



**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**Inmunoterapia en el cáncer:  
Experiencia en el centro oncológico integral  
“Diana Laura Riojas de Colosio”  
Hospital Médica Sur.**

**TESIS**

Que para obtener el grado de

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**RICARDO FERNÁNDEZ FERREIRA**

**TUTOR**

**DR. DANIEL MOTOLA KUBA**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, OCTUBRE DE 2018





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

<b>SECCION</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>I.MARCO TEÓRICO</b>	
I.1 INTRODUCCIÓN-----	5
I.2 DEFINICION-----	7
I.3 HISTORIA-----	8
I.4 FASES DE LA INMUNOEDICIÓN-----	9
I.5 INMUOTERAPIA EN EL CÁNCER -----	14
1.5.2 EL ANTI-CTLA4 -----	15
I.5.3 EL ANTI PD-1 Y SU LIGANDO PD-L1 -----	15
I.5.4 CRONOLOGIA DE INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL -----	18
I.5.5 AGONISTAS ESTIMULANTES -----	20
I.5.6 VIRUS ONCOLÍTICOS -----	20
I.5.7 TERAPIAS CELULARES -----	20
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----</b>	<b>22</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN -----</b>	<b>23</b>
<b>IV. OBJETIVOS -----</b>	<b>24</b>
<b>V. HIPÓTESIS -----</b>	<b>25</b>
<b>VI. DISEÑO DEL ESTUDIO -----</b>	<b>26</b>
<b>VII. MATERIAL Y MÉTODOS -----</b>	<b>27</b>
VII.1 UNIVERSO Y ESTUDIO -----	27
VII.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA -----	27
VII.3. MUESTREO -----	27
VII.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN -----	27
VII.5 DEFINICION DE VARIABLES -----	28
VII.6 DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTO -----	29
VII.7 DIAGRAMA DE FUJO -----	29
VII.8 HOJA DE CAPTURA DE DATOS -----	29
VII.9 CALENDARIO -----	29
VII.10 RECURSOS -----	29

<b>VIII. VALIDACION DE DATOS</b>	<b>-----30</b>
<b>IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>-----30</b>
<b>X. RESULTADOS</b>	<b>-----32</b>
<b>XI. DISCUSION</b>	<b>-----40</b>
<b>XII CONCLUSIONES</b>	<b>-----43</b>
<b>XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA</b>	<b>-----44</b>

## **RESUMEN:**

**ANTECEDENTES:** El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. La Inmunoterapia es cualquier "tratamiento para impulsar o restaurar la capacidad del sistema inmune para combatir el cáncer, las infecciones, y otras enfermedades". Los puntos de control inmunológico son una serie de vías inhibitorias del sistema inmune que regulan su marcha (ej, ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab). Se ha demostrado que mejoran la función de las células T antitumorales e induce remisiones clínicas duraderas en muchos cánceres incluyendo melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de células renales, cáncer de colon , Linfomas, cáncer de vejiga, etc.; sin embargo en México el uso de dichos fármacos fue inicialmente desde el 2012 para el ipilimumab y 2015 para nivolumab y pembrolizumab.

**METODO:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo, en un solo centro, se revisaron expedientes del 2012 hasta el 26 de junio de 2018, donde se evaluó aquellos pacientes con cáncer metastásico quienes recibieron inmunoterapia con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab durante 6 meses. Buscando como primer desenlace los efectos adversos a dichos fármacos y como desenlace secundario la respuesta a tratamiento.

**RESULTADOS:** Setenta sujetos cumplieron con los criterios de inclusión para dicho estudio, 42 (60%) fueron mujeres con una mediana de edad de  $60.73 \pm 13.64$  (16-82 años). En cuanto a las patologías que recibieron inmunoterapia, fueron los siguientes: Melanoma 17 (24.3%), adenocarcinoma de pulmón 14 (20%), cáncer de pulmón de células pequeñas 8 (11.4%), cáncer epidermoide de pulmón 5 (7.1%). Los efectos adversos clínicos y por laboratorio más frecuentes fueron : Fatiga 32 (45.71%), astenia 30 (42%), adinamia 28 (40%), nauseas 8 (11.4%), diarrea 8 (11.4%), hiporexia 8 (11.4%), rash 7 (10%), elevación de TSH 2 (2.9%), elevación de ALT: 3 (4.28%), elevación de AST: 3 (4.28%), DHL por encima del límite superior normal: 10 (14.28%). En cuanto a la respuesta a tratamiento: Respuesta completa:15 (21.4%) , respuesta parcial 3 (4.2%), enfermedad estable 33 (27.1%), progresión de la enfermedad 19 (27.1%).

**CONCLUSIONES:** La inmunoterapia en el cáncer es una buena alternativa de tratamiento para enfermedades metastásicas, con recurrencias o mala respuesta a tratamientos principalmente melanoma y cáncer de pulmón. Los efectos adversos más frecuentes generalmente no condicionan suspensión del tratamiento ni prolongación en estancias hospitalarias, sin embargo existen algunos efectos adversos que si tienen impacto en la evolución, estancia hospitalaria y mortalidad como la neumonitis, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1 y colitis hemorrágica, es por ello que se debe hacer un adecuado seguimiento con estudios de imagen y estudios de laboratorio rutinario.

