



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER**

Autor: Belén Aparicio de la Torre
Tutor: Beatriz de las Heras Polo
Convocatoria: Junio

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Inmunoterapia.....	4
1.2. Dianas terapéuticas en inmunoterapia.....	6
1.2.1. CTLA-4.....	6
1.2.2. PD-1 y PD-L1.....	7
1.2.3. Dianas en investigación.....	8
1.3. Relevancia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.....	9
1.4. Indicaciones de la inmunoterapia en cáncer.....	10
1.4.1. Melanoma metastásico.....	10
1.4.2. Cáncer de pulmón no microcítico.....	11
1.4.3. Otras indicaciones.....	12
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGÍA.....	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. Inmunoterapia en el tratamiento del melanoma metastásico.....	13
4.2. Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.....	15
4.3. Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico.....	17
5. CONCLUSIONES.....	18
6. BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

En los últimos años el abordaje terapéutico del cáncer se ha ampliado gracias a la inmunoterapia, la cual se basa en contrarrestar los mecanismos que poseen las células tumorales para escapar de la acción del sistema inmune. La inmunoterapia se basa principalmente en el uso de anticuerpos monoclonales, que actúan bloqueando los correceptores inhibitorios de la superficie de las células inmunitarias, particularmente CTLA-4, PD-1 y PD-L1. De esta forma, se postula como una estrategia novedosa de tratamiento de distintos tipos de tumores de mal pronóstico, en concreto, melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga. Estudios recientes en melanoma metastásico han demostrado mejores resultados en cuanto a supervivencia en los pacientes tratados con combinación de fármacos inmunoterápicos (Nivolumab + Ipilimumab) frente a la monoterapia. Asimismo, los estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con Nivolumab demostraron beneficio clínico en términos de eficacia y tolerancia. Recientemente se han aprobado varios fármacos inmunoterápicos para el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico, ampliando así el arsenal terapéutico para este tipo de tumor. En resumen, la inmunoterapia abre nuevas expectativas para pacientes con cáncer.

Palabras clave: inmunoterapia, CTLA-4, PD-1, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga.

ABSTRACT

In the latest years, the number of cancer therapeutic approaches have raised due to immunotherapy, which is based on regulating immune pathways in order to enhance the body's immunological activity against malignant cells. Monoclonal antibodies-based immunotherapy acts by blocking coinhibitory receptors on immune cells, particularly CTLA-4, PD-1 and PD-L1. These type of drugs are used in tumors with poor prognosis, specifically in melanoma, lung and bladder cancers. Recent studies in metastatic melanoma showed significant longer survival results in patients treated with a combined therapy (Nivolumab + Ipilimumab) compared to those treated with monotherapy. Moreover, other studies in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with Nivolumab have shown clinical benefits in terms of efficacy and tolerance. Some immunotherapeutic drugs have been recently approved for metastatic bladder cancer treatment, extending the therapeutic pipeline in this tumor. In conclusion, immunotherapy opens new expectations for cancer patients.

Key words: immunotherapy, CTLA-4, PD-1, melanoma, lung cancer, bladder cancer.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento basado en la activación o inhibición del sistema inmune, de forma que éste sea capaz de combatir distintas infecciones, el cáncer y otros tipos de enfermedades. En cáncer, la inmunoterapia estimula el sistema inmune del paciente con el fin de generar una respuesta que elimine el tumor. La inmunoterapia oncológica cuenta con distintas estrategias terapéuticas como son la instilación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), vacunas, citocinas como el interferón alfa y los anticuerpos monoclonales inmunoestimuladores.

Interacción entre sistema inmune y células cancerosas

Ante la existencia de un tumor cancerígeno, el sistema inmune es capaz de realizar un reconocimiento específico de antígenos o células tumorales, de forma que tras un primer contacto se produce una sensibilización. Posteriormente, el sistema inmune produce líneas celulares específicas frente a una determinada molécula extraña, para que, cuando sea detectada de nuevo, sea capaz de atacarla y eliminarla. Además, las células inmunitarias cuentan con correceptores de superficie que regulan la actividad del sistema inmune y mantienen el equilibrio para conseguir una respuesta adecuada. Por tanto, cuando hablamos de la interacción del sistema inmune con las células cancerosas podemos diferenciar dos procesos: activación de células T y agotamiento de células T¹⁻³.

- **Activación de linfocitos T**

Los linfocitos T desempeñan un papel clave en la inmunidad celular y en la inmunoterapia del cáncer. El microambiente que rodea al tumor es el lugar donde se produce la interacción entre el sistema inmune y las células tumorales. Esta interacción comienza con la liberación de antígenos tumorales al microambiente tumoral, que son detectados por las células dendríticas locales. Éstas forman parte de un grupo denominado células presentadoras de antígenos (APC), y tras este primer contacto con los antígenos tumorales, maduran y migran a los ganglios linfáticos, donde realizarán la presentación antigénica a los linfocitos TCD8⁺ y TCD4⁺.

