



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL MÉDICA SUR, S.A.B. DE C.V.**

**Inmunoterapia en múltiples padecimientos
oncológicos: Evidencia de mundo real**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA**

**EN:
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
RODRIGO RAFAEL FLORES MARIÑELARENA**

**TUTOR: DR. JERÓNIMO RAFAEL RODRÍGUEZ CID
CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023**



**HOSPITAL MÉDICA SUR, S. A. B. DE C. V.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.	<u>Introducción</u>	<u>3</u>
II.	<u>Marco teórico</u>	<u>3</u>
	a. <u>La importancia de la evidencia de mundo real</u>	<u>3</u>
	b. <u>Sistema inmunológico y cáncer</u>	<u>5</u>
	c. <u>Inmunoterapia en cáncer</u>	<u>6</u>
	d. <u>Evidencia de inmunoterapia en cáncer</u>	<u>7</u>
III.	<u>Objetivos</u>	<u>9</u>
IV.	<u>Pregunta de investigación</u>	<u>10</u>
V.	<u>Planteamiento del problema</u>	<u>10</u>
VI.	<u>Material y métodos</u>	<u>10</u>
VII.	<u>Resultados</u>	<u>11</u>
VIII.	<u>Discusión</u>	<u>12</u>
IX.	<u>Conclusiones</u>	<u>15</u>
X.	<u>Referencias</u>	<u>16</u>
XI.	<u>Figuras y tablas</u>	<u>20</u>

Inmunoterapia en múltiples padecimientos oncológicos: Evidencia de mundo real
Hospital Médica Sur e
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son ahora las principales causas de muerte en 127 países de los cuales el cáncer encabeza la lista en 57 países de estos. Tales observaciones forman parte de una transición epidemiológica la cual tiene que tomarse en cuenta por los gobiernos para el desarrollo de políticas locales.^{1,2} A nivel mundial se tuvo 19.3 millones de casos nuevos de cáncer y casi 10 millones de muertes por cáncer en 2020.³

El tratamiento en cáncer esta en una constante evolución buscando siempre nuevas opciones con mayor eficacia cada vez. Recientemente se ha incrementado el interés por el papel de inmunoterapia en cáncer, un tratamiento en el que se potencia al sistema inmunológico en contra del padecimiento oncológico.⁴

MARCO TEÓRICO

La importancia de la evidencia de mundo real

La administración de alimentos y drogas de los Estados Unidos (US FDA) definen los datos de mundo real como “aquellos datos relacionados con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica recopilados de forma rutinaria de una variedad de fuentes, como registros de salud electrónicos, reclamos y actividades de facturación, registros de productos y enfermedades, datos generados por el paciente desde el hogar registrados por ejemplo mediante dispositivos móviles”, mediante el análisis de los datos de análisis de datos de mundo real se genera evidencia de mundo real, con lo anterior la US FDA se refiere a ella como “la evidencia clínica sobre

el uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivados del análisis de datos de mundo real”.⁵

La importancia de la evidencia de mundo real radica en que sus datos llegan a contrastar con la evidencia generada a partir de ensayos clínicos, trabajando de manera complementaria para llenar los “huecos” en el conocimiento. Estos contrastes se pueden explicar ya que los ensayos clínicos se llevan a cabo en poblaciones selectivas en entornos estrictamente controlados utilizando criterios estrictos de inclusión y exclusión para cuantificar con precisión el efecto del tratamiento, mientras que la evidencia de mundo real se genera a partir de criterios de inclusión no estrictos, con relativa rapidez, posibilidad de ahondar en subgrupos incluso de alto riesgo no incluidos en ensayos clínicos, observar la capacidad de seguir el comportamiento en mundo real del paciente, posibilidad de incrementar a grandes muestras de población de estudio facilitando la generalización de los datos.⁶ Los estudios de evidencia de mundo real han tenido múltiples usos como epidemiología, carga de la enfermedad, comparaciones entre tratamientos, seguridad de tratamientos, resultados del tratamiento, resultados a largo plazo y resultados informados por el paciente, como satisfacción, calidad de vida, adherencia a la medicación y experiencia del paciente. También pueden proporcionar información valiosa sobre los aspectos económicos de un producto médico.⁷

Cabe destacar que en aquellos países de altos ingresos el uso de datos de mundo real han evolucionado de una manera sencilla, en comparación con lo complicado que puede ser en países con recursos limitados. Los desafíos incluyen diferentes estándares de atención, poblaciones diversas, estructuras sociales y problemas de adherencia, entre otros. Además, la falta o falta de datos o la disponibilidad de datos y su accesibilidad son otras preocupaciones importantes. La diferencia en la disponibilidad de datos de mundo real entre países de altos ingresos y aquellos con bajos-medios ingresos puede atribuirse a la falta de una adecuada infraestructura. La deficiente capacidad de recopilar datos o llevar a cabo la atención clínica de rutina, el personal y los sistemas de atención médica sobrecargados y los sistemas regulatorios inadecuados son algunos desafíos importantes en los países de ingresos bajos y medianos contribuyendo a la falta de disponibilidad o la escasa aceptación del fenómeno evidencia de mundo real.^{8,9}

