



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
LA INMUNOTERAPIA EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN UN
HOSPITAL TERCIARIO**

Autor: Raúl Miguel Llorente

Tutor: Gema Casado Abad

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1- RESUMEN.....	3
2- INTRODUCCIÓN	3
2.1- ¿QUÉ ES LA INMUNIDAD?	3
2.2- ¿QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA?	5
2.3- INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	5
2.4-TIPOS DE INMUNOTERAPIA	6
2.5- CHECKPOINTS.....	7
2.6-FÁRMACOS INHIBIDORES DE CHECKPOINTS:IPILIMUMAB, NIVOLUMAB Y PEMBROLIZUMAB.....	10
3- OBJETIVO	15
4- MATERIAL Y MÉTODOS	15
5- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
6- CONCLUSIÓN	19
7- BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

El sistema inmune es una defensa natural que posee el organismo contra los diferentes ataques de elementos extraños (como tumores y virus) que causen daño al organismo.

La inmunoterapia consiste en potenciar la actividad del sistema inmunitario del paciente frente a las células cancerosas. Este tipo de tratamiento en el cáncer ha evolucionado de una forma notable desde sus orígenes, situándose hoy en día como una vanguardia en el tratamiento de esta patología.

En este trabajo se desarrollará la parte de la inmunoterapia relacionada con los checkpoints (puntos de control del sistema inmunitario) en el tratamiento del cáncer, y se describirá la experiencia de uso de los fármacos inhibidores de checkpoints en el Hospital Universitario La Paz (HULP).

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ¿ QUÉ ES LA INMUNIDAD?

Es el conjunto de mecanismos que un individuo posee para enfrentarse a la invasión de cualquier cuerpo extraño (ya sean agentes infecciosos, tóxicos o degenerativos).

El Sistema inmune es un sistema biológico complejo. Se encuentra distribuido por todos los órganos y fluidos vasculares e intersticiales, excepto el cerebro, concentrándose en órganos especializados como la médula ósea, el bazo, el timo y los nódulos linfáticos. Presenta componentes celulares (linfocitos, macrófagos y granulocitos), y moléculas solubles (anticuerpos, linfocinas y complemento). Es el responsable de conferir la inmunidad al actuar de forma coordinada todos sus componentes.

El sistema inmunitario controla todas las sustancias que se encuentran normalmente en el cuerpo. Cada sustancia nueva o extraña que entra en el cuerpo provoca una alarma, haciendo que el sistema inmunitario lo ataque. Las sustancias que causan una respuesta inmunitaria son llamadas antígenos.

El sistema inmunitario consta de varias "líneas de defensa" principales:

- **Inmunidad innata (natural o inespecífica):** corresponde a células y moléculas que actúan de manera rápida contra agentes extraños. Son la primera barrera defensiva, y no generan memoria inmunológica. Formada por: la piel y mucosas, secreciones antimicrobianas de estos tejidos, moléculas que favorecen la inflamación, y células como macrófagos y células Natural Killer (NK).
- **Inmunidad adquirida (adaptativa o específica):** suministra una respuesta específica frente a cada agente infeccioso. Consta principalmente de efectores celulares que son los linfocitos. Esta respuesta tarda más tiempo en desarrollarse y genera memoria. Los linfocitos T y B son los efectores celulares que circulan por los órganos linfoides esperando a ser activados para actuar y generar memoria inmunológica, este mecanismo de memoria hace que frente a un segundo encuentro con el mismo antígeno la respuesta sea más rápida y efectiva. Los linfocitos son los principales responsables de la respuesta inmune antitumoral.

Además se puede dividir en: activa, que es la producida por una infección o una vacuna, y pasiva que es la transferencia de anticuerpos específicos de forma natural (de la madre al feto) o artificial (que es la transferencia de sueros con anticuerpos específicos procedentes de animales o humanos ya inmunizados).

		INNATA	ADQUIRIDA
	ESPECIFICIDAD	No	Sí
	DIVERSIDAD	Limitada. Codificada por línea germinal	Muy amplia. Los receptores se producen por recombinación de segmentos génicos.
	LATENCIA	Minutos	Días
	MEMORIA	No	Sí
	RESPUESTA	Primaria	Primaria y secundaria
	BARRERAS FÍSICAS/QUÍMICAS	Piel, mucosas, flora saprófita	Linfocitos presentes en el epitelio y anticuerpos producidos en las superficies epiteliales
	ELEMENTOS HUMORALES	Lisozima, complemento, interferones, preotéínas de fase aguda y citocinas	Inmunoglobulinas y citocinas
	CÉLULAS	Fagocitos (macrófagos, monocitos, PMN); Células NK	Linfocitos B y T
	RECEPTORES	RRP: receptor de reconocimiento de patrones; TLR: toll-like receptor.	Linfocitos B: BCR (Ig de superficie) Linfocito T: TCR

El sistema inmune tiene la capacidad de vigilar la aparición de tumores, debido a que las células tumorales expresan antígenos detectados como extraños. El sistema inmune vigila y elimina a estas células tumorales aberrantes, impidiendo así su crecimiento y expansión. Sin embargo, factores tanto tumorales como del propio organismo alteran el adecuado funcionamiento de este mecanismo de vigilancia inmune, provocando el desarrollo y crecimiento de un tumor, y su posterior propagación por el organismo, en forma descontrolada. La manipulación del sistema inmune para que se active y potencie su actividad contra los tumores es la base de la inmunoterapia.

