

Revisión

## Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón

Julio Sánchez de Cos Escuín

Servicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 13 de abril de 2017

Aceptado el 19 de junio de 2017

On-line el 18 de agosto de 2017

*Palabras clave:*

Inmunoterapia

Cáncer de pulmón

Inmunodesbloqueadores

### R E S U M E N

Investigaciones recientes sobre la relación entre el sistema inmune y el cáncer han desvelado los mecanismos moleculares mediante los cuales las células neoplásicas aprovechan algunos receptores de los linfocitos T, con función inhibitoria de la respuesta citotóxica, para defenderse del ataque inmune desarrollado frente a ellas. Estos hallazgos han permitido identificar dianas precisas (receptores de los linfocitos T o ligandos que se acoplan a ellos) frente a los que se han diseñado anticuerpos monoclonales, capaces de desbloquear la respuesta inmunitaria.

Estos fármacos (*immune check point inhibitors*), de eficacia demostrada en el melanoma metastásico o el carcinoma renal, han sido probados con éxito frente al carcinoma de pulmón no microcítico en ensayos recientes. Tras su aprobación e incorporación a la práctica clínica en 2.ª línea después de una pauta inicial de quimioterapia (QT), se han comunicado en el último año resultados positivos en ensayos aleatorizados que los comparaban con QT estándar en 1.ª línea. Se han observado respuestas sorprendentes y duraderas, aunque no superan el 20-25% en pacientes no seleccionados, por lo que es crucial detectar rasgos predictivos de eficacia, como el biomarcador PD-L1, si bien los diferentes métodos para su detección han producido resultados dispares.

En esta revisión no sistemática se discuten los resultados de los últimos ensayos, las posibilidades de incorporar estos fármacos en primera línea, los criterios de selección de pacientes, los efectos adversos y las perspectivas de su empleo asociados a modalidades terapéuticas tradicionales como QT, radioterapia o antiangiogénicos.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### New Immunotherapy and Lung Cancer

#### A B S T R A C T

Recent research on the relationship between the immune system and cancer has revealed the molecular mechanisms by which cancer cells co-opt certain T cell receptors which block the cytotoxic response to defend themselves from the antitumor immune attack. These findings have helped identify specific targets (T cell receptors or their corresponding ligands) for the design of monoclonal antibodies that can unlock the immune response.

These drugs, known as immune checkpoint inhibitors, have shown efficacy in metastatic melanoma and kidney cancer, and have been successfully tested in non-small cell lung cancer in recent trials. Immune checkpoint inhibitors were included in clinical practice as a second-line option after an initial chemotherapy (CT) regimen, and in the last year positive results have been reported from randomized trials in which they were compared in first line with standard CT. Responses have been surprising and durable, but less than 20%-25% in unselected patients, so it is essential that factors predicting efficacy be identified. One such biomarker is PD-L1, but the different methods used to detect it have produced mixed results.

This non-systematic review discusses the results of the latest trials, the possibilities of incorporating these drugs in first-line regimens, the criteria for patient selection, adverse effects, and the prospects of combinations with conventional treatment modalities, such as CT, radiation therapy, and antiangiogenic agents.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Keywords:*

Immunotherapy

Lung cancer

Immune checkpoint inhibitors

Correo electrónico: [juli1949@separ.es](mailto:juli1949@separ.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.06.016>

0300-2896/© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Antecedentes

La idea de estimular y potenciar la respuesta del sistema inmune frente al cáncer fue concebida por Paul Ehrlich hace más de un siglo<sup>1</sup>, y ha despertado el interés de muchos autores, pero solo en los últimos años ha podido traducirse en avances terapéuticos aplicables a la clínica práctica<sup>2</sup>. Durante mucho tiempo el esquema conceptual de las investigaciones se basaba en introducir antígenos diversos, en general poco específicos, con la intención de inducir en el paciente una respuesta inmunitaria capaz de detener el crecimiento de las células neoplásicas. Se trataba de emular el éxito obtenido por las vacunas tradicionales en la prevención de las enfermedades alérgicas e infecciosas. Así, se probaron múltiples vacunas derivadas de células neoplásicas inactivadas e incluso se experimentó introduciendo agentes infecciosos en tumores, con la esperanza de activar el sistema inmune<sup>3,4</sup>.

