



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Máster

Título del trabajo:

Utilidad de la escala de Charlson de comorbilidad
como elemento de predicción de toxicidad en
pacientes que reciben inmunoterapia

English tittle:

Utility of Charlson Comorbidity Index as a
predictory tool of toxicity in patients who are under
immunotherapy treatment

Autor/es

Pablo Gómez Mugarza

Director/es

Teresa de Jesús Puértolas Hernández

Ángel Artal Cortés

Titulación del autor

Máster de Iniciación a la Investigación

FACULTAD DE MEDICINA

Año 2020

Índice

Introducción	2
Mecanismos de escape tumoral	3
Checkpoints inmunes	5
PD-1	7
CTLA-4	11
Otros checkpoints inmunes (4,6,8)	14
Inmunoterapia.....	17
Eficacia de la inmunoterapia	17
Reacciones adversas a la inmunoterapia	20
Escala de comorbilidad de Charlson	24
Material y métodos	26
Revisión bibliográfica	26
Recogida de datos	27
Análisis de los datos	28
Resultados	30
Análisis descriptivo.....	30
Análisis de los resultados	35
Discusión	39
Charlson y análisis principal del estudio	39
Características de la población.....	41
Eficacia del tratamiento	45
Toxicidad al tratamiento	49
Conclusiones	52
Glosario de términos.....	53
Bibliografía	56

Introducción

El cáncer es una enfermedad con una incidencia y prevalencias crecientes en todo el mundo. Actualmente es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, con alrededor de 9,6 millones de muertes en el año 2018, una de cada seis, aunque con un descenso del 23% en los últimos años gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos. Se estima que en quince años la mitad de la población habrá estado afectada por esta patología. A nivel mundial los tipos de cáncer más frecuentes en cuanto a prevalencia son pulmón, mama, colorrectal y próstata. Pulmón, colon, estómago, hígado y mama son los que presentan tasas de mortalidad más elevadas. (1–3)

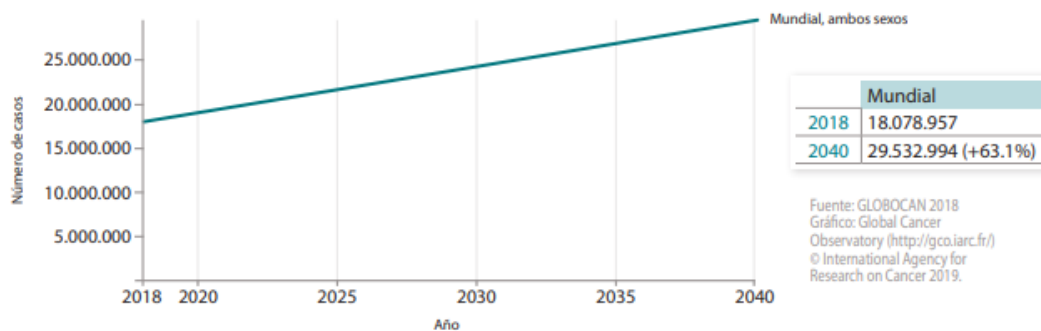


Ilustración 2 Incidencia estimada de tumores en la población mundial

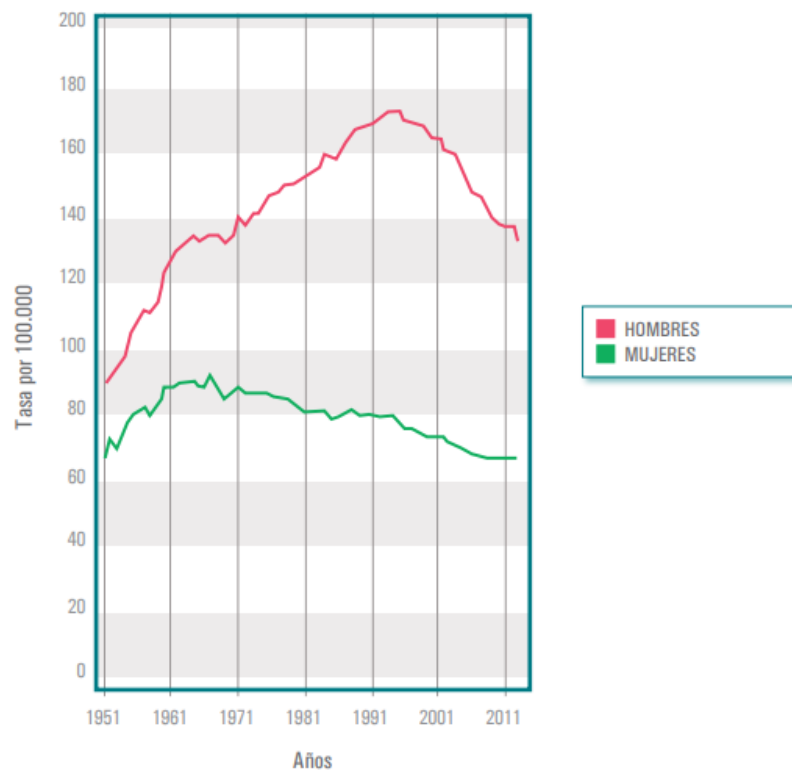


Ilustración 1 Evolución temporal de la tasa de la mortalidad estandarizada por sexo en España

En España, a lo largo de 2019 la incidencia estimada de casos de cáncer ha sido de 277.234 pacientes/año, un 12% más que en 2015. Los más frecuentemente diagnosticados son los tumores de próstata, colorrecto y pulmón en varones y cáncer de mama, colorrectal y pulmón en mujeres, siendo el cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en la mujer los de mayor mortalidad. los más mortales fueron pulmón, colorrectal y próstata en los primeros y mama, colon y pulmón en las segundas (ilustración 1 y 2).(3)

Es por ello por lo que se hace necesario investigar para encontrar tratamientos más eficaces con el fin de poder controlar esta enfermedad. Hasta hace unos años, los únicos fármacos disponibles para el tratamiento del cáncer eran los quimioterápicos que, mientras que en algunos pacientes mostraban eficacia, en otros los resultados observados distaban mucho de los esperados. A ello se añaden las múltiples y en muchos casos graves toxicidades que sufren los pacientes sometidos a estos tratamientos. Pero, a raíz de un mayor entendimiento de la fisiopatología del cáncer, desde finales del siglo XX se han ido incorporando a la práctica clínica tratamientos dirigidos contra dianas específicas, lo cual ha permitido alcanzar mejores resultados terapéuticos con menores y más leves tasas de reacciones adversas.

Otro de los principales avances en el tratamiento médico de las patologías tumorales ha sido el descubrimiento de los nuevos inmunoterápicos, los cuales son capaces de activar al sistema inmune, permitiéndole erradicar las células tumorales y revirtiendo así uno de los mecanismos de escape tumoral. El concepto de inmunoterapia ya existía desde finales del siglo XX y era empleado en algunos tipos de cáncer como el melanoma. Existe una estrecha relación entre el estado inmune del individuo y el melanoma, habiéndose encontrado una incidencia aumentada de este entre pacientes inmunodeprimidos. Así mismo, se han publicado casos de regresiones de melanomas, siendo el mecanismo más probable una respuesta inmune eficaz del individuo. Por otro lado, se ha descrito en algunos melanomas la presencia de un infiltrado de células T asociado al melanoma primario. Es por esto, y por la mala respuesta a la quimioterapia que presenta este tumor, por lo que se vio la necesidad de testar nuevos tratamientos que estimularan al sistema inmune a eliminar las células tumorales. A pesar de mostrar los inmunoterápicos clásicos una respuesta más positiva que la quimioterapia tradicional, los resultados de estas terapias no terminaron de ser satisfactorios, hasta el descubrimiento en los últimos años de los nuevos fármacos inmunoterápicos.

Mecanismos de escape tumoral

Los mecanismos por los cuales las células cancerosas son capaces de escapar a los sistemas de control del organismo han sido objeto de investigación a lo largo de los años, con el propósito de comprender mejor la fisiopatología del cáncer y desarrollar fármacos y tecnologías que permitieran desactivarlos específicamente. Por ello, han sido denominados “**mecanismos de escape tumoral**”, los cuales se han resumido en ocho, que se desarrollarán en los siguientes párrafos. Estos procesos permiten a las células crecer, dividirse indefinidamente, evitar la muerte celular o ser capaces de desplazarse a otros lugares del organismo (4).

El primer mecanismo y uno de los más importantes a la hora de permitir la proliferación de las células, es precisamente **la producción continua de señales proliferativas**. Las células tumorales adquieren la capacidad de producir sustancias activadoras independientemente de las señales externas, lo que les permite crecer y activarse metabólicamente de forma descontrolada, así como sobrevivir de forma indefinida. Todo ello lo consiguen gracias a

mutaciones somáticas de los llamados protooncogenes, como *K-RAS*ⁱ y *B-RAF*ⁱⁱ, que activan las vías de activación celular, o en el caso de *K-RAS*, *PTEN*ⁱⁱⁱ y *mTOR*^{iv} además alteran las vías de retroalimentación negativa.

Otro mecanismo es el de **evadir las señales supresoras del crecimiento** incluidas dentro de su propio genoma. Estos mecanismos son controlados por los llamados genes supresores de tumores. Los más conocidos son los productores de la proteína asociada al retinoblastoma (RB) y TP53^v, los cuales integran señales extracelulares y permiten a la célula continuar el ciclo celular y dividirse o no. Así mismo, el contacto estrecho entre células anexas inhibe los mecanismos de crecimiento celular. El gen *NF2* es capaz de inhibir dicho proceso. Finalmente, la alteración de la estructura de TGF^{vi}-beta, sustancia, encargada de suprimir la proliferación celular conlleva unas consecuencias similares a las descritas.

El tercer mecanismo es el de **resistencia frente a mecanismos de muerte celular por apoptosis**, que normalmente tiene como objetivo eliminar células aberrantes o disfuncionales. Ello lo consiguen mediante la alteración de sistemas como las proteínas Fas o Bcl-2^{vii} o las señales proinflamatorias producidas en los procesos de necrosis, entre otras.

El cuarto consiste en la capacidad de **replicarse indefinidamente** mediante el mantenimiento de los telómeros al aumentar la expresión de telomerasa o la reducción de las condiciones que conllevan la senescencia celular.

El quinto es la posibilidad que tienen las células tumorales de **inducir la angiogénesis** gracias a la producción de sustancias proangiogénicas como VEGF-1^{viii}, la inhibición de agentes antiangiogénicos como TSP-1^{ix}, angiostatina o endostatina, la proliferación de pericitos y de células que inducen la proliferación vascular como las pertenecientes a la inmunidad innata.

El sexto mecanismo es la **capacidad de invadir y metastatizar** que adquieren las células tumorales como consecuencia de la pérdida de la proteína de adhesión celular E-cadherina debido a la mutación de su gen *CDH^x-1*; la inducción de la producción de factores de transcripción de EMT (transición epitelial-mesenquimal) o la secreción de sustancias por parte de las células estromales como citoquinas o metaloproteasas.

El séptimo mecanismo es el de la **modificación del metabolismo energético celular**. Las células cancerosas son capaces de reprogramar su metabolismo glucídico y por tanto la forma de producción de energía, siendo capaces de desarrollar una degradación anaerobia de la glucosa aun en presencia de oxígeno, proceso llamado "glicolisis aerobia". Esto lo consiguen gracias al aumento de producción de transportadores de glucosas como GLUT1^{xi} y mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, lo que les aporta a las células ventajas sobre todo en casos de hipoxia. Mediante esta vía las mismas células tumorales y otras adyacentes a ellas son capaces de obtener energía a partir del lactato mediante la activación de otras vías metabólicas e incluso de obtener precursores para la producción de nucleótidos y otras macromoléculas.

Finalmente, uno de los mecanismos de escape tumoral más estudiados es el de la **evasión de la respuesta inmune**, que se desarrollará a continuación.

Las células tumorales en condiciones normales deberían ser interceptadas por las células del sistema inmune, al presentar antígenos resultantes de proteínas mutantes que estos reconocerían como extrañas. Sin embargo, los tumores han desarrollado mecanismos mediante los cuales son capaces de evitar dichos procesos de control, como la inactivación de las células inmunitarias o la pérdida de la capacidad de presentar antígenos. Esta idea se refuerza después de haberse observado un aumento en las tasas de tumores en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente ante la falta de componentes de inmunidad adaptativa. Además, se ha observado en distintos tumores que la existencia de un mayor infiltrado de células inmunes entre las células tumorales en la pieza histológica confiere a la enfermedad un mejor pronóstico y una mayor tasa de respuesta al tratamiento.

A pesar de ello, muchos tumores consiguen evadirse del sistema inmune, mediante la secreción de sustancias inmunodepresoras como TGF-beta, el bloqueo de las señales de coestimulación como CTLA-4^{xii} o la inducción de señales de bloqueo inmune como PD-1^{xiii} (4,5)

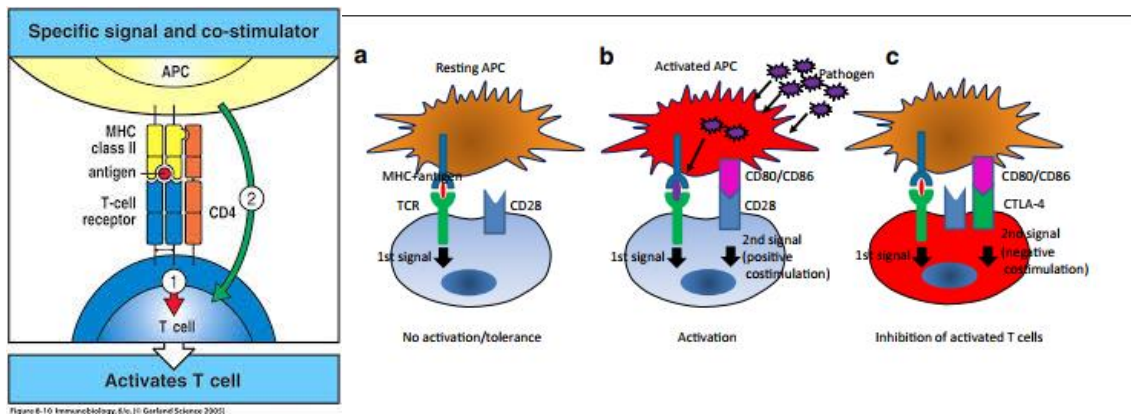


Ilustración 3 a) Representación de la activación inmune clásica. b) Representación del mecanismo de activación inmune asociando señales coestimuladores y coinhibitorias

Checkpoints inmunes

La inmunidad adaptativa, formada por células como los linfocitos T y B, las células Natural Killer (NK) y las Células Presentadoras de Antígeno (CPA), es capaz de producir una respuesta contra antígenos pertenecientes a agentes específicos. Para ello es necesaria la unión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA) de la célula presentadora de antígenos, asociado al antígeno, con el complejo TCR^{xiv}-CD3^{xv} o BCR^{xvi} de los linfocitos T o B respectivamente. Al reconocer el TCR-CD3 o BCR estas estructuras, es capaz de activar mediante una cascada de reacciones metabólicas a la célula defensiva, desencadenando la respuesta inmune. Las moléculas HLA II activan a los linfocitos B y a los linfocitos T helper CD4 + y las moléculas HLA I activan a los linfocitos T citotóxicos CD8 +, principales responsables de la inmunidad tumoral. Las moléculas CD4 y CD8 reconocen sus correspondientes moléculas HLA y permiten continuar las reacciones que llevarán a la respuesta inmune

Las sustancias presentadas por células del organismo mediante el HLA tipo I son proteínas de la misma célula que las presenta, por ejemplo, una célula tumoral. Las moléculas presentadas por las CPA a través del HLA II son moléculas pertenecientes a agentes externos, como virus o bacterias, que han sido fagocitados y metabolizados por parte de las mismas CPA.

Pero se sabe desde finales del siglo XX que para que esto ocurra son necesarias una serie de señales coestimuladoras, que amplifiquen la señal. La más importante y conocida es la producida por la interacción entre CD28 de los linfocitos T y CD80 y CD86 de las CPA activadas.

Otras señales coestimuladoras son las producidas, por ejemplo, por los complejos ICOS^{xvii} – ICOS-L, moléculas de la familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) o el complejo CD40 - CD40-L, capaz de activar en este caso a las CPA y lograr una mayor producción de citoquinas activadoras y mayor unión de las moléculas coestimuladoras a los linfocitos.

Además, existen otras señales cuya función es la de disminuir la intensidad de la activación de las células inmunes, produciendo una inhibición de su respuesta. Los más conocidos son PD-1 y CTLA-4.

A todas estas interacciones se añaden las señales transmitidas por las citoquinas circulantes en la matriz extracelular, las cuales influyen también tanto de forma positiva como negativa en el desarrollo de la respuesta inmune. La más importante es la Interleukina 2 (IL-2), cuya función es la de favorecer la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos citotóxicos CD8 (linfocitos Tc), así como el adecuado funcionamiento de los linfocitos T reguladores. Otras citoquinas con función activadora son IL-4, 5, 12, 13, 15, 17, 18, 21, 25, 33 o Interferón gamma. Por el contrario, las principales citoquinas inhibitorias son IL-10, 35, Indolamina 2-3 dioxigenasa (IDO), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o el factor de crecimiento transformante beta (TGF).

Muchos de estos mecanismos inhibitorios, además de reclutar otras células supresoras como las células supresoras derivadas de la serie mieloide (MDSC) o los linfocitos T reguladores (Treg), son activados por las células tumorales para inhibir la respuesta inmune contra ellas.

La activación final o no de la respuesta inmune dependerá del equilibrio entre señales activadoras e inhibitorias producidas en las células defensivas por todas las interacciones

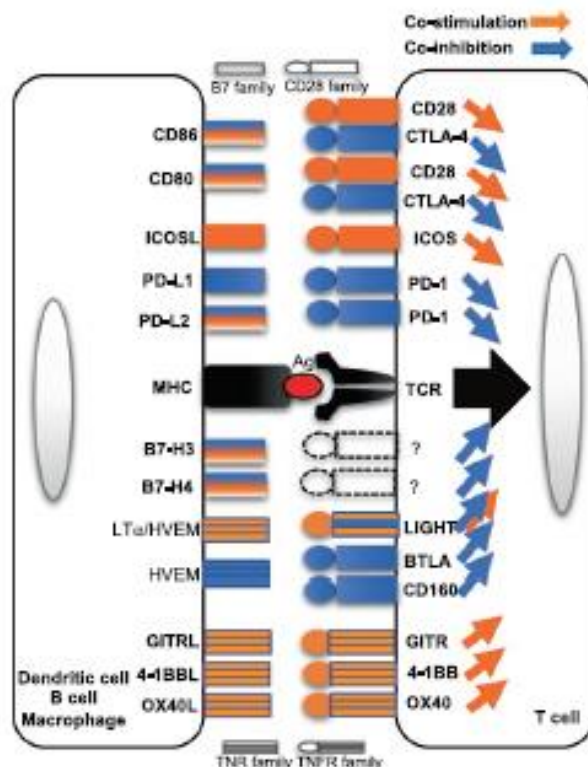


Ilustración 4 Ejemplos de moléculas de membrana coestimadores y coinhibitorias

comentadas previamente, desencadenando en nuestro caso una respuesta antitumoral o desarrollándose la tolerancia tumoral inmune.(5–8)

PD-1

Uno de los principales checkpoint o “punto de regulación inmune” es PD-1 (Programmed Cell Death). Se trata de una molécula de membrana, descubierta en 1992 por *Ishida et al*, (9) presente en la mayor parte de las células inmunitarias, especialmente linfocitos T, y mediante su activación al unirse a sus ligandos es capaz de disminuir la intensidad de la activación de dichas células. El locus del gen que codifica la proteína fue encontrado en 1994 y es 2q37.3 (10)

Este receptor transmembrana monomérico está compuesto por 288 aminoácidos que contiene un dominio extramembranoso con estructura Immunoglobulin-like con su extremo N-terminal, un dominio transmembrana y una cola intracitoplasmática con mecanismos de señalización basados en tirosín-quinasas (ITIM e ITSM). (7,11) Este último parece ser el encargado de reclutar la fosfatasa SH2^{xviii}, que defosforila las proteínas Ck2^{xix} y LCK^{xx} entre otras, (activadas previamente mediante las uniones de los complejos CD3/TCR-HLA y CD28/CD80-86), lo que conduce a la inhibición de proteínas como PTEN, Zap^{xxi} 70 o PKC θ ^{xxii}, encargadas de activar entre otros al sistema PI3K/Akt^{xxiii}. (8,12–14)

Además, la activación de PD-1 influye también sobre otras vías de señalización como Ras/MEK/Erk^{xxiv} o STAT5^{xxv} y Foxp3^{xxvi}

Consecuentemente, la célula será incapaz de activar cadenas enzimáticas de ligasas (Skp2) y quinasas (Cdk2) capaces de activar el ciclo celular de G0 a G1 mediante la modificación de la expresión de histonas y desacetilación del DNA^{xxvii}. Por tanto, se impide la expresión de genes encargados de promover la proliferación celular o la producción de citoquinas, así como favorece la expresión de genes proapoptóticos como Bcl211 o Bcl2111. Otros genes importantes que regula son NFkB^{xxviii}, Sp1^{xxix}, p300^{xxx}/CBP^{xxxi} y subunidades de la RNA^{xxxii} polimerasa.(6,11,13)

Además, esta cascada de reacciones lleva a los linfocitos T naive a diferenciarse a linfocitos Treg debido a que la misma quinasa Cdk2 al no estar activada no puede antagonizar el efecto antiproliferativo de TGF-b. Otros mecanismos que influyen en ella son la inhibición de sistemas como Akt y mTOR

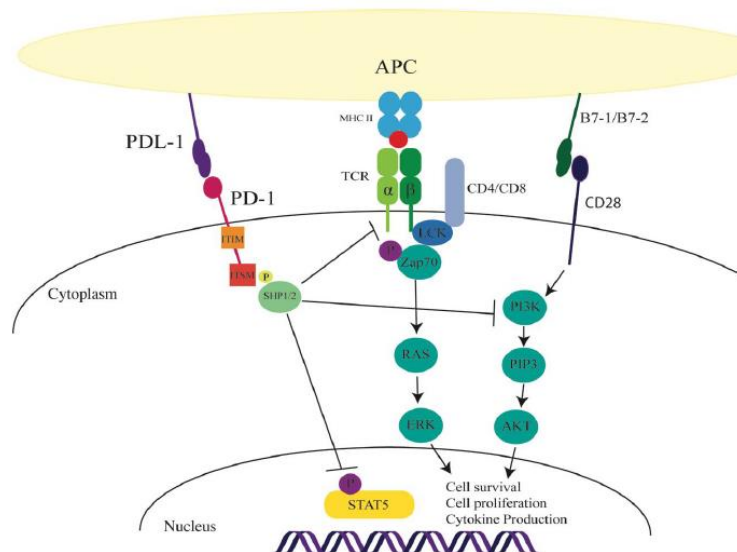


Ilustración 5 Mecanismo de acción intracelular consecuencia de la activación de PD-1

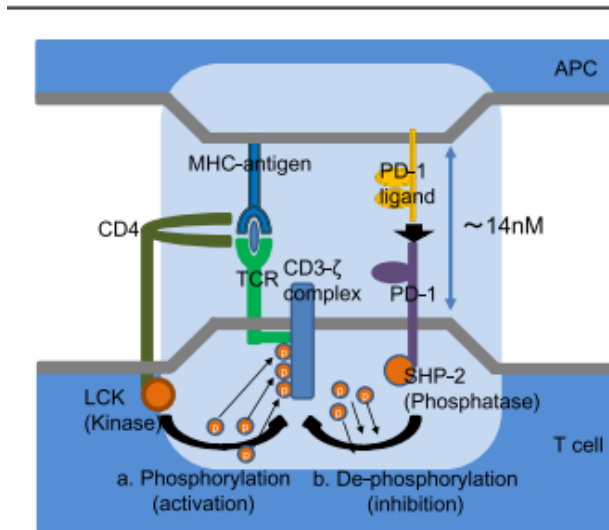


Imagen 7: Modelo de funcionamiento de PD-1. El reconocimiento del HLA por el TCR y CD4 conduce a la activación de la LCK quinasa, que fosforilará al conjunto TCR-CD3. PD-1 produce activación de SHP-2 fosfatasa, que defosforilará el complejo TCR-CD3, atenuando la señal activadora producida por este.