2.2 ¿QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA?

La inmunoterapia engloba al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades. El objetivo puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos se incluyen entre otros: los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los denominados factores de crecimiento.

2.3 INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La inmunoterapia es un tratamiento que usa diferentes partes del sistema inmune de una persona para luchar contra diversas enfermedades como el cáncer. Esto se consigue mediante la estimulación del sistema inmunitario para que funcione de forma más eficaz a la hora de atacar a las células cancerosas, y proporcionando al sistema inmune diferentes componentes, como pueden ser las proteínas inmunitarias fabricadas por el ser humano. Algunos tipos de inmunoterapia a veces son llamados terapia biológica o bioterapia.

La inmunoterapia incluye tratamientos que trabajan con diferentes mecanismos. Algunos ponen en marcha el sistema inmunitario de una forma general, y otros ayudan a preparar al sistema inmune para atacar las células cancerosas específicamente.

El objetivo es potenciar la inmunidad tanto innata como la adaptativa, altamente específica frente a las células tumorales y con baja toxicidad frente a las células sanas.

Una de las estrategias de inducción de la respuesta inmune antitumoral específica consiste en la activación y proliferación de los linfocitos T.

Los linfocitos T requieren dos señales para activarse:

1) Unión del TCR (receptor de linfocitos T) con el CMH (Complejo mayor de histocompatibilidad) a la membrana plasmática de las células presentadoras de antígenos.

2) A través de moléculas co-estimuladoras que se expresan en las células presentadoras de antígenos, cuyos ligandos son las moléculas CD28 y CTLA-4, que se expresan en la superficie de los Linfocitos T CD4+ y CD8+.

2.4 TIPOS DE INMUNOTERAPIA

Existen varios tipos de inmunoterapia en el tratamiento contra el cáncer:

-**Anticuerpos monoclonales**: son proteínas que se dirigen específicamente a ciertos antígenos de células cancerosas. Pueden ser: desnudos, los cuales funcionan por sí mismos y son los más utilizados para el tratamiento del cáncer; y conjugados, que están unidos a determinadas sustancias (como un fármaco quimioterápico), que se libera cuando encuentra al antígeno diana y actúa contra él, así disminuyen los daños en las células sanas. Los anticuerpos monoclonales conjugados los podemos dividir en dos grupos dependiendo de la molécula a la que estén unidos: anticuerpos radiomarcados, que liberan partículas que son radioactivas; y en anticuerpos marcados químicamente, que están unidos a fármacos de gran alcance y potencia, y a menudo son demasiado tóxicos para ser utilizados por sí mismos.

-**Vacunas**: pueden ser preventivas frente a ciertos tipos de cáncer causados por virus, o pueden estar destinadas al tratamiento del cáncer mediante la estimulación del sistema inmune para que ataque a las células cancerosas. Algunas están formadas por células cancerosas, por fragmentos de éstas o antígenos puros, y otras por células inmunitarias extraídas del paciente, y expuestas a estas sustancias en el laboratorio para crear la vacuna.

-**Inmunoterapias no específicas**: estos tratamientos ponen en marcha el sistema inmune de una forma general, y pueden producir una mejor respuesta inmunitaria frente a las células cancerosas que el resto de tratamientos nombrados anteriormente. Algunas inmunoterapias no específicas se usan por sí mismas como tratamiento del cáncer, otras

son usadas como adyuvantes para mejorar la forma en que otro tipo de inmunoterapias funcionan. Tenemos las siguientes:

-Citoquinas: son productos químicos fabricados por algunas células del sistema inmune. Son muy importantes en el control del crecimiento y la actividad de otras células inmunitarias y también de la sangre en el cuerpo.

- **Interleucinas (IL):** son un grupo de citoquinas que actúan como señales químicas entre los glóbulos blancos de la sangre. Por ejemplo, la IL-2 ayuda a las células del sistema inmune a crecer y dividirse rápidamente. Una versión humana de la IL-2 está aprobada para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado y del melanoma metastásico.
- **Interferones (IFN):** son proteínas o glicoproteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a estímulos diversos, entre los que destacan las infecciones víricas. Se clasifican en tres grandes tipos: el IFN-alfa, IFN-beta y el IFN-gamma. Sólo el IFN-alfa se usa para el tratamiento del cáncer, éste aumenta la capacidad de ciertas células inmunes para atacar a las células cancerosas.

