial authorisation) Durvalumab. 2018.
18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;377(20):1919-29.
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2009;45(2):228-47.
20. Spigel DR, Faivre-Finn C. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. 2022;40(12):1301-11.
21. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival with Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update from the PACIFIC Trial. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2021;16(5):860-7.
22. Garassino MC, Paz-Ares L, Hui R, Faivre-Finn C, Spira A, Planchard D, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab by PD-L1 expression and prior

chemoradiotherapy-related variables in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Future oncology* (London, England). 2021;17(10):1165-84.

23. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves atezolizumab with chemotherapy and bevacizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC. 2018.

24. (European Medicines Agency (EMA). EMA Summary of Positive opinion (post authorization) Atezolizumab. 2019.

25. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018;378(24):2288-301.

26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Pembrolizumab (KEYTRUDA) Checkpoint Inhibitor. 2016.

27. European Medicines Agency (EMA). EMA Summary of positive opinion (post authorisation) Pembrolizumab. 2016.

28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.

29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(7):537-46.

30. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1600-9.
31. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The oncologist*. 2016;21(5):634-42.
32. European Medicines Agency (EMA). EMA Summary of positive opinion (post authorisation) Nivolumab. 2020.
33. 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. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627-39.
34. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2018; 102:23-30.
35. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.
36. Mas L, Gomez de la Torre J, Barletta C. Mutational status of EGFR exons 19 and 21 in lung adenocarcinoma: Study in 122 peruvian patients and review of the efficacy of tyrosine kinase inhibitor erlotinib. 2011; 1(2):52-61.

37. Rousseau B, Foote MB, Maron SB, Diplas BH, Lu S, Argilés G, et al. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. 2021;384(12):1168-70.