La molécula encargada de presentar el antígeno es el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC I/II), que se encuentra en la superficie de las células dendríticas y tiene unido el antígeno tumoral. El MHC se une a otro receptor que se encuentra en la

superficie de los linfocitos T, llamado Receptor de células T (TCR) (Figura 1). Cuando se produce la interacción entre el MHC I/II y el TCR, se produce la activación de los linfocitos T. Para que esta activación sea completa es necesaria la participación de varias moléculas coestimuladoras positivas. Estas moléculas son receptores de superficie de células T y sus ligandos que se encuentran en la membrana de células presentadoras de antígenos. Entre ellos el receptor coestimulador más importante es CD28 y sus ligandos son CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2) (Figura 1)⁴.

Para que la respuesta sea eficaz, debe existir una coordinación entre las distintas células del sistema inmune, de forma que las células T efectoras finalmente migren al tejido maligno y eliminen a las células tumorales. Además, los linfocitos T que han sido activados en los ganglios linfáticos pueden interaccionar con células presentadoras de antígenos u otras células inmunitarias antes de llegar al tejido diana. Esta segunda interacción no tiene por qué producirse siempre, pero puede decidir si se va a producir la actuación de los linfocitos T o si, por el contrario, se bloqueará su acción para evitar daños en los tejidos^{3,5,6}.

- **Agotamiento de linfocitos T**

En el microambiente tumoral se encuentran gran cantidad de mediadores de la inflamación como citoquinas proinflamatorias en presencia de antígenos tumorales. Cuando esta exposición es prolongada, se induce la expresión de receptores coinhibitorios en la superficie de las células T, promoviendo la apoptosis y la anergia de los linfocitos. La pérdida de la función efectora, el aumento de la expresión de receptores inhibitorios, una baja proliferación y la disminución de la actividad citotóxica son las principales características del agotamiento de linfocitos T .

Las moléculas que se encargan de activar vías de señalización inhibitorias son principalmente los receptores **CTLA-4** (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4) y **PD-1** (Programmed Death cell protein-1), que se localizan en la superficie de los linfocitos T, aunque existen otras moléculas implicadas.

Los ligandos de estos receptores pueden presentarse tanto en las células dendríticas como en las células tumorales, pero dependiendo de la célula en la que se expresan el objetivo es distinto. Cuando los ligandos de moléculas inhibitorias se encuentran en las células dendríticas, el objetivo es evitar la sobreestimulación del sistema inmune que pueda desencadenar la aparición de una enfermedad autoinmune. Sin embargo, si estos ligandos son

expresados en la superficie de las células tumorales, el objetivo principal es el de tratar de escapar de la acción del sistema inmune y favorecer la progresión del tumor^{3,5,6}.

Los receptores coinhibitorios y sus ligandos son, por tanto, las moléculas encargadas de evitar la actuación del sistema inmune sobre el tumor, y por ello son las principales dianas de la inmunoterapia¹.

1.2. Dianas terapéuticas en inmunoterapia

Los receptores inhibitorios de los linfocitos T y algunos de sus ligandos son las dianas de los anticuerpos monoclonales utilizados en inmunoterapia oncológica. Estas dianas se encuentran en la superficie de células T y de células tumorales. Entre ellas destacan **CTLA-4**, **PD-1** y su ligando **PD-L1**, siendo las más estudiadas y cuyos inhibidores están mostrando prometedores resultados clínicos⁵.

1.2.1. CTLA-4

El correceptor **CTLA-4** es una glucoproteína que se encuentra en la superficie de los linfocitos T activados, tanto CD4⁺ como CD8⁺, y que tiene un papel fundamental en la inhibición de la acción citotóxica de las células T⁵ (Figura 1)⁴.

Debido a la elevada similitud en su estructura compete con la señal de activación mediada por la molécula CD28. Además, ambos receptores tienen los mismos ligandos, CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2), que se encuentran en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Cuando interactúan con CTLA-4 estimulan vías de señalización inhibitorias en el interior de la célula, impidiendo la acción citotóxica de los linfocitos T. Por el contrario, la estimulación de CD28 por parte de los ligandos favorece la acción citotóxica de los linfocitos T. Por tanto, estas dos moléculas son las encargadas de regular la respuesta inmune manteniendo un equilibrio entre señales positivas y negativas sobre el sistema inmune de forma que se obtenga una respuesta adecuada.

Los anticuerpos anti-CTLA-4 fueron los primeros fármacos que demostraron su eficacia en el tratamiento de algunos tumores sólidos. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra el **Ipilimumab** (Yervoy®), que fue el primer fármaco aprobado por la FDA en 2011. Este fármaco está indicado para el tratamiento de melanoma avanzado en fases III (irresecable) o IV (metastásico) en adultos y adolescentes mayores a 12 años. Además del Ipilimumab, siguen en desarrollo dos fármacos que tienen como diana CTLA-4, que son el Tremelimumab y el MK1308^{5,7,8}.