Las citoquinas fueron los primeros tratamientos inmunoterápicos utilizados, pero este hecho no significa que no se utilicen en la actualidad, ya que muchas constituyen la primera línea de tratamiento de algunas patologías.

-Checkpoints: a continuación se va a desarrollar de manera más profunda la explicación sobre los puntos de control inmunitarios o checkpoints, para luego poder comprender el estudio que se ha realizado sobre los fármacos inhibidores de checkpoints (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab).

2.5 PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS O "CHECKPOINTS"

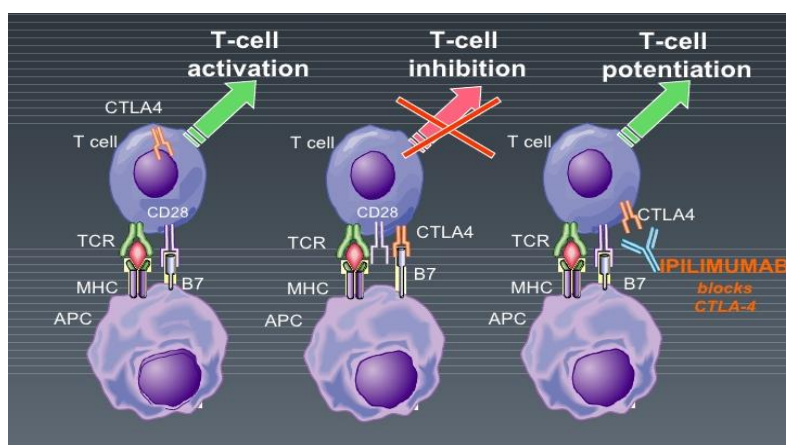
Una de las funciones más importantes del sistema inmunitario es la de controlar su acción contra otras células sanas del cuerpo. Para hacer esto utiliza los puntos de control inmunitarios o checkpoints, que son moléculas que se encuentran en las células inmunitarias que necesitan ser activadas o inactivadas para iniciar una respuesta inmunitaria.

Los checkpoints son moléculas de la superficie celular que sirven como reguladores endógenos de la respuesta inmunitaria, limitando la autoinmunidad mediante la co-inhibición de las vías de señalización.

En condiciones normales, los puntos de control inmunitarios juegan un papel crucial en la prevención de la autoinmunidad y también en la protección de tejidos cuando el sistema inmune está respondiendo a una infección patogénica. La regulación de estos checkpoints puede ser inducida por tumores, y permitir así una evasión de la respuesta inmune. Los dos receptores de los puntos de control inmunitarios más estudiados en el contexto clínico de la inmunoterapia del cáncer, son el receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), y el receptor de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), que son puntos de control del sistema inmunitario que regulan de forma negativa la función inmune de las células T.

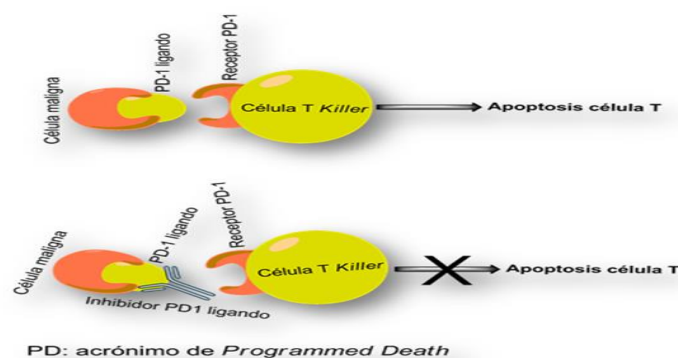
Mecanismo de acción de los checkpoints

El CTLA-4 es una proteína de la superficie de las células T, y que regula la activación de éstas, produciendo una señal inhibitoria que bloquea la respuesta de las células T. Principalmente contrarresta e inhibe la actividad del receptor estimulante de las células T, el CD28, y dirige contra él señales inhibitorias. Una vez que ha ocurrido el reconocimiento del antígeno a través del TCR, las señales del CD28 mejoran la comunicación del TCR y lleva a la activación de las células T, sin embargo, el CTLA-4 inhibe la actividad del CD28.



El CD28 y el CTLA-4 comparten los mismos ligandos, por ello, el CTLA-4 compete con CD28, evitando la estimulación del linfocito T y dejando a la célula sin la segunda señal.