Otro nivel sobre el que actúa PD-1 es el metabólico. Al activarse este mecanismo, los linfocitos T naive son inducidos a llevar a cabo la oxidación de los ácidos grasos y la fosforilación oxidativa, reacciones llevadas a cabo sobre todo por linfocitos Treg, en vez de la glicólisis que se induce cuando los linfocitos se diferencian a LTc. (6,11)

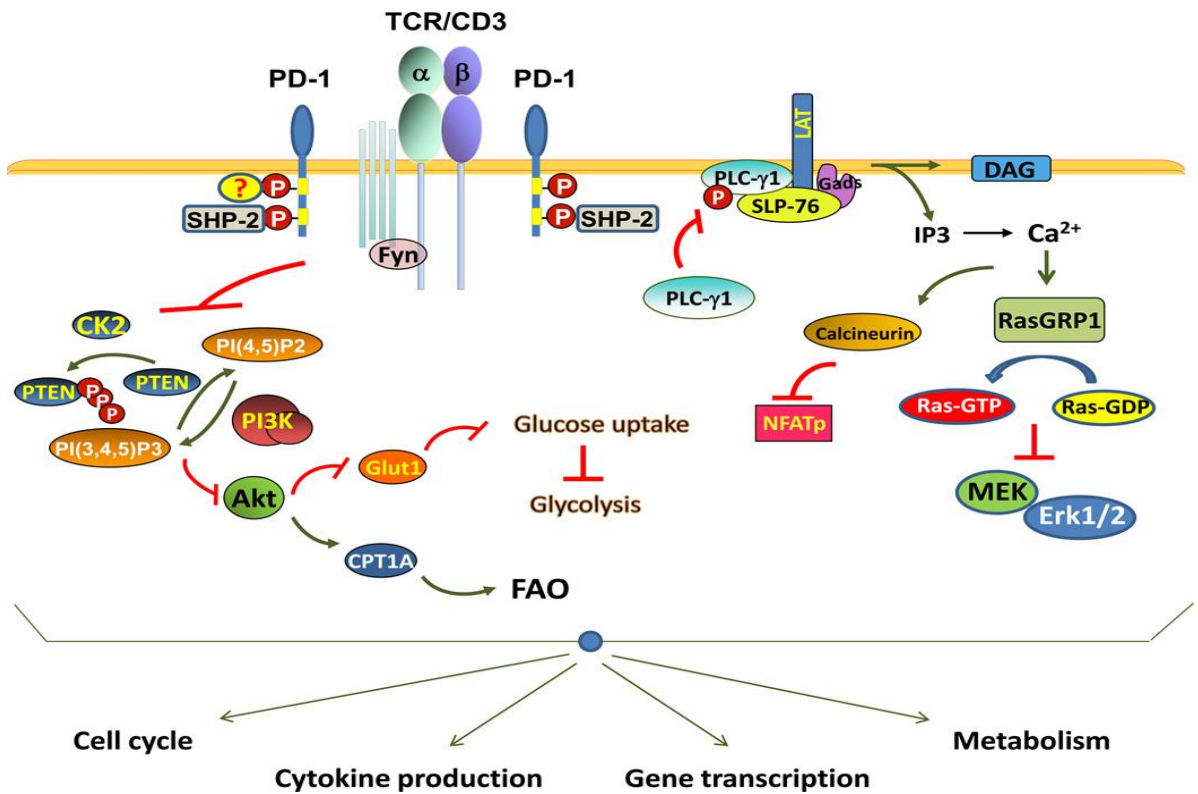


Ilustración 6 Vías metabólicas activadas por PD-1 y sus efectos en distintos procesos celulares

Esta molécula también se encuentra, aunque en menor medida, en otras células inmunitarias, cumpliendo en cada cual una función distinta, siendo el fin de todas ellas la inhibición de la respuesta inmunitaria. Como ya se ha comentado, la expresión y activación de PD-1 provoca la diferenciación de los linfocitos T naive hacia linfocitos T reguladores, cuya función es la de regular de forma negativa la secreción de sustancias coestimuladoras e incluso provocar la muerte celular por apoptosis de aquellos linfocitos hiperfuncionantes. Cuando se activa en los monocitos, células dendríticas o en las células supresoras derivadas de la línea mieloide produce un aumento de producción de IL-10, principal interleucina inhibitoria del sistema Inmune, así como un descenso en la producción de citoquinas proinflamatorias. En las células NK inhibe también la secreción de sustancias activadoras de la inmunidad como IFN gamma. En los linfocitos B impide su proliferación y producción de citoquinas directamente inhibiendo el transporte de calcio intracelular y mecanismos de fosforilación intracelular y a través de la inhibición de los linfocitos Th, función supresora añadida a la que los linfocitos Treg llevan a cabo sobre ellos (6,12,15). En las células linfoides innatas (ILC), cuya principal función es la inmunidad de las mucosas y presentes también en neoplasias como las de mama o las gastrointestinales, PD-1 inhibe también su respuesta y proliferación, teniendo un importante papel por ejemplo en la tolerancia inmunitaria durante las primeras etapas de la gestación.(13)

La inhibición de la respuesta inmune de los linfocitos T por parte de PD-1 tiene lugar sobre todo en los órganos periféricos no linfoides, ya que las células que presentan sus ligandos se encuentran preferentemente en dichos tejidos, donde cumplen funciones de tolerancia periférica, como en los islotes pancreáticos previniendo reacciones autoinmunes contra sus células. En los casos de inducción de la expresión de la molécula con la finalidad de controlar la intensidad de la respuesta inmune, esta comienza a expresarse a partir de las 24 horas desde la activación celular y dura hasta que la reacción cesa (6,16)

PD-1 es también un componente importante del proceso conocido como “extenuación celular”, en el cual los linfocitos T activos se acaban haciendo ineficaces frente a procesos crónicos como infecciones, debido a una elevada expresión de moléculas inhibitorias, cuya finalidad en un principio era la de evitar una respuesta inmune de una intensidad mayor a la deseada.(6,7,15,16)

La expresión de PD-1 y sus ligandos está regulada, además de por la propia activación inmunitaria, por otras citoquinas circulantes como, IL 6,7, 10, 12, 15, 17 o 21, IFN^{xxxiii} alfa, TNF^{xxxiv} alfa o GM-CSF^{xxxv}. Hay algunas sustancias como EGFR^{xxxvi}, TGF-b e IFN gamma en las que su efecto sobre la expresión de PD-1 varía en función de la patología. Otras situaciones que favorecen el escape tumoral son la hipoxia o sustancias menos conocidas como los exosomas tumorales (14)

PD-1 tiene dos ligandos, PD-L1 (CD274) y PD-L2 (CD273). Ambas son proteínas transmembrana tipo I y poseen dos dominios inmunoglobulina-like similares a los de CD80, 86 y el ligando de ICOS. PD-L1 se expresa en múltiples tejidos periféricos, tanto inmunológicos como no. Su expresión está fuertemente regulada de forma positiva por IFN- gamma. PD-L2, por el contrario, se expresa en tejidos y células más concretos como células dendríticas y macrófagos, y su expresión aumenta cuando lo hace la señal de NF-kb.(6–8) La localización de cada uno de ellos es importante, ya que gracias a su conocimiento podemos comprender mejor el funcionamiento de estas moléculas . Por ejemplo, se sabe que la interacción entre PD-L2 en las células dendríticas del pulmón y la sustancia RGMb^{xxxvii} producida por células alveolares y macrófagos intersticiales es un importante mediador de la neumonitis por agentes

inmunoterápicos, a la vez que favorece la respuesta de las células inmunitarias a estas terapias (15) PD-1 se une con más afinidad a PD-L2 que a PD-L1.

La expresión de PD-L1 está favorecida por el IFN-gamma liberado tras la activación inmune. Además, tras tratamientos anticancerosos clásicos como fármacos quimioterápicos y radioterapia, o con el estrés oxidativo se producen daños en las cadenas de DNA (DSB o SSB), activándose la vía de señalización ATM-ATR/Chk1^{xxxviii, xxxix, xl}, que también aumenta la expresión de PD-L1. Si estas células llegan a la fase M del ciclo celular estas cadenas de DNA dañadas se rompen y son liberadas al citosol en forma de micronúcleos, con la activación de cGAS/STING^{xli},^{xlii} y similares consecuencias. Si finalmente la célula tumoral muere por daños irreparables, liberan al medio sustancias proinflamatorias que también aumentan la expresión de PD-L1

La expresión de ambos ligandos, sobre todo de PD-L1 en las células tumorales ha sido ampliamente estudiada. Se ha visto mucha variabilidad en cuanto a su expresión en distintos tipos de tumores, siendo especialmente frecuente en melanoma, ovario y carcinoma microcítico de pulmón. Aun así, dicha expresión tiene un carácter individual y depende en último término de las características intrínsecas de las células que componen el tumor. En varios estudios se vio que la eficacia del tratamiento inmunoterápico estaba relacionada de forma directamente proporcional con la expresión de PD-L1 en las células tumorales. Ello ha llevado a estudiar PD-L1 como un factor predictor de respuesta a dichas terapias, encontrándose resultados no siempre consistentes (8,16). En algunos estudios se ha visto que PD-L1 sí discrimina como factor de respuesta (17,18). En otros, sin embargo, se ha observado que tumores que no expresan dicha molécula responden al tratamiento y tumores que la expresan en gran porcentaje muestran una respuesta nula.(8,16,19)

Dada la variabilidad de respuestas a las terapias anti PD-1 y al elevado precio de los fármacos ha ido creciendo progresivamente el interés con respecto al descubrimiento de alguna sustancia o parámetro que pudiera predecir la respuesta a dichos tratamientos. Como ya se ha comentado previamente, la sustancia más ampliamente estudiada y aceptada como potencial biomarcador del tratamiento con agentes anti PD-1 es la expresión de su ligando PD-L1 en las células tumorales, sin haber mostrado una amplia evidencia a pesar de ello. A la hora de aplicarlo a la práctica clínica, PD-L1 se utiliza como biomarcador para la elección de un tratamiento u otro en función de la estirpe tumoral. Por ejemplo, en las guías del NSCLC (non small cel lung cáncer o cáncer de pulmón de célula no pequeña), se estratifican los niveles de expresión de PD-L1 en: menor de 1%, de 1 a 49% y mayor de 50%, eligiendo en función de ello un tratamiento u otro si la enfermedad cumple ciertos requisitos previos(20). Sin embargo, esto no se hace en cánceres como el melanoma, para el que los estudios no han demostrado que PD-L1 sirva como factor predictivo de la respuesta al tratamiento(21).

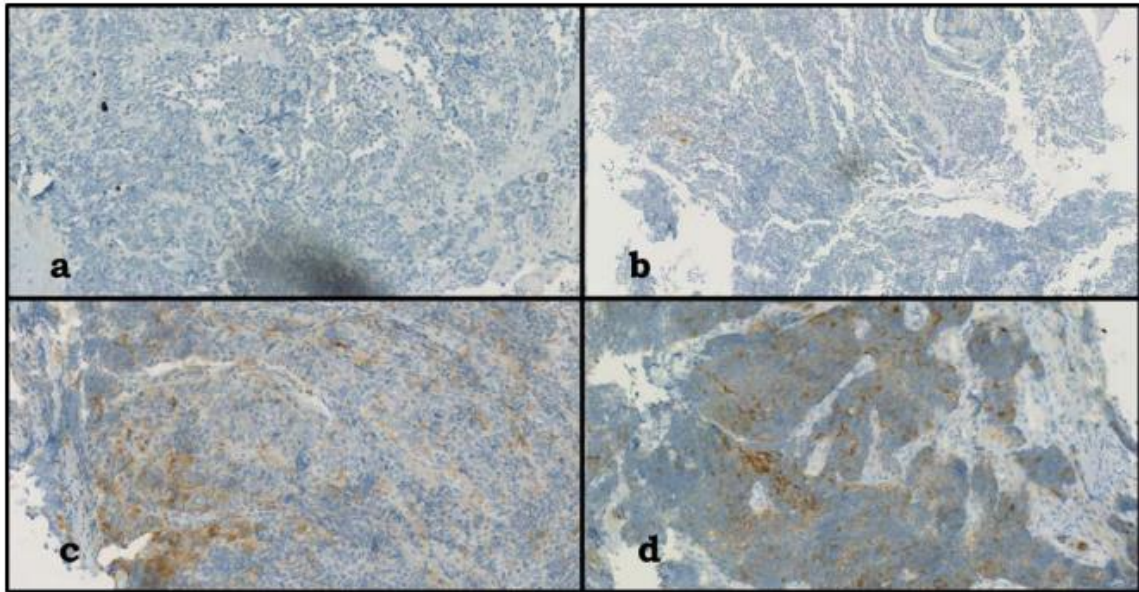


Ilustración 7 Expresión de PD-L1 en las células tumorales PD-L1 +: a) ausencia de tinción; b) Tinción en "células tumorales aisladas"; c) <50% de células tumorales PD-L1+; >50% de células tumorales PD-L1+ (Tinción inmunohistoquímica para PDL-1 20x)

Otros posibles biomarcadores estudiados, sin haber alcanzado un grado de evidencia mayor al anterior son: infiltrado linfocitario y de otras células inmunitarias en el tejido tumoral, como linfocitos T CD8+ en pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con Pembrolizumab; recuento de células NK CD69 y MIP1-b^{xliii} positivos o células CD14+, expresión de PD-1 y CTLA- 4 en linfocitos T CD8 circulantes en pacientes con melanoma; expresión de PD-1 y negatividad de FOxp3 en linfocitos T CD4 circulantes de pacientes con melanoma y NSCLC; neoantígenos producidos por mutaciones en las células tumorales, que hacen al sistema inmune más sensible a dichas células, aunque según el tipo de mutación también pueden conferirles resistencia intrínseca al tratamiento como en el caso de las mutaciones del receptor de IFN-gamma o HLA I; alteraciones estructurales en genes como IGK^{xliv}, GBP^{xlv}, STAT 1, IGLL5^{xlvi}, JAK 3^{xlvii} u OCLN^{xlviii} o alteraciones del número de copias de los genes de PD-L1 o PD-L2 pueden conferirles resistencia al tratamiento; carga mutacional, asociada a la inestabilidad de microsatélites, con una correlación positiva con la respuesta a la terapia; hipometilación de los genes del receptor o ligando como marcadores negativos de la respuesta o fragmentos de miRNA (19)

CTLA-4

El otro checkpoint inmune más investigado y conocido es CTLA-4, cuyo bloqueo también se emplea como arma terapéutica en la práctica clínica diaria. Fue descubierto en 1987(22). Su estructura consiste en una molécula inmunoglobulina-like transmembrana homodimérica, con un dominio intracitoplasmático compuesto por 36 aminoácidos, denominado YVKM, carente de actividad enzimática(23)

CTLA-4 se expresa principalmente en las células T activadas localizadas en órganos linfoides secundarios como ganglios linfáticos, a diferencia de PD-1 que se expresaba principalmente en tejidos periféricos. Su función consiste en una inhibición competitiva con CD28 en la unión con el CD80 y CD86 de las CPA, llevando por lo tanto también una función inhibitoria de la respuesta celular inmune, así como una disminución de la secreción de moléculas como IL-2 (6,7,16,24,25). Este papel inhibitorio fue descubierto por *Allison et al.* (26). CTLA-4 no sufre cambios conformacionales al unirse a su ligando(23)

Al contrario que su competidor, CTLA-4 es una molécula eminentemente endocítica. Hasta un 90% de las moléculas de una célula se encuentra la mayor parte del tiempo contenido en vesículas mientras la célula T está inactiva. En el momento en el que la célula comienza a activarse las vesículas se fusionan con la membrana celular y esta pasa a expresar CTLA-4 en su membrana. Por el contrario, las células T reguladoras expresan de forma constitutiva esta molécula en su membrana, al tratarse de células eminentemente supresoras.(16,23,24)

El papel intracelular que conlleva la unión de CTLA-4 con sus ligandos no está claro. Se han propuesto múltiples posibles vías de actuación de esta molécula, como la alteración de la fosforilación de CD3, de la función de Zap-70 o la inhibición de la vía de PI3K/Akt, la activación de la fosfatasa PP2Aⁱⁱ o la interacción con la quinasa PKC- η sin llegar a poder demostrarse ninguna de ellas. Tampoco se ha demostrado un aumento o disminución de la actividad transcripcional tras su unión a CD80 u 86. Pero múltiples estudios posteriores han sugerido que otro posible modo de actuar de CTLA-4 es la disminución de la disponibilidad de sus ligandos, bien llevando a cabo la endocitosis del complejo que forma con ellos y la posterior degradación lisosomal o reciclaje de los mismos, o bien provocando la secreción de citoquinas inhibitorias como IL-10. Se cree que el dominio extracelular es el encargado de la endocitosis de los ligandos, mientras que el intracelular controla la expresión y localización de CTLA-4 en la membrana mediante la interacción con moléculas como PKC- η o AP-1ⁱⁱ, involucrada en la lisis del complejo y AP-2, responsable de la endocitosis previa del mismo.(5,6,11,23,24,27)

Al impedir la unión de CD28 con sus ligandos, las cascadas de reacciones estimulantes que ello produce no pueden siquiera iniciarse. Entre ellas se encuentra la activación de quinasas como: PI3, Src, Lck, Itk, PCK... O proteínas adaptadoras como Grb2ⁱⁱⁱ y GADS13-16ⁱⁱⁱⁱ, impidiéndose así la activación de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1. También se inhibe el remodelado de las fibras de actina del citoesqueleto. Además, en las células CD4 se impide su correcto funcionamiento mediante la inhibición del factor de transcripción DEC1^{liv} y en las Treg se modifica la expresión de la histona acetil transferasa, responsable de llevar a cabo su función (24)

CTLA-4 está expresado principalmente en los linfocitos T después de iniciarse su activación, con el objetivo de controlar la intensidad de dicha activación, pero también en las células Treg de forma constitutiva, que tienen una función supresora sobre los linfocitos naive (5,6,24,27).