1.2.2. PD-1 y PD-L1

El correceptor inhibitorio **PD-1** y sus ligandos **PD-L1** y **PD-L2** también forman parte de los correceptores inhibitorios del sistema inmune. Curiosamente, PD-1 fue uno de los primeros receptores de membrana que se describieron en linfocitos T activados. Además de presentarse en este tipo de células, PD-1 se expresa en la superficie de numerosas células del sistema inmune como linfocitos B activados, macrófagos, Natural Killers (NK), etc...⁴

PD-L1 es el ligando que se expresa en mayor proporción y podemos encontrarlo en las siguientes células: linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas. También se pueden expresar en tejidos no hematopoyéticos como en células del endotelio vascular, células reticulares fibroblásticas, endotelios, células de los islotes pancreáticos y neuronas, así como en células tumorales. PD-L2, por el contrario, se expresa solamente en macrófagos y células dendríticas.

La **interacción** entre PD-1 y PD-L1 produce una protección sobre el tejido que lo expresa, siendo una estrategia que usan las células tumorales para desarrollar resistencia frente a la actuación del sistema inmune. De hecho, se ha comprobado que la exposición continuada a antígenos y citoquinas inducen la síntesis de estas moléculas. Este proceso ocurre en el microambiente tumoral y tiene como consecuencia el agotamiento de las células T y su consiguiente disfuncionalidad, como se ha comentado anteriormente.

Los **inhibidores** de PD-1 y PD-L1 son anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear estas moléculas, impidiendo su acción sobre las células T. Los inhibidores de PD-L2 no se espera que tengan utilidad en terapéutica, debido a que esta molécula se expresa en un número reducido de células. Por el contrario, ya han sido aprobados 2 anticuerpos **anti-PD-1** (**Nivolumab** y **Pembrolizumab**) en 2014, y 3 anticuerpos **anti-PD-L1** (**Atezolizumab**, **Avelumab** y **Durvalumab**) aprobados el primero en 2015 y los dos últimos en 2017, indicados para el tratamiento de tumores sólidos. Además, existen ocho anticuerpos anti-PD-1 y cinco anti-PD-L1 que están en desarrollo clínico y serán aprobados próximamente para el tratamiento de distintos tipos de cáncer^{4,6,9}.

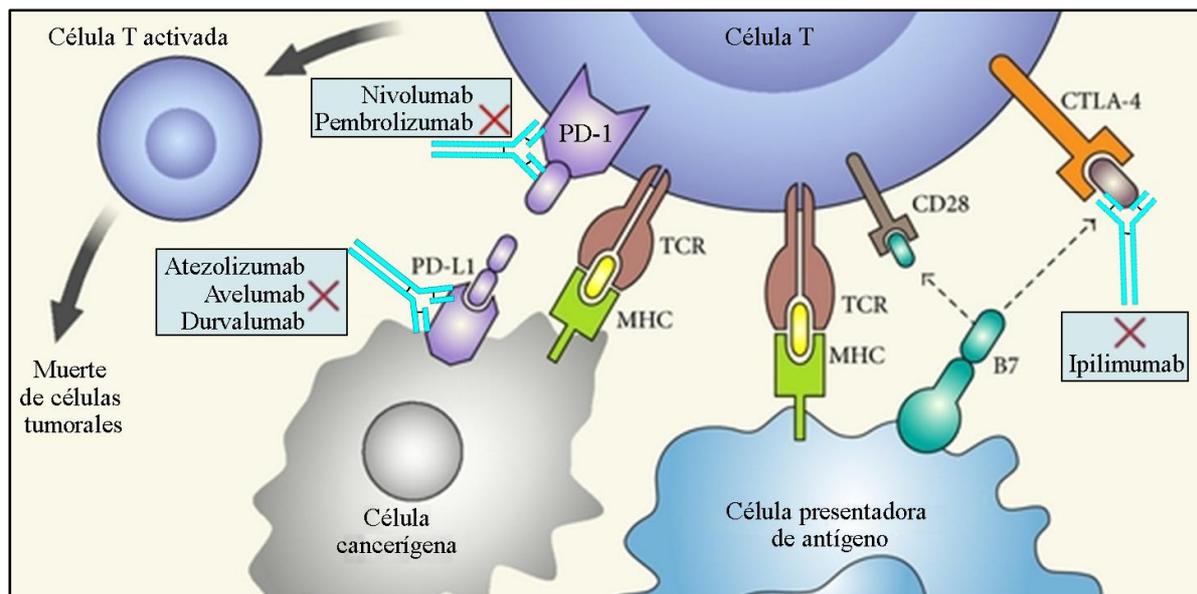


Figura 1: Interacción del sistema inmune con las células tumorales. Modificada de Raman et al. (2015)⁴.

1.2.3. Dianas en investigación

Además de las dianas anteriormente mencionadas, se han descubierto otros correceptores celulares con actividad inhibitoria sobre los linfocitos T y para los cuales se están buscando fármacos eficaces y que se puedan usar tanto solos como en combinación para obtener una respuesta antitumoral más completa. Estas moléculas son TIGIT (T-cell Immunoglobulin and ITIM domain), TIM-3 (T-cell Immunoglobulin-3) y LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene 3)⁵.