Mientras que los ensayos clínicos siguen siendo el estándar de oro para evaluar la seguridad y la eficacia, la evidencia de los ensayos clínicos representa el resultado de una intervención 'estandarizada' utilizada en un entorno "dealizado", la evidencia de mundo real representa el resultado de patrones de tratamiento "variables" en el "mundo real". Como mencionamos antes, la evidencia de mundo real complementa los hallazgos de los ensayos clínicos y puede contribuir a mejorar la generación de evidencia. La evidencia generada a través de los estudios ensayos clínicos y evidencia de mundo real proporciona un conjunto de información mutuamente complementario, que busca llenar los vacíos que faltan en el conocimiento completo sobre la intervención.⁶

Sistema inmunológico y cáncer

Existen mecanismos intrínsecos y extrínsecos en el sistema inmunológico para prevención del cáncer. Mediante tres mecanismos el sistema inmune controla o inhibe la proliferación del cáncer, los cuales son al atacar microorganismos oncogénicos, regulación de respuesta inflamatoria y al identificar y eliminar activamente células neoplásicas. A este último mecanismo se le denomina inmunovigilancia.¹⁰ Este mecanismo puede ser ejecutado mediante el sistema inmune innato y el adaptativo. El sistema inmune innato genera una respuesta rápida pero inespecífica mediante células dendríticas, células "natural killer" (NK), macrófagos y otras células granulocíticas como los neutrófilos, proteínas del complemento y citocinas. Mientras que el sistema inmune adaptativo busca una respuesta específica mediante linfocitos B y T específicos, así como anticuerpos.^{11,12} Los tumores producen constantemente antígenos propios que generan respuestas inmunitarias. El sistema inmune logra diferenciar células tumorales de células propias mediante un sistema de reconocimiento a base de células T y el complejo mayor de histocompatibilidad disponible en la superficie celular.¹³

Durante las primeras etapas de la tumorigénesis, la respuesta de las células T contra los antígenos derivados del tumor controla la progresión del tumor, caracterizada por la secreción de citocinas Th-1 (IFN- γ , IL-2 e IL-12), el reclutamiento de células NK y la presencia de linfocitos T citotóxicos, eliminando así las células cancerosas inmunogénicas. Sin embargo, las células cancerosas seleccionadas que sobreviven progresan a tumores clínicamente detectables y adoptan

diferentes estrategias de tolerancia inmune periférica, así como reclutamiento de células inmunosupresoras como linfocitos T CD4+ reguladores que pueden someter a otras células tumorales.¹⁴ Los mecanismos necesarios para generar respuestas antitumorales eficaces se basan en una serie de pasos en los que inicialmente los antígenos asociados a tumores deben ser presentados por células presentadoras de antígenos como macrófagos o células dendríticas, posteriormente se generan señales de activación y/o maduración para que las células presentadoras de antígenos migren a los ganglios linfáticos y presenten los antígenos asociados a tumores a las células T vírgenes y así se genera una expansión clonal de células T en cantidades suficientes para reconocer y eliminar células tumorales, sin embargo, en ausencia de señales de maduración adecuadas, la presentación de antígenos pudiera conducir a una situación de anergia celular o producción de células T reguladoras que suprimen a células T reguladoras. Finalmente, las células T maduras abandonan el ganglio linfático a la circulación infiltrando el sitio de tumor para destruir las células malignas. Es importante mencionar que una respuesta inmune exagerada o perpetua podría generar daños por lo que se poseen mecanismos para regular esta respuesta inmune mediante células T reguladoras, expresión de receptores de inhibición o control inmunitaria.¹⁵

Inmunoterapia en cáncer

El manejo terapéutico en cáncer sigue en constante evolución, actualmente se encuentran nuevas opciones como lo es la inmunoterapia. La inmunoterapia es un tratamiento que potencia al sistema inmune en contra del padecimiento oncológico, recientemente se ha incrementado el interés por su investigación. Es importante recordar que el sistema inmune, con el objetivo de prevenir la proliferación neoplásica, utiliza diferentes formas de reconocer las células que han evadido los mecanismos supresores, identificando y destruyendo clones de las células tumorales antes de que proliferen. Algunas de las moléculas conocidas como puntos de control inmunitarios, que se expresan en las superficies de los linfocitos T posterior a la exposición antigénica son CTLA-4, LAG-3, PD-1/2 y TIM-3. En el cáncer la expresión de dichas moléculas se encuentra alterada por lo que una vez que los linfocitos T son activados por la interacción del complejo mayor de histocompatibilidad con las células presentadoras de antígenos, se expresa CTLA-4 en la membrana