Se ha visto que distintos polimorfismos y mutaciones en esta molécula implican mayor probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes como Diabetes tipo I o enfermedad de Graves Basedow, lo que apoya la teoría del papel de tolerancia inmunológica periférica que cumple esta molécula (5,6,27)

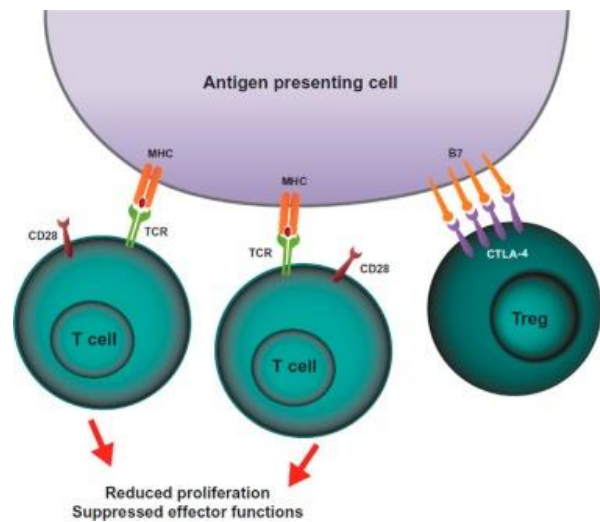
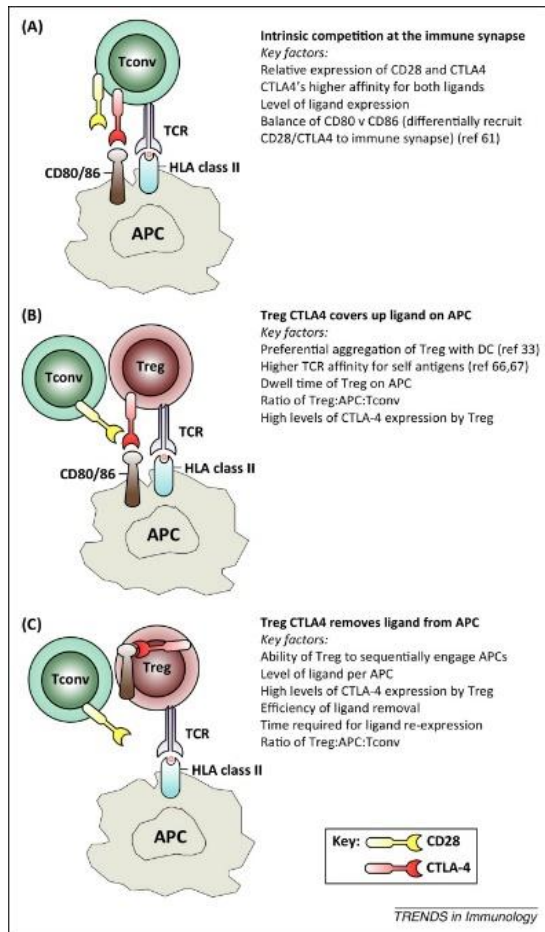


Ilustración 8a) Proceso de endocitosis por el cual CTLA-4 introduce dentro del linfocito Treg a la molécula B7 para impedir su acción estimuladora b) Ejemplo de reclutamiento de las moléculas B7 por parte de CTLA-4 de linfocitos Treg, impidiendo así la activación de

El papel de CTLA-4 en relación con la motilidad celular tampoco está claro, habiéndose encontrado resultados contradictorios en la motilidad en los linfocitos CD8, CD4 y Treg.(8,23)

Los ligandos de CTLA-4 son CD80 y CD86, moléculas de membrana pertenecientes a la superfamilia de inmunoglobulinas B7. Las dos se expresan en las células presentadoras de antígeno, aunque existen diferencias en sus patrones de expresión, inducibilidad y cinética: CD86 se expresa de forma constitutiva en las células dendríticas, siendo esta expresión aún más aumentada ante estímulos inflamatorios. En cambio, CD80 tan solo se expresa tras los estímulos.(24)

Aunque, al contrario que en PD-1, en CTLA-4 no se ha logrado establecer un biomarcador claro que pudiera predecir la respuesta farmacológica a las terapias de bloqueo inmune, sí que han sido estudiados diversos parámetros que pudieran guardar algo de relación con la respuesta al tratamiento. En este caso, los niveles de expresión de CTLA-4 y sus ligandos se ha comprobado que no guardan ninguna relación de proporcionalidad con dicho objetivo, pero sí el recuento absoluto de linfocitos, linfocitos Treg, la expresión de ICOS, la carga tumoral, una cifra de monocitos y células supresoras derivadas de la serie mieloide bajas, una cifra alta de eosinófilos y células CD4 y CD8 de memoria en el caso del melanoma. Otras sustancias circulantes asociadas a la respuesta a la terapia antiCTLA-4 son IFN-gamma e IDO^{IV}. El aumento de los linfocitos T

circulantes tras 2-8 semanas desde el inicio de la terapia también se relaciona con mejores resultados. Así mismo, la carga mutacional también se ha estudiado como biomarcador en pacientes con melanoma y NSCLC. Los niveles de LDH en suero se emplean como predictor de supervivencia general pero no sirven como biomarcador de la respuesta a la terapia (16,19)

Otros checkpoints inmunes (4,6,8)

Existen muchos más checkpoints inmunes, menos conocidos y estudiados, pero todos con unas funciones similares a las ya comentadas con PD-1 y CTLA-4, algunos de ellos como LAG-3, TIGIT o TIM-3 se coexpresan con PD-1, llevando así a cabo una sinergia de sus funciones.

LAG 3 (lymphocyte Activation Gene-3): se trata de una molécula homóloga de CD4 cuyo ligando son las moléculas HLA clase II de las células presentadoras de antígeno. La expresan las células T CD4 y CD8 activadas, Treg, células NK, linfocitos B y células dendríticas plasmocitoides. Su activación conduce a una señal intracitoplasmática inhibitoria, impidiendo la proliferación, activación y homeostasis de las células que los expresan. Sobre las células Treg, se encarga de unirse e internalizar moléculas HLA II mediante trogocitosis. Puede presentarse de forma soluble en el plasma. En ese caso, su unión a la molécula HLA II produce la activación del linfocito (15)

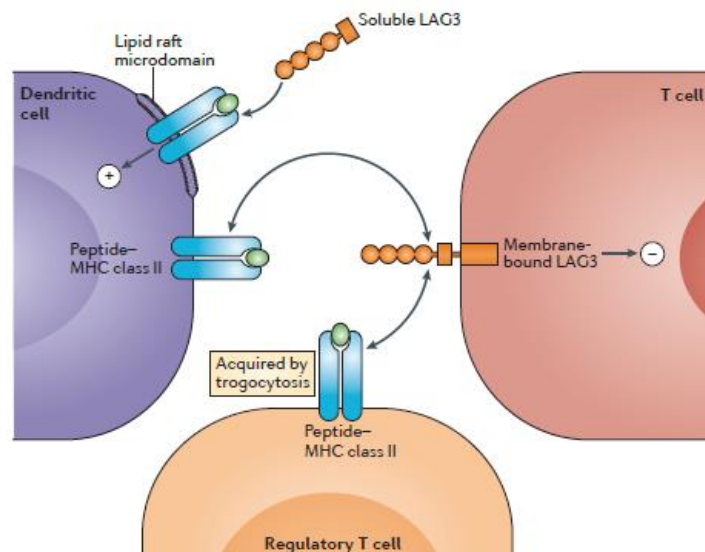


Ilustración 9 Mecanismo de acción de LAG3 como receptor de membrana y como receptor soluble

TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains): es otra molécula transmembrana con estructura inmunoglobulina-like con múltiples ligandos como CD112, 113 o 155 de las células presentadoras de antígenos, aunque también se expresan en otras células no hematopoyéticas como en las células tumorales con capacidad invasiva y metastásica. Compite por ellos con CD226. Está expresado en las membranas de las células T naive una vez se activan, así como en las células Treg, células T de memoria y células NK. La unión de TIGIT a sus ligandos tiene múltiples efectos, como la secreción de IL-10 e inhibición de IL-12 y de la respuesta de las células T y NK, así como interactuar con CD226 alterando su estructura.

B7H3 (CD276): pertenece a la familia de moléculas B7 y se expresa en múltiples células de la serie blanca. Su receptor es la molécula TREM^{lvi}. Aunque su funcionamiento no está claro, se cree que su unión produce una diferenciación de los monocitos hacia macrófagos supresores asociados a tumores y secreción de IL-10.

B7H4: pertenece también a la familia de moléculas B7. Se expresa en células hematopoyéticas y en distintas estirpes tumorales, pero por el momento se desconocen su receptor y mecanismo de acción.

VISTA/B7H5 (V-Domain Immunoglobulin-Containing Suppressor of T Cell Activation): se trata de una molécula perteneciente a la familia B7, expresada principalmente en las células hematopoyéticas, salvo en las células B. Sus ligandos no son bien conocidos por el momento, pero se sabe que lleva a cabo su función inhibitoria sobre las células presentadores de antígeno y los linfocitos T helper y citotóxicos, así como estimula a las Treg, sin afectar a la secreción de citoquinas.

TIM-3 (T Cell-Immunoglobulin-Mucin Domain 3): es una molécula con múltiples ligandos, como PS, GAL-9^{lvii}, HMGB1^{lviii} o CEACAM-1^{lix}, expresada como muchas de las anteriores en linfocitos T helper, citotóxicos y reguladores, células NK, CPA y macrófagos. Su mecanismo de acción es distinto al de otros checkpoints inmunes, ya que TIM-3 al unirse sobre todo a PS, altera los mecanismos de reconocimiento y respuesta a las células tumorales en procesos de necrosis o apoptosis

CD200: expresada en la membrana de timocitos, células T activadas, células B y células dendríticas, así como en las células endoteliales y en algunas neuronas. Se sobreexpresa en distintas estirpes tumorales y actúa como marcador de mal pronóstico en algunas de ellas. Se une a su receptor CD200R de las células mieloides provocando la estimulación de los linfocitos Treg, macrófagos, degranulación de mastocitos y producción de citoquinas.

BTLA/CD272(B and T lymphocyte attenuator): a diferencia de otros receptores, este se expresa en los linfocitos T CD4 durante su activación, pero su concentración se reduce cuando finaliza la diferenciación de los linfocitos T CD8. Se expresa además en otras células mieloides y patologías oncohematológicas. Sus receptores son el Mediador de Entrada del Herpes Virus (HVEM/CD270) y C160. Al unirse producen un descenso de la proliferación de los linfocitos T y de su producción de citoquinas.

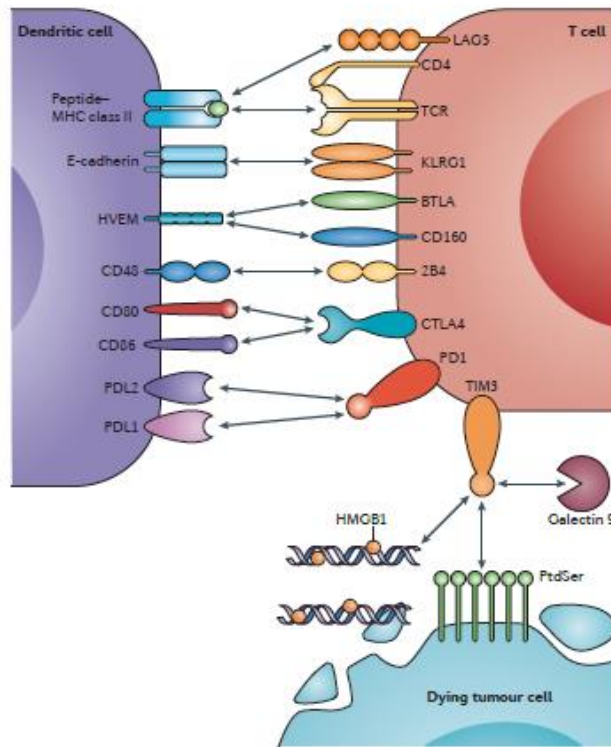


Ilustración 10 Ejemplos de moléculas coinhibitorias

Inmunoterapia

Eficacia de la inmunoterapia

Los fármacos inmunoterápicos cuentan ya con múltiples indicaciones en distintas estirpes neoplásicas, mostrando en muchos de los estudios mejorías sustanciales de eficacia en cuanto a respuesta farmacológica antitumoral y menor tasa de reacciones adversas entre otros frente a la quimioterapia estándar. Forman ya parte del tratamiento habitual de algunas de estas patologías. En los últimos años incluso se están llevando a cabo múltiples estudios que comparan los distintos fármacos entre sí y testan combinaciones de los mismos. En las próximas páginas se resumirá la principal evidencia existente en cada una de las estirpes tumorales.

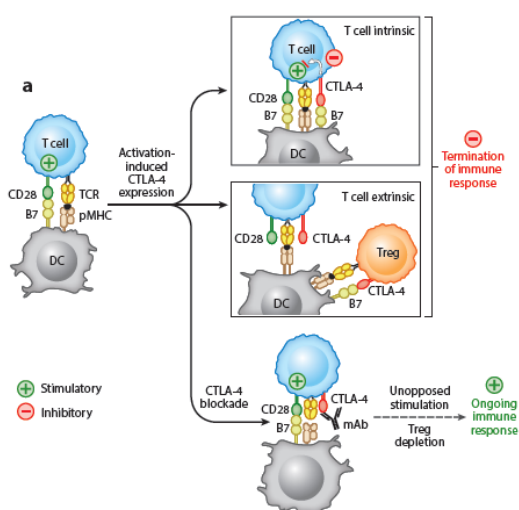


Ilustración 11 Mecanismo de acción de anticuerpos anti CTLA-4

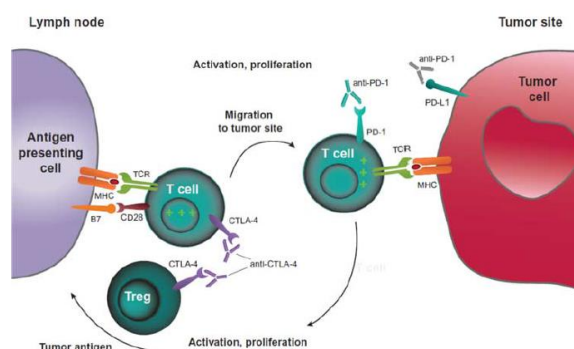


Ilustración 12 Mecanismo de acción de anticuerpos anti PD-1 y anti PD-L1

El melanoma es la única patología en la que está aprobada la terapia anti-CTLA4 con Ipilimumab, siendo el primer inmunofármaco aprobado para el tratamiento de tumores sólidos en 2011. El estudio que condujo a su aprobación comparó tres brazos: Ipilimumab frente a vacuna gp100 frente a la combinación de ambos. El objetivo primario que se midió fue la supervivencia global, siendo de 10,1 meses para ipilimumab, 6,4 meses para la vacuna gp100 y 10 meses para la combinación. La HR^{lx} entre ipilimumab en monoterapia y la combinación fue de 0.68 y de 0.66 entre gp100 y la combinación. No se encontraron diferencias entre los grupos tratados con Ipilimumab. La mediana para la supervivencia libre de progresión no mostró diferencias entre los grupos.(28)

Ipilimumab ha mostrado ser eficaz tanto en estadios avanzados como en estadios III. Además, está también aprobado el tratamiento con fármacos anti PD-1: Nivolumab y Pembrolizumab para el tratamiento de la enfermedad metastásica o localmente avanzada y también en adyuvancia para melanomas estadio III(4). Nivolumab fue aprobado para enfermedad metastásica tras los resultados del estudio CheckMate066 que comparó este fármaco frente a Dacarbazina en melanoma metastásico. En el grupo intervención no se alcanzó la mediana de supervivencia global tras un año de seguimiento, ya que hasta un 72% de los pacientes seguían vivos frente al 42% del grupo control (HR 0,42). Se alcanzó una mediana de SLP^{lxi} de 5,5 meses, con una HR de 0,43 y una tasa de respuesta del 40% (OR^{lxii} 4,06).

Finalmente, el estudio Checkmate 067 mostró la eficacia de la terapia combinada con Ipilimumab y Nivolumab, comparando este esquema frente a Ipilimumab en monoterapia. Así mismo se compararon también los dos tratamientos en monoterapia. En él se alcanzaron unas medianas de SLP en el grupo de la combinación de 11,5 meses (HR 0,42) y con Nivolumab en monoterapia de 6,9 meses (HR 0,57). No se pudieron comparar las medianas de supervivencia global al no alcanzarse el número necesario de eventos previsto. En cuanto a tasa de respuestas, estas fueron de 57,6% para la combinación, 43,7% en el grupo de Nivolumab y 19% en el grupo de Ipilimumab, alcanzándose tasas de respuestas completas también mayores en los dos primeros grupos.

Desde la aprobación de estos fármacos se han llevado a cabo diversos estudios y varios metaanálisis, comparando sus correspondientes eficacias

En un metaanálisis en el que se incluyeron ensayos clínicos randomizados fase II y III en pacientes con melanoma metastásico *Jing Li et al.* estudiaron los resultados obtenidos hasta ahora del tratamiento con Ipilimumab, mostrando de nuevo superioridad de la combinación con Nivolumab frente a las monoterapias. Así mismo, Ipilimumab en monoterapia resultó ser inferior con respecto a los inhibidores de PD-1. En su combinación con quimioterápicos frente a la monoterapia de Ipilimumab no se observaron diferencias significativas ni en cuanto a supervivencia, pero sí fue superior en cuanto a tasa de respuestas. La misma combinación sí que mostró superioridad en comparación con la quimioterapia en todas las variables mencionadas(29).

El metaanálisis también de ensayos clínicos fase II y III en melanoma metastásico llevado a cabo por *Chunyan Hao et al.* mostró superioridad de Nivolumab o Pembrolizumab frente a quimioterapia en cuanto a supervivencia libre de progresión, siendo esta de entre 4,2 a 5,1 meses en los pacientes pertenecientes al grupo de la intervención (HR 0,57). También mostró superioridad en cuanto a la tasa de respuesta, con un RR de 3,43. Las mismas conclusiones se obtuvieron al compararlos con Ipilimumab, con una supervivencia libre de progresión de entre 4,1 y 6,9 meses en los pacientes tratados con inmunoterapia, con una Hazard Ratio de 0,58. La supervivencia global a dos años fue de entre 36% y 55% para los grupos intervención, siendo el RR de 1,37. Finalmente, el RR^{xiii} para la tasa de respuesta fue de 2,51. La combinación de Nivolumab e Ipilimumab frente a Ipilimumab en monoterapia demostró superioridad en cuanto a SLP, llegando a ser de hasta 11,5 meses (HR global 0,41). También fue superior en la supervivencia global a dos años, llegando a ser del 63,8% y RR de 1,54; y la tasa de respuestas, con un RR 3,28(30)

En otro metaanálisis de similares características se obtuvieron similares conclusiones, mostrando superioridad de los fármacos anti-PD-1 frente a otros tratamientos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, supervivencia general y tasa de respuestas, con HR de 0,53; 0,6 y RR de 2,87 respectivamente, sin encontrarse diferencias de resultado entre subgrupos en función de la expresividad de PD-L1, el estado de BRAF o el fármaco empleado(31).

La segunda patología para la que se aprobó la inmunoterapia fue el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Para su tratamiento están aprobados los fármacos anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) y anti PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab) para los casos metastásicos en primera o sucesivas líneas. Pembrolizumab y Atezolizumab se emplea también como primera línea en combinación con Carboplatino y otros agentes quimioterápicos (Pemetrexed, taxoles...) en pacientes con otras dianas moleculares negativas y en monoterapia en los que la expresividad de PD-L1 es mayor al 50%. Por último, Durvalumab se puede utilizar

en aquellos casos en estadio III irresecables como tratamiento de consolidación tras quimioterapia (4)

El metaanálisis llevado a cabo por *Khan Muhammad et al.* que incluía ensayos clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico demostró superioridad de la inmunoterapia con respecto a la quimioterapia tradicional en términos de supervivencia global, con una HR de 0,72. Esta superioridad se observó en los tratamientos de segunda línea, no siendo así en las primeras líneas. Los fármacos que demostraron superioridad fueron Pembrolizumab y Atezolizumab. Conclusiones similares se obtuvieron en cuanto a la progresión libre de enfermedad con una HR de 0,84 tasa de respuestas con una OR de 1,52, siendo Pembrolizumab el único fármaco que demostró superioridad(32).

Almutairi Abdulaari et al. también concluyeron en su metaanálisis de ensayos clínicos fase II/III en pacientes afectos de la misma patología que existe superioridad de Nivolumab y Pembrolizumab en comparación con Docetaxel en términos de supervivencia global, tiempo libre de progresión y tasa de respuestas. En cuanto a la SG^{lxiv}, también Atezolizumab mostró dicha superioridad. En las comparaciones entre fármacos se apreció superioridad de los dos primeros en comparación con Atezolizumab(33).

Para los casos de cáncer de cabeza y cuello, Nivolumab y Pembrolizumab se encuentran aprobados como tratamientos de segunda línea en casos metastásicos o recurrentes. En un metaanálisis de 2018 en el que se compararon distintos tratamientos de segunda línea frente a Metotrexate, se observó que tan solo Nivolumab era superior en términos de supervivencia (HR 0,64) y tasa de respuestas (OR 2,51)(34).

Con respecto al carcinoma urotelial, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab y Avelumab se encuentran aprobados para casos localmente avanzados y metastásicos en progresión a quimioterapia. Atezolizumab está aprobado para los mismos casos, además de como primera línea en aquellos pacientes no candidatos a tratamiento con Cisplatino(4).

Existen multitud de otras indicaciones para los fármacos anti PD-1: carcinoma renal, de cérvix, hepatocelular, gástrico, de células de Merkel y tumores con inestabilidad de microsatélites. La mayoría de estas indicaciones son para casos avanzados en progresión a una o varias líneas de tratamiento y no todos ellos están aún aprobados en nuestro país (4).