El correceptor **TIGIT** ha sido descubierto recientemente y se sabe que se puede encontrar ampliamente en distintas células del sistema inmune excepto en células TCD4⁺ naïve. Tiene elevada afinidad por el receptor PVR (polivirus receptor) y, al igual que CTLA-4, compite por este ligando con receptores coactivadores (CD226, CD96). La interacción entre TIGIT y PVR produce una inhibición de la activación, la proliferación y la diferenciación de células T, mientras que, al mismo tiempo, aumentan la supervivencia de las células T inhibidas. Actualmente se está investigando una molécula capaz de bloquear este receptor, llamada MTIG7192A/RG6058, todavía en fase de estudio.

El correceptor que fue descubierto en 2002 y que sobre el que se está investigando como diana para este tipo de tratamientos es **TIM-3**. Se trata de una molécula que se describió por primera vez en la superficie de células TCD4⁺ Th1 diferenciadas, pero también se expresa en

otros tipos de células inmunitarias. TIM-3 posee cuatro ligandos a los que se puede unir : GAL-9 (Galectin-9), Ceacam-1 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule1), HMGB (High Mobility Group Box1 protein) y fosfatidilserina. Estos ligandos, a diferencia de los de otros receptores inhibitorios, se encuentran en la superficie de una gran variedad de células distintas, incluidas las tumorales.

Se ha demostrado que la interacción de TIM-3 con alguno de sus ligandos está relacionada con el agotamiento de células T y se ha encontrado una elevada expresión de esta molécula en las células TCD8⁺ que se encuentran en el microambiente tumoral. Por estas razones, hay actualmente elevado interés en el desarrollo anticuerpos capaces de bloquear esta molécula.

Por último, existe otro correceptor inhibitorio, **LAG-3**, en la membrana de NK y células T activadas. Además se puede encontrar en Tregs naturales e inducidas, Tr1, célula T exhaustas, linfocitos B y células dendríticas. Sus ligandos incluyen el MHC de clase II que se expresan en células presentadoras de antígenos, GAL-3 y LSEctin (liver sinusoidal endothelial cell lectin).

A diferencia de otros receptores inhibitorios, su acción supresora sobre las células T es menor y necesita estar coordinado con otras señales coinhibitorias como las de PD-1 para promover la tolerancia de estas células, así como para frenar su funcionalidad y provocar su agotamiento. Los anticuerpos anti-LAG-3 están en desarrollo clínico y se ha demostrado recientemente la eficacia de la asociación entre anti-LAG-3 (BMS986016) con anti-PD-1 (Nivolumab) en el tratamiento de melanoma en pacientes que han sido tratados previamente anti-PD-1 en monoterapia^{1,5}.

1.3. Relevancia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

La inmunoterapia ofrece importantes ventajas frente a tratamientos tradicionales con quimioterapia y radioterapia. Esto se debe a que, a medida que el crecimiento tumoral avanza, aumenta el número de mutaciones, cambiando las características tumorales según avanza la progresión del cáncer. Sin embargo, las terapias convencionales son tratamientos que no se adaptan a las nuevas características que adquieren los tumores con el paso del tiempo. Los tumores pueden ser capaces de generar mecanismos de resistencia a estos tratamientos y, por tanto, hacer ineficaz su acción sobre el tumor, con la consiguiente expansión de éste³.

Por otro lado, la inmunoterapia ejerce su acción sobre el sistema inmune. Éste se encarga de reconocer sustancias o células extrañas o dañinas y de eliminarlas para evitar que

produzcan un daño a los tejidos del organismo. Las células tumorales, debido al elevado número de mutaciones que sufren, expresan gran número de proteínas y de receptores que son extraños a nuestro sistema inmune y que pueden ser interpretados como una amenaza. El sistema inmune es capaz de reconocer estas células tumorales como dañinas y producir una respuesta citotóxica contra ellas.

No obstante, las células tumorales poseen mecanismos capaces de “engañar” al sistema inmune al evitar su reconocimiento, con lo que consiguen expandirse sin ser eliminadas. Estos mecanismos consisten en la expresión de moléculas de superficie que, al ser reconocidos por las células inmunitarias, estimulan en ellas una cascada de señales inhibitorias que impiden su expansión.

La inmunoterapia trata de romper el equilibrio que existe en el microambiente del tumor entre su progresión y su eliminación, a favor de esta última. Actualmente se está aplicando esta terapia en distintos tipos de cáncer, tanto en monoterapia como en combinación, y además continúa la investigación de nuevas dianas y nuevos inhibidores con el fin de tener una terapia más específica y realizar nuevas combinaciones¹⁻³.

1.4. Indicaciones de la inmunoterapia en cáncer

Actualmente existen distintos fármacos inmunoterápicos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de tumores sólidos como son melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de células Merkel y para tratar alteraciones hematológicas como el linfoma de Hodgkin clásico⁵.

1.4.1. Melanoma

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. Dentro de los distintos tipos de cáncer de piel, el melanoma representa un pequeño porcentaje del total de cánceres de piel que se diagnostican. Sin embargo, es el responsable del mayor número de muertes por cáncer de piel y es de los tumores más difíciles de tratar. Además, las tasas de incidencia y de mortalidad de este tipo de tumor están aumentando a mayor velocidad que cualquier otro tipo de cáncer.