celular, compartiendo el mismo ligando con CD28; al ocurrir dicha interacción y activación de CTLA-4, la respuesta inmune en proceso se daría por terminado. Por lo anterior, es evidente que el rol de CTLA-4 en los sujetos sanos radica en mantener la tolerancia inmune ante una hiperactivación del sistema inmune.¹⁶ Durante la génesis tumoral, existen vías de señalización que inactivan la progresión de linfocitos T que permiten la identificación y de células y antígenos tumorales específicos; una de las vías de señalización más estudiada es la iniciada por la proteína PD-1 y su ligando PD-L1 que permite la inactivación de linfocitos T que favorece la progresión tumoral y metástasis; el bloqueo de PD-1 y PD-L1 permite restaurar la inmunidad mediada por linfocitos T antineoplásicos. La molécula PD-1 (proteína de muerte celular programada tipo 1) se encuentra expresada en las células B, T y “natural killers” posterior a ser activados. Su principal función es la de limitar la actividad de las células T en los tejidos periféricos, donde su fase efectora se realiza (en contraste con los anticuerpos anti – CTLA 4 que cumplen su función en la activación inicial de los linfocitos T). Las señales inflamatorias en los tejidos, principalmente producida por interferón gamma, inducen la expresión de los 2 ligandos de la molécula PD-1: PD-L1 y PD-L2, los cuales regulan la actividad de las células T limitando el daño colateral producido y manteniendo la tolerancia inmune. Específicamente los efectos de la interacción de PD-1 y PD-L1 incluyen la inhibición de la proliferación y supervivencia de células T, además de promover la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en células T reguladoras (Tregs). PD-1 se expresa en una gran proporción de linfocitos que infiltran a nivel tumoral, los cuales presentan funcionalidad inhibida secundaria a la estimulación antigénica crónica.¹⁷

Evidencia de inmunoterapia en cáncer

Aunque existen distintos tipos de terapias de control inmunológico emergentes en el mercado, actualmente solo Ipilumab, tremelimumab (anti-CTLA4), cemiplimab, pembrolizumab, nivolumab, (anti- PD1), atezolizumab, avelumab y durvalumab (anti-PDL1) tienen un uso aprobado por la FDA en neoplasias específicas.¹⁶

Pembrolizumab encontró su aprobación por la FDA en septiembre 2014 secundario a los resultados del KEYNOTE-001 en melanoma y pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, secundario a esta aprobación distintos ensayos han salido incrementando sus

indicaciones en otras neoplasias como cáncer de cabeza y cuello, gástricos, cérvicouterino, urotelial, esófago, mama triple negativo, entre otros. Nivolumab recibe su aprobación igualmente en 2014 después del ensayo CheckMate-037 donde se incluyó pacientes con melanoma metastásico que progresaba a ipilimumab, sin embargo, entre 2015 y 2022 nuevas indicaciones fueron aprobadas como cáncer de pulmón de células no pequeñas con progresión a quimioterapia a base de platino, carcinoma renal y carcinoma de cabeza y cuello. Cemiplimab logra su aprobación en 2018 para carcinoma cutáneo de células escamosas.¹⁸

En cuanto atezolizumab posterior a un ensayo en pacientes con carcinoma urotelial se aprueba su uso por la FDA en 2016, posteriormente otros ensayos donde se encontraron adecuadas respuestas a tratamiento lograron su aprobación en cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, carcinoma renal, colorrectal y gástrico. Durvalumab fue aprobado por primera vez en 2017 en un estudio donde se valoró su eficacia en pacientes con carcinoma urotelial. Avelumab ha sido usado en carcinoma urotelial, carcinoma de células de Merkel en 2017.¹⁸

Ipilimumab es el primer tratamiento de puntos de control inmunitario aprobado por la FDA en 2011 para pacientes con melanoma, posteriormente encontró grandes beneficios en supervivencia al combinarlo con nivolumab para cáncer de células no pequeñas de pulmón, entre otros. Tremelimumab un inhibidor de punto de control inmunitario más reciente encontró su primera aprobación para mesotelioma en 2015 y todavía más reciente en combinación con durvalumab para hepatocarcinoma.¹⁸

A pesar de que este nuevo tratamiento ha cambiado los paradigmas en cáncer, el acceso a este tratamiento es limitado secundario a cuestiones económicas.⁷ Existen pocos reportes acerca de la experiencia de estos tratamientos en países de bajo y medianos ingresos donde distintos grupos étnicos se encuentran infrarrepresentados.⁹ La falta de estudios lleva a manejos heterogéneos resultando en usos ineficaces.^{17, 19, 20}

OBJETIVOS

Primario

- Describir las tasas de supervivencia libre de progresión en toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER)

Secundario

- Describir las tasas de supervivencia global en toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER)
- Describir las tasas de respuesta a tratamiento mediante clasificación RECIST en toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER)
- Describir las diferencias de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de pacientes con inmunoterapia por tipo de hospital de atención
- Describir las diferencias de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de pacientes con inmunoterapia por línea de tratamiento utilizada

Específicos

- Registrar las características demográficas de toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el INER
- Determinar la supervivencia global de toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el INER

- Estimar la supervivencia libre de progresión de toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el INER
- Identificar las diferencias en la respuesta a tratamiento mediante clasificación RECIST de toda neoplasia que haya recibido inmunoterapia en el Hospital Médica Sur o el INER

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tasa de supervivencia global se tiene registrada por evidencia de mundo real en inmunoterapia contra cáncer en el INER y el hospital Médica Sur?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunoterapia ha encontrado resultados alentadores en distintas, sin embargo, en países en vías de desarrollo se tiene escasos datos de la experiencia con estos tratamientos en padecimientos oncológicos. El presentar datos del mundo real permite ofrecer experiencia acerca del uso de inmunoterapia en múltiples padecimientos oncológicos para realizar un manejo más homogéneo y dar pruebas de relevancia clínica para incrementar su eficacia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio epidemiológico diseñado de manera retrospectiva en el Hospital Médica Sur un hospital privado y el INER un hospital público de tercer nivel, se aprobó el protocolo por el Comité de Ética del Hospital Médica Sur (Código asignado 2023-EXT-726), de acuerdo a los estándares de la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brazil 2013.