También para las neoplasias hematológicas se ha demostrado superioridad de estos fármacos anti PD-1, en concreto Nivolumab y Pembrolizumab para el linfoma de Hodgkin y este último también para el linfoma primario mediastínico de células B, en todos los casos para neoplasias refractarias a varias líneas de tratamiento. En un metaanálisis en el que se incluyeron ensayos clínicos y estudios de cohortes y en el que se estudió la eficacia de Nivolumab en el linfoma de Hodgkin se observó una ORR^{lxv} entre 64 y 95%, con tasa de respuestas parciales del 52%, completas del 16,8% y de estabilidad de la enfermedad en un 19%. (4,35)

Reacciones adversas a la inmunoterapia

Uno de los principales problemas que presentan estos tratamientos son las reacciones adversas. El manejo de las mismas difiere del clásico de la quimioterapia y hasta hace unos años no existían guías clínicas para instaurar el tratamiento adecuado a cada toxicidad. Esto es importante, ya que, aunque es poco frecuente, algunas de ellas pueden suponer eventos adversos potencialmente mortales. Además, por el momento, no existe ninguna herramienta de predicción de los pacientes altamente propensos a desarrollarlas.

Se sabe que las tasas de reacciones adversas, aunque altas, son de menor frecuencia y, ante todo, de menor gravedad que las debidas a la quimioterapia tradicional. Esto es debido a que, al ser tratamientos dirigidos frente a una molécula específica, en vez de tratamientos ampliamente tóxicos para muchas células del organismo, las reacciones que producen tienen que ver principalmente con su mecanismo de acción inmunogénico. Por ejemplo, Ipilimumab puede producir RAMs^{lxvi} hasta en el 86% de los pacientes, entre los cuales podemos encontrar hasta un 26% de reacciones graves. Nivolumab y Pembrolizumab, de forma similar, producen reacciones adversas hasta en un 87% y 79%, con tasas de reacciones adversas graves de 23% y 18% respectivamente. En el caso de la combinación de Nivolumab más Ipilimumab las reacciones pueden llegar a ser del 96%, con una tasa de reacciones graves de hasta el 59% (4,16,36,37)

Además de reacciones adversas comunes y frecuentes como pueden ser rash, prurito, astenia, diarrea, hepatotoxicidad o endocrinopatías, cada fármaco tiene un perfil de reacciones adversas más específico. Ello puede deberse a la distinta localización de sus moléculas diana, más allá del microambiente tumoral. De ahí se puede deducir que dichas reacciones se deben al propio mecanismo de acción de los fármacos, ya que se producen al activarse el sistema inmune en dichas localizaciones, produciendo una respuesta inflamatoria en las mismas. Por ejemplo, Ipilimumab produce en mayor proporción colitis, hasta en un 11% versus un 3% con Nivolumab, con un 8% de reacciones graves frente al 1% del segundo fármaco. También tiende a la aparición de hipofisitis, hasta en un 4%, con un 2% de reacciones graves, frente al 1% y menor del 1% respectivamente de Nivolumab. Por el contrario, los fármacos antiPD-1 son capaces de generar más hipotiroidismo hasta en un 10% en el caso de Nivolumab versus un 5% de Ipilimumab o neumonitis, llegando a ser alrededor de un 1% con Pembrolizumab y mucho menor con antiCTLA-4.(6,15,16,36,37)

Table 2. Treatment-Related Adverse Events.*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>					
Any treatment-related adverse event	300 (96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)	268 (86)	86 (28)
Rash	93 (30)	10 (3)	72 (23)	1 (<1)	68 (22)	5 (2)
Pruritus	112 (35)	6 (2)	67 (21)	1 (<1)	113 (36)	1 (<1)
Vitiligo	28 (9)	0	29 (9)	1 (<1)	16 (5)	0
Maculopapular rash	38 (12)	6 (2)	15 (5)	2 (1)	38 (12)	1 (<1)
Fatigue	119 (38)	13 (4)	114 (36)	3 (1)	89 (29)	3 (1)
Asthenia	30 (10)	1 (<1)	25 (8)	1 (<1)	17 (5)	2 (1)
Pyrexia	60 (19)	2 (1)	21 (7)	0	21 (7)	1 (<1)
Diarrhea	142 (45)	29 (9)	67 (21)	9 (3)	105 (34)	18 (6)
Nausea	88 (28)	7 (2)	41 (13)	0	51 (16)	2 (1)
Vomiting	48 (15)	7 (2)	22 (7)	1 (<1)	24 (8)	1 (<1)
Abdominal pain	26 (8)	1 (<1)	18 (6)	0	28 (9)	2 (1)
Colitis	40 (13)	26 (8)	7 (2)	3 (1)	35 (11)	24 (8)
Headache	35 (11)	2 (1)	24 (8)	0	25 (8)	1 (<1)
Arthralgia	43 (14)	2 (1)	31 (10)	1 (<1)	22 (7)	0
Increased lipase level	44 (14)	34 (11)	27 (9)	14 (4)	18 (6)	12 (4)
Increased amylase level	26 (8)	9 (3)	20 (6)	6 (2)	15 (5)	4 (1)
Increased aspartate aminotransferase level	51 (16)	19 (6)	14 (4)	3 (1)	12 (4)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase level	60 (19)	27 (9)	13 (4)	4 (1)	12 (4)	5 (2)
Decreased weight	19 (6)	0	10 (3)	0	4 (1)	1 (<1)
Hypothyroidism	53 (17)	1 (<1)	33 (11)	0	14 (5)	0
Hyperthyroidism	35 (11)	3 (1)	14 (4)	0	3 (1)	0
Hypophysitis	23 (7)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	12 (4)	5 (2)
Decreased appetite	60 (19)	4 (1)	36 (12)	0	41 (13)	1 (<1)
Cough	25 (8)	0	19 (6)	2 (1)	15 (5)	0
Dyspnea	36 (12)	3 (1)	19 (6)	1 (<1)	12 (4)	0
Pneumonitis	22 (7)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	123 (39)	95 (30)	37 (12)	24 (8)	49 (16)	43 (14)

Ilustración 13 Reacciones adversas más frecuentes en Nivolumab e Ipilimumab (Estudio CheckMate 067)

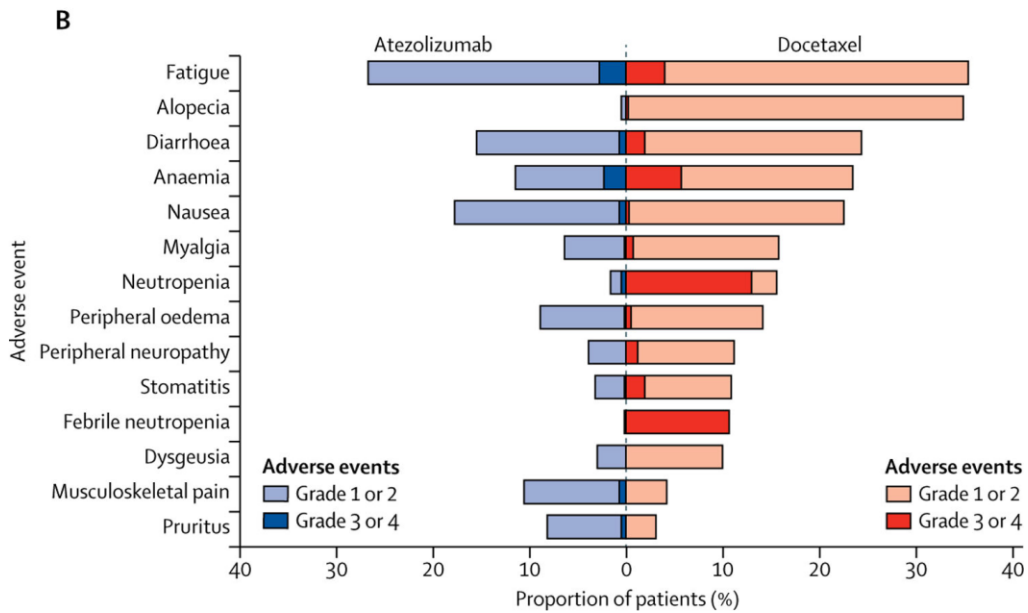
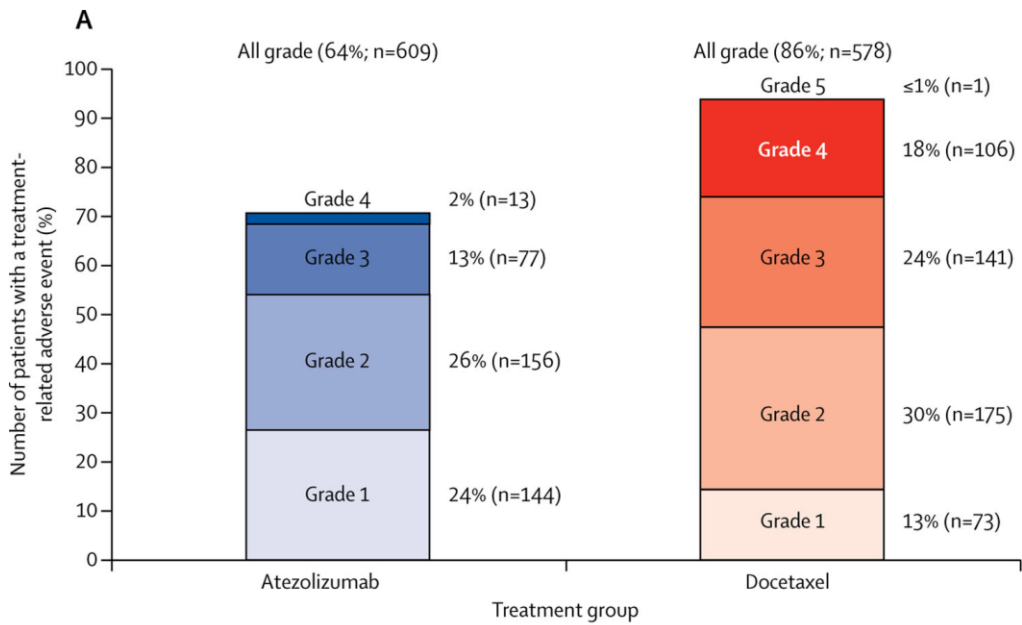


Ilustración 14 Comparación Reacciones adversas entre Atezolizumab y Docetaxel (Estudio OAK)

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=339)		Pembrolizumab 10 mg/kg (n=343)		Docetaxel (n=309)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Related to treatment*						
Any	215 (63%)	43 (13%)	226 (66%)	55 (16%)	251 (81%)	109 (35%)
Occurring in ≥10% of patients in any group						
Decreased appetite	46 (14%)	3 (1%)	33 (10%)	1 (<1%)	49 (16%)	3 (1%)
Fatigue	46 (14%)	4 (1%)	49 (14%)	6 (2%)	76 (25%)	11 (4%)
Nausea	37 (11%)	1 (<1%)	31 (9%)	2 (1%)	45 (15%)	1 (<1%)
Rash	29 (9%)	1 (<1%)	44 (13%)	1 (<1%)	14 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	24 (7%)	2 (1%)	22 (6%)	0 (0%)	56 (18%)	7 (2%)
Asthenia	20 (6%)	1 (<1%)	19 (6%)	2 (1%)	35 (11%)	6 (2%)
Stomatitis	13 (4%)	0 (0%)	7 (2%)	1 (<1%)	43 (14%)	3 (1%)
Anaemia	10 (3%)	3 (1%)	14 (4%)	1 (<1%)	40 (13%)	5 (2%)
Alopecia	3 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	101 (33%)	2 (1%)
Neutropenia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	44 (14%)	38 (12%)
Of special interest occurring in ≥2 patients in the pembrolizumab group†						
Hypothyroidism	28 (8%)	0 (0%)	28 (8%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Pneumonitis‡	16 (5%)	7 (2%)	15 (4%)	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)
Hyperthyroidism	12 (4%)	0 (0%)	20 (6%)	1 (<1%)	3 (1%)	0 (0%)
Colitis	4 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Severe skin reactions	4 (1%)	3 (1%)	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
Pancreatitis§	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Adrenal insufficiency	2 (1%)	0 (0%)	3 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Myositis	2 (1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Thyroiditis	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Autoimmune hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypophysitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Type 1 diabetes	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

*Decided by the investigator. Events are listed in descending frequency in the pembrolizumab 2 mg/kg group. †Irrespective of attribution to study drug. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab 2 mg/kg group. ‡Includes patients with interstitial lung disease (one in the pembrolizumab 2 mg/kg group, two in the pembrolizumab 10 mg/kg group, and two in the docetaxel group). §Includes one patient with acute pancreatitis.

Ilustración 15 Comparación Reacciones Adversas entre Pembrolizumab y Docetaxel (Estudio Keynote 010)

Afortunadamente, cada vez existen más estrategias que permiten diagnosticar las complicaciones más graves de forma más precoz. Además, salvo los casos más graves, son complicaciones que suelen responder al tratamiento con corticoides y antiinflamatorios, aunque en muchos casos posteriormente sea necesario suspender el fármaco.(6)

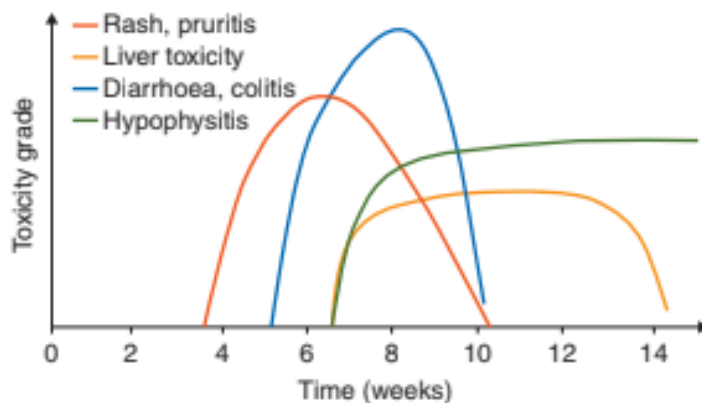


Ilustración 16 Tiempo de aparición de inmunotoxicidades desde el inicio del tratamiento(38)

Escala de comorbilidad de Charlson

Existe ya desde los años sesenta un aumento progresivo de la evidencia acerca de la importancia del número y gravedad de las comorbilidades del paciente en relación al diagnóstico y manejo de múltiples patologías, entre ellas las oncológicas. Un número elevado de comorbilidades, o una alta gravedad de alguna de ellas puede limitar las opciones terapéuticas y las expectativas de supervivencia de un determinado paciente con una enfermedad neoplásica que puede tener relación o no con la comorbilidad descrita. (39,40)

Durante muchos años se ha tratado de encontrar herramientas que permitan valorar el grado de dichas comorbilidades y su relación con el posible manejo y pronóstico del paciente. A pesar de ello, no existe una escala única validada, existiendo escalas múltiples, con ítems distintos entre ellas en función de la patología de base del paciente.

En el caso de las enfermedades neoplásicas, una de las escalas pronósticas de comorbilidad más empleada es el Índice de Comorbilidad de Charlson. Esta escala fue desarrollada en 1987 a partir de los datos de mortalidad a un año en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna de un hospital de Nueva York y se validó inicialmente para pacientes con cáncer de mama a partir de una cohorte de 685 pacientes. Inicialmente se empleó para medir el riesgo relativo de fallecimiento a los 10 años. Incluye 19 ítems con una puntuación en función de la patología entre 1 y 6, en función del riesgo relativo que aporta cada uno de los ítems sobre el pronóstico del paciente: RR entre 1,2 y 1,5 tienen valor de 1; entre 1,5 y 2,5 el valor es 2; entre 2,5 y 3,5 es de 3 y los ítems de tumor metastásico sólido y SIDA^{lxvii} tienen valor de 6. Para calcular el riesgo total, han de sumarse todas las puntuaciones del paciente, obteniéndose un porcentaje que expresa la probabilidad de fallecimiento de ese paciente en los próximos 10 años(41)

Posteriormente se observó que la edad influye como factor de riesgo independiente en el pronóstico de los pacientes, aumentando el riesgo relativo en 1.4 para cada década. Por ello se añadió como un ítem más de la escala, añadiéndose un punto extra por cada década más de edad a partir de los 50 años.(39,42)

La escala de comorbilidad de Charlson tiene la ventaja de ser rápida y fácil de medir. Ha sido validada en múltiples estudios con distintas finalidades y en diversas patologías oncológicas y no oncológicas. Entre las primeras encontramos los cánceres de mama, cabeza y cuello, próstata, pulmón, vejiga o colon entre otros. Entre las patologías no oncológicas se emplea para predecir la gravedad de brotes de diverticulitis aguda, probabilidad de reingreso en patología psiquiátrica o el manejo de la artritis reumatoide(39,43–47)

No existe evidencia clara acerca de la relación entre esta escala, la escala ECOG-PS^{lxviii} y las que valoran las Actividades Básicas de la Vida Diaria y las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, encontrándose resultados dispares entre distintos estudios. (39,40,48)

A pesar de ser una de las escalas de comorbilidad más empleadas, el índice de Charlson presenta algunos problemas: no incluye determinadas comorbilidades como las enfermedades hematológicas, oncológicas o no. Tiene un valor predictivo más alto en los pacientes con altas puntuaciones. Además, no es útil para medir la probabilidad de fallecimiento a lo largo de un ingreso.(39,49)

PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastatic tumor	6
AIDS	6

Ilustración 17 Ítems medidos en la escala de comorbilidad de Charlson

Material y métodos

El objetivo del presente estudio consiste en evaluar la capacidad del índice de comorbilidad de Charlson de predecir el riesgo de desarrollar reacciones de inmunotoxicidad en pacientes afectados de melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con inmunoterapia en primera o sucesivas líneas de tratamiento.

Entre los objetivos secundarios se hallan el análisis epidemiológico de la muestra, las características de los tratamientos y las reacciones adversas observadas. Así mismo se pretende analizar la posible relación entre la escala de comorbilidad de Charlson y la tasa de complicaciones ajustada por tipo de tumor, estadio tumoral, existencia de comorbilidad respiratoria y tipo y grado de toxicidad

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la evidencia relacionada con los puntos de regulación inmunes, la eficacia de su bloqueo en el tratamiento antitumoral y sus reacciones adversas, además de la evidencia disponible acerca del índice de comorbilidad de Charlson. Tras ello, se ha llevado a cabo una recogida y análisis de los datos epidemiológicos y de comorbilidad de los pacientes, así como de los detalles acerca de su tratamiento inmunoterápico y las reacciones adversas surgidas durante el mismo. Todos los datos quedaron reflejados en una hoja de recogida de datos, analizándose posteriormente para el estudio tanto del objetivo primario como los secundarios.

Revisión bibliográfica

Primeramente, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica acerca de los mecanismos de escape tumoral, puntos de regulación inmunes, eficacia de inmunofármacos y tasas y tipos de reacciones adversas, así como sobre el índice de comorbilidad de Charlson. Para ello, además de emplear distintos recursos disponibles como libros, se ha realizado una búsqueda sobre los artículos existentes en la base de datos Pubmed, mediante la búsqueda de distintos conceptos “MeSH”, enlazándolos mediante los distintos operadores booleanos.

Algunos de los conceptos empleados han sido: Neoplasms/therapy, Neoplasms/immunology, Immune Tolerance, T-Lymphocytes/immunology, Lymphocyte Activation, CTLA-4 Antigen/immunology, Programmed Cell Death 1 Receptor/immunology, Immunotherapy, Antibodies, Monoclonal/therapeutic use, Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy, Melanoma/drug therapy, Nivolumab, Ipilimumab, Programmed Cell Death 1 Receptor/antagonists & inhibitors, Biomarkers, Tumor, Antibodies, Monoclonal/adverse effects, Ipilimumab/adverse effects, Nivolumab/adverse effects, Comorbidity, Neoplasms/mortality, Reproducibility of Results, Risk Factors, Charlson Comorbidity Index

Dada la gran cantidad de recursos bibliográficos existentes en relación al tema de estudio, se ha obtenido la información en lo referente a mecanismos de escape tumoral y los distintos puntos de regulación inmune preferentemente de revisiones bibliográficas y libros, con una antigüedad o actualización menor a 5 años. La información correspondiente a la eficacia de los distintos fármacos y sus reacciones adversas ha sido obtenida, además de los distintos estudios pivotaes de cada uno de los fármacos, de metaanálisis en las distintas patologías tumorales en los que estos están aprobados, de una antigüedad también menor a 5 años.

En lo referente a los datos epidemiológicos sobre el cáncer, la información ha sido obtenida de fuentes en línea de distintos organismos oficiales como la OMS^{lxi} y la SEOM^{lxx}.

Recogida de datos

Los pacientes incluidos en el estudio han sido todos aquellos diagnosticados de melanoma o cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Hospital Universitario Miguel Servet que han iniciado tratamiento con inmunoterapia entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019. Han sido excluidos aquellos pacientes con melanoma que han recibido el esquema de combinación con Nivolumab e Ipilimumab, ya que el número de pacientes era escaso y la probabilidad de presentar toxicidades graves es superior al 50%, lo que puede enmascarar los datos relativos al resto de pacientes

Se han excluido aquellos pacientes procedentes de Ensayos Clínicos, salvo aquellos en los que se sabe que el paciente recibió uno de los fármacos inmunoterápicos comercializados en monoterapia. Así mismo, no se tuvieron en cuenta los pacientes que recibieron tratamientos en combinación, como la administración sincrónica de quimioterapia/inmunoterapia en casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Ello se debe a que dichas combinaciones pueden producir unas tasas de reacciones adversas más elevadas, pudiendo alterar el resultado del análisis.