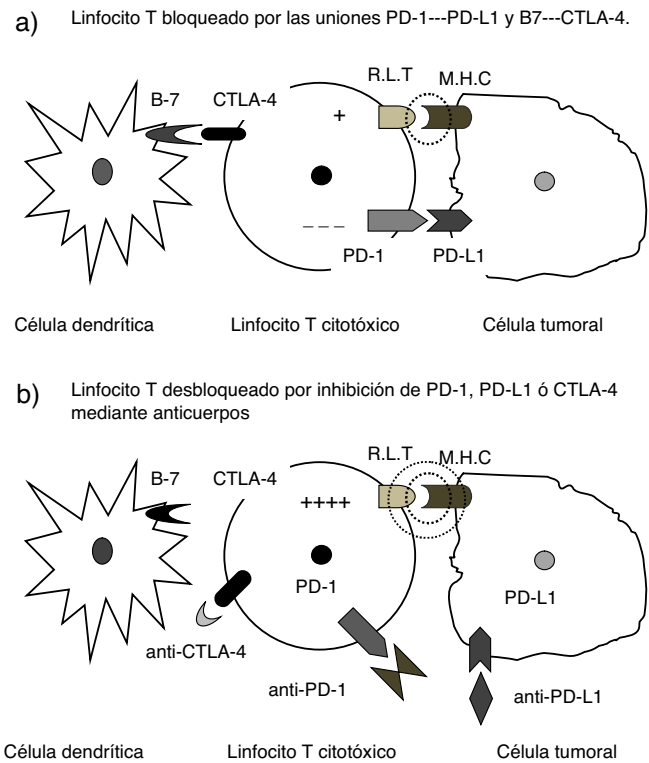
Aunque hace años se creía que el cáncer de pulmón (CP) no era muy inmunogénico, algunos hechos conocidos sugieren lo contrario. Así, se sabe que en pacientes con VIH o sometidos a trasplante de órganos en los que se induce inmunosupresión, la incidencia de CP, entre otros cánceres, es elevada<sup>5</sup>. Además, se ha encontrado que la presencia de linfocitos infiltrantes de tumores en piezas de CP resecaos se asociaba a mejor pronóstico. Asimismo, se conoce la capacidad de muchos CP no microcíticos (CPNM) para producir antígenos capaces de inducir respuesta inmune<sup>2,5,6</sup>.

Se han elaborado vacunas antineoplásicas y sustancias inmunostimuladoras (interferón y diversas interleuquinas) que han mostrado resultados preliminares alentadores frente a varios tumores, incluyendo el CP<sup>7</sup>, pero, salvo excepciones como el melanoma metastásico y el carcinoma de células renales, la falta de especificidad y los efectos adversos han limitado su uso de forma generalizada<sup>3</sup>.

## Nuevos conceptos patogénicos sobre inmunidad y cáncer

Investigaciones recientes<sup>6-8</sup> han proporcionado una comprensión más profunda de las complejas relaciones entre el sistema inmune y las células tumorales, así como de los mecanismos moleculares por los que estas pueden evadir su destrucción por los linfocitos T. Se ha comprobado que, además de la presentación de antígenos por las células dendríticas, otras señales estimuladoras son precisas para activar las células T citotóxicas y se han identificado vías que bloquean dichas señales, promoviendo así el crecimiento del tumor. La teoría de la vigilancia inmunológica, referida al mero reconocimiento de las células cancerosas como extrañas al organismo, ha sido sustituida por el concepto de inmunoequidación, según el cual el sistema inmune interactúa con el tumor en 3 fases: 1) eliminación de las células neoplásicas recientemente desarrolladas por parte de mecanismos inmunes innatos y adaptativos; 2) algunas células capaces de evadir ese ataque inmune pueden entrar en estado durmiente; y 3) finalmente, tales células pueden escapar al control inmune y proliferar, conduciendo a la enfermedad clínicamente aparente, rasgo que se considera hoy característico de las células cancerosas<sup>6</sup>. Es decir, el tumor elude el ataque de células T, aprovechando ciertos puntos de control inmunes (*immune check point inhibitors*). Entre los receptores identificados el *programme death-1* (PD-1) y los ligandos que se acoplan a él (PD-L1), así como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) son dianas terapéuticas de especial interés frente a las cuales ya se dispone de agentes terapéuticos eficaces<sup>6-8</sup>.