Se incluyeron pacientes de sexo indistinto con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico confirmado de cáncer indistintamente su origen el cual haya usado inmunoterapia de enero 2014 hasta enero 2020.

Se recolectó información acerca de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta a tratamiento valorado mediante la clasificación RECIST por tomografía. Se registro como variables de interés clínico-patológicas edad, sexo, estado funcional mediante la clasificación de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), exposición a asbesto, tabaquismo, estadio clínico, esquema de inmunoterapia y número de línea usada.

Con fines descriptivos las variables continuas se expresaron como medidas aritméticas, medias, medianas y desviaciones estándar. El tiempo de SLP se midió desde la fecha de inicio de tratamiento hasta el reporte de progresión mediante tomografía de acuerdo a la clasificación RECIST. El tiempo de SG se midió desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o última consulta. Tanto para la SG y SLP se realizó un análisis mediante la técnica de Kaplan-Meier. Se utilizó el paquete informático STATA versión 14 para analizar los datos.

RESULTADOS

Después de una revisión de expedientes en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas” y el Hospital Médica Sur que contarán con uso de inmunoterapia en contexto oncológico de enero 2014 hasta enero 2020 se logró identificar un total de 128 pacientes de los cuales el 68.8% fue del INER, mientras que el otro 31.2% pacientes fueron del Hospital Médica Sur. En cuanto a diagnósticos el 64.1% fue adenocarcinoma de pulmón, 13.3% cáncer epidermoide, 3.9% mesotelioma, 11.7% cáncer de células pequeñas, 1.6% cáncer renal de células claras, 1.6% adenocarcinoma gástrico y 3.9% melanoma. Del total de pacientes analizados 61 fueron hombres (47.65%) y 67 mujeres (52.34%). La edad al inicio de inmunoterapia promedio fue 59.39 años (\pm 13.84), cabe destacar que la mayoría se encontró con un ECOG 0 (n=67, 52.3%), sin embargo, se tiene una pequeña representación con ECOG 2 (n=17, 13.3%). El estadio clínico al momento del inicio de inmunoterapia más común fue IV abarcando el 82.8% de la población. La inmunoterapia más común utilizada fue nivolumab en 81 pacientes (63.3%). En toda la población el uso de inmunoterapia más utilizado fue como segunda línea en un 36.7%, seguido de tercera línea en un 28.9% (Tabla 1).

La mediana de SLP fue de 9 meses para aquellos con terapia anti PDL1, 5 meses en terapia anti PD1 y 4 meses en terapia combinada anti PD1 con anti CTLA4, mientras que de la SG fue de 15 meses, 12 meses y 8 meses para terapia anti PD1, anti PDL1 y la combinación de antiPD1 con anti CTLA4 respectivamente (figura 1 y 2). En cuanto a respuesta a tratamiento en el grupo de tratamiento con Anti PDL1 se logró la mayor tasa de control de enfermedad (incluyendo respuesta parcial, completa y enfermedad estable), mientras que la progresión de la enfermedad se encontró en mayor medida en aquellos tratados con la combinación de anti PD1 con anti CTLA4 (Tabla 2)

En cuanto a hospital de atención médica en el hospital Médica Sur se usó la terapia anti PD1 en % (17 pacientes de 40), anti PDL1 en % (1 paciente de 40) y la combinación de anti PD1 con anti CTLA4 (22 pacientes de 40), mientras que en el INER se usó terapia anti PD1 en % (80 pacientes de 88), y % de pacientes con anti PDL1 (8 pacientes de 88), sin ningún paciente con la combinación de anti PD1 con anti CTLA4. Se resume las medianas de supervivencia global y libre de progresión por hospital de atención y tipo de inmunoterapia en la tabla 3.

Posteriormente se realiza la revisión de supervivencias de acuerdo al número de línea en que se usó inmunoterapia (Tabla 4), siendo anti PD1 mayormente usado en tercera línea con un 35.05%, anti PDL1 mayormente usado en segunda línea en un 77.77%, y la combinación de anti PD1 con anti CTLA4 usado más comúnmente en segunda línea en un 54.54%.

DISCUSIÓN

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios están revolucionando la atención del cáncer y brindan nuevas opciones de tratamiento con resultados prometedores para muchos tipos de cáncer, sin embargo, el alto costo financiero para el paciente y el sistema de atención médica limita su uso generalizado y por consecuencia su experiencia con el mismo. Este estudio abordó el uso de la inmunoterapia, sobrevida global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta a tratamiento.

Es importante destacar que el estadio IV es el más prevalente al inicio del tratamiento con inmunoterapia con un promedio de edad de 59 años. Posterior a evaluar a los pacientes con inmunoterapia, se encontró una mediana de SG en este estudio fue de 15 meses, 12 meses y 8 meses para terapia anti PD1, anti PDL1 y la combinación de antiPD1 con anti CTLA4 respectivamente con respecto a estudios anteriores con 9,2 meses en CheckMate 017,²¹ cuya población de estudio fueron pacientes con histología escamosa, 12,2 meses en CheckMate 057,²² 13,8 meses en OAK²³ y 14,9 meses en Keynote 010.²⁴ Con respecto a la SLP, en nuestro estudio encontramos una mediana de 9 meses para aquellos con terapia anti PDL1, 5 meses en terapia anti PD1 y 4 meses en terapia combinada anti PD1 con anti CTLA4, muy similar a lo que han mostrado estudios previos (CheckMate017 con 3.5 meses, CheckMate 057 con 2.3 meses, OAK con 2,8 meses y Keynote 010 con 5 meses). Otras comparaciones en la literatura se resumen en la tabla 5.