El PD-1, es el otro receptor de punto de control inmunitario, y sus ligandos son las células de muerte celular programada 1 (PD-L1) y 2 (PD-L2). Estas dos vías producen efectos similares pero tienen mecanismos diferentes. El PD-1 es similar al CTLA-4, ya que juega un rol en la regulación y mantenimiento del balance entre la activación de las células T y la tolerancia inmune. Pero a diferencia del CTLA-4, se puede encontrar además de en las células T, en las células B y las células NK (Natural Killer). Mientras que el CTLA-4 regula la activación de las células T en el tejido linfático, la función principal del PD-1 es la de limitar la actividad de las células T en los tejidos periféricos durante la mediación celular o respuesta inmune antiinflamatoria. Los tumores pueden escapar de este punto de control y producir linfocitos infiltrantes de tumor, particularmente CTLs (linfocitos T citolíticos) y células NK, que han perdido su energía y no son capaces de realizar su función de eliminar otras células. El ligando PD-L1 se expresa en leucocitos, células no hematopoyéticas y tejidos no linfáticos. La expresión de este ligando también se encuentra comúnmente aumentado en muchos tipos de tumores sólidos humanos, como el melanoma, el de pulmón y los tumores de ovario, y está asociado con un aumento en la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumor.



Inhibición de los checkpoints: anticuerpos monoclonales

La inhibición de estas dianas da lugar a una respuesta incrementada del sistema inmunitario, lo que ha resultado en el desarrollo de nuevas inmunoterapias para el melanoma, el cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer.

Al bloquear estas vías con anticuerpos específicos denominados inhibidores de los puntos de control inmunitarios, se posibilita la creación de una respuesta inmune contra el cáncer. Una vez que el sistema inmunitario es capaz de reconocer y responder al tumor, puede detener o desacelerar la progresión del cáncer.

2.6 FÁRMACOS INHIBIDORES DE CHECKPOINTS: IPILIMUMAB, NIVOLUMAB Y PEMBROLIZUMAB

Como inhibidor del receptor CTLA-4 tenemos el ipilimumab, y como agentes anti PD-1 encontramos el nivolumab y el pembrolizumab.

IPILIMUMAB

El ipilimumab está indicado en casos de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Fue el primer inhibidor inmune de checkpoints que recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado. El régimen de inducción recomendado es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 90 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis.

Mecanismo de acción

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal potenciador de los linfocitos T, que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción del ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.

Seguridad

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas clasificadas como muy frecuentes:

Tipo de trastorno	Reacciones adversas de tipo muy frecuente
Piel y tejido subcutáneo	Erupción, prurito
General y en el lugar de administración	Cansancio, reacción en el lugar de inyección, pirexia
Metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito, dolor abdominal
Gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas

El ipilimumab se suele asociar a reacciones adversas que se producen por un aumento o un exceso de la actividad inmunitaria. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (corticosteroides) o con la retirada del ipilimumab.

Eficacia

Según los resultados del estudio "CA184024" entre el ipilimumab mas la DTIC (dacarbazina) y un placebo mas la DTIC; los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab mas la DTIC obtuvieron una mediana de supervivencia global (SG) de 11,2 meses frente a los 9,1 meses de los pacientes tratados solo con placebo. En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP) se observó una reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa del 24%.

El ipilimumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia como en aquellos que recibieron quimioterapia para enfermedad avanzada.

NIVOLUMAB

El nivolumab está indicado en monoterapia o en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. También está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR). Por último, está indicado en monoterapia para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos. La dosis recomendada de nivolumab es de 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Mecanismo de acción

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y con el PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento del PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 (los cuales se expresan en las células presentadoras de antígenos y podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral),

produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. El nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo del receptor PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con nivolumab se exponen en la siguiente tabla:

Tipo de trastorno	Reacciones adversas
Sangre y sistema linfático	Neutropenia
Gastrointestinal	Diarrea, náuseas
Piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea, prurito
General y en el lugar de administración.	Fatiga

El nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmuno-relacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (con corticoides o inmunosupresión) o de la suspensión de nivolumab.

Eficacia

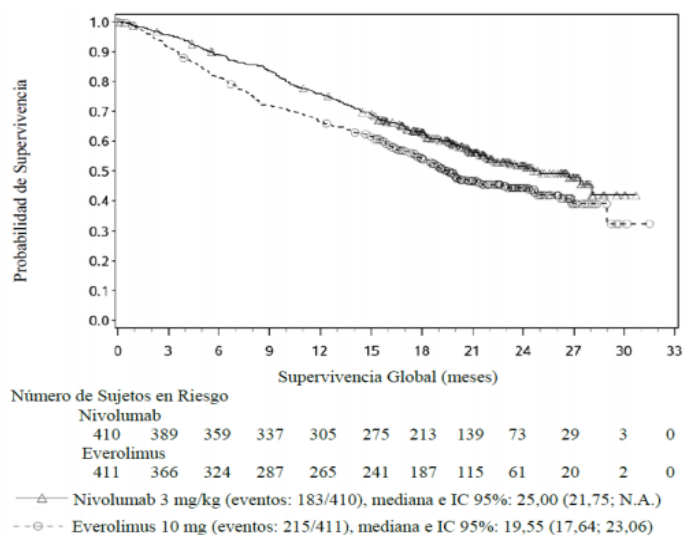
La eficacia del nivolumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3 aleatorizado frente a dacarbacina (CA209066). El beneficio en SG observado fue consistente mostrando superioridad del nivolumab sobre la dacarbacina. La mediana de la SLP también fue mayor en el grupo del nivolumab.

La eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab, o nivolumab frente a ipilimumab en monoterapia, para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3 (CA209067). Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron beneficio significativo en SLP comparado con ipilimumab solo, y los resultados observados de SLP a los 12 meses de seguimiento mostraron una mayor SLP de la combinación de nivolumab + ipilimumab. Ambos

brazos que contienen nivolumab demostraron mayores tasas de respuesta objetiva que ipilimumab, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. La supervivencia global era inmadura en el momento de este análisis.

En el estudio "CA209025" se evaluó la eficacia del nivolumab para el tratamiento de cáncer renal avanzado con un comparador activo (everolimus). La mediana de la SG fue de 25 meses en el grupo de nivolumab y de 19,55 meses en el grupo de everolimus. Las tasas de SG a los 6 meses fueron 89,2% vs 81,2% respectivamente. Todos los datos fueron estadísticamente significativos. Los datos de la SLP no fueron estadísticamente significativos. Como se muestra a continuación, las curvas Kaplan-Meier se superponen hasta los 3-4 meses y luego se separan, favoreciendo al grupo del nivolumab, que muestra una probabilidad de supervivencia mayor.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209025)



La eficacia del nivolumab para el tratamiento del CPNM de histología no escamosa avanzado o metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057). El ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo del nivolumab comparado con el de docetaxel.

PEMBROLIZUMAB

El pembrolizumab está aprobado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. También está indicado en el tratamiento del CPNM (cáncer de pulmón no microcítico metastásico) localmente avanzado en adultos

cuyo tumor exprese PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. La dosis recomendada es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Mecanismo de acción

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al comentado receptor de muerte programada 1 (PD-1) y de esta forma bloquea la interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que actúa en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es muy importante en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. El pembrolizumab provoca una respuesta aumentada de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo del PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el pembrolizumab se exponen en la siguiente tabla:

Tipo de trastorno	Reacciones adversas
Musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Artralgia
Gastrointestinal	Diarrea, náuseas
Piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea, prurito
General y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga

Los efectos adversos más graves fueron reacciones de tipo inmunológico y reacciones asociadas a la perfusión. La seguridad del pembrolizumab es similar a la encontrada con el nivolumab.

Eficacia

La eficacia del pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado y tratados previamente con ipilimumab se investigó en el ensayo "KEYNOTE-002". Los grupos de tratamiento con pembrolizumab fueron superiores a la quimioterapia para la SLP. Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis de la SLP. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en el análisis preliminar de la SG.

Los datos de eficacia del pembrolizumab en CPNM proceden del ensayo clínico "KEYNOTE-010", en el que se compara con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados. El pembrolizumab ha demostrado superioridad en términos de SG y SLP frente a docetaxel

3. OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue el de realizar una revisión de todos los tratamientos que incluían ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab en los pacientes del HULP. El fin era determinar el número de pacientes con estos tratamientos, y conocer así los datos de eficacia y seguridad de los mismos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo sobre la experiencia que se tiene de los fármacos citados anteriormente (pembrolizumab, ipilimumab y nivolumab) en el HULP. Estos datos pertenecen a todos los registros que se tienen de los pacientes tratados con estos tres fármacos en el HULP hasta el día 09/03/2017. Los pacientes a los que se les administraron estos tratamientos eran pacientes oncológicos que recibieron la medicación en el hospital de día de oncohematología.

El registro de los pacientes se realizó a partir del programa informático "Oncofarm®", del cual se extrajeron el número de ciclos de cada fármaco recibidos por paciente y el número de meses que estuvieron en tratamiento con el fármaco.

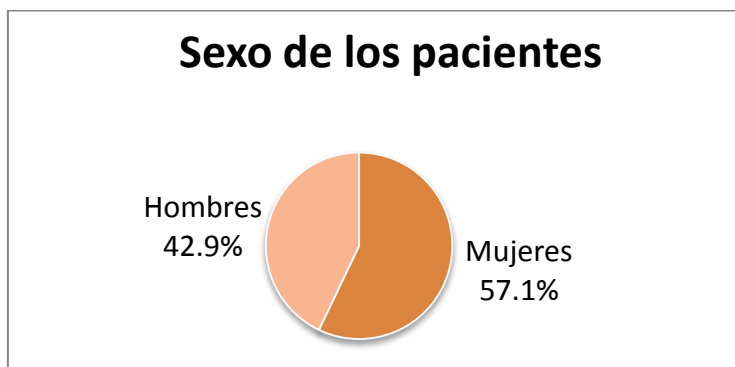
Para la revisión de las historias clínicas, la plataforma utilizada fue "La Estación Clínica de la Paz". A partir de ésta se obtuvo la evolución del paciente durante el tratamiento,

las diferentes reacciones adversas de cada paciente a los diferentes ciclos y los motivos por los que a algunos pacientes se les interrumpía el tratamiento.