Los melanomas se asocian a un elevado número de mutaciones, lo que hace que los tratamientos tradicionales sean prácticamente ineficaces, excepto la cirugía en estadios iniciales de la enfermedad. La inmunoterapia se ha perfilado como una estrategia terapéutica para este tipo de tumor¹⁰⁻¹².

Los fármacos que están indicados en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y en adolescentes de 12 años o mayores son:

- **Ipilimumab** (Yervoy®): anticuerpo monoclonal humano (IgG1 κ) anti-CTLA-4, indicado tanto en pacientes que no han sido tratados previamente como en los que sí que lo han sido¹¹.
- **Nivolumab** (Opdivo®): anticuerpo monoclonal humano (IgG4) anti-PD-1, autorizado tanto en monoterapia como en combinación con el ipilimumab.
- **Pembrolizumab** (Keutruda®): anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) anti-PD-1, autorizado en monoterapia^{8,12}.

1.4.2. Cáncer de pulmón

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Dependiendo de su histología, los carcinomas pulmonares pueden clasificarse en dos grupos: microcítico o de células pequeñas, y no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM). Los CPNM son la forma en la que se presenta en mayor porcentaje el cáncer de pulmón y se pueden dividir según el tipo de células en escamoso o no escamoso. La caracterización histológica de este tipo de tumores es fundamental a la hora de establecer un tratamiento. La inmunoterapia, en este caso, no se aplica al tratamiento de tumores pulmonares microcíticos, pero por el contrario sí que tiene varios fármacos aprobados para el tratamiento de CPNM, tanto con histología escamosa como no escamosa^{5,8}.

Los anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del CPNM de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico en adultos son:

- **Pembrolizumab** (Keytruda®): anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) anti-PD-1, autorizado para el tratamiento de primera línea de tumores que expresen PD-L1 con TPS (Proporción de Marcador Tumoral) $\geq 50\%$ o que tengan un TPS $\geq 1\%$ y que hayan sido tratados previamente al menos una vez con quimioterapia.
- **Nivolumab** (Opdivo®): anticuerpo monoclonal humano (IgG4) anti-PD-1. Está indicado en CPNM escamoso o no escamoso en adultos que han recibido previamente quimioterapia basada en platino^{5,8}.
- **Atezolizumab** (Tecentriq®): anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) anti PD-L1. Está indicado en monoterapia para el tratamiento de este tipo de tumor previamente tratado con quimioterapia^{12,13}.

1.4.3. Otras indicaciones

Más recientemente se han aprobado nuevas indicaciones para los fármacos ya mencionados. Es el caso del carcinoma de vejiga metastásico, para el que están aprobados Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab y un fármaco que por el momento sólo tiene esta indicación llamado Durvalumab (Imfinzi®)^{13,14}.

Existen otras indicaciones de los fármacos inmunoterápicos que comenzarán a aplicarse en la práctica clínica próximamente como son: cáncer de células renales (Nivolumab), Linfoma de Hodgkin clásico (Nivolumab y Pembrolizumab), cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (Nivolumab) y cáncer de células Merkel metastásico (Avelumab, Bavencio®)^{8,12,13}.

2. OBJETIVOS

- 1) Describir la situación actual de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.
- 2) Revisar las terapias disponibles utilizadas en la práctica clínica.
- 3) Describir el impacto de la inmunoterapia en la supervivencia de los pacientes con melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga.

3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de artículos publicados en la base de datos Pubmed (NCBI) con las siguientes palabras clave “*immunotherapy*”, “*CTLA-4*”, “*PD-1*”, “*T-cell*” “*melanoma*”, “*lung cancer*” “*bladder cancer*”, “*Hodgkin lymphoma*”, “*head and neck cancer*”, “*renal cell cancer*”, usando exclusivamente las referencias publicadas los últimos 5 años (2013-2018). Paralelamente se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en la base de datos del *U.S. National Institutes of Health* (NIH) (clinicaltrials.gov). Así mismo, se consultaron y las fichas técnicas de los fármacos en la página web de la EMA (European Medicines Agency), Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPTs) en la página de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Inmunoterapia en el melanoma metastásico

El tratamiento del melanoma basado en inmunoterapia contempla la utilización de tres fármacos disponibles hasta el momento: Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab⁸.

Ipilimumab fue el primer fármaco inmunoterápico en ser aprobado por la FDA (2011). Este fármaco ha demostrado beneficios clínicos en el Estudio CA184024, que comparó la eficacia del tratamiento combinado Ipilimumab + Dacarbazina frente a la monoterapia con dacarbazina en pacientes que no habían recibido tratamiento previo. La variable principal del estudio fue la Supervivencia Global (**SG**), que es el tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de la **SG** muestra el tiempo que pasa desde el comienzo del tratamiento hasta que fallecen la mitad de los pacientes. Este parámetro en pacientes tratados con Ipilimumab + Dacarbazina fue de 11,2 meses frente a los 9,1 meses de los tratados con Dacarbazina.