Se han recogido los datos epidemiológicos de los pacientes correspondientes a edad, sexo, tipo de tumor (pulmón o melanoma), fecha del diagnóstico del tumor primario, tratamientos previos a la inmunoterapia tanto en enfermedad metastásica como en estadios previos (cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia), estadio tumoral al inicio del tratamiento, fecha de inicio y de fin del mismo, fármaco recibido, motivo de finalización del tratamiento y mejor respuesta obtenida al mismo. En este último ítem se han excluido los pacientes que han recibido el tratamiento como adyuvancia. Como fecha del diagnóstico se tomará la fecha de la primera biopsia diagnóstica de enfermedad tumoral. La respuesta al tratamiento se clasificará en: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión o no pertinencia al tratarse de tratamiento adyuvante. Ello se hará siguiendo los criterios RECIST^{lxxi} (50). Estos separan la posible respuesta tumoral según la evolución del sumatorio de los diámetros máximos de las 5 lesiones más grandes observadas. Hay cuatro tipos de respuestas posibles: Respuesta completa cuando las lesiones se reducen por completo, respuesta parcial cuando la reducción es entre el 30% y el 99% del volumen tumoral, enfermedad estable cuando la respuesta está entre un crecimiento del 20% a una disminución del 30% y progresión de la enfermedad cuando el tamaño aumenta más de un 20%

Se determinaron a su vez los parámetros a evaluar en relación al índice de Charlson: edad, antecedente de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, EPOC^{lxxii}, úlcera gastrointestinal, Diabetes Mellitus con o sin afectación orgánica, accidente cerebrovascular, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad hepática, hemiplejía, insuficiencia renal moderada o severa, SIDA y enfermedad tumoral sólida o hematológica. Así mismo se analizó de forma retrospectiva el valor del mismo antes del inicio del tratamiento, siguiendo los criterios marcados por *Pedro Abizanda Soler et al.* (51), salvo los criterios referentes a enfermedad renal crónica, en la que se incluirán pacientes trasplantados o afectados de síndrome urémico, según recomiendan *Oscar Rosas-Carrasco et al.*(52)

Se recogieron también los distintos tipos de toxicidades inmunorrelacionadas ocurridos a lo largo de la terapia: colitis, hipertransaminasemia, rash, neumonitis, hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, miositis e insuficiencia renal. Se registraron: las fechas de inicio y fin de los síntomas (o en su defecto las fechas de las consultas en las que se objetivaron los mismos), la gravedad, el tratamiento requerido y el estado final del paciente tras el episodio de toxicidad (resuelto con o sin secuelas, no resuelto o éxitus). El grado de severidad se clasificó según los criterios recomendados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2018 (53). En ellos se clasifican las distintas toxicidades inmunorrelacionadas (colitis, hepatitis, hipo/hipertiroidismo, neumonitis...) en función sobre todo de criterios clínicos, aunque emplea también criterios analíticos en el caso de la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y endocrinopatías, de requerimiento de tratamiento en las dermatológicas y radiológicas en el caso de las neumonitis. Se incluyeron los datos correspondientes hasta la fecha de la recogida (15 mayo 2020)

En cuanto al tratamiento recibido, se clasificó en:

- Sintomático
- Corticoides a dosis bajas: <1mg/kg/día
- Corticoides a dosis intermedias: 1-2 mg/kg/día
- Corticoides a dosis altas: >2 mg/kg/día
- Inmunosupresores
- Otros

Todos los datos se obtuvieron a partir de la Historia Clínica de los pacientes y quedarán reflejados en una hoja de recogida de datos.

Se ha garantizado la confidencialidad de los datos de los pacientes en todo momento. No se publicarán datos de nombres, apellidos, números de historia clínica o cualquier otro que permita la identificación de los pacientes. El presente estudio ha sido evaluado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón, habiendo obtenido su aprobación.

Análisis de los datos

Se analizaron y compararon todos los datos recogidos y descritos previamente en relación con los objetivos tanto primario como secundarios del proyecto. Se han empleado los programas Excel 2016 y SPSS 20 para la realización de dicho análisis.

El objetivo principal es el de analizar la relación entre la puntuación del índice de Charlson previo al inicio del tratamiento inmunoterápico y la posterior aparición de toxicidad.

Para ello se plantean las siguientes hipótesis alternativa y nula:

- Hipótesis alternativa (H1): existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación obtenida en el índice de Charlson previo al inicio del tratamiento entre pacientes que sufren complicaciones a la inmunoterapia y aquellos que no las sufren.

- Hipótesis nula (H0): no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación obtenida en el índice de Charlson entre pacientes que sufren complicaciones a la inmunoterapia y aquellos que no las sufren.

La comparación se hizo mediante el test de la T de Student al existir únicamente dos grupos que comparar: existencia o no de toxicidad.

Como objetivos secundarios del estudio se encuentran:

- Análisis de la muestra obtenida, así como de sus características epidemiológicas de sexo, edad, existencia de patología respiratoria previa, tipo de tumor y estadio evolutivo del mismo, tasa de supervivencia global, tipos de complicaciones, grado de las mismas, tratamiento administrado y estado final del paciente tras su resolución. Las comparaciones entre las distintas variables cualitativas a la hora de analizar la muestra fueron realizadas mediante el test de Chi Cuadrado. El estudio de supervivencia se hizo mediante las curvas Kaplan Meier y las comparaciones mediante el test de log-rank.

Se analizaron también la edad al inicio de tratamiento, las semanas de tratamiento, el número de ciclos y el valor de la escala de Charlson por cuartiles.

- Estudio de la relación entre la puntuación del índice de Charlson previo al inicio del tratamiento inmunoterápico y la posterior aparición de toxicidad por subgrupos en función del tipo de tumor (melanoma o cáncer de pulmón de células no pequeñas). Así mismo, se ajustarán los resultados previos en función del estadio tumoral, la existencia o no de comorbilidad respiratoria previa y el tipo y grado de la toxicidad. Se hizo el análisis únicamente con aquellas complicaciones que aparecieron en más del 5% de pacientes. Para ello se emplearon los test estadísticos de la T de Student para aquellas variables en las que hubo que comparar solamente dos grupos: tipo de tumor, estadio, existencia o no de patología respiratoria y presencia o ausencia de toxicidad dividido en cada tipo de toxicidad. Las comparaciones de los grados de toxicidad dentro de cada tipo de ellas y de forma general se hicieron mediante el test de ANOVA de una vía, que permite la comparación de distintos grupos de forma simultánea.

Para todos los análisis se empleó un grado de significación "p" menor de 0.05.

Resultados

Análisis descriptivo

Se han analizado 217 pacientes, correspondientes al número que inició tratamiento inmunoterápico entre enero 2017 y diciembre 2019. De ellos, 155 (71.4%) fueron hombres y 62 mujeres (28.6%).

En cuanto al tipo de tumor, 170 correspondieron a casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de los cuales el 76.47% fueron hombres y 23.53% mujeres. Los otros 47 correspondieron a casos de melanoma, siendo el 53.19% hombres y 46.8% mujeres. La mayoría, un 87.1% se trataba de neoplasias en estadio IV (89% en SCLC y 79% en melanoma), siendo el resto estadio III (11% pulmón y 21% melanoma).

La mayoría de los fármacos administrados correspondieron a Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab, con un 33.6%, 36.4% y 27.2% respectivamente. Hubo tan solo 5 pacientes que recibieron Durvalumab y ninguna Avelumab. En cuanto a Ipilimumab, tan solo hubo un paciente que lo recibió en primera línea, siendo reservado más frecuentemente para líneas de tratamiento sucesivas.

Sexo				Tipo tumor			
		Frecuencia	Porcentaje			Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Hombre	155	71,4	Válidos	NSCLC	170	78,3
	Mujer	62	28,6		Melanoma	47	21,7
	Total	217	100,0	Total	217	100,0	

Tabla 1 y 2 Reparto población por sexo y tipo de tumor

Estadio tumoral				Enfermedad Respiratoria			
		Frecuencia	Porcentaje			Frecuencia	Porcentaje
Válidos	III	28	12,9	Válidos	No	163	75,1
	IV	189	87,1		Sí	54	24,9
	Total	217	100,0	Total	217	100,0	

Tabla 3 y 4 Reparto población por estadio tumoral y enfermedad respiratoria

Fármaco				Mejor Respuesta			
		Frecuencia	Porcentaje			Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Ipilimumab	1	,5	Válidos	Adyuvancia	23	10,6
	Nivolumab	73	33,6		Progresión enfermedad	97	44,7
	Pembrolizumab	79	36,4		Enfermedad estable	34	15,7
	Atezolizumab	59	27,2		Respuesta parcial	55	25,3
	Durvalumab	5	2,3		Respuesta completa	8	3,7
	Total	217	100,0		Total	217	100,0

Tabla 5 y 6 Reparto población por Fármaco y Mejor respuesta

Estado Actual			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Fallecido	133	61,3
	Vivo con enfermedad	69	31,8
	Vivo sin enfermedad	15	6,9
	Total	217	100,0

Complicación			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	128	59,0
	Sí	89	41,0
	Total	217	100,0

Tabla 7 y 8: Reparto población por Estado actual y tasa de complicaciones

De los pacientes en tratamiento paliativo, hubo un 4.12% de respuestas completas y un 28.35% de respuestas parciales. Además, un 17.52 % de los pacientes experimentaron estabilidad de su enfermedad. El resto, un 50% mostraron como mejor respuesta una progresión tumoral. Hubo 23 tratamientos adyuvantes, representando al 10.6% de pacientes, de las cuales 6 correspondieron a pacientes con NSCLC y 17 a melanoma. De ellos, 15 fueron estadios III y 8 estadios IV, siendo estos últimos pacientes afectados de melanoma.

La supervivencia mediana fue de 10.97 meses, siendo de 9.1 meses en pulmón y 20.3 meses en melanoma. Además, esta fue de 8.6 meses en hombre y 20 meses en mujeres. Al ajustar las tasas de supervivencia en función del tipo de tumor, estas fueron de 8.4 meses en hombres y 14.23 meses en mujeres afectados de NSCLC. Así mismo fueron de 19.13 meses en hombres y 31.73 meses en mujeres afectados de melanoma.

Al eliminar los tratamientos adyuvantes encontramos una supervivencia de 8.4 meses en pulmón y 17.73 meses en melanoma.

Al dividir los resultados en función del estadio tumoral se observó una supervivencia mediana en los estadios IV de 10.5 meses, no habiéndose alcanzado en los estadios III. Si no se tienen en cuenta los tratamientos adyuvantes estas cifras pasan a ser de 8.4 en estadios IV, manteniéndose el mismo resultado en los III.

En el momento del análisis, un 61.3% de pacientes se encontraban fallecidos. Un tercio de ellos seguían vivos, pero con signos de enfermedad y un pequeño porcentaje (6.9%) no mostraban signo alguno de enfermedad.

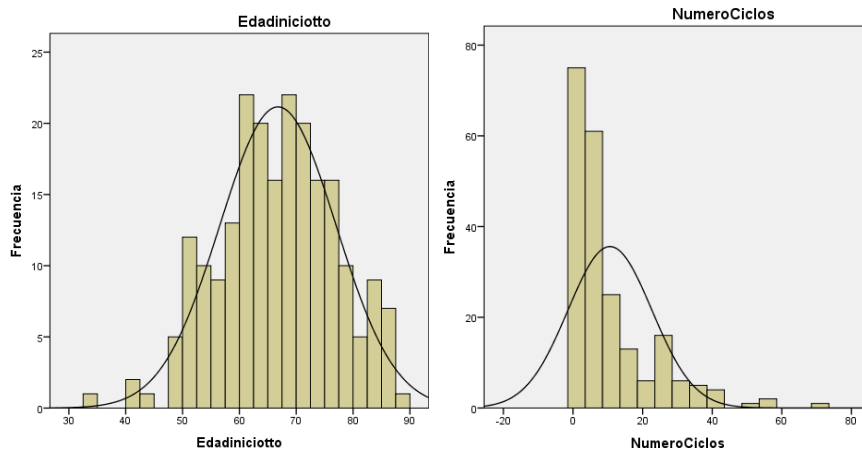
Hubo un 24.9% de pacientes tenían registrado algún antecedente correspondiente a patología respiratoria obstructiva, lo que corresponde a 54 pacientes.

El número de semanas de tratamiento osciló entre 0 y 171, siendo la mediana de 16. Así mismo, el número de ciclos incluía un margen entre 1 y 71, con una mediana de 6. La edad media de inicio de tratamiento fue de 66.78 años (34-89). Respecto a la distribución por edades, 53 pacientes era menores de 60 años, 80 entre 60 y 70 años y 84 mayores de 70 años.

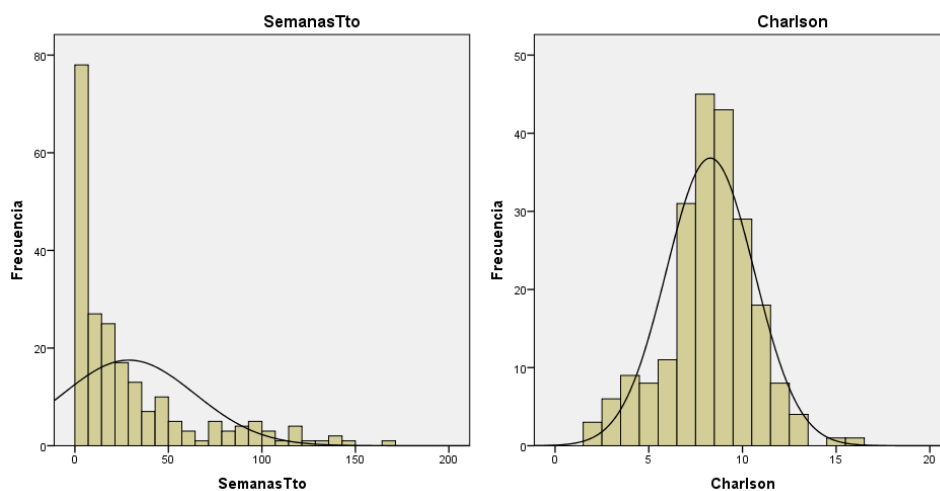
En cuanto a la escala de comorbilidad de Charlson, se obtuvo un valor medio de 8.28, siendo los valores mínimo y máximo 2 y 16 respectivamente.

		Edad inicio tratamiento	Semanas Tratamiento	Número Ciclos	Charlson
N	Válidos	217	217	215	217
	Perdidos	0	0	2	0
Media		66,78	28,85	10,60	8,28
Mediana		67,08	16,00	6,00	8,00
Desv. típ.		10,230	35,276	12,047	2,351
Percentiles	25	60,06	4,00	3,00	7,00
	50	67,08	16,00	6,00	8,00
	75	73,56	38,00	14,00	10,00

Tabla 9 Distribución según edad al inicio, semanas, ciclos de tratamiento y puntuación Charlson



Gráficos 1 y 2 Distribución de la población por edad inicio de tratamiento y número de ciclos



Gráficos 3 y 4 Distribución de la población por semanas de duración del tratamiento y puntuación Charlson

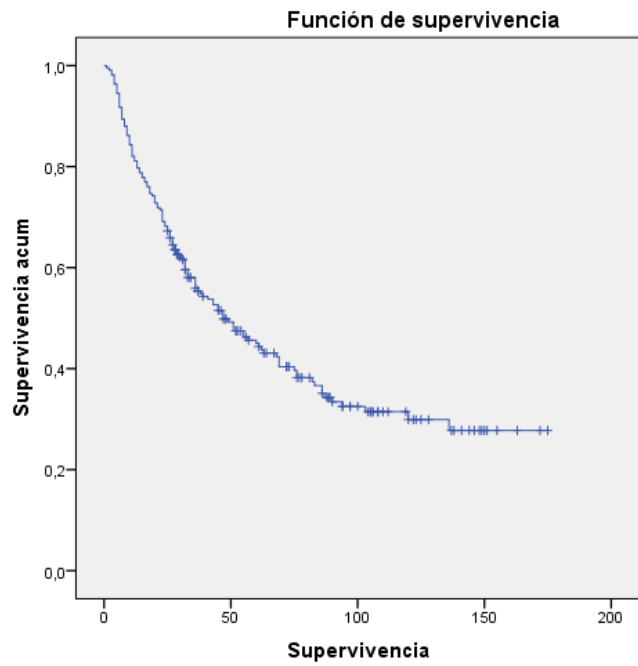


Gráfico 5 Supervivencia general de la muestra

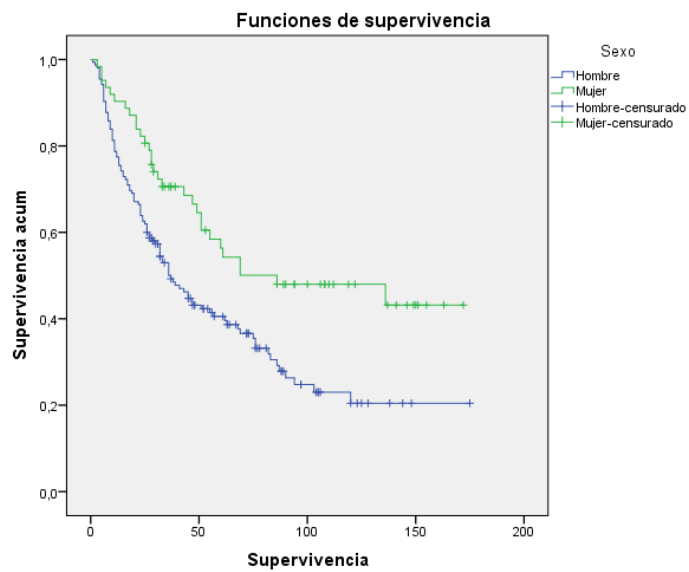


Gráfico 6 Supervivencia en función del sexo

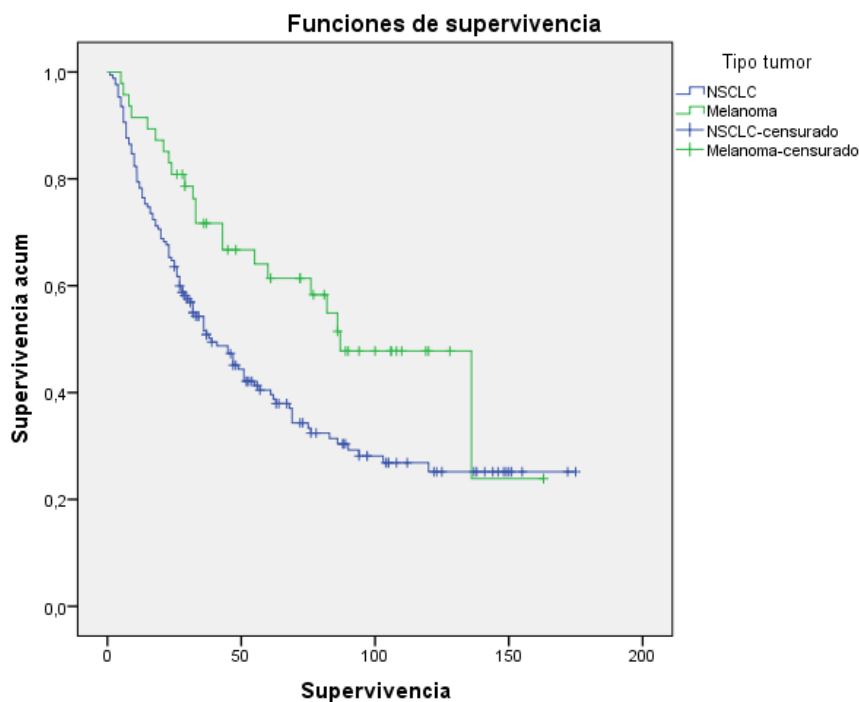


Gráfico 7 Supervivencia en función de la estirpe tumoral

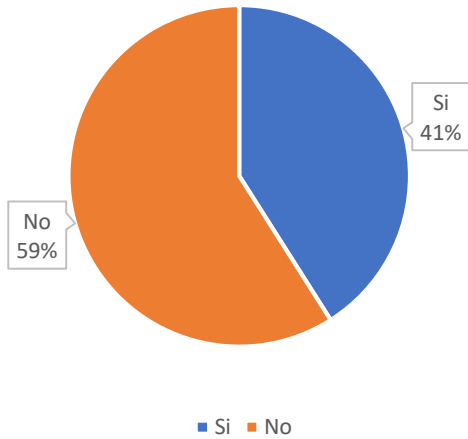
Se observaron complicaciones inmunorrelacionadas en el 41% de los pacientes, con un total de 126 reacciones en 89 pacientes. El 57.1% correspondieron a reacciones grado 1, 26.98% a grado 2, 11.11% a grado 3 y 4.76% a grado 4. En los pacientes con cáncer de pulmón, un 37.06% sufrió alguna toxicidad, siendo esta tasa de un 44.68% en los casos de melanoma.

Un 61.9% del número total de complicaciones requirieron únicamente tratamiento sintomático, 19.84% corticoides a dosis bajas, 11.11% a dosis intermedias y 6.35% a dosis altas. Tan solo un paciente, correspondiente a un caso de neumonitis, requirió tratamiento con inmunosupresores.