Además de estas vías reguladoras, el perfil inmune de un individuo depende de múltiples factores que incluyen propiedades intrínsecas del tumor (composición genética, secreción de citoquinas, etc.) y circunstancias extrínsecas, como el microbioma intestinal, la presencia de infecciones o la exposición a carcinógenos



R.L.T - Receptor del linfocito T. M.H.C.-Complejo mayor de histocompatibilidad.  
PD-1 - Receptor *programme death-1*. PD-L1 -Ligando de PD-1.  
CTLA4 - Antígeno 4 del linfocito T citotóxico.

**Figura 1.** Mecanismo de acción de los «inmunodesbloqueadores».

ambientales. El balance final que resulta de tales influencias define un estado concreto de la inmunidad frente al cáncer que determina la respuesta a los posibles agentes inmunoterápicos<sup>8</sup>.

### Nuevos conceptos terapéuticos. «Inmunodesbloqueadores»

El uso de estas vías inhibitorias por la célula neoplásica puede ser neutralizado mediante el bloqueo de los mencionados receptores, o los correspondientes ligandos por parte de anticuerpos monoclonales específicos<sup>2-8</sup>. Dado el mecanismo de acción de estos agentes, cuyo resultado es desbloquear la acción citodestructora de los linfocitos al neutralizar los frenos empleados por la célula tumoral (véase fig. 1), una denominación para los mismos podría ser la de «inmunodesbloqueadores», neologismo que usaremos provisionalmente en este trabajo.

Los primeros resultados positivos con «inmunodesbloqueadores» en ensayos aleatorizados se obtuvieron en el melanoma metastásico, con el fármaco *ipilimumab*, anticuerpo monoclonal que neutraliza al receptor CTLA-4, inhibitorio de la célula T; un ensayo publicado en 2010 demostró superioridad de *ipilimumab* en segunda línea de tratamiento frente a la pauta de comparación basada en la vacuna *gp100* (mediana de supervivencia de 10,1 y 6,4 meses, respectivamente)<sup>9</sup>, lo que favoreció su rápida aprobación por las agencias regulatorias en EE. UU. Posteriormente, se han realizado numerosos estudios en otras neoplasias. La tabla 1 muestra algunos de estos fármacos y sus dianas.

**Tabla 1**  
Fármacos inmunodesbloqueadores utilizados en CP y sus dianas específicas

Diana molecular	Inmunodesbloqueador/es
Programme death receptor (PD-1) Ligando frente a PD-1 (PD-L1) Antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4)	Nivolumab, pembrolizumab atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipiilumab

**Ensayos preliminares con «inmunodesbloqueadores» en el carcinoma de pulmón no microcítico**

Los primeros indicios de la eficacia de estos agentes frente al CP se obtuvieron en 2 ensayos clínicos fase I, que incluían CPNM, entre otros tumores. Se probaron diferentes dosis de los fármacos en estudio (anti PD-1 en un ensayo y anti PD-L1 en el otro) y se observaron respuestas objetivas favorables en el 18% de los CPNM, y hasta en el 36% entre los que expresaban PD-L1. La mayoría de estas respuestas duró más de un año, y el perfil de seguridad fue aceptable, con un 14% de efectos adversos grados 3 y 4 de la OMS<sup>10,11</sup>. Estos resultados pronto fueron seguidos por los primeros ensayos aleatorizados en pacientes con CPNM en 2.<sup>a</sup> línea que habían fracasado o presentado recidiva tras una 1.<sup>a</sup> línea de QT estándar basada en dobletes de platino; uno de los ensayos incluyó solo tumores de estirpe escamosa, y el otro no escamosos. Los resultados, en tasas de respuestas y supervivencia global fueron significativamente mejores con el fármaco en estudio (*nivolumab*) que con la QT de control, basada en *docetaxel*. Además, los efectos adversos graves fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con *nivolumab* (tabla 2)<sup>12,13</sup>. La ausencia de ventajas en la supervivencia libre de progresión (SLP) puede explicarse por los efectos peculiares de estos fármacos, que a veces producen al comienzo un aparente aumento del volumen tumoral, como se comentará más abajo en el apartado dedicado a los criterios de evaluación de respuesta. Ensayos posteriores han confirmado la eficacia de otros «inmunodesbloqueadores» en segunda línea de pacientes con CPNM<sup>14,15</sup> (tabla 2) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), (versión 6.2017) recomienda su uso en dicha situación con grado 1 de evidencia<sup>16</sup>. Fármacos más recientes (*durvalumab*, *avelumab*) han mostrado resultados prometedores en ensayos fase I-II<sup>17-19</sup> (tabla 1).