Además, se analizó la Tasa de Supervivencia (**TS**) a los 3 años, que es el porcentaje de personas que no han fallecido durante los tres primeros años tras comenzar el tratamiento. Los resultados para esta variable fueron significativamente mejores en los tratados con la combinación que con Dacarbazina en monoterapia (20,8% vs. 12,2%). Gracias a estos resultados obtenidos en el estudio se pudo demostrar la eficacia en pacientes con melanoma metastásico que no habían sido tratados previamente con quimioterapia⁸.

Nivolumab fue aprobado en 2014 por la FDA tras los resultados de eficacia mostrados en dos estudios (CheckMate 066, 2016 y CheckMate 037, 2017). En el primero se estudió la **tasa de SG** a los 12 meses (%). Los resultados que se obtuvieron fueron significativamente superiores en el grupo tratado con Nivolumab frente al grupo tratado con quimioterapia (72,9% vs. 42,1%).

También el estudio CheckMate 037 realizó una comparación entre Nivolumab e Ipilimumab. En este estudio se obtuvieron datos significativos en cuanto a Supervivencia Libre de Progresión (**SLP**), que nos indica el período de tiempo en el que la enfermedad no empeora durante o posteriormente a la administración del tratamiento. Los resultados de la **mediana de SLP** (meses) fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento con Nivolumab frente al grupo tratado con Ipilimumab (6,9 meses vs. 2,9 meses)^{12,13}.

Posteriormente se planteó el estudio **CheckMate 067**, en el que se comparó la eficacia y la seguridad de la combinación nivolumab+ipilimumab frente a nivolumab e ipilimumab en

monoterapia. Este estudio incluyó 945 pacientes adultos que no habían sido tratados previamente (naïve) con melanoma avanzado y mutación BRAFV600 (Tabla 1)¹⁵.

Tabla 1: Resultados del estudio CheckMate 067 en Melanoma. (Adaptado de Database of Clinical Trials¹⁶ y Wolchock *et al* 2017¹⁵)

	<i>Nivo+Ipi</i> (n=314)	<i>Nivo</i> (n=316)	<i>Ipi</i> (n=315)
TASA DE RESPUESTA (TR)			
Respuesta completa (%)	19%	16%	5%
Respuesta parcial (%)	39%	28%	14%
Enfermedad estable (%)	12%	10%	22%
RESPUESTA OBJETIVA			
Nº de pacientes con respuesta	183	140	59
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)			
SLP a los 36 meses	11,5	6,9	2,9
SLP a los 2 años (%)	43%	37%	12%
SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)			
Mediana de SG (meses)	No alcanzado	37,6	19,9
SG a los 2 años (%)	64%	59%	45%
SG A LOS 3 años (%)	58%	52%	37%
Nivo=Nivolumab; Ipi= Ipilimumab; TR=Tasa de Respuesta; SLP= Supervivencia Libre de Progresión; SG= Supervivencia Global			

En este estudio se estudió la variable Tasa de Respuesta (**TR**), que se define como el porcentaje de pacientes que presentan remisión (respuesta parcial) o eliminación del tumor (respuesta completa), así como la no progresión del tumor (enfermedad estable) tras la administración del tratamiento. Los resultados obtenidos fueron significativamente superiores tanto con la terapia de Nivolumab + Ipilimumab como con Nivolumab en monoterapia respecto a la monoterapia con Ipilimumab, en las variables de respuesta completa (19% y 16% vs. 5%) y parcial (38% y 29% vs. 14%). Además, los datos del número de pacientes que respondieron a la terapia mostraron diferencias en los que recibieron la terapia con Nivolumab + Ipilimumab a los tratados con Nivolumab e Ipilimumab en monoterapia (183 vs. 140 vs. 59) (Tabla 1)¹⁵.

El estudio CheckMate 067 mostró un resultado de la mediana de supervivencia global significativamente mayor en el grupo de monoterapia con Nivolumab respecto al grupo de Ipilimumab (37,6 meses vs. 19,9 meses), con una supervivencia global a los 3 años del 52% con Nivolumab respecto al 37% con Ipilimumab. Los datos de supervivencia libre de progresión a los dos años apoyaron los resultados obtenidos, ya que fue del 43% en el grupo terapéutico Nivolumab + Ipilimumab frente al 37% y al 12% del grupo tratado con Nivolumab e Ipilimumab en monoterapia respectivamente. Se demostró, por tanto, que la

combinación de estos fármacos muestra una eficacia superior a la monoterapia, evitando la aparición de resistencias frente a estos fármacos y aumentando el beneficio clínico a largo plazo (Tabla 1)¹⁵.

El estudio de fase III KEYNOTE 006 con **Pembrolizumab** se realizó con 834 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con Ipilimumab. En este estudio se comparó la eficacia y la seguridad en tres grupos terapéuticos divididos en tratamiento con Pembrolizumab cada dos o cada tres semanas respecto a Ipilimumab (Tabla 2)¹³.