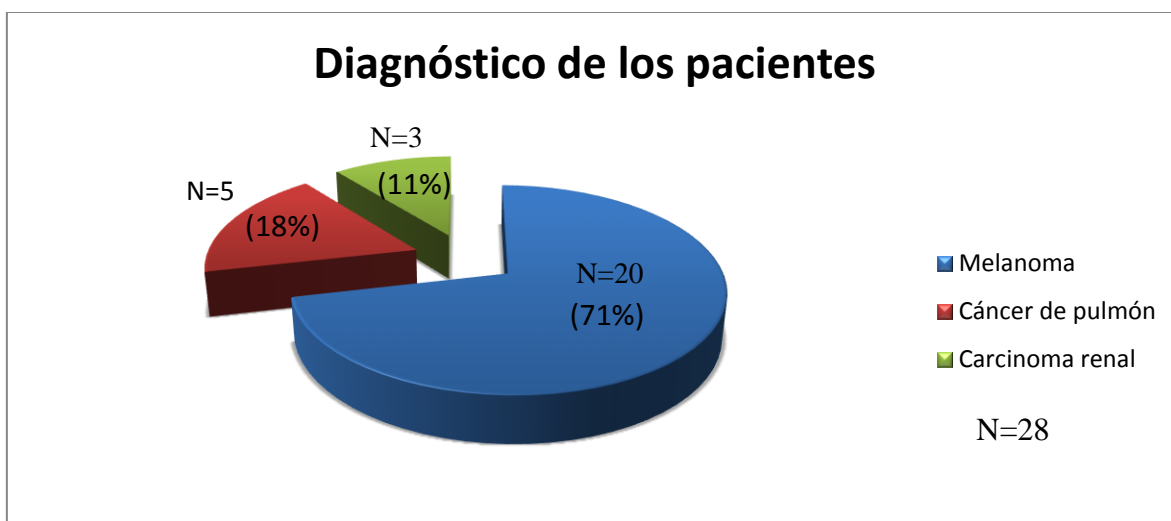
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Descripción general

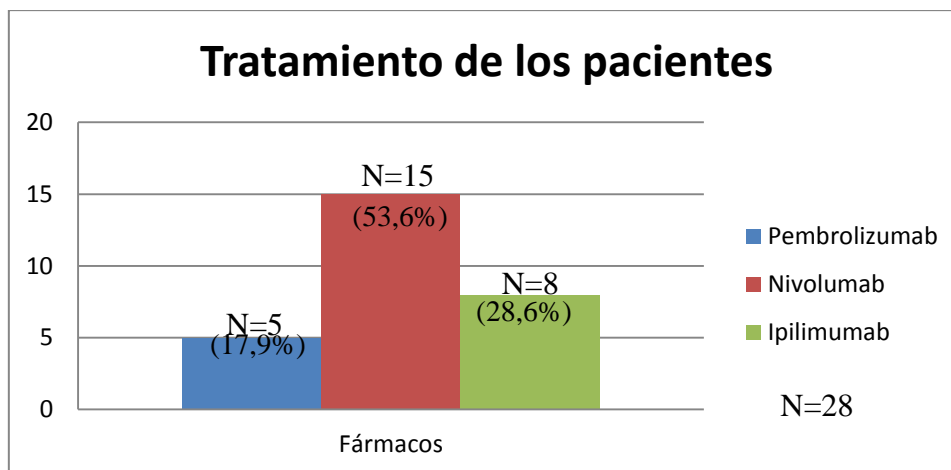
Se analizaron un total de 28 pacientes, 12 eran hombres (42,9%) y 16 eran mujeres (57,1%). La edad media era de 60,4 años (28-82).



Según el tipo de patología, 20 pacientes presentaban de diagnóstico melanoma (71%), 5 pacientes presentaban cáncer de pulmón (18%), y por último 3 pacientes presentaban carcinoma renal (11%).



De ellos, 5 pacientes (17,9%) fueron tratados con pembrolizumab, 15 pacientes (53,6%) fueron tratados con nivolumab y 8 pacientes (28,6%) con ipilimumab.