**Ensayos aleatorizados con «inmunodesbloqueadores» en primera línea en el cáncer de pulmón**

Las expectativas suscitadas por estos fármacos han originado una intensa actividad investigadora, y se dispone ya de información relevante con respecto a su eficacia en primera línea: en un ensayo fase I el *nivolumab* (dosis de 3 mg/kg de peso cada 2 semanas), aplicado como tratamiento inicial en monoterapia a 52 pacientes con CPNM, deparó un 23% de respuestas objetivas, y un 28% en el subgrupo que expresaba el biomarcador PD-L1. La mediana

**Tabla 2**  
Inmunodesbloqueadores (IDBL) en CPNM con estadio avanzado. Ensayos aleatorizados después de recidiva

	N	IDBL vs. QT	Estirpe	Tasa de respuestas (%)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global (meses)	Efectos adversos graves <sup>a</sup> (%)
Check Mate 017	272	Nivolumab vs. docetaxel	Escamosos	20% Nivol. vs. 9% docet.	3,5 nivolumab vs. 2,8 docet.	9,2 nivolumab vs. 6,0 docet.	7% nivolumab vs. 55% docet.
Check Mate 057	582	Nivolumab vs. docetaxel	No escamosos	19% nivolumab vs. 12% docet.	2,3 nivolumab vs. 4,2 docet.	12,2 nivolumab vs. 9,4 docet.	10% nivolumab vs. 54% docet.
Keynote-010	850	Pembrolizumab <sup>b</sup> vs. docetaxel	Escamosos y no escamosos		3,9 & 4,0 nivolumab vs. 4,0 docet.	10,4 & 12,7 vs. 8,5	13% & 16% vs. 35%
OAK	1034	Atezolizumab vs. docetaxel	Escamosos y no escamosos	18% atezo. vs. 16% docet.	2,8 atezo. vs. 4,0 docet.	13,8 atezo. vs. 9,6 docet.	15% atezo. vs. 43% docet.

<sup>a</sup> Efectos adversos grados 3 y 4 de la OMS.<sup>b</sup> Este ensayo incluía 3 brazos: 2 con dosis diferentes de pembrolizumab y otro, con docetaxel.**Tabla 3**  
Efectos adversos de los «inmunodesbloqueadores» anti-PD-1 y anti-PD-L1 en ensayos aleatorizados de pacientes con CP

	Intensidad de cualquier grado %	Intensidad de grado 3-5 de la OMS %
<i>Toxicidad común</i>		
Algún efecto	63-73	16-26
Hiporexia	9-14	0-1
Estomatitis	2-4	0
Náuseas	9-11	0-1
Vómitos	2	0,6
Diarreas	7-14	1-4
Anemia	5	2
Neutropenia	0,6	0
Rash	4-13	<1
Pirexia	5-10	<1
<i>Por mecanismo autoinmune</i>		
Algún efecto	29,2	9,7
Hipotiroidismo	4,0-9,1	0,0
Tiroiditis	2,6	0,0
Hipertiroidismo	4,0	<1,0
Neumonitis	4,0-5,8	2,6
Colitis	1,0-2,0	0-1,0
Hipofisitis	0,0-0,6	0-0,6

Los anti-PD-1 son nivolumab y pembrolizumab<sup>12-16</sup>. El anti-PD-L1 es atezolizumab<sup>15</sup>.

de supervivencia global fue 19,4 meses y la proporción de efecto adversos graves 19%<sup>20</sup>.

Actualmente, están en curso numerosos ensayos fase III en primera línea de pacientes con CPNM<sup>21</sup> y se conocen resultados de algunos ya concluidos (Keynote-024, tabla 4). En uno de ellos se comparó el «inmunodesbloqueador» anti-PD-1 *pembrolizumab* frente a QT basada en platino, si bien se exigió como criterio de inclusión la expresión de PD-L1 en más del 50% de las células tumorales, criterio que cumplen el 20-25% de pacientes con CPNM avanzado. Este ensayo (Keynote-024, tabla 2) demostró superioridad del *pembrolizumab* en supervivencia global y SLP, con menor toxicidad que la observada en el grupo de QT<sup>22</sup>. A partir de estos resultados, la NCCN (versión 3.2017) aconseja comenzar el tratamiento de primera línea en CPNM avanzado con este «inmunodesbloqueador» en aquellos pacientes cuyo tumor exprese las elevadas concentraciones de PD-L1 exigidas en el mencionado estudio<sup>16</sup>. En el otro ensayo aleatorizado (presentado en congreso, pero aún no publicado) (*CheckMate 026*) se comparó *nivolumab* frente a QT estándar y se exigió expresión de PD-L1 en al menos el 1% de las células tumorales; la supervivencia global fue similar en ambos grupos, con menos toxicidad en el grupo del «inmunodesbloqueador»<sup>23</sup>. Aunque se requieren nuevos análisis, la falta de superioridad de *nivolumab* en este ensayo puede explicarse por el umbral demasiado bajo de expresión de PD-L1 (1%), requerido como criterio de inclusión en el diseño original.