Los biomarcadores para predecir la respuesta son críticos para el éxito de la terapia con inmunoterapia, sin embargo, enfrentamos muchos desafíos en el desarrollo clínico y la implementación en la práctica clínica estándar. Estos desafíos incluyen la heterogeneidad intratumoral e intertumoral, la variabilidad en la inmunidad del huésped, la complejidad de las interacciones entre el tumor y las células inmunitarias en el medio tumoral, la evolución del cáncer a través del tratamiento y el desarrollo de infraestructura para los mismos.^{33,34} El no tener de manera estándar un biomarcador implica una respuesta heterogénea a la inmunoterapia, En este estudio se encontró datos faltantes en la mayoría de los expedientes con respecto a biomarcadores predictivos a respuesta con inmunoterapia. Teniendo en cuenta los altos costos de los inhibidores de PD-1 y la tasa de respuesta mejorada en pacientes con niveles elevados de PD-L1, los terceros pagadores podrían considerar limitar el uso de medicamentos a un cierto umbral de nivel de PD-L1. La incorporación y estandarización de estrategias para guiar la selección de enfoques de combinación de biomarcadores facilitará la expansión del beneficio clínico de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario a los subgrupos apropiados de pacientes con cáncer.

La inmunoterapia se ha establecido como un elemento básico en el paradigma de tratamiento de muchos tipos de cáncer, y la lista de indicaciones aprobadas se expande a un ritmo acelerado. Los médicos en ocasiones se sienten obligados a salirse de las indicaciones ya aprobadas en un intento de beneficiar a los pacientes que creen que no tienen otra opción. Esta práctica, sin embargo, impone cargas psicológicas a los pacientes que esperan resultados positivos, contrariamente a los datos científicos actuales e incrementa costos en aquellos que . Con la rápida expansión de las inmunoterapias disponibles, es fundamental optimizar la terapia. La elección de tratamientos de primera, segunda y tercera línea debe basarse en datos clínicos y pautas establecidas. Este concepto se destaca en los países en desarrollo donde los recursos son limitados y, por lo tanto, debe emplearse de manera que optimice la relación costo-beneficio para los pacientes.³⁵

Sabemos por estudios recientes sobre inmunoterapia para el cáncer, como anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4, que el sistema inmunitario puede controlar muchos tipos de cáncer en diversas histologías y puede producir una respuesta duradera que no se ve con otras modalidades de tratamiento. Los estudios también han demostrado que menos del 25 % de los pacientes tratados con inmunoterapia responderán.^{36,37} Estos hechos resaltan la importancia de la selección de pacientes para optimizar la respuesta y minimizar el costo. En este estudio podemos ver diferencias en respuestas a tratamiento pudiendo ser explicado ya que la terapia anti PDL1 llega a tener indicaciones más limitadas a enfermedad localmente avanzada que metastásicas, a diferencia que con los otros grupos.

El presente estudio presenta múltiples limitantes como lo son su naturaleza retrospectiva, el tamaño de la muestra limitada al alto costo y la limitación secundaria al acceso de inmunoterapia, no contar con información acerca de biomarcadores para los cuales podríamos hacer análisis de subgrupos y tener conclusiones más robustas para guiar un manejo homogéneo acerca del uso de inmunoterapia en cáncer. De igual manera los eventos adversos no solo nos hablan de un perfil de seguridad si no que en algunas ocasiones se ha logrado relacionar con respuesta a tratamiento por

lo que sería una gran variable a describir en próximos estudios. Se necesitan urgentemente más estudios prospectivos para evaluar el efecto y los efectos secundarios de estas nuevas terapias.

CONCLUSIONES

En los países en desarrollo, brindar a los pacientes con cáncer una atención adecuada ya es un desafío, y genera discrepancia con países desarrollados, en términos de acceso de los pacientes con cáncer a la atención y su calidad. La disponibilidad de nuevas inmunoterapias y su distribución en los países en desarrollo sigue siendo limitada y, cuando están disponibles, el costo limita considerablemente su acceso. Esta carga requiere la implementación de políticas nacionales para regular y optimizar el uso de estos medicamentos para el máximo beneficio. Tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos, los expertos aconsejan considerar estimaciones de costo-efectividad al decidir sobre el reembolso. Algunas de las políticas propuestas garantizan el reembolso sólo cuando se administra inmunoterapia para tipos específicos de cáncer que han mostrado resultados óptimos.³⁸

El presentar datos del mundo real permite ofrecer experiencia acerca del uso de inmunoterapia en múltiples padecimientos oncológicos para realizar un manejo más homogéneo y dar pruebas de relevancia clínica para incrementar su eficacia. El conducir este estudio demostrará la eficacia de la inmunoterapia para justificar el incrementar el acceso a esta terapia de una manera más amplia pero jerarquizada.