A continuación se muestra una tabla que representa los diagnósticos de los pacientes y los fármacos que han recibido, mostrando el número de pacientes por cada diagnóstico y fármaco:

	Pembrolizumab	Nivolumab	Ipilimumab
Melanoma (irreseccable o metastásico)	5 (100%)	7 (46,7%)	8 (100%)
Cáncer de Pulmón (irreseccable o metastásico)		5 (33,3%)	
Carcinoma renal (irreseccable o metastásico)		3 (20%)	
TOTAL	5	15	8

Eficacia

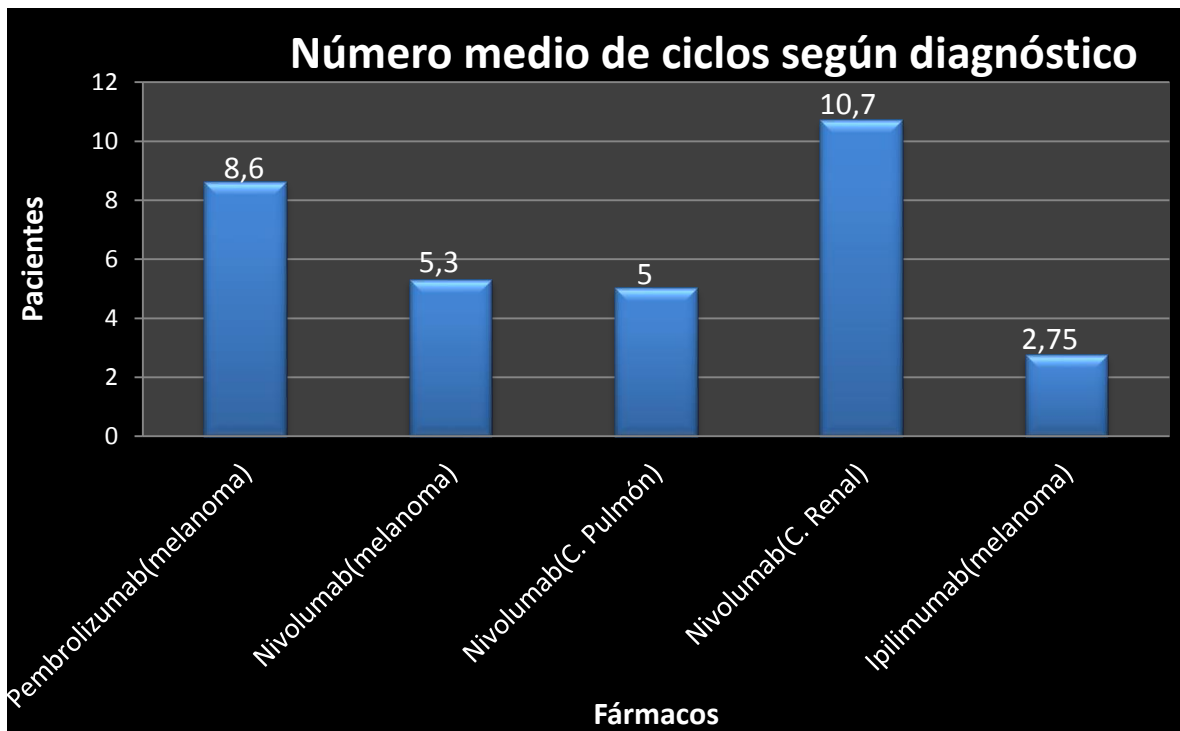
El número medio de ciclos administrado según el diagnóstico fue el siguiente:

-Melanoma: aquellos pacientes con este diagnóstico y tratados con pembrolizumab recibieron una media de 8,6 ciclos, los tratados con nivolumab recibieron una media de 5,3 ciclos, y finalmente los tratados con ipilimumab recibieron una media de 2,75 ciclos.

- Cáncer de pulmón: aquellos pacientes con este diagnóstico y tratados con nivolumab recibieron una media de 5 ciclos.

-Carcinoma renal: aquellos pacientes con este diagnóstico y tratados con nivolumab recibieron una media de 10,7 ciclos.

En el siguiente gráfico se representa el número medio de ciclos según el diagnóstico:



Toxicidad

En la siguiente tabla se exponen las reacciones adversas que han aparecido en los distintos pacientes durante los tratamientos. El tratamiento para estos síntomas fue con corticoides en caso de aparecer diarrea con más de 6 deposiciones al día o exantema intenso. De los 28 pacientes, 13 pacientes (46,4%) presentaron reacciones adversas:

Reacción adversa	Nº de pacientes
Trastornos gastrointestinales ¹	7
Trastornos de la piel ²	5
Trastornos del sistema nervioso ³	1
TOTAL	13