**Tabla 4**  
Inmunodesbloqueadores (IDBL) en CPNM con estadio avanzado y PD-L1 positivo. Ensayos aleatorizados en primera línea

	N	IDBL vs. QT <sup>a</sup>	Estirpe	Tasa de respuestas (%)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global a los 6 meses	Efectos adversos graves <sup>b</sup> (%)
Keynote-024	825	Pembrolizumab vs. QT <sup>a</sup>	Escamosos y no escamosos	44,8% pembro vs. 27,8%, QT <sup>a</sup>	10,3 pembro vs. 6,0 QT <sup>a</sup>	80,2 pembro vs. 72,4 QT <sup>a</sup>	26,6% pembro vs. 53,3% QT <sup>a</sup>
CheckMate 026	541	Nivolumab vs. QT <sup>a</sup>	Escamosos y no escamosos	No hay datos	4,2 nivolumab vs. 5,9 QT <sup>a</sup>	14,4 nivolumab vs. 13,2 QT <sup>a</sup>	18% nivolumab vs. 51% QT <sup>a</sup>

En los 2 ensayos en primera línea se incluyeron solo pacientes seleccionados en función de la expresión del biomarcador PD-L1.

<sup>a</sup> Se incluyeron varias pautas de QT basadas en derivados del platino.

<sup>b</sup> Efectos adversos grados 3 y 4 de la OMS.

### Biomarcadores predictivos de respuesta favorable

Estos «inmunodesbloqueadores» producen a veces resultados llamativos, incluso remisiones completas de larga duración, pero las respuestas objetivas suceden como mucho en el 15-20% de los pacientes no seleccionados<sup>4,24</sup>. Es de suma importancia, pues, identificar algún rasgo clínico o marcador tumoral que permita predecir qué pacientes tienen mayor probabilidad de obtener beneficios. Dado que algunos de estos fármacos son anticuerpos monoclonales diseñados frente al receptor PD-1 arriba mencionado, parece razonable que la concentración de PD-L1 (ligandos que se acoplan al receptor), expresada en el tumor o en células inmunes, sea útil como predictiva de eficacia. Sin embargo, la diversidad en el tipo de reactivos fabricados por diferentes empresas y en los puntos de corte establecidos por diferentes autores ha producido resultados discordantes<sup>25,26</sup>: así, en el citado ensayo *CheckMate 017* (tabla 2), realizado en pacientes con carcinoma escamoso, las concentraciones de PD-L1 no influyeron en los resultados<sup>12</sup>; por el contrario, en el *CheckMate 057*, en pacientes con carcinoma no escamoso, se observó que los que presentaron expresión de PD-L1 superior al 10% en las biopsias tumorales tenían supervivencia media global más larga que aquellos con niveles menores de 10% (19,4 y 9,9 meses, respectivamente<sup>13</sup>). La evaluación global de los hallazgos de estos y otros estudios sugiere un valor predictivo de respuesta de este biomarcador, y se están haciendo trabajos cooperativos para homogeneizar, estandarizar y validar las técnicas de análisis, lo que permitirá generalizar su uso del modo más sencillo posible en la práctica clínica<sup>25</sup>.

Además de PD-L1, puede haber otros rasgos con valor predictivo: así, se cree que cuanto mayor sea el número de mutaciones de un tumor, tanto mayor será la sensibilidad del mismo frente a estos fármacos, porque también será mayor la cantidad de antígenos susceptibles de ser reconocidos por el sistema inmune. Por ello, se ha propuesto evaluar la carga mutacional mediante la secuenciación del genoma completo del tumor o de un panel preseleccionado de genes representativos<sup>25,26</sup>. En concordancia con esta hipótesis, está el hecho de que los cánceres atribuidos a excesiva exposición a la luz ultravioleta (cáncer de piel) o al humo del tabaco (cáncer de pulmón), que tienen gran cantidad de mutaciones, son los que mejor responden a estos fármacos. En ensayos realizados en CPNM, al analizar las respuestas obtenidas en función de diversos rasgos, se observó que los pacientes fumadores respondían mejor que los no fumadores<sup>20,22,25</sup>. Aunque aún no hay claras recomendaciones al respecto, en ausencia de biomarcadores disponibles, este dato epidemiológico podría ser orientativo en la práctica clínica en casos de difícil decisión terapéutica.