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021;127(16):3029-3030
2. World Health Organization. *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019*. World Health Organization; 2020
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
4. Twomey JD, Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *The AAPS Journal*. 2021;23(2). doi:10.1208/s12248-021-00574-0.
5. Real-world evidence [Internet]. FDA; [cited 2023 Aug 14]. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
6. Dang A. Real-world evidence: A Primer. *Pharmaceutical Medicine*. 2023;37(1):25–36. doi:10.1007/s40290-022-00456-6
7. MarksMan Healthcare. How RWE can impact clinical trial design and help in decision making? [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 14]. Available from: <https://marksmanhealthcare.com/2018/10/24/how-rwe-can-impact-clinical-trial-design-and-help-in-decision-making/>
8. Barrett JS, Heaton PM. Real-World data: An unrealized opportunity in global health? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;106(1):57–9. doi:10.1002/cpt.1476
9. McNair D, Lumpkin M, Kern S, Hartman D. Use of RWE to inform regulatory, public health policy, and intervention priorities for the developing world. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):44–51.
10. Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA, Kuby J. *Kuby inmunología*. México: McGraw Hill Interamericana; 2020.

11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A, Igea JM, et al. *Inmunología Celular y Molecular*. Madrid: Elsevier; 2015.
12. Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo CD, et al. *Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon*. *Adv Exp Med Biol*. 2017;995:97–125.
13. Pardoll D. Cancer and the immune system: Basic concepts and targets for intervention. *Seminars in Oncology*. 2015;42(4):523–38. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.05.003
14. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes & Development*. 2018;32(19–20):1267–84. doi:10.1101/gad.314617.118
15. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic vaccines for cancer: An overview of clinical trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11(9):509–24. doi:10.1038/nrclinonc.2014.111
16. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EMO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1).
17. The Lancet Oncology Editorial. Cancer in developing countries: can the revolution begin?. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):201.
18. Twomey, J.D. and Zhang, B. (2021) 'Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics', *The AAPS Journal*, 23(2). doi:10.1208/s12248-021-00574-0.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249.
20. Nazha B, Mishra M, Pentz R, Owonikoko T. Enrollment of Racial Minorities in Clinical Trials: Old Problem Assumes New Urgency in the Age of Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019;(39):3-10.

21. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, Crinò L, Eberhardt W, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):123-135.
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel D, Steins M, Ready N et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-1639.
23. 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*. 2017;389(10066):255-265.
24. Herbst R, Baas P, Kim D, Felip E, Pérez-Gracia J, Han J 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*. 2016;387(10027):1540-1550.
25. Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. VP1-2023: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III keynote-859 study. *Annals of Oncology*. 2023;34(3):319–20. doi:10.1016/j.annonc.2023.01.006
26. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521–32. doi:10.1056/nejmoa1503093
27. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1919–29. doi:10.1056/nejmoa1709937
28. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok P-S, Brown C, Hughes BG, Karikios DJ, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (dream): A multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *The Lancet Oncology*. 2020;21(9):1213–23. doi:10.1016/s1470-2045(20)30462-9

29. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1–selected patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1328–39. doi:10.1056/nejmoa1917346
30. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(14):1277–90. doi:10.1056/nejmoa1712126
31. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1535–46. doi:10.1056/nejmoa1910836
32. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (checkmate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10272):375–86. doi:10.1016/s0140-6736(20)32714-8
33. Sankar K, Ye JC, Li Z, Zheng L, Song W, Hu-Lieskovan S. The role of biomarkers in personalized immunotherapy. *Biomarker Research*. 2022;10(1). doi:10.1186/s40364-022-00378-0
34. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(19):5064–74. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-3271
35. Bou Akl I, Berro J, Tfayli A, Shamseddine A, Mukherji D, Temraz S, et al. Current status and future perspectives of immunotherapy in middle-income countries: A single-center early experience. *World Journal of Oncology*. 2020;11(4):150–7. doi:10.14740/wjon1277
36. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current challenges in cancer treatment. *Clin Ther*. 2016;38(7):1551–1566. doi:10.1016/j.clinthera.2016.03.026.
37. Ventola CL. Cancer immunotherapy, Part 3: challenges and future trends. *P T*. 2017;42(8):514–521
38. Bou Akl I, Berro J, Tfayli A, Shamseddine A, Mukherji D, Temraz S et al. Current Status and Future Perspectives of Immunotherapy in Middle-Income Countries: A Single-Center Early Experience. *World Journal of Oncology*. 2020;11(4):150-157.

FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Características basales de 128 pacientes con diagnóstico oncológico y uso de inmunoterapia

Edad, promedio (± desviación estandar)	59.39 (± 13.84)
Sexo, n (%)	
Mujer	67 (52.34)
Hombre	61 (47.65)
ECOG, n (%)	
0	67 (52.3)
1	44 (34.4)
2	17 (13.3)
Exposición asbesto, n (%)	41 (32)
Tabaquismo, n (%)	
Negado	60 (46.9)
Ex fumador (>1 mes)	63 (49.2)
Fumador actual	5 (3.9)
Diagnóstico, n (%)	
Adenocarcinoma de pulmón	82 (64.1)
Cáncer epidermoide de pulmón	17 (13.3)
Mesotelioma	5 (3.9)
Cáncer de pulmón células pequeñas	15 (11.7)
Cáncer renal células claras	2 (1.6)
Adenocarcinoma gástrico	2 (1.6)
Melanoma	5 (3.9)
Estadio clínico, n (%)	
II	3 (2.3)
III	19 (14.8)
IV	106 (82.8)
Inmunoterapia, n (%)	
Nivolumab	81 (63.3)
Durvalumab	8 (6.3)
Pembrolizumab/Ipilimumab	6 (4.7)
Nivolumab/Ipilimumab	16 (12.5)
Pembrolizumab	16 (12.5)
Atezolizumab	1 (0.8)
Número línea usada, n (%)	
Primera	31 (24.2)
Segunda	47 (36.7)
Tercera	37 (28.9)
Cuarta	10 (7.8)
Quinta	3 (2.3)

Tabla 2: Mejor respuesta a tratamiento por RECIST* de 128 pacientes por grupo de inmunoterapia

Respuesta a tratamiento	Anti PD1 (97 pacientes), n (%)	Anti PDL1 (9 pacientes), n (%)	Anti PD1 + Anti CTLA4 (22 pacientes), n (%)
Respuesta completa (RC)	9 (9.28)	0 (0)	3 (13.64)
Respuesta parcial (RP)	13 (13.4)	1 (11.11)	5 (22.73)
Enfermedad estable (E)	44 (45.36)	7 (77.78)	8 (36.36)
Tasa de control de enfermedad (RC + RP + E)	66 (68.04)	8 (88.89)	16 (72.73)
Progresión de la enfermedad (PE)	1 (1.03)	0 (0)	5 (22.73)
No evaluable (NE)	30 (30.93)	1 (11.11)	1 (4.55)

* Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version

Tabla 3. Medianas en meses de supervivencia libre de progression y global por hospital de atención y tipo de inmunoterapia

Hospital de atención	Tipo Inmunoterapia	Supervivencia libre de progresión	Supervivencia global
INER	Anti PD1	4	14
	Anti PDL1	9	12
	Anti PD1 + Anti CTLA4	-	-
Hospital Médica Sur	Anti PD1	9	4
	Anti PDL1	6	7
	Anti PD1 + Anti CTLA4	4	8

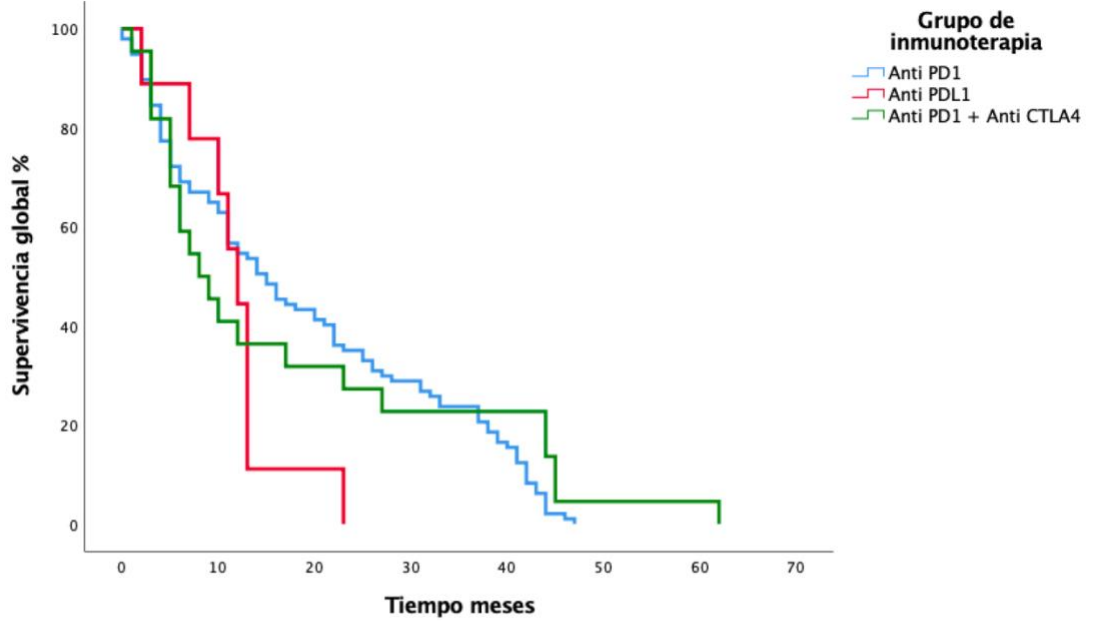
Tabla 4. Medianas en meses de supervivencia libre de progression y global por tipo de inmunoterapia y línea de tratamiento

Tipo Inmunoterapia	Número de línea usada	Supervivencia libre de progresión	Supervivencia global
Anti PD1	Primera	8	20
	Segunda	4	13
	Tercera	4	11
	Cuarta	4	27
	Quinta	1	3
Anti PDL1	Segunda	10	13
	Tercera	8	10
Anti PD1 + Anti CTLA4	Primera	5	7
	Segunda	3	10
	Tercera	61	62

Tabla 5. Ensayos clínicos controlados en inmunoterapia con padecimientos neoplasicos