Los resultados de este estudio mostraron datos significativamente mejores en cuanto a supervivencia global (47,3% y 46,4% de Pembrolizumab cada 2 o 3 semanas vs. 26,5% de Ipilimumab), supervivencia libre de progresión (74,1% y 68,4% vs. 58,2%) y tasa de respuesta (33,7% y 32,9% vs. 11,9%) en los dos grupos de tratamiento con Pembrolizumab frente al grupo de tratamiento con Ipilimumab (Tabla 2)¹³.

En ambos estudios (CheckMate 067 y Keynote 006) se observaron resultados significativamente mejores en cuanto a eficacia en los grupos de tratamiento con inhibidores de PD-1 frente a los grupos tratados con inhibidores de CTLA-4, por lo que Nivolumab y Pembrolizumab se postulan como una mejor alternativa respecto al Ipilimumab en el tratamiento del melanoma (Tablas 1 y 2)^{13,15}.

Tabla 2: Resultados del estudio KEYNOTE-006 en Melanoma. Adaptado de SEOM¹³

	<i>Pembro cada 2 semanas (n=279)</i>	<i>Pembro cada 3 semanas (n=277)</i>	<i>Ipi (n=278)</i>
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)			
SLP a los 6 meses (%)	47,30%	46,40%	26,50%
Mediana de la SLP (meses)	5,5	4,1	2,8
SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)			
SG al año (%)	74,10%	68,40%	58,20%
Mediana de la SG (meses)	-----No alcanzada-----		
TASA DE RESPUESTA GLOBAL (TR)			
Tasa de respuesta (%)	33,70%	32,90%	11,90%
Pembro= Pembrolizumab; Ipi= Ipilimumab; SLP= Supervivencia Libre de Progresión; SG= Supervivencia Global; TR= Tasa de Respuesta			

4.2. Inmunoterapia en cáncer de pulmón no microcítico

El tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia está basado principalmente en la inhibición de la vía PD-1/PD-L1. **Nivolumab**, está indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), tanto de histología escamosa como

no escamosa. Esta indicación fue aprobada gracias a varios estudios llevados a cabo que comparaban la eficacia y la seguridad de Nivolumab frente a quimioterapia (Tabla 3)⁶.

Tres estudios compararon la eficacia y la seguridad de nivolumab en el cáncer de pulmón no microcítico. En los estudio **CheckMate-057** y **CheckMate-017** se analizó la eficacia y la seguridad del Nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico escamoso y no escamoso respectivamente. Los resultados obtenidos fueron similares en ambos estudios, mostrando que la mediana de la supervivencia global fue superior en el grupo de Nivolumab que en el control, así como la supervivencia global al año (51% y 42% con Nivolumab vs. 39% y 24% con Docetaxel) y la tasa de respuesta (19% vs.12% y 20% vs. 9%) (Tabla 3)⁶.

El estudio **CheckMate-026** evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con Nivolumab frente al tratamiento con doble platino en pacientes PD-L1 +. Los resultados mostraron que la supervivencia global fue ligeramente superior con Nivolumab (14,4 meses vs. 13,2 meses) (Tabla 3)⁶.

En los tres estudios, Nivolumab mostró un mejor perfil de **seguridad** frente a la quimioterapia, ya que los resultados de toxicidad de grado 3-4 fueron significativamente inferiores en los tratados con Nivolumab. Algunos de los efectos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) están relacionados con el aumento de la estimulación del sistema inmune y suelen ser de grado 1-2: fatiga (34%), erupción cutánea (19%), prurito (14%), diarrea (13%), náuseas (13%) y disminución del apetito (10%)⁸ (Tabla 3)⁶.

Tabla 3: Resultados de estudios de fase III con Nivolumab en CPNM. (Lu et al. 2017⁶)

ESTUDIOS	<i>CheckMate-057</i> (2015)	<i>CheckMate-017</i> (2015)	<i>CheckMate-026</i> (2017)
TRATAMIENTOS	Nivo vs. Doce en CPNM escamoso	Nivo vs. Doce en CPNM no escamoso	Nivo vs. Quimio con doble platino en PD-L1 positivos
TASA DE RESPUESTA (TR)	19% vs. 12%	20% vs.9%	No disponible
SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)			
SG mediana, (meses)	12,2 vs. 9,4	9,2 vs. 6	SG (meses): 14,4 vs.13,2
SG al año (%)	51% vs. 39%	42% vs. 24%	
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)			
SLP mediana, (meses)	-	3,5 vs. 2,8	4,2 vs. 5,9
TOXICIDAD GRADO 3-4	10 % vs. 54%	7% vs. 57%	18% vs. 51%

Nivo= Nivolumab; Doce= Docetaxel; Quimio= Quimioterapia; TR= Tasa de Respuesta; SG= Supervivencia Global; SLP= Supervivencia Libre de Progresión.

El estudio de fase III KEYNOTE-010 (2016) con **Pembrolizumab** se realizó en 1034 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que habían sido tratados previamente y que expresaban al menos un 1% de PD-L1 en sus células tumorales. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de tratamiento, dos con Pembrolizumab y uno con Docetaxel. Los resultados de la mediana de la supervivencia global fueron significativamente mayores en los grupos tratados con Pembrolizumab que los tratados con Docetaxel (10,4 y 12,7 meses vs. 8,5 meses). Además, en los pacientes con expresión $\geq 50\%$ de PD-L1 mostraron una mediana de la supervivencia libre de progresión mayor en los tratados con Pembrolizumab (5,2 y 5,2 meses vs. 4,1 meses).