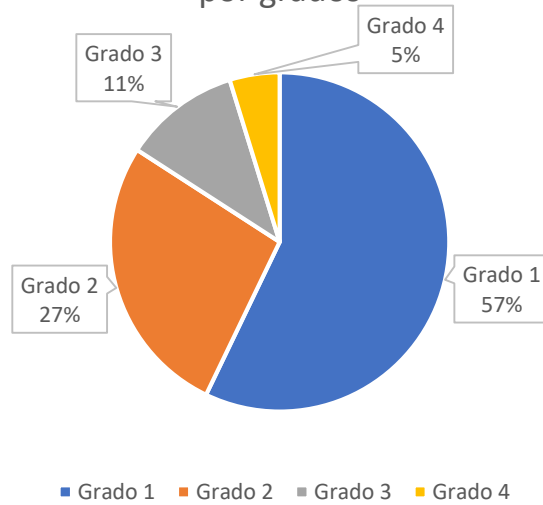
La mayoría de pacientes tuvo una buena evolución, sin sufrir secuelas, en un 58.73% y con secuelas en un 7.14%, siendo la más frecuente los problemas de hipotiroidismo tras episodios de tiroiditis o disnea residual tras neumonitis. Hubo un 31.75% de casos no resueltos, la mayoría correspondientes a problemas endocrinológicos (hipotiroidismos o insuficiencias suprarrenales). Finalmente, se registraron 4 éxitos causados por las toxicidades analizadas, 3 correspondientes a casos de neumonitis y uno a miositis.

Las toxicidades más frecuentes fueron, por este orden, rash (21%), colitis (17%), neumonitis (13%), hepatitis e hipotiroidismo (12%). Tan solo miositis e insuficiencia renal tuvieron una frecuencia menor del 5%

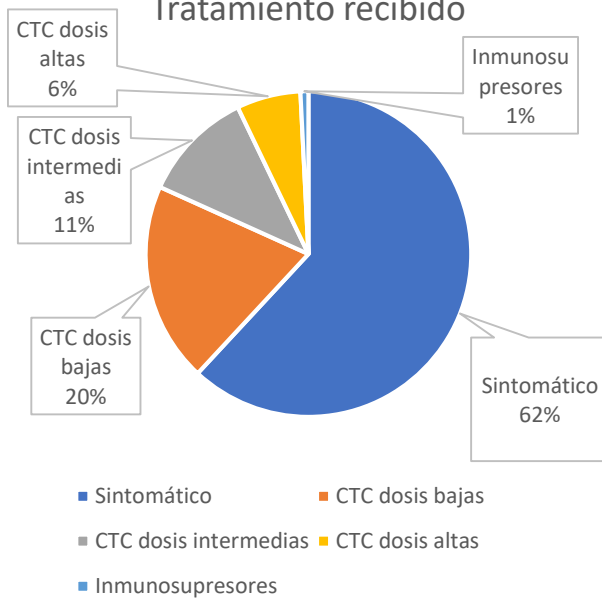
Pacientes con complicaciones



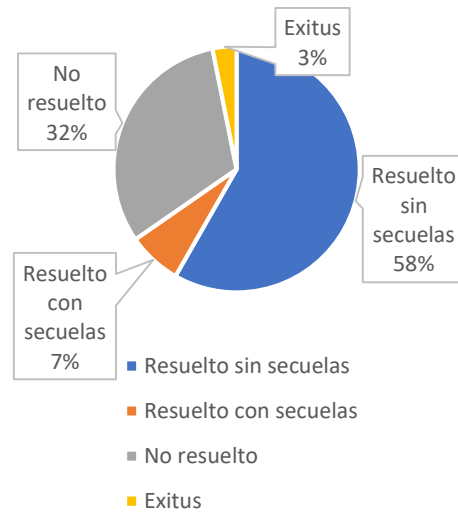
Distribución toxicidades por grados



Tratamiento recibido



Estado actual tras episodio de complicación



Análisis de los resultados

En cuanto al objetivo primario de nuestro estudio, no se ha encontrado relación significativa entre la puntuación de la escala de Charlson y la aparición de toxicidad inmunorrelacionada ($p=0.06$). Por lo tanto, no podemos concluir que el índice de Charlson sirva como factor predictor de eventos de toxicidad secundarios al tratamiento inmunoterápico.

Aunque sí que se ha observado cierta tendencia, esta ha resultado contraria a la hipótesis alternativa propuesta. Se ha visto una puntuación del índice de Charlson relativamente menor en aquellos pacientes que desarrollan toxicidad, siendo la media de la escala un 7.92 en casos de complicación y de 8.53 en los pacientes sin ellas.

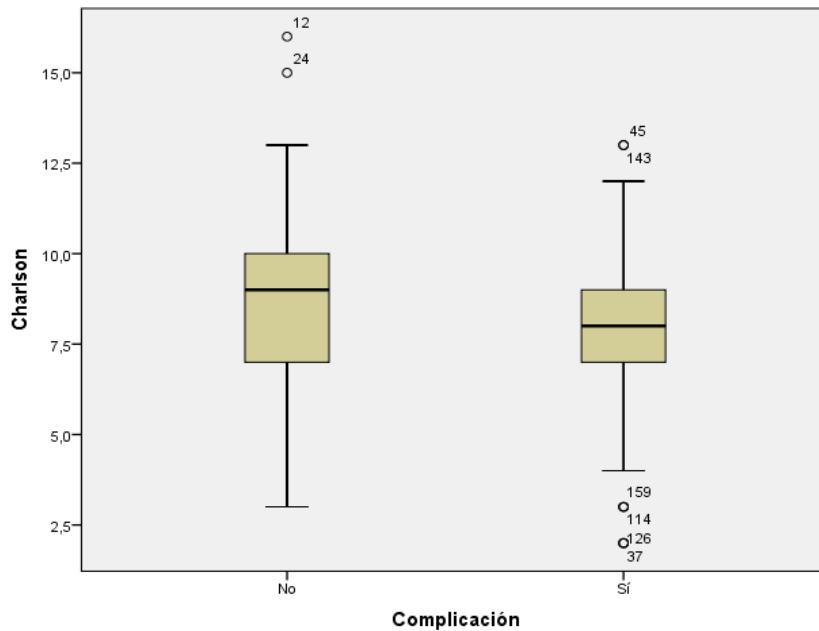


Gráfico 8 Puntuación Charlson en función de la existencia de complicación

Estadísticos de grupo

	Complicación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Charlson	No	128	8,53	2,231	,197
	Sí	89	7,92	2,483	,263

Tabla 10 Valor escala de Charlson en función de la existencia de complicación

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias							
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
								Inferior	Superior	
Charlson	Varianzas iguales	,533	,466	1,891	215	,060	,610	,323	-,026	1,246
	Varianzas distintas			1,855	176,066	,065	,610	,329	-,039	1,259

Tabla 11 Prueba T para la relación entre escala de Charlson y existencia de Toxicidad

Con respecto a los resultados ajustados en función de otras variables, se ha visto que la escala de Charlson no es predictora de inmunotoxicidad en función del estadio tumoral, siendo la $p=0.509$ para estadio III y $p=0.098$ para estadio IV. Tampoco ha demostrado significación estadística en función de la existencia ($p=0.081$) o no ($p=0.242$) de patología respiratoria.

Estadísticos de grupo

Estadio tumoral	Complicación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
III	Charlson No	15	5,93	2,915	,753
	Charlson Sí	13	5,23	2,587	,717
IV	Charlson No	113	8,88	1,886	,177
	Charlson Sí	76	8,38	2,166	,248

Tabla 12 Valor escala de Charlson en función de la existencia de complicación ajustado por estadio tumoral

En cambio, al ajustar los resultados en función del tipo de tumor, se encontró un nivel de significación $p= 0.033$ en los casos de melanomas, siendo negativo en el cáncer de pulmón ($p=0.481$). Al realizar un análisis descriptivo de dicho grupo, se vio que los pacientes afectos de melanoma que sufrieron complicaciones tenían un Charlson medio 7.27 y los que no de 9.

Tampoco se han encontrado diferencias entre esta escala y la tasa de reacciones graves, de grado 3 o 4 ($p=0.841$) ni en función del grado máximo de toxicidad experimentado por los pacientes ($p=0.388$).

Estadísticos de grupo

Tipo tumor	Complicación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
NSCLC	Charlson No	107	8,44	2,207	,213
	Charlson Sí	63	8,19	2,242	,282
Melanoma	Charlson No	21	9,00	2,345	,512
	Charlson Sí	26	7,27	2,933	,575

Tabla 13 Valor escala de Charlson en función de la existencia de complicación ajustado por estirpe tumoral

Prueba de muestras independientes

Tipo tumor		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
							Inferior	Superior
NSCLC	Charlson	,115	,735	,706	,481	,353	-,447	,945
				,703	,484	,354	-,452	,949
Melanoma	Charlson	2,081	,156	2,195	,033	,789	,142	3,319
				2,248	,030	,770	,180	3,282

Tabla 14 Prueba T para la diferencia entre el valor de la escala de Charlson y la existencia de complicación ajustado por estadio tumoral

En cuanto al análisis de la relación entre el Charlson y la aparición de cada tipo de toxicidad, no se vieron resultados significativos en relación con ninguna de ellas, ni diferencias entre los distintos grados de toxicidad.

Discusión

Charlson y análisis principal del estudio

Los resultados del análisis principal del estudio (a mayor puntuación en la escala de Charlson mayor tasa de toxicidad) resultaron no significativos. Sin embargo, se encontró cierta tendencia, aunque en la dirección contraria a la propuesta: se ha visto una puntuación del índice de Charlson algo menor en aquellos pacientes que desarrollan toxicidad, siendo la media de la escala un 7.92 en casos de complicación y de 8.53 en los pacientes sin ellas

Esto es posible que se deba a que aquellos pacientes que tienen menos comorbilidades, con un índice de Charlson consecuentemente menor, son capaces de tolerar tratamientos más largos y, a mayor número de ciclos, más probabilidades de desarrollar toxicidad, con una mediana de semanas de tratamiento en pacientes con complicación de 28 y de 7.5 en pacientes sin ellas. Por ejemplo, las neumonitis no se empiezan a desarrollar hasta las 6 semanas y alcanzan su pico máximo a las 12 semanas del inicio del tratamiento. Así mismo, la probabilidad de desarrollar un evento tiroideo se mantiene estable en el tiempo a partir de la semana 8.

Estadísticos de grupo					
	Complicación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Charlson	No	128	8,53	2,231	,197
	Sí	89	7,92	2,483	,263

Tabla 20 Valor escala de Charlson según existencia o no de complicación

Estadísticos descriptivos							
Complicación		N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típ.
No	Semanas Tto	128	0	144	18,68	7,5	27,089
Sí	Semanas Tto	89	0	171	43,47	28,00	40,358

Tabla 21 Semanas de tratamiento en función de la existencia o no de complicación

Una vez ajustados los resultados en función de la duración del tratamiento, se vio que no había relación entre puntuación de la escala de Charlson y el desarrollo de complicaciones, lo que refuerza la hipótesis arriba descrita. No obstante, esto se trata de un análisis hecho a posteriori, por lo que debería ser confirmado en futuros estudios.

Semanas tratamiento cuartiles			Prueba de Levene		t	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			F	Sig.			Inferior	Superior
0-4	Charlson	Varianzas iguales	,859	,358	,493	,624	-1,231	2,034
		Varianzas distintas			,430	,674	-1,592	2,395
5-16	Charlson	Varianzas iguales	17,703	,000	2,369	,022	,242	2,929
		Varianzas distintas			1,577	,138	-,582	3,753
17-38	Charlson	Varianzas iguales	3,224	,078	-,154	,879	-1,463	1,255
		Varianzas iguales			-,153	,879	-1,475	1,267
39-200	Charlson	Varianzas distintas	,554	,460	-,317	,752	-1,467	1,067
		Varianzas iguales			-,308	,760	-1,529	1,128

Tabla 22 Prueba T para la asociación entre escala de Charlson y existencia de complicaciones ajustado por tiempo de tratamiento

Así mismo, se ha visto una relación en los casos de melanoma entre la escala de Charlson y la aparición de toxicidades, también en la dirección opuesta a la propuesta inicialmente. Los pacientes afectados de melanoma que sufrieron complicaciones tenían un Charlson medio 7.27 y los que no de 9. Esto posiblemente se deba a la misma razón que la propuesta descrita en los párrafos anteriores.

Analizando la muestra de melanoma por separado, se vio que los pacientes con índice de Charlson entre 0-7 recibieron tratamiento durante una mediana de 32 semanas, con un Charlson de 8 de 26 semanas, con Charlson entre 9 y 10 de 28 semanas y entre 11-16 de 4 semanas, resultando estas diferencias estadísticamente significativas.

Al hacer el análisis de la relación entre Charlson y toxicidad en los pacientes con melanoma ajustado por cada grupo de duración del tratamiento no se encontraron diferencias entre las dos variables. Esto refuerza la hipótesis de la relación presentada previamente entre Charlson y tiempo de tratamiento y que, a mayor tiempo de tratamiento mayor tasa de complicaciones. Las medianas de semanas de tratamiento fueron de 14 en pacientes con melanoma sin complicación y de 29.50 en los pacientes con ellas.

La media de la puntuación en la escala de Charlson de nuestra muestra fue de 8.28 puntos, 8.35 en NSCLC y 8.04 en melanoma. Esto contrasta con las puntuaciones medidas en los otros estudios. En el primero, un 30% de los pacientes obtuvieron una puntuación nula, 31% de 1, 19% de 2 y 20% 3 o más. La diferencia radica principalmente en que en dicho estudio no se

tuvo en cuenta la enfermedad tumoral para contabilizar dicho índice, lo que, en la mayoría de los casos (los estadios IV), sumaría 6 puntos. Además, no especifica si se tuvo en cuenta la edad del paciente a la hora de ponderar la puntuación (54). En el otro estudio en el que se analiza esta escala las puntuaciones son también menores, de en torno al 6.3 hasta los 75 años y 6.8 a partir de ahí. Es de suponer que tampoco se tuvo en cuenta la edad del paciente, lo que añadiría de media 2 o 3 puntos a la escala, pudiendo igualarse más a nuestra población (55).

En nuestro caso se decidió tener en cuenta tanto la edad como la patología tumoral, ya que ambas pueden suponer variables que afecten al estado general del paciente y pudieran haber limitado la efectividad y seguridad del tratamiento.

Además, en ninguno de ellos se analiza la relación de esta escala con el desarrollo de toxicidades al tratamiento inmunoterápico. Tan solo se compara con la eficacia en el estudio de *Sattar et al.* no mostrando diferencias significativas. *Muchnik et al.* sí que llevaron a cabo dicha comparación, no encontrando tampoco diferencias significativas. La media de puntuación de la escala en dicho estudio fue de 2.7, no siendo comparable a la nuestra dado que tampoco se tuvo en cuenta la enfermedad neoplásica a la hora de contabilizarlo y que la población de dicho estudio es en su totalidad mayor de 70 años.(56)

Características de la población

La distribución de la población por sexos es desigual en función del tipo de tumor. Es bien sabido que, debido a la influencia del hábito tabáquico como factor de riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón, tradicionalmente más frecuente en hombres, la incidencia y prevalencia de este tipo de cáncer es más frecuente en varones. Por ello, la proporción de hombres afectados de cáncer de pulmón en nuestra muestra es significativamente mayor que la de mujeres, de un 71.4%. Esto se corresponde con lo observado en otros estudios, con porcentajes que rondan el 70% en estudios observacionales similares al aquí expuesto (57,58), o de en torno al 60% en ensayos clínicos (59–61). A nivel de España, en el año 2019 se diagnosticaron 21.000 nuevos casos de cáncer de pulmón en hombres frente a los 7.000 en mujeres(3).

Esto no ocurre en otras estirpes tumorales en las que no existe tanta diferencia entre sexos en sus factores de riesgo, como el melanoma. En 2019 se diagnosticaron en España aproximadamente 2500 casos de melanoma en varones y 3700 en mujeres (3). En nuestra población se analizaron 25 hombres y 22 mujeres afectados de melanoma, lo que corresponde a un 53.19% de población masculina.

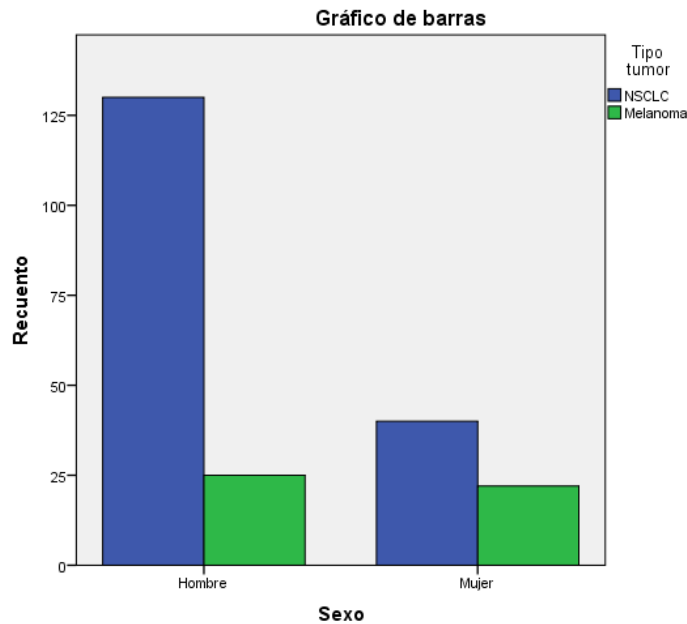


Gráfico 9 Distribución de la población por sexo y estirpe tumoral

El tipo de tumor guarda también relación con la tasa de toxicidades, siendo estas proporcionalmente mayores en pacientes con melanoma que con NSCLC (55.32% vs 37.06%). Al no ser objetivo del estudio dicha diferencia no ha sido analizada, pero podría deberse a que los pacientes afectados de melanoma recibieron tratamiento durante más tiempo que los afectados de NSCLC (13 semanas vs 24 semanas respectivamente). Otra posible explicación es la inmunogenicidad tumoral. Al ser esta mayor en el melanoma, la reactivación del sistema inmune en estos casos puede ser de más intensidad, produciendo como consecuencia una mayor tasa de eventos adversos relacionados con dicha activación.

Finalmente, se ha visto diferencias en cuanto al tipo de respuesta al tratamiento y el estado actual con la tasa de complicaciones. Una posible explicación es que los pacientes que responden al tratamiento de forma positiva son los que tienen más probabilidades de tener tasas de supervivencias mayores y tratamientos más largos, con el consecuente riesgo aumentado de desarrollar toxicidades a los mismos

No obstante, y como ya se ha comentado, dichas comparaciones no son objetivos directos de nuestro estudio, por lo que no se ha profundizado en la explicación del origen de sus respectivas diferencias. Algunas de ellas, como las diferencias entre tasas de complicaciones y estirpe tumoral podrían constituir interesantes temas de estudio en futuros trabajos de investigación.

En el análisis entre variables se ha observado que el tipo de tumor influye también sobre cómo responde el tumor a la inmunoterapia, que, como se verá más tarde, es peor en los pacientes con cáncer de pulmón, no siendo significativa la diferencia en cuanto a comorbilidad respiratoria ($p=0.159$) Al ser distinta la distribución de la estirpe tumoral en función del sexo, esto provoca que se hayan encontrado diferencias también entre éste y las variables previamente mencionadas.