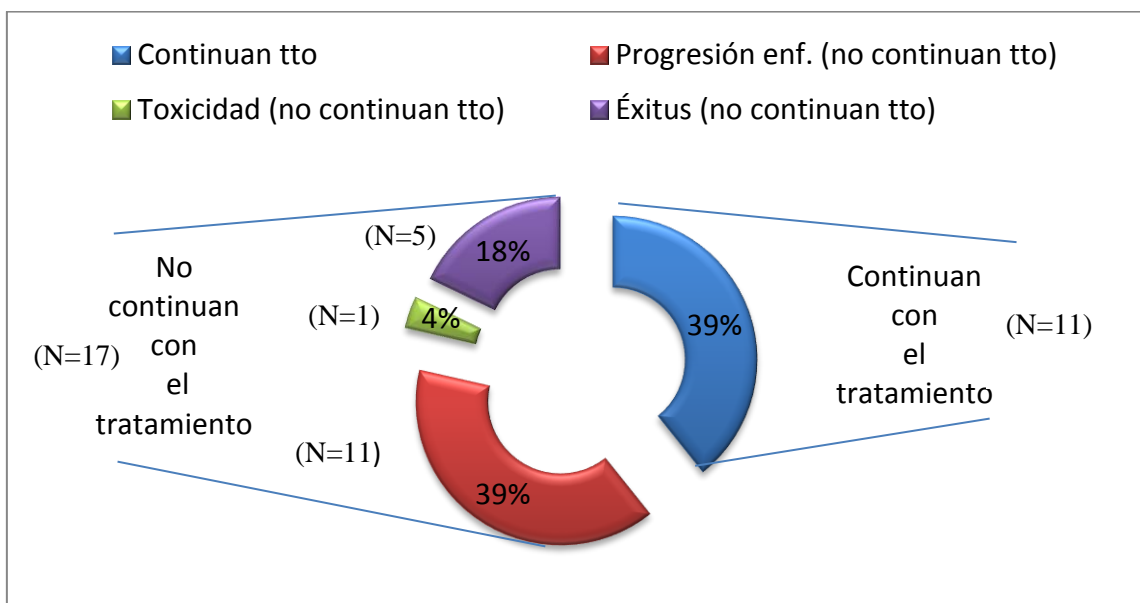
¹Se incluyen en trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, mucositis y pérdida de apetito.

²Se incluyen en trastornos de la piel: eczema, reacción urticariforme, sequedad de piel, prurito y picor.

³Se incluyen en trastornos del sistema nervioso: cefaleas y mareos.

Continuación del tratamiento

Según la respuesta al tratamiento, se clasificó a los pacientes en aquellos que continuaron con el tratamiento (11 pacientes), y en aquellos que no continuaron con el tratamiento (17 pacientes). Estos últimos se dividen en aquellos que no continuaron debido a progresión de la enfermedad (11 pacientes), los que no continuaron debido a toxicidad del tratamiento (1 paciente), y finalmente aquellos pacientes que no continuaron por éxitus (5 pacientes). En el siguiente gráfico se puede observar lo explicado anteriormente:



6. CONCLUSIÓN

La inmunoterapia es un tratamiento actual contra el cáncer, que en este estudio ha demostrado ser efectivo y bien tolerado, presentando menos reacciones adversas que los tratamientos convencionales. Se sigue investigando este tipo de tratamientos en diferentes tipos de tumores.

Las investigaciones actuales están centradas en la combinación de estos tres fármacos entre ellos, y con la quimioterapia o radioterapia para conseguir tratamientos más eficaces, con el objetivo de aumentar la respuesta de estos fármacos. Es necesario conocer aún más sobre este tipo de terapia y seguir investigando sobre estas estrategias y nuevas combinaciones, para después poder incorporarlas a la práctica clínica del día a día del hospital.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Buchbinder, E. I. & Desai, A. (2016) CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology*39(1): 98-107.
- Canceronline (2017, Mayo, última consulta) *Sistema Inmune y Cáncer*. Descargable en http://www.canceronline.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=51&Itemid=56
- Disis, M. L. (2014) Mechanism of Action of Immunotherapy. *Seminars in Oncology* 41(5): 3-13.
- Gangadhar, T. C. & Vonderheide, R. H. (2014) Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 11, 91–99.
- Kono, K. (2014). Current status of cancer immunotherapy. *Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine*,10(1), 8-13.
- Pardoll D. (2014) Chapter 6: Cancer immunology. En: Niederhuber, Armitage J. O., Doroshow J. H., Kastan M. B., Tepper J. E.. eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier.
- Rosenberg, S. A., Robbins, P. F., Restifo, N. P. (2011) Chapter 30: Cancer immunotherapy. En: DeVita V. T., Lawrence T. S., Rosenberg S. A., eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ficha técnica de ipilimumab. EMA (Agencia Europea de Medicamentos).
- Ficha técnica de nivolumab. EMA
- Ficha técnica de pembrolizumab. EMA
- Informe de posicionamiento terapéutico de ipilimumab. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).
- Informe de posicionamiento terapéutico de Nivolumab. AEMPS.
- Informe de posicionamiento terapéutico de Pembrolizumab. AEMPS.