Inmunoterapia	Ensayo clínico (Padecimiento oncológico, inmunoterapia)	Supervivencia Global en meses	Supervivencia libre de progresión en meses	Respuesta a tratamiento
---------------	---	-------------------------------	--	-------------------------

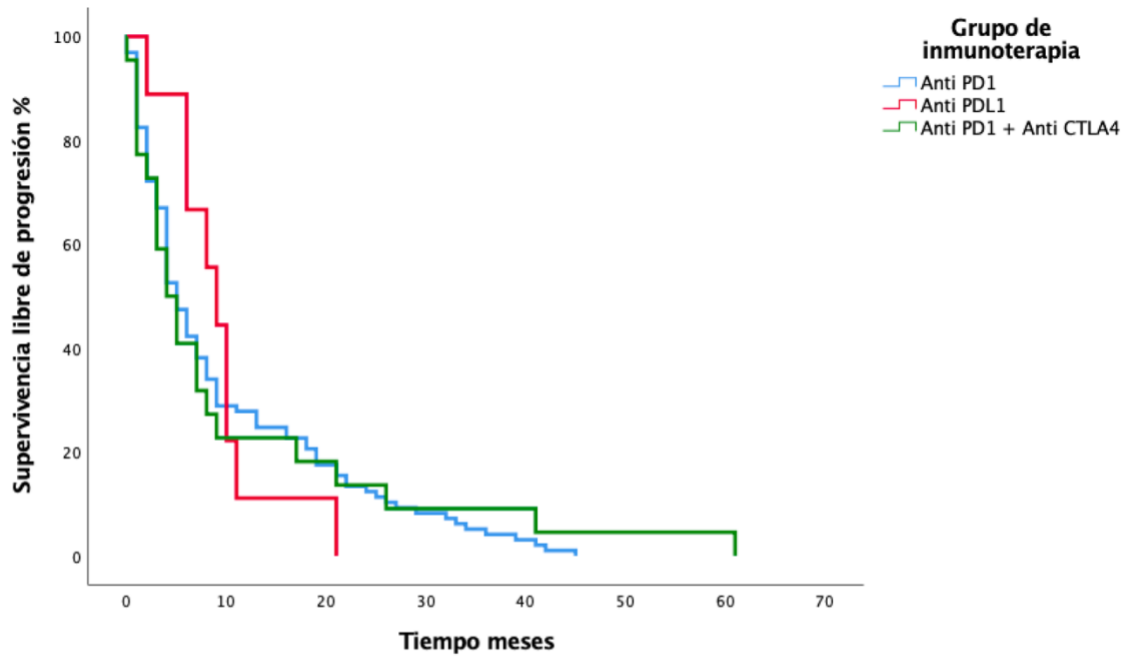
Anti PD1	CheckMate 017²¹ (Cáncer escamoso de pulmón, nivolumab)	9.2	3.5	Respuesta objetiva 20%
	CheckMate 057²² (Adenocarcinoma pulmón, nivolumab)	12.2	2.3	Respuesta objetiva 19%
	OAK ²³ (Cáncer de pulmón con patología indistinta, atezolizumab)	13.8	2.8	Respuesta objetiva 14%
	Keynote 010 ²⁴ (Cáncer de pulmón con patología indistinta, pembrolizumab)	12.7	4	Respuesta objetiva 30%
	Keynote 859 ²⁵ (Cáncer gástrico, pembrolizumab)	12.9	6.9	Respuesta objetiva 51.3%
	Keynote 006 ²⁶ (Melanoma, pembrolizumab)	32.7	8.4	Respuesta objetiva 42%
Anti PDL1	PACIFIC ²⁷ (cáncer de pulmón con patología indistinta , Durvalumab)	34.7	16.8	Respuesta objetiva 28.4%
	DREAM ²⁸ (Mesotelioma, durvalumab)	18.4	7	Respuesta objetiva 48%
	IMPOWER 110 ²⁹ (Atezo adeno)	20.2		
Anti PD1 + Anti CTLA4	Checkmate 214 ³⁰ (Cáncer renal, nivolumab más ipilimumab)	28.2	11.6	Respuesta objetiva 42 %
	Checkmate 067 ³¹ (Melanoma, nivolumab más ipilimumab)	60	11.5	Respuesta objetiva 58%
	Checkmate 743 ³² (Mesotelioma, nivolumab más ipilimumab)	18.1	6.8	Respuesta objetiva 40%
	Checkmate 032 ³³ (Cáncer de pulmón células pequeños, nivolumab con ipilimumab)	1.5	4.7	Respuesta objetiva 21.9%



Número en riesgo

Anti PD1	97	61	40	28	15	0	0	0
Anti PDL1	9	7	1	0	0	0	0	0
Anti PD1 + Anti CTLA4	22	9	7	5	5	1	1	0

Figura 1. Supervivencia global en meses, comparando pacientes con mesotelioma pleural maligno y expresión alta o moderada ERB contra aquellos con baja o nula expresión.



Número en riesgo

Anti PD1	97	28	17	8	3	0	0	0
Anti PDL1	9	4	1	0	0	0	0	0
Anti PD1 + Anti CTLA4	22	5	4	2	5	1	1	0

Figura 2. Supervivencia libre de progresión en meses, comparando pacientes con mesotelioma pleural maligno y expresión alta o moderada ERB contra aquellos con baja o nula expresión.