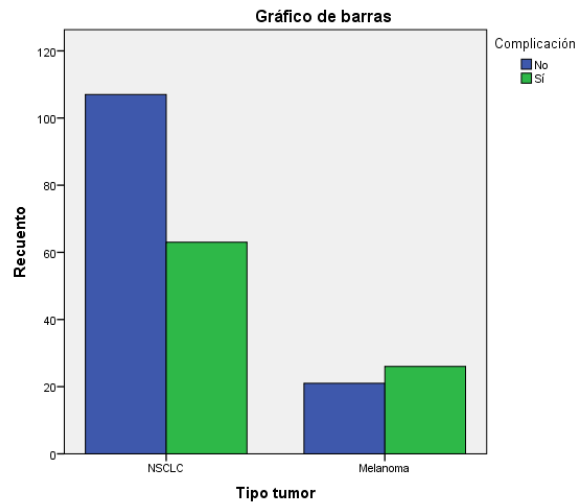


Gráfico 10 Distribución de la población según Estirpe tumoral y existencia de complicación

Tabla de contingencia

		Complicación		Total
		No	Sí	
Mejor Respuesta	Adyuvancia	9	14	23
	Progresión enfermedad	79	18	97
	Enfermedad estable	17	17	34
	Respuesta parcial	22	33	55
	Respuesta completa	1	7	8
Total		128	89	217

Tabla 15 Distribución de la población según mejor respuesta al tratamiento y existencia de complicación

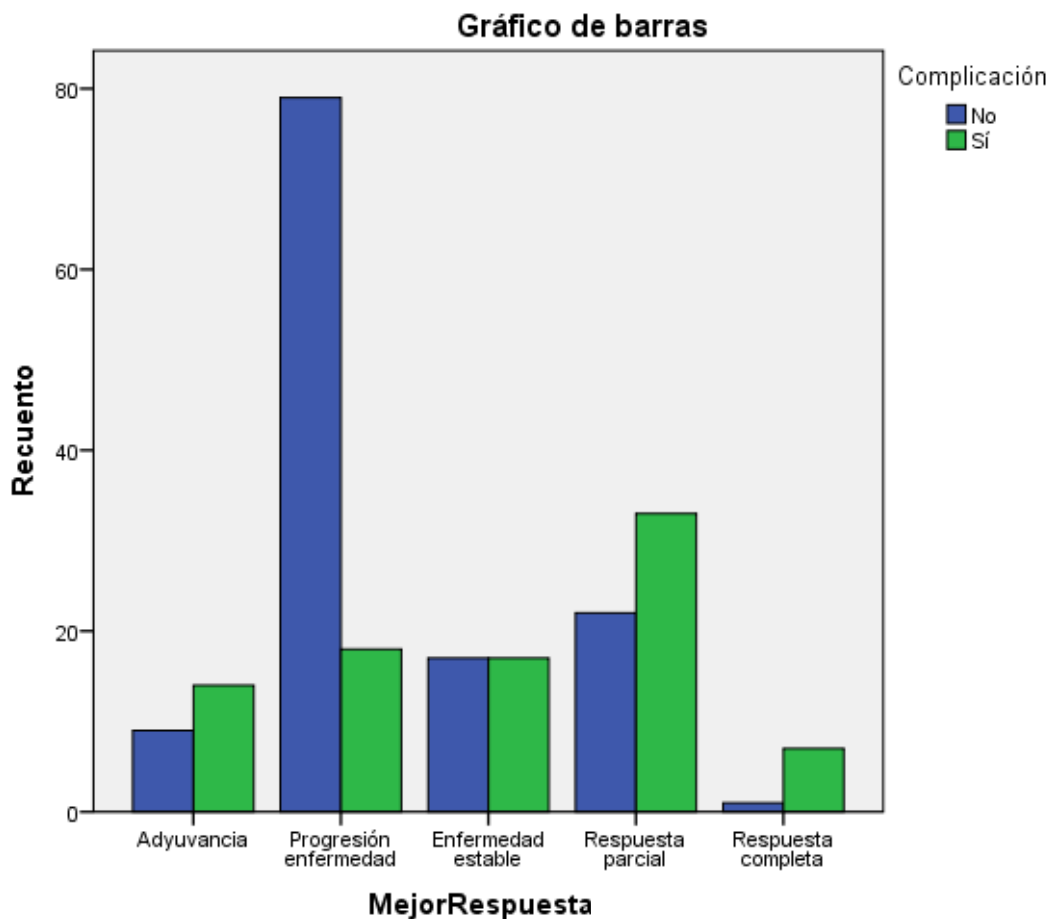


Gráfico 9 Distribución de la población según mejor respuesta al tratamiento y existencia de complicación

La edad media de nuestra población fue de 66.78 años, siendo de 65.34 en los pacientes con NSCLC y de 72.01 en los pacientes con melanoma. En el estudio llevado a cabo por *Sattar J et al.* un 67% de los pacientes afectados de melanoma y un 53% de NSCLC eran mayores de 65 años(55), siendo los resultados encontrados en nuestro estudio similares, con un 51.8% de

pacientes con NSCLC y un 72.3% de casos de melanoma mayores de 65 años. Sin embargo, *Borghaei et al.* tuvieron una tasa de pacientes menores de 65 años del 63% (62). De forma similar, se han encontrado diferentes edades medias en los pacientes tratados en función del tipo de estudio analizado. Por un lado, la mayoría de estudios observacionales con pacientes de la práctica clínica diaria presentan medias de edad de los pacientes mayores de 65 años(59,62), mientras que en los ensayos clínicos estas cifras son sensiblemente menores, en torno a 60 o 62 años(54,57).

Este hecho puede deberse a la existencia de unos criterios de inclusión más estrictos en los ensayos clínicos, excluyendo pacientes con diversas comorbilidades, que en su mayoría son pacientes de avanzada edad. Esto puede llevar a una diferencia significativa en cuanto a resultados del tratamiento inmunoterápico, dado que los pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades tienen a priori más probabilidades de poder responder al tratamiento y sufrir menores tasas de complicaciones.

Una de las escalas más empleadas a la hora de valorar el estado general del paciente es el ECOG PS. La puntuación varía del 0 al 4, siendo 0 la ausencia completa de síntomas y 4 el encamamiento a lo largo de todo el día. Existen una puntuación 5 para los pacientes fallecidos.

La mayoría de ensayos clínicos analizados tenían como criterio de exclusión tener una puntuación en el ECOG PS de 2 o más, mientras que los estudios de la práctica clínica real aceptaron pacientes con puntuaciones mayores. (36,54,57–63).

Esto puede afectar a la efectividad y tolerancia del tratamiento, ya que la inmunoterapia no tiene un efecto rápido, sino lento y progresivo. Por ello, los pacientes que la reciben suelen requerir de una reserva funcional suficiente que les permita soportar el avance de la enfermedad hasta que el tratamiento comienza a hacer efecto. Un paciente con un estado general deteriorado lo más probable es que no consiga tolerar adecuadamente el breve periodo de tiempo durante el que la neoplasia sigue progresando hasta que empieza a responder al tratamiento.

Además, el tratamiento inmunoterápico puede verse acortado por dos fenómenos denominados “hiperprogresión” y “pseudoprogresión”. En el primero, que ocurre sobre todo en determinados pacientes afectos de NSCLC, el tumor experimenta un rápido crecimiento, al contrario de lo que cabría esperar una vez instaurado el tratamiento. Esto empeora notablemente el pronóstico de dichas neoplasias. No se conocen exactamente los factores predictores de la hiperprogresión, pero se cree que puede estar relacionada con la edad, la mutación en el gen EGFR o las recaídas locorregionales entre otros.

Por el contrario, la pseudoprogresión es un fenómeno por el cual el tumor aparentemente aumenta de tamaño al inicio del tratamiento, pero se trata principalmente de un crecimiento de origen inflamatorio, dada la respuesta inmune desencadenada frente a él. Ello da una imagen de aparente progresión radiológica, pero en realidad muestra una respuesta inmunitaria secundaria al tratamiento. Incluso, en distintos estudios, se ha visto que este fenómeno es un predictor de una buena respuesta al fármaco inmunoterápico y que ocurre principalmente en pacientes afectos de melanoma. Sin embargo, el no identificarlos adecuadamente puede llevar a confundirlos con una hiperprogresión y, consecuentemente, a la finalización del tratamiento de forma precipitada. (64)

Los tiempos de tratamiento en los pacientes de nuestra muestra han sido similares a los distintos estudios pivotaes. La mediana de nuestro estudio fue de 16 semanas, encontrándose

en los otros estudios consultados entre 6 y unas 16 semanas de duración de tratamiento, siendo similares en los casos de NSCLC y melanoma. Por ejemplo, en el estudio OAK hubo un tiempo de tratamiento mediano de 3.4 meses (59) y Keynote 010 (62) mostró unas cifras de en torno a 3.5 meses. Así mismo, el número mediano de ciclos recibidos en el estudio pivotal de Nivolumab en cáncer no escamoso de pulmón fue de 6, al igual que en nuestra muestra (62).

En cuanto al estadio tumoral, la mayoría de estudios reflejan una tasa de estadios IV de más del 90%. De forma similar, en nuestra población había un 12.9% de pacientes en estadio III, siendo del 21.27% en melanoma y del 10.58% en NSCLC. Conforme avanza el tiempo va habiendo más pacientes que inician el tratamiento en estadios menos avanzados. Ello puede tener su explicación en que progresivamente las indicaciones de la inmunoterapia se han ido ampliando, aceptándose ahora su uso en estadios tumorales más tempranos.

Así mismo, estas indicaciones llevan estando vigentes durante más tiempo en los casos de melanoma, lo que puede explicar la diferencia en porcentaje entre las distintas estirpes tumorales.

Eficacia del tratamiento

A pesar de tratarse de una modalidad de tratamiento novedoso, la inmunoterapia ha mostrado una efectividad limitada en un importante número de pacientes. En nuestra muestra, excluyendo los tratamientos adyuvantes, se han observado unas tasas de respuestas completas de 4.12% y de respuestas parciales del 28.35%. Si se dividen en función de la estirpe tumoral, encontramos que las respuestas completas ocurren en un 16.67% de los casos de melanoma y únicamente en un 1.83% de los pacientes con NSCLC. Al contrario, las respuestas parciales son de un 23.33% en los casos de melanoma y de un 29.27% en los de NSCLC.

La tasa general de enfermedad estable es de 17.52%, siendo de 17.68% en NSCLC y 16.67% en melanoma. Finalmente, las progresiones a la enfermedad suponen el 50% de los casos, el 51.21% en NSCLC y 43.33% en melanoma. Estos resultados chocan con el 69.23% de progresiones en el estudio de *Sattar et al* en pacientes con cáncer de pulmón no reseccable o metastásico. En cambio, en el ensayo clínico de *Borghaei et al.* en pacientes afectados de NSCLC estadio IV en progresión tras una línea de tratamiento, se observan unas tasas de respuestas completas en torno al 1%, parciales de un 15%, estabilidad entre un 25 y un 35% y progresión en un 44% de los pacientes.(59,62)

En el estudio Keynote 006 de pacientes con melanoma, un 20% de los pacientes que finalizaron el tratamiento experimentaron una respuesta completa, un 67% una respuesta parcial y un 13% estabilidad de la enfermedad.(63)

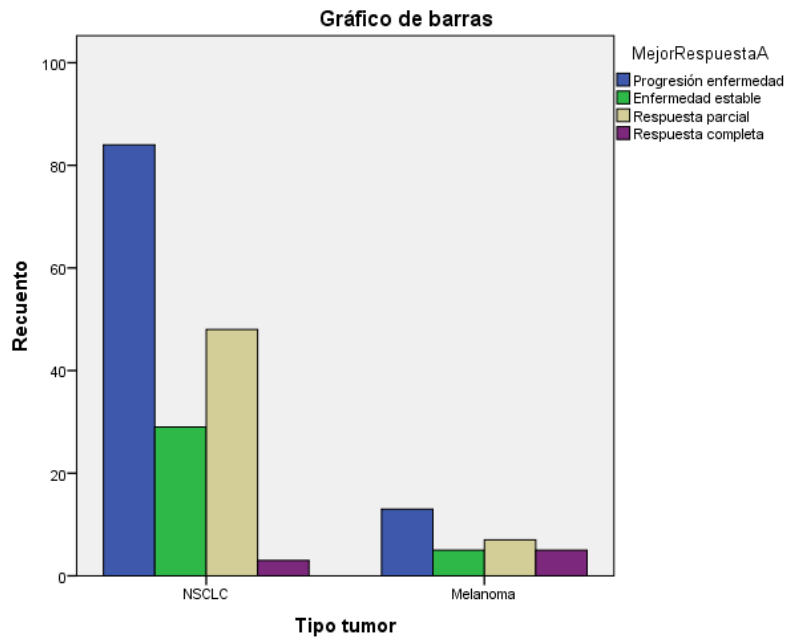


Gráfico 10 Distribución de la población según estirpe tumoral y mejor respuesta al tratamiento

La supervivencia mediana en nuestra muestra ha sido de 10.96 meses, siendo de 9.1 en pulmón y 20.3 en melanoma. Estos datos son sensiblemente distintos en comparación con otros estudios. En prácticamente todos los estudios de cáncer de pulmón consultados la supervivencia media es de en torno a los 12 o 15 meses (54,57–60,62,65). Tan solo en un estudio se ha encontrado una supervivencia menor, de en torno a 5.9 meses(61). Esto es posible que sea consecuencia a una selección de pacientes con un peor estado general o a una mayor cantidad de pacientes que sufren hiperprogresiones en nuestra muestra en comparación con el resto de estudios.

En cuanto al melanoma, el estudio CheckMate 006 demostró una supervivencia con Nivolumab de 37.5 meses(66). Si analizamos estudios que incluyan pacientes de la práctica clínica diaria, el estudio más reciente hallado, realizado por *Lance Cowey et al.* muestra una supervivencia de 20.7 meses. Estas cifras varían sobre todo en función de la presencia o no de metástasis cerebrales, siendo de hasta 35 meses en pacientes sin afectación de Sistema Nervioso Central y de 14 meses en pacientes afectados.(67,68). Se puede observar que nuestras cifras se corresponden a lo descrito en los distintos estudios. Sí que es sensiblemente menor a la mostrada en el CcheckMate 006, pero hay que tener en cuenta que nuestra muestra incluye pacientes en segundas y sucesivas líneas de tratamiento, hecho que no ocurre en el ensayo clínico.

En cuanto al análisis de dicha supervivencia se han encontrado resultados sensiblemente distintos en función del tipo de tumor. Sin embargo, estas diferencias desaparecen al eliminar de la comparación los tratamientos adyuvantes, manteniéndose cierta tendencia favorable hacia el melanoma.

También se vieron diferencias en relación con el sexo de los pacientes, que una vez se ajustaron por tipo de tumor, se mantuvieron en el cáncer de pulmón a favor de una mayor supervivencia en las mujeres, con una tendencia similar observada en melanoma, pero sin llegar a ser significativa, probablemente debido al bajo tamaño muestral. En cuanto al estadio la

supervivencia mediana en los estadios IV fue de 10.5 meses, no habiéndose alcanzado en los estadios III, con un grado de significación entre ambos valores de 0.022.

También se ha visto que los pacientes que sufren complicaciones tienen una mayor supervivencia y tiempo de tratamiento con una $p < 0.001$. Al ajustar los resultados de supervivencia en función de la estirpe tumoral, se han mantenido dichas diferencias en ambos grupos. Este hecho plantea la hipótesis de que la aparición de toxicidad sea un factor predictor de mayor supervivencia. Sin embargo, al agruparlo por los cuartiles de semanas de tratamiento solo se han mantenido las diferencias en el grupo de 17-38 semanas ($p=0.003$). Esta hipótesis debería ser analizada en futuros estudios.

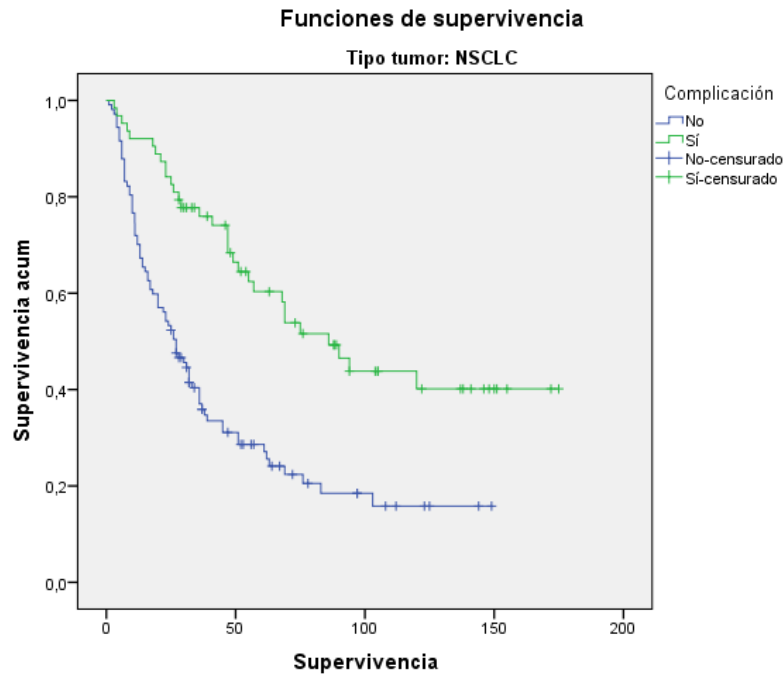


Gráfico 11 Supervivencia en función de la existencia de complicación en NSCLC

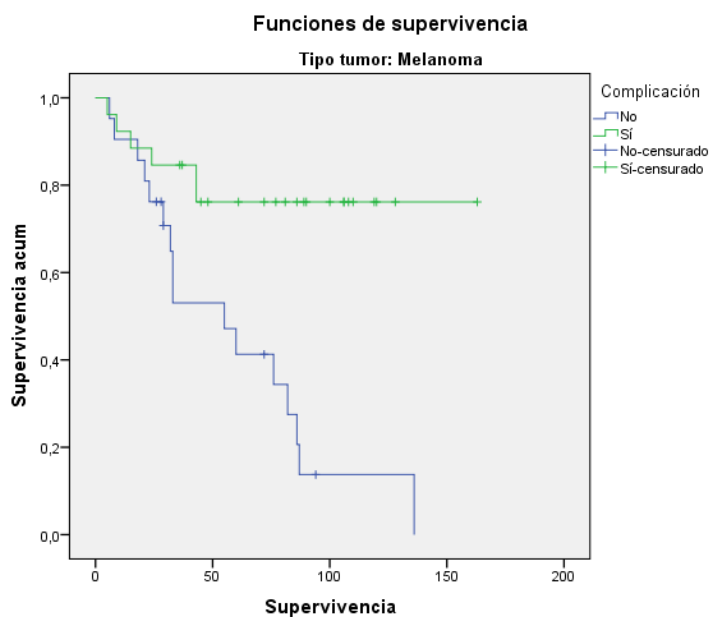


Gráfico 11 Supervivencia en función de la existencia de complicación en melanoma

Finalmente, también se han encontrado diferencias en cuanto a supervivencia en función del fármaco administrado, siendo las medianas de 13.3 meses con Nivolumab, 17.73 con Pembrolizumab, 6.3 con Atezolizumab y 17.73 con Durvalumab. Estas diferencias dejaron de ser significativas una vez se ajustaron los resultados en función del tipo de tumor.

Tipo tumor	Sexo	Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
NSCLC	Hombre	36,000	5,149	25,908	46,092
	Mujer	61,000	10,210	40,989	81,011
	Global	39,000	5,629	27,968	50,032
Melanoma	Hombre	82,000	28,665	25,817	138,183
	Mujer	136,000	36,549	64,363	207,637
	Global	87,000	14,586	58,411	115,589

Tabla 16 Supervivencia ajustada por estirpe tumoral y sexo

Comparaciones globales

Tipo tumor	Chi-cuadrado	gl	Sig.
NSCLC Log Rank (Mantel-Cox)	5,246	1	,022
Melanoma Log Rank (Mantel-Cox)	2,054	1	,152

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Sexo.

Tabla 17 Test Log-Rank de diferencias de supervivencias entre sexos ajustado por estirpe tumoral

Tipo tumor	Fármaco	Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
NSCLC	Nivolumab	41,000	8,178	24,971	57,029
	Pembrolizumab	51,000	15,942	19,754	82,246
	Atezolizumab	27,000	4,831	17,531	36,469
	Durvalumab	76,000	24,670	27,646	124,354
	Global	37,000	5,629	27,968	50,032
Melanoma	Nivolumab	87,000	14,901	57,794	116,206
	Pembrolizumab
	Global	87,000	14,342	58,889	115,111

Tabla 18 Supervivencia en función del fármaco empleado ajustado por estirpe tumoral

Comparaciones globales

Tipo tumor		Chi-cuadrado	gl	Sig.
NSCLC	Log Rank (Mantel-Cox)	5,128	3	,163
Melanoma	Log Rank (Mantel-Cox)	,672	1	,412

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Fármaco.

Tabla 19 Test Log Rank de supervivencia según el sexo ajustado por estirpe tumoral

Toxicidad al tratamiento

En el presente estudio se han analizado las toxicidades inmunorrelacionadas, consecuencia de la activación del sistema inmune por el tratamiento contra determinados tejidos corporales sanos sin enfermedad. Existen otras muchas reacciones adversas que no son secundarias a dicho fenómeno, aunque sí que puedan guardar relación con la administración del tratamiento.

Las tasas de toxicidades inmunorrelacionadas son, por lo general, de en torno al 20% o 25%. Ejemplo de ello es el 20% encontrado en el estudio Keynote 010, el 19% y 27% con Ipilimumab y Pembrolizumab en el Keynote 006 y el 24% en el estudio llevado a cabo por Brustugun et al. Sin embargo, en otros como el estudio de *Areses Manrique et al.* se observó una tasa cercana al 50%, similar al 41% encontrado en nuestra muestra. En este estudio se han considerado toxicidades inmunorrelacionadas: colitis, hipertransaminasemia, rash, neumonitis, hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, miositis e insuficiencia renal.

La mayoría de las toxicidades son de bajo grado. Sin embargo, existen también un pequeño número de ellas que adquieren una gravedad mayor, en nuestro caso corresponden al 9.2% de los pacientes. Esta cifra varía en la bibliografía consultada, desde un 3.7% (58) hasta llegar al 12% (63).

Aun así, hay que tomar con cautela estas comparaciones entre la gravedad de las toxicidades de nuestro estudio y los demás ya que se han empleado distintas escalas de medida. Mientras que en nuestro estudio se ha empleado la escala recomendada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) para eventos inmunorrelacionados por inmunoterapia(53), en el resto de estudios se han empleado los criterios CTCAE^{lxiii} 4.0.

Por otro lado, así como en cuanto a la tasa total de toxicidades sí que se encontraron diferencias significativas en función del tipo de tumor, no ha sido así cuando se ha hecho la comparación correspondiente a las tasas de toxicidades de grado 3-4.

Así mismo, se encontraron diferencias significativas en función del tipo de tumor en las tasas de dermatitis, con un 23.4% de casos de melanoma y un 9.4% de NSCLC ($p=0.01$) e insuficiencia adrenal, 8.2% en NSCLC y 0% en melanoma ($p=0.042$). En cuanto a la neumonitis, aunque sí que se aprecian ciertas diferencias entre cáncer de pulmón y melanoma (8.2% vs 4.3%), estas no llegan a ser significativas, con una $p=0.355$. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de neumonitis en función de la existencia de patología respiratoria.