### Criterios de evaluación de respuesta

La SLP es un criterio primordial para evaluar la eficacia de una pauta terapéutica en pacientes con CPNM avanzado. Sin embargo, con estos fármacos se han observado notables discordancias entre la SLP y la supervivencia global, lo que puede explicarse por los efectos peculiares que resultan del desbloqueo de la reacción

inmune; así, puede apreciarse un aparente aumento del volumen tumoral debido a infiltración del tumor por linfocitos, lo que traduce la eficacia del efecto «inmunodesbloqueador» del fármaco. A este fenómeno paradójico que aparenta progresión de la enfermedad cuando en realidad sucede lo contrario se le ha llamado «pseudoprogresión»<sup>2</sup>, de modo que solo después de mucho tiempo el seguimiento estrecho del paciente mostrará la reducción del tamaño tumoral. Por ello, se ha sugerido que la supervivencia global, y no la SLP, es el criterio que puede reflejar con mayor precisión los beneficios reales<sup>27,28</sup>. Esta peculiar respuesta del tumor obliga también a modificar los tradicionales criterios de evaluación terapéutica en los tumores sólidos (criterios RECIST), que ahora deberán tener en cuenta esta posible «pseudoprogresión»<sup>28,29</sup>. Incluso, puede ser necesario considerar diferentes parámetros estadísticos en la evaluación de la SLP, pues este fenómeno favorece entrecruzamientos en las curvas de Kaplan-Meier que vulneran la condición de proporcionalidad de los riesgos, exigida por algunas pruebas<sup>27</sup>.

### Pautas combinadas de «inmunodesbloqueadores» y quimioterapia

Dado el mecanismo de acción antitumoral radicalmente diferente de los «inmunodesbloqueadores» y la QT tradicional, resulta atractiva la idea de probar la combinación de ambos fármacos, cuestión que ha sido explorada en 2 recientes ensayos fase I y II: a) el *CheckMate 012* en el que se asoció QT basada en platino a diferentes dosis de *nivolumab*, seguida por mantenimiento con *nivolumab* hasta progresión o toxicidad inaceptable. Aunque se incluyeron solo 52 pacientes, las respuestas objetivas (entre 33% y 47%) y la supervivencia global a 2 años (entre 25% y 62%) son alentadoras<sup>30</sup>; y b) el *Keynote 021* en el cual se comparó *pembrolizumab* más QT (*carboplatino* y *pemetrexed*) frente a la misma pauta de QT aislada; ambos brazos recibieron después *pemetrexed* de mantenimiento. Las tasas de respuesta favorable fueron 55% y 19%, respectivamente, con similar frecuencia de efectos adversos<sup>31</sup>.

### «Inmunodesbloqueadores» en el carcinoma microcítico de pulmón

El carcinoma microcítico de pulmón, tumor muy agresivo y sensible a la QT, está muy relacionado con el consumo de tabaco, con la consiguiente carga mutacional elevada, lo que le convierte en teoría en excelente candidato para estos nuevos agentes<sup>32</sup>. Estudios fase II que combinaban *ipilimumab* (anti-CTLA-4) con derivados del platino y *etopósido* (pauta habitual en este tumor), mostraron modestas mejorías en la SLP, pero en un amplio ensayo aleatorizado la adición de *ipilimumab* a la pauta de QT habitual no superó a dicha pauta aislada<sup>33</sup>. Recientemente, una combinación de 2 «inmunodesbloqueadores» (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) que actúan sobre diferentes dianas ha deparado respuestas objetivas en el 10-19%, con toxicidad aceptable, en pacientes con recidiva del carcinoma microcítico de pulmón<sup>34</sup>. Sobre la base de estos resultados la NCCN (versión 3.2017) recomienda su empleo en caso de recidiva

ocurrida dentro de 6 meses después del primer tratamiento (grado de evidencia 2 A)<sup>35</sup>.