El estudio KEYNOTE-024 (2016) se llevó a cabo en 305 pacientes naïve que presentaban expresión $\geq 50\%$ de PD-L1. Existían dos grupos de tratamiento: Pembrolizumab frente a quimioterapia basada en la combinación de platinos. Los resultados con Pembrolizumab fueron significativos tanto en la SG a los 6 meses (80,2% vs. 72,4%) como en la mediana de SLP (10,3 meses vs. 6 meses)^{6,15}.

Recientemente, estudios clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de **Atezolizumab** en este tipo de tumor frente a Docetaxel en términos de la mediana de la supervivencia global, así como un mejor perfil de seguridad en aquellos tratados con Atezolizumab^{6,17}.

4.3. Inmunoterapia en cáncer de vejiga metastásico

Entre los fármacos indicados en este tipo de tumor se encuentran los inhibidores de PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) y de PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab). Actualmente se están evaluando posibles combinaciones de estos fármacos, que ofrecerían resultados prometedores en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta, además de la seguridad.

Atezolizumab fue el primer fármaco inmunoterápico aprobado por la FDA en 2017 para el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico. En un estudio de fase III, en que se comparó el tratamiento con Atezolizumab vs. quimioterapia (Docetaxel, Paclitaxel y Vinflunina), se observó mejoría en la supervivencia global, tanto en la población general de estudio como en los pacientes con elevada expresión de PD-L1^{9,14}.

5. CONCLUSIONES

- 1) La inmunoterapia está modificando de manera vertiginosa los estándares de tratamiento de varios tumores como melanoma, cáncer de pulmón o cáncer de vejiga entre otros.
- 2) La combinación de fármacos inmunoterápicos (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) se presenta como una de las estrategias innovadoras frente a la monoterapia convencional en el tratamiento de determinados tipos de tumores resistentes a tratamientos previos como melanoma, ofreciendo datos prometedores en la práctica clínica.
- 3) Hasta el momento, los estudios de seguridad y eficacia con Nivolumab, han demostrado una mejoría significativa en la supervivencia frente a la quimioterapia tradicional en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, tanto de histología escamosa como no escamosa.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Marín-Acevedo J. A., Dholaria B., Soyano A. E., Knutson K. L., Chumsri S., Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol.* 2018; 11:39-59.
2. Marin-Acevedo J.A., Soyano A. E., Dholaria B., Knutson K. L., Lou Y. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2018; 11: 8-33.
3. Li X., Shao C., Shi Y., Han W. Lessons Learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2018; 11: 31-57.
4. Raman R., Vaena D. Immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: a comprehensive review. *BioMed Res Int.* Doi: 10.1155/2015/367354, 2015.
5. Rotte A., Jin J. Y., Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol.* 2017; 0: 1-13.
6. Lu J., Ramirez R. A. The role of checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer. *Oschner Journal.* 2017; 17: 379-387.
7. Thallinger C., Füreder T., Preusser M., Heller G., Müllauer L., Höller C., Prosch H., Frank N., Swierzewski R., Berger W., Jäger U., Zielinski C. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors. Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr.* 2018; 130: 85-91.

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citado en abril de 2018]. Disponible en <http://www.aemps.es>
9. Gong J., Chehrazi-Raffle A., Reddi S., Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review registration trials and future considerations. *J Hematol Oncol.* 2018; 6: 8-26.
10. Najem A., Krayem M., Perdrix A., Kerger J., Awada A., Journe F., Ghanem G. New Drug combination strategies in melanoma: current status and future directions. *Anticancer Res.* 2017; 37: 5941-5953.
11. Rodríguez-Cedeira C., Carnero M., López-Barcenas A., Sánchez-Blanco E., Sánchez-Blanco B., Fabbrocini G., Bardhi B., Sinani A., Arenas R. Advances in immunotherapy for melanoma: a comprehensive review. *BMC Med.* 2016; 14: 20-34.
12. European Medicines Agency (EMA). Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab; [citado en abril de 2018]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/>
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Nivolumab, Durvalumab, Avelumab; [citado en abril de 2018]. Disponible en <http://www.seom.org>
14. Massari F., Di Nunno V., Cubelli M., Santoni M., Fiorentino M., Montironi R., Cheng L., López-Beltrán A., Batelli N., Ardizzoni A. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018; 64:11-20.
15. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Wagstaff J., Schadendorff D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino M.S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., MacArthur G., Lebbé C., Ascierto P.A., Long G.V., Cebon J., Sosman J., Postow M.A., Callahan M.K., Walker D., Rollin L., Bhore R., Hodi F.S., Larkin J. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377 (14): 1345-1356.
16. Database of Clinical Trials. US National Institutes of Health; [citado en abril de 2018]. Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/>.
17. U.S Food and Drug Administration (FDA); [citado en abril de 2018]. Disponible en <http://www.fda.gov/>.