En cuanto al número de fallecimientos debidos a este tipo de toxicidad, las tasas suelen ser bajas. Entre los pacientes de nuestra población ocurrieron 4 fallecimientos, tres debidas a neumonitis y una por miositis, con una tasa del 1.84% de los pacientes, todos ellos cánceres de pulmón. En otros estudios las tasas han demostrado ser algo menores, como un 0.7% en el Keynote 010 o un 0.65% en el estudio de *Fujimoto et al.*

Con respecto al análisis según el tipo de complicación, se han objetivado en nuestra muestra un 6.9% de casos de hipotiroidismo y un 6% de eventos de hipertiroidismo. Se ha visto que muchos casos de hipotiroidismo vienen precedidos por episodios de hiperfunción, por lo que podrían clasificarse como cuadros de tiroiditis inmunorrelacionadas, ya descritas en otros estudios. Además, no se ha dado ningún caso de evento tiroideo de grado mayor de 2. La mayoría de casos, con la excepción de un cuadro de hipertiroidismo que requirió de corticoides a dosis intermedias, se trataron de forma sintomática o con tratamiento hormonal sustitutivo, sin resolución posterior y por tanto con requerimiento de tratamiento de forma indefinida. Estos datos van en consonancia con los observados en los estudios revisados.

Los casos de colitis fueron de un 10.1%. Dado que no se recomienda realizar una colonoscopia y análisis anatómico-patológico a todo paciente en tratamiento inmunoterápico que presenta diarrea menor de grado 3, no se ha requerido dicho estudio para incluir los casos de diarreas leves como colitis. Los estudios consultados muestran unas tasas de colitis que van desde el 7.1% hasta el 19%, encontrándose nuestros resultados por debajo de la media. Tan solo un 1% del total de pacientes tuvo eventos de colitis de grado 3 y ninguno grado 4, con 3 pacientes requiriendo corticoides a dosis intermedias y uno a dosis altas. La mayoría de los pacientes, salvo uno, tuvieron una rápida resolución del cuadro sin sufrir secuelas. El análisis comparativo con la escala de Charlson muestra cierta relación con respecto a los casos de colitis, aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.053$).

De forma similar a otros estudios, un 6.9% de los pacientes sufrieron un evento de hepatitis, siendo un 2.8% de grado 3-4, con dos casos de grado 4 que requirieron de tratamiento corticoides a dosis altas. En un 20% de los casos el evento no se resolvió, mientras que el resto de casos se resolvieron sin secuelas. En este caso sí que se ha detectado una incidencia algo mayor que en otros análisis de hepatitis de grados 3 y 4.

La toxicidad inmunorrelacionada más frecuente fue el rash dermatológico, que afectó a un 12.4% de los pacientes, todos ellos mostrando cuadros leves. Estos hallazgos se corresponden con los descritos en la literatura existente. Un 37.04% requirieron corticoides orales a dosis bajas. La mayoría de los episodios se solucionaron sin quedar secuelas.

La toxicidad con mayor relevancia dado su potencial riesgo vital en casos graves es la neumonitis, la cual se dio en el 7.4% de nuestros pacientes. En este caso, los casos graves adquirieron una proporción mayor, siendo un 43.75% de los casos de grado 1 o 2, un 37.5% de los casos de grado 3 y un 18.75% de los casos grado 4, con una tasa de grado 3-4 sobre el total de la muestra de un 4%. Estas cifras son sensiblemente mayores a las consultadas, cuyas cifras son de en torno a un 3-7% de casos totales y un 0.5-1% de casos grado 3-4. En nuestra muestra, 3 pacientes requirieron corticoides a dosis altas y uno tratamiento inmunosupresor. La mayoría de pacientes sufren una regresión del episodio, quedando asintomáticos al final del mismo. A pesar de ello, sí que es cierto que la mortalidad es sensiblemente mayor en este tipo de complicación, habiendo tenido 3 casos de éxitus en nuestra muestra, un 19% de los casos de neumonitis y un 1.4% de la población. De los tres casos, dos tenían enfermedad respiratoria

obstructiva previa al diagnóstico del cáncer y los valores de la escala de Charlson fueron de 8, 9 y 13.

En otros dos estudios en los que se registraron también casos de éxitus por neumonitis, las tasas fueron en ambas de 0.47% y 0.49% de la población, sensiblemente menores que en la nuestra(57,60).

Otra toxicidad con una frecuencia mayor del 5% fue la insuficiencia adrenal, que se dio en el 6.5% de los pacientes, encontrándose tan solo un caso de grado 3 que requirió tratamiento corticoideo a dosis altas. Un 64% de los casos no se resolvieron, requiriendo los pacientes sustitución hormonal permanente.

Finalmente, la miositis y la insuficiencia renal fueron toxicidades con unas frecuencias menores, de un 1.8% y un 0.5% respectivamente. Tan solo cabe destacar un caso de éxitus por miositis a pesar de tratamiento corticoideo a dosis altas.

Como toxicidades menos conocidas y descritas en la literatura, se encontraron además dos uveítis, dos casos de Guillain Barré con fallecimiento de uno de ellos a pesar de tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, tres sarcoidosis, una osteonecrosis del mandibular, una miocarditis, dos hipofisitis y una gingivitis refractaria que requirió finalización del tratamiento.

Conclusiones

La inmunoterapia es un tratamiento que ha supuesto una revolución en el tratamiento de muchos tipos de tumores. Empezando por el melanoma y siguiendo por el pulmón, sus indicaciones en las distintas estirpes neoplásicas han ido creciendo con el tiempo. Su uso también ha ido aprobándose progresivamente en estadios más tempranos, incluyéndose ya en algunos esquemas de adyuvancias.

A pesar de ello, presenta una efectividad variable. Por ejemplo, en el presente estudio se han hallado distintas tasas de respuesta y supervivencia en función del tipo de tumor y del sexo principalmente, existiendo una posible relación entre estas variables dada la distribución desigual por sexos en las distintas estirpes.

Además, es un tratamiento con una tasa de toxicidades elevadas, aunque, al tratarse de terapias dirigidas, los efectos tóxicos no afectan a todas las células del organismo como los fármacos quimioterápicos tradicionales. Las llamadas toxicidades inmunorrelacionadas son aquellas secundarias de la acción de las células inmunitarias reactivadas contra distintos tejidos del cuerpo. En general son más frecuentes en melanoma, sobre todo algunas de ellas como las dermatológicas.

Además, la mayoría de las toxicidades son de escasa gravedad, aunque hay algunas de ellas, como las neumonitis, que se caracterizan por una mayor probabilidad de tener un peor pronóstico. El tratamiento básico de dichas complicaciones radica, además de en una terapia sintomática y de soporte, en corticoides a dosis variables, requiriéndose inmunosupresores en casos que comprometen el pronóstico vital del paciente. La frecuencia de estas toxicidades varía en función de la estirpe tumoral. Este hallazgo deberá ser confirmado y explicado en sucesivos estudios.

La escala de Charlson, empleada para medir la carga comorbilidad existente en los enfermos oncológicos ha sido estudiada en el presente trabajo para tratar de relacionarla con la probabilidad de presentar toxicidades inmunorrelacionadas, no habiéndose alcanzado tal objetivo. Sin embargo, sí que se ha observado la tendencia inversa, significativa en el caso del melanoma, encontrándose que a menor comorbilidad es más probable desarrollar complicaciones inmunorrelacionadas, siendo esta tendencia significativa en los casos de melanoma. Esto puede estar debido a que aquellos pacientes con más comorbilidad no toleran tratamientos largos, y para que se desarrollen toxicidades al tratamiento se requiere de cierto número de ciclos recibidos.

Dicha escala tampoco se ha visto que guarde relación con el grado de gravedad de las complicaciones ni con la probabilidad de aparición de las distintas toxicidades por separado. Tampoco se ha visto asociación con la existencia de patología respiratoria.

Finalmente, se ha observado relación en alguna de las franjas de tiempo de tratamiento entre el desarrollo de dichas complicaciones y una mayor supervivencia. Esto convertiría el hecho de desarrollar reacciones adversas en factor pronóstico de la efectividad del tratamiento. Sin embargo, esta afirmación no puede generalizarse y deberá ser comprobada en futuros estudios.

Glosario de términos

- ^{li} **AP-1:** Activator Protein (Proteína Activadora)
- ^{xxxviii} **ATM:** ataxia-telangiectasia mutated (Mutación Ataxia- Teleangiectasia)
- ^{xxxix} **ATR:** ATM- and Rad3-Related
- ^{vii} **BCL-2:** B-cell Lymphoma 2 (Linfoma de célula B 2)
- ^{xvi} **BCR:** B Cell Receptor (Receptor de célula B)
- ⁱⁱ **B-RAF:** proto-oncogene serine/threonine-protein kinase B (Protooncogén Serina/Treonina protein-quinasa B)
- ^{xxxix} **CBP:** CREB binding protein (Proteína de unión CREB)
- ^{xv} **CD:** Cluster of differentiation (Grupo de diferenciación)
- ^x **CDH-1:** Cadherina 1
- ^{lix} **CEACAM 1:** Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (Molécula de Adhesión Celular Antígeno-relacionada carcinoembrionica)
- ^{xli} **CGAS:** Cyclic GMP-AMP synthase (Sintetasa de GMP-AMP cíclico)
- ^{xl} **Chk 1:** Serine/threonine-protein kinase chk-1 (Proteín kinasa serina/treonina chk1)
- ^{xix} **Ck2:** Creatín kinasa – 2
- ^{lxxiii} **CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios terminológicos Comunes para Eventos Adversos)*
- ^{xii} **CTLA:** Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen (Antígeno Citotóxico del Linfocito T)
- ^{liv} **DEC1:** Differentiated embryo-chondrocyte expressed gene 1 (Gen diferenciador del embrio-condrocito expresado)
- ^{xxvii} **DNA:** Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
- ^{lxxviii} **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- ^{xxxvi} **EGFR:** Epidermic Growth Factor Receptos (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico)
- ^{lxxii} **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- ^{xxvii} **Foxp3:** forkhead box P3 o escurfina
- ^{liii} **GADS:** Grb2-related adaptor downstream of Shc (Adaptador negativo de Shc relacionado con Grb-2)
- ^{lvii} **GAL-9:** Galectina 9
- ^{xlv} **GBP:** guanylate-binding protein (Proteína de unión de Guanilato)
- ^{xi} **GLUT-1:** facilitated glucose transporter, member 1 (transportador facilitado de glucosa, 1)

- ^{xxxv} **GM-CSF:** Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos)
- ^{lii} **GRB:** Growth Factor Receptor Bound
- ^{lviii} **HMGB 1:** High mobility group box 1
- ^{lx} **HR:** Hazard ratio
- ^{xvii} **ICOS:** Inducible T-cell Costimulator (Coestimulador de célula B inducible)
- ^{lv} **IDO:** Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase (Indolamina-pirrola 2,3 dioxigenasa)
- ^{xxiii} **IFN:** Interferón
- ^{xliv} **IGK:** Immunoglobulin Kappa Locus (Locus de la Inmunoglobulina Kappa)
- ^{xvli} **IGLL:** Immunoglobulin lambda-like polypeptide (Polipéptido Inmunoglobulina Lambda-Like)
- ^{xlvii} **JAK 3:** Janus Kinase 3 (Kinasa Janus 3)
- ⁱ **K-RAS:** Kirsten rat sarcoma viral oncogene (Oncogén viral de sarcoma de rata de Kirsten)
- ^{xx} **LCK:** proteína tirosina quinasa específica de leucocitos
- ^{iv} **M-TOR:** mammalian Target of Rapamycin (Receptor de Rapamicina de mamíferos)
- ^{xliii} **MIP:** Macrophage Inflammatory Proteins (Proteínas Inflamatorias de Macrófagos)
- ^{xxviii} **NF-kB:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- ^{xlviii} **OCLN:** Occludin (Ocludina)
- ^{lxix} **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ^{lxii} **OR:** Odds ratio
- ^{lxv} **ORR:** Tasa de respuesta Objetiva
- ^{xxii} **PCK:** phosphoenolpyruvate carboxykinase (fosfoenolpiruvato carbokinasa)
- ^{xiii} **PD-1:** Programmed Death – 1 (Muerte Programada 1)
- ^{xxiii} **PI3K/akt:** fosfoinositol 3-quinasas
- ^l **PKC-n:** Protein kinase C (Proteín Kinasa C)
- ^{xlix} **PP2A:** Protein phosphatase 2 (Proteín fosfatasa 2)
- ⁱⁱⁱ **PTEN:** fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
- ^{xxx} **P300:** Binding protein p300 (Proteína de unión p300)
- ^{lxvi} **RAM:** Reacción Adversa Medicamentosa
- ^{xxiv} **Ras/MEK/Erk:** Vía de señalización de la familia MAP (Mitogen-Activated Protein) quinasas

- ^{lxxi} **RECIST**: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos)
- ^{xxxvii} **RGMB** Repulsive guidance molecule B (Molécula guía de repulsión B)
- ^{xxii} **RNA**: Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucleico)
- ^{lxiii} **RR**: Riesgo relativo
- ^{lxx} **SEOM**: Sociedad Española de Oncología Médica
- ^{lxiv} **SG**: Supervivencia global
- ^{xviii} **SH-2**: Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type (Proteína Tirosina Fosfatasa de tipo no Receptor)
- ^{lxvii} **SIDA**: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- ^{lxi} **SLP**: Supervivencia libre de Progresión
- ^{xxix} **Sp-1**: Specificity protein 1
- ^{xxv} **STAT**: Signal transducer and activator of transcription (Señal traductora y activadora de la transcripción)
- ^{xlii} **STING**: Stimulator of interferon genes protein (Proteína Estimulante de los genes de Interferón)
- ^{xiv} **TCR**: T Cell Receptor (Receptor de célula T)
- ^{vi} **TGF**: Transforming Growth Factor (Factor de Crecimiento Transformante)
- ^{xxxiv} **TNF**: Tumoral Necrosis Factor (Factor de Necrosis Tumoral)
- ^v **TP53**: Proteínas tumoral 53
- ^{lvi} **TREM**: Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1 (Receptor Desencadenante Expresado en células Mieloides)
- ^{ix} **TSP**: Trombospondina
- ^{viii} **VEGF**: Vascular Endotelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular)
- ^{xxi} **Zap**: Zeta-chain-associated protein kinase (Proteín-Quinasa asociado a cadena Z)

Bibliografía

1. WHO. Cancer [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Gao Y, Shi S, Ma W, Chen J, Cai Y, Ge L, et al. Bibliometric analysis of global research on PD-1 and PD-L1 in the field of cancer. *Int Immunopharmacol*. julio de 2019;72:374-84.
3. SEOM. Las Cifras del Cáncer en España 2019 [Internet]. Las Cifras del Cáncer en España 2019. 2018. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
4. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 2019.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. Cellular and molecular immunology. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 565 p.
6. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annu Rev Immunol*. 20 de mayo de 2016;34(1):539-73.
7. Chikuma S. Basics of PD-1 in self-tolerance, infection, and cancer immunity. *Int J Clin Oncol*. junio de 2016;21(3):448-55.
8. Turnis ME, Andrews LP, Vignali DAA. Inhibitory receptors as targets for cancer immunotherapy: HIGHLIGHTS. *Eur J Immunol*. julio de 2015;45(7):1892-905.
9. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. noviembre de 1992;11(11):3887-95.
10. Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, Kawaichi M, Honjo T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics*. octubre de 1994;23(3):704-6.
11. Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical Signaling of PD-1 on T Cells and Its Functional Implications: *Cancer J*. 2014;20(4):265-71.
12. Yao S, Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. *Cancer J*. agosto de 2014;20(4):262-4.
13. Mallett G, Laurence A, Amarnath S. Programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1)-Mediated Regulation of Innate Lymphoid Cells. *Int J Mol Sci*. 11 de junio de 2019;20(11):2836.
14. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. diciembre de 2019;18(1):10.
15. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3--potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol*. enero de 2015;15(1):45-56.
16. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. febrero de 2016;39(1):98-106.
17. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 10 de septiembre de 2018;k3529.

18. Kim J, Cho J, Lee MH, Lim JH. Relative Efficacy of Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC According to Programmed Death-Ligand-1 Expression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sci Rep.* diciembre de 2018;8(1):11738.
19. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med.* diciembre de 2018;50(12):165.
20. NCCN. NCCN Guides Version 2.2020 Non Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
21. NCCN. NCCN Guides Version 1.2020 Cutaneous Melanoma [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
22. Brunet J-F, Denizot F, Luciani M-F, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei M-G, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature.* julio de 1987;328(6127):267-70.
23. Walker LS, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol.* febrero de 2015;36(2):63-70.
24. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 4 de enero de 2018;131(1):58-67.
25. Walker LS. Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance. *J Autoimmun.* septiembre de 2013;45:49-57.
26. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* 1 de agosto de 1995;182(2):459-65.
27. Gardner D, Jeffery LE, Sansom DM. Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) Pathway and Its Implications for Costimulatory Blockade: CTLA-4 and Costimulatory Blockade. *Am J Transplant.* septiembre de 2014;14(9):1985-91.
28. 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 Engl J Med.* 19 de agosto de 2010;363(8):711-23.
29. Li J, Gu J. Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* junio de 2019;44(3):420-9.
30. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* junio de 2017;96(26):e7325.
31. Li J, Gu J. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors for treating advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* noviembre de 2018;10(15):1293-302.
32. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* agosto de 2018;97(33):e11936.
33. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for

previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* octubre de 2019;142:16-25.

34. El Rassy E, Assi T, Bakouny Z, El Karak F, Pavlidis N, Ghosn M. Comparison of second-line treatments of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Future Oncol.* marzo de 2019;15(8):909-23.

35. Amraee A, Evazi MR, Shakeri M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Ghorbani M, et al. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. *Clin Transl Oncol.* agosto de 2019;21(8):1093-103.

36. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* septiembre de 2019;20(9):1239-51.

37. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 17 de octubre de 2019;381(16):1535-46.

38. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* julio de 2017;28:iv119-42.

39. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer.* diciembre de 2004;4(1):94.

40. Portz JD, Kutner JS, Blatchford PJ, Ritchie CS. High Symptom Burden and Low Functional Status in the Setting of Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* octubre de 2017;65(10):2285-9.

41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* enero de 1987;40(5):373-83.

42. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* noviembre de 1994;47(11):1245-51.

43. Tan JPL, Barazanchi AWH, Singh PP, Hill AG, McCormick AD. Predictors of acute diverticulitis severity: A systematic review. *Int J Surg.* febrero de 2016;26:43-52.

44. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC Psychiatry.* diciembre de 2017;17(1):2.

45. Aslam F, Khan NA. Tools for the Assessment of Comorbidity Burden in Rheumatoid Arthritis. *Front Med.* 16 de febrero de 2018;5:39.

46. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer.* 1 de junio de 2008;112(11):2384-92.

47. Quintana JM, Antón-Ladislaio A, González N, Lázaro S, Baré M, Fernández-de-Larrea N, et al. Predictors of one and two years' mortality in patients with colon cancer: A prospective cohort study. Nagasaka T, editor. PLOS ONE. 28 de junio de 2018;13(6):e0199894.
48. Friedlaender A, Banna GL, Buffoni L, Addeo A. Poor-Performance Status Assessment of Patients with Non-small Cell Lung Cancer Remains Vague and Blurred in the Immunotherapy Era. *Curr Oncol Rep.* diciembre de 2019;21(12):107.
49. Soh CH, Ul Hassan SW, Sacre J, Maier AB. Morbidity Measures Predicting Mortality in Inpatients: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* enero de 2020;S1525861019308400.
50. 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). *Eur J Cancer.* enero de 2009;45(2):228-47.
51. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* julio de 2010;45(4):219-28.
52. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, Vázquez-Valdez OE, Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM, et al. [Assessment of comorbidity in elderly]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* abril de 2011;49(2):153-62.
53. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 10 de junio de 2018;36(17):1714-68.
54. Bjørnhart B, Hansen KH, Jørgensen TL, Herrstedt J, Schytte T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in a Danish real life non-small cell lung cancer population: a retrospective cohort study. *Acta Oncol.* 3 de julio de 2019;58(7):953-61.
55. Sattar J, Kartolo A, Hopman WM, Lakoff JM, Baetz T. The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population. *J Geriatr Oncol.* mayo de 2019;10(3):411-4.
56. Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc.* mayo de 2019;67(5):905-12.
57. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer.* mayo de 2018;119:14-20.
58. Areses Manrique MC, Mosquera Martínez J, García González J, Afonso Afonso FJ, Lázaro Quintela M, Fernández Núñez N, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* junio de 2018;7(3):404-15.
59. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel 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. *The Lancet.* enero de 2017;389(10066):255-65.

60. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. abril de 2016;387(10027):1540-50.
61. Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, Shamaï S, Hanovich E, Grubstein A, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer*. diciembre de 2018;126:217-23.
62. 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 Engl J Med*. 22 de octubre de 2015;373(17):1627-39.
63. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2015;372(26):2521-32.
64. Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol*. mayo de 2018;58:125-35.
65. Brustugun OT, Sprauten M, Helland Å. Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 4 de marzo de 2017;56(3):438-40.
66. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 1 de febrero de 2019;5(2):187.
67. Forschner A, Eichner F, Amaral T, Keim U, Garbe C, Eigentler TK. Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011–2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). *J Cancer Res Clin Oncol*. marzo de 2017;143(3):533-40.
68. Cowey CL, Liu FX, Boyd M, Aguilar KM, Krepler C. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced melanoma: A retrospective, community oncology-based cohort study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. julio de 2019;98(28):e16328.