#### Contraindicaciones. Efectos adversos «inmunorrelacionados»

En los ensayos realizados con estos fármacos, los efectos adversos graves (grados III y IV de la OMS) fueron significativamente menores en comparación con la QT estándar (tablas 2 y 3)<sup>12–15,22</sup>. Sin embargo, debido a su particular mecanismo de acción, los «inmunodesbloqueadores» presentan un perfil de toxicidad singular. En efecto, la vía PD-1/PD-L1 tiene un papel crucial en la homeostasis inmune y en la supresión de la actividad de las células T frente a autoantígenos. Por tanto, al anular su acción, puede desencadenarse un ataque inmune no solo frente al tumor, sino frente a tejidos normales, causando enfermedad autoinmune<sup>32,36,37</sup>. En la mayoría de ensayos una historia clínica con antecedentes de enfermedades autoinmunes, infección crónica por VIH o hepatitis B o C, enfermedad intersticial pulmonar activa u otras enfermedades tratadas con corticoides fue considerada criterio de exclusión. Sin embargo, aunque la experiencia al respecto es limitada, informes de casos aislados y de series pequeñas en estudios no controlados sugieren que, incluso en esas circunstancias, estos fármacos pueden usarse, bajo estricta vigilancia, con toxicidades manejables<sup>36,37</sup>.

Entre estos efectos «inmunorrelacionados», los más comunes son rash cutáneo, colitis, hepatopatías, neumonitis y endocrinopatías, como hipofisitis y tiroiditis (tabla 3). Cuando se sospechen estos efectos, tras descartar infección o progresión del tumor, deberán emplearse corticoides tópicos o por vía oral o i.v., dependiendo de la gravedad de aquellos<sup>36,37</sup>.

#### Análisis de coste efectividad

Los precios de los «inmunodesbloqueadores» varían en función del país y del modelo de sistema sanitario, pero en general son muy elevados: entre 150.000 y 180.000 dólares por año de vida ganado ajustado a la calidad<sup>38,39</sup>. Un reciente análisis económico, realizado en Suiza, concluye que, con los precios actuales, nivolumab no es coste-efectivo en comparación con docetaxel. Sería necesario una reducción del precio o una selección más estricta de la población según niveles de PD-L1<sup>39</sup>.

#### Perspectivas futuras. Combinaciones con quimioterapia y radioterapia

El desarrollo en la aplicación clínica de los «inmunodesbloqueadores» ha obtenido un gran impulso en EE. UU. porque la Food and Drug Administration otorgó a estos fármacos la designación de interés prioritario, lo que permite acelerar los trámites para la revisión y aprobación de nuevos medicamentos<sup>25</sup>.

Actualmente numerosos estudios están evaluando el uso de estos fármacos como tratamiento neoadyuvante y adyuvante, y como terapia de consolidación tras una pauta inicial de QT y radioterapia. También hay datos preliminares que sugieren que los antiangiogénicos (bevacizumab, nintedanib, etc.) pueden estimular el sistema inmune, y ensayos que parecen indicar que, combinados con los «inmunodesbloqueadores», producen un efecto sinérgico sin aumento sustancial de toxicidad<sup>40</sup>. Para estas combinaciones, aún en fase temprana de investigación, no se conocen las dosis ni la secuencia óptima de administración de cada fármaco. Sin embargo, el foco principal de la investigación está hoy en la posible incorporación de estos nuevos fármacos en primera línea, y en la selección idónea de candidatos para iniciar este cambio de paradigma terapéutico. Así, la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 ha sido el biomarcador predictivo de respuesta favorable más estudiado hasta la fecha, aunque algunos ensayos han mostrado resultados

asimismo positivos en pacientes con concentraciones escasas o nulas de PD-L1<sup>28</sup>. La disparidad en los anticuerpos usados y en los métodos analíticos empleados ha sido un obstáculo para la validez de dicho biomarcador<sup>25,26</sup>, lo que ha promovido un esfuerzo internacional para estandarizar los procedimientos y alcanzar un método común y fiable. Al mismo tiempo, se investiga la utilidad de otros marcadores, que van desde el consumo de tabaco hasta la presencia de linfocitos infiltrantes de tumores o la determinación de la carga mutacional mediante secuenciación genómica del tumor<sup>26</sup>.

Los datos disponibles hasta hoy sugieren que, a medio plazo, es muy improbable que estos fármacos desplacen totalmente a la QT basada en platino en el tratamiento del CPNM, pero el desarrollo de marcadores fiables puede permitir la identificación de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de los «inmunodesbloqueadores», ya sea en monoterapia, en combinación con otros similares o con diferentes modalidades terapéuticas, incluyendo la QT tradicional.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

#### Bibliografía

- Ehrlich P. Ueber den jetzigen stand der karzinomforschung. Ned Tijdschr Geneesk. 1909;5:273–90.
- Pennock GK, Chow LQM. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. The Oncologist. 2015;20:1–11.
- Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. N Engl J Med. 2015;373:1490–2.
- Herzberg B, Campo MJ, Gainor JF. Immune checkpoint inhibitors in non small cell lung cancer. The Oncologist. 2017;22:81–8.
- Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: Potential targets for immunotherapy. Lancet Respir Med. 2013;1:551–63.
- Menon S, Shin S, Dy G. Advances in cancer immunotherapy in solid tumors. Cancers. 2008;8:106–27.
- Quoix E, Lena H, Losonczy G, Forget F, Chouald CH, Papai Z, et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (TIME): Results from the phase 2b part of a randomised, double blind placebo-controlled phase 2b/3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:212–23.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunology and the cancer-immune set point. Nature. 2017;541:321–30.
- Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Eng J Med. 2010;363:711–23.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JS, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Eng J Med. 2012;366:2443–54.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 in patients with advanced cancer. N Eng J Med. 2012;366:2455–65.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non small cell lung cancer. N Eng J Med. 2015;373:123–5.
- 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. N Eng J Med. 2015;373:1627–39.
- Herbst R, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez Gracia JI, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated PD-L1 positive, advanced non small cell lung cancer (KEYNOTE-10): A randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1540–50.
- Rittmeier A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardello F, Von Pawell J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non small cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389:255–65.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non small cell lung cancer guidelines. Version 6.2017. [consultado 30 May 2017]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- Antonia SJ, Kim S-W, Spira AI, Ahm M-J, Ou S-HI, Stjpanovic N, et al. Safety and clinical activity of durvalumab (MED14736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016;15 (Suppl):9020–9.
- Antonia SJ, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft J, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non small cell lung cancer: A multicentre, phase 1 b study. Lancet Oncol. 2016;17:299–308.
- Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung

- cancer (JAVELIN solid tumor): Dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:599–610.
20. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N, et al. Nivolumab monotherapy for first line treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2980–7.
  21. Gainor JF. Moving programmed death-1 inhibitors to the front lines in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2953–5.
  22. 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. *N Eng J Med.* 2016;375:1823–33.
  23. Socinski M, Creelan B, Horn L, Reck M, Paz Ares L, Steins M et al. CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab versus investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 positive NSCLC. Presentado en la European Society of Medical Oncology, 2016, Copenhagen (abstract).
  24. Gettinger S. Immunotherapy of non small cell lung cancer with immune check point inhibition [actualizado 19 Dic 2016]. [consultado 30 May 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
  25. Burstein HJ, Krilov J, Aragon-Ching JB, Baxter NN, Chiorean EG, Chow WA, et al. Clinical cancer advances 2017: Anual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017;35:1341–67.
  26. Green S, Dawe DE, Banerji SJ. Immune signatures of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12:913–5.
  27. Hasegawa T, Uno H, Wei LJ. Nivolumab in nonsquamous non small cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2016;374:492–3.
  28. Gyawali B, Ota A, Ando Y. Nivolumab in nonsquamous non small cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2016;374:493–4.
  29. Wolchok JD, Hoos A, O'day S, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412–20.
  30. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer J, Juergens RA, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first line treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2969–79.
  31. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1497–508.
  32. Riess JW, Lara PN, Gándara DR. Theory meets practice for immune checkpoint blockade in small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3717–9.
  33. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3740–8.
  34. Antonia SJ, López Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre open-label phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:883–95.
  35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Small cell lung cancer guidelines. Version 3.2017. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
  36. O'Kane GM, Labré C, Doherty MK, Young K, Albalá H, Leigbl NB, et al. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in Lung Cancer. *The Oncologist.* 2017;22:70–80.
  37. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LE, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities and anti-PD1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26:2375–91.
  38. Beckermann K, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: The good, the bad, and the ugly. *Oncology.* 2016;30:722–3.
  39. Matter Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, Dedes K, Diebold J, Pietrini N, et al. A cost-effectiveness analysis of nivolumab versus docetaxel for advanced non-squamous non small cell lung cancer including PD-L1 testing. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1846–55.
  40. Manegold CH, Dingemans AMC, Gray JHE, Nakagawa K, Nicolson M, Peters S, et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12:194–207.