## I. MARCO TEÓRICO

### I.1 INTRODUCCIÓN:

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial en el 2015. (1, 2)

En el 2012, se diagnosticaron 14,1 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo. En el 2015 ocasionó 8,8 millones de muertes y más de 32,6 millones de personas estaban en los primeros 5 años de diagnóstico (3, 4)

Las cinco causas más prevalentes de mortalidad por cáncer incluyen cáncer Pulmonar (1,69 millones de defunciones), hepático (788 000 defunciones), colorrectal (774 000 defunciones), gástrico (754 000 defunciones) y de mama (571 000 defunciones). (1)

En Estados Unidos, en el 2017 se estima que ocurrirán 1.688.780 nuevos casos de cáncer y 600.920 muertes por cáncer, siendo el cáncer de pulmón (27%), colon y recto (9%), y próstata (8%) las tres neoplasias más predominantes en el hombre y cáncer de pulmón (25%), mama (14%) y colon y recto (8%) en las mujeres. (5)

En 2018 se estima que serán diagnosticados 1, 735,350 casos nuevos de cáncer en Estados Unidos y 609,640 personas morirán por la enfermedad. En el 2017 se estimó que hubo 15,270 niños y adolescentes de 0-19 años de edad que recibieron un diagnóstico de cáncer y 1790 murieron por la enfermedad. La mortalidad por cáncer es más alta en hombres que en mujeres (196,8 por cada 100000 hombres y 139,6 por cada 100000 mujeres. (6)

En México, las principales causas de mortalidad por cáncer en el 2014, en población mayor de 20 años, según el INEGI, fueron principalmente por tumores de órganos digestivos en un 33.06 por cada 100mil habitantes, correspondiendo a un 34.8 y 31.48 personas por cada 100000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente, y como segundo lugar ; el cáncer de mama en las mujeres con una tasa de mortalidad de 15.24 por cada 100mil habitantes y en el hombre cáncer de órganos genitales (próstata) con una tasa de mortalidad de 18.14 por cada 100mil habitantes. (7)

El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US\$ 1,16 billones. Los gastos nacionales dedicados a la atención del cáncer en Estados Unidos fueron USD 17,3 billones en 2017 (4)

Desde hace varias décadas se ha determinado que la inmunidad tiene un papel muy importante en el desarrollo de las enfermedades malignas, de esta manera la estimulación del sistema inmunológico ha demostrado beneficio en el tratamiento de diferentes padecimientos oncológicos. Sin embargo la estimulación inmunológica no regulada como la utilización de interferones e interleucinas es toxico lo que ha conllevado en la disminución de su utilización. Hoy en día con el advenimiento del tratamiento molecular dirigido el tratamiento inmunológico del cáncer es más efectivo y menos toxico. La investigación en el tratamiento inmunológico del cáncer ha permitido descubrir los puntos de regulación en la interacción entre las células presentadoras de antígeno, células citotóxicas y células tumorales. De estos puntos de control los más estudiados hoy en día son la proteína 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y uno de sus ligandos (PD-L1). Este conocimiento ha permitido crear anticuerpos monoclonales que estimulan esta interacción permitiendo que las células T citotóxicas sean más efectivas en la detección y destrucción de células tumorales.

Estos anticuerpos han demostrado beneficio clínico importante en tumores como melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de células renales, cáncer de colon, Linfomas y cáncer de vejiga. Sin embargo existen múltiples estudios en los que se están utilizando para determinar su actividad en otros padecimientos. (8, 9). En nuestra institución (Hospital Médica Sur) el uso de Ipilimumab (anticuerpo contra CTLA-4) inicio en el año 2012, y el de Nivolumab y Pembrolizumab (anticuerpos contra PD-1) en el 2015.

## **I.2 DEFINICIÓN**

### **Inmunoterapia:**

Según la definición del Instituto Nacional del Cáncer, Inmunoterapia es cualquier "tratamiento para impulsar o restaurar la capacidad del sistema inmune para combatir el cáncer, las infecciones, y otras enfermedades". (10)

Para ser efectivo, la inmunoterapia necesita aumentar la calidad o cantidad de células efectoras inmunes, exponer antígenos tumorales protectores adicionales (es decir, propagación del antígeno), y / o inhibir los mecanismos inmunosupresores inducidos por el cáncer (11)

Existen diferentes tratamientos inmunológicos contra el cáncer, tales como citoquinas, anticuerpos monoclonales, los inhibidores del punto de control, las vacunas terapéuticas y el tratamiento inmuno-oncológico, estas tienen diferentes mecanismos de acción, sin embargo, todos están diseñados para aumentar o restablecer la capacidad del sistema inmunitario para frustrar la progresión del cáncer (12)

### **Puntos de control**

Los puntos de control inmunológico son una serie de vías inhibitorias del sistema inmune que regulan su marcha. Fisiológicamente, los puntos de control inmunológico son los principales responsables de la tolerancia a autoantígenos para evitar trastornos autoinmunes. Además, ellos modulan la duración y la amplitud de la respuesta inmune para controlar el daño colateral a los tejidos normales (13). Los tumores usan esos puntos de control inhibidores para su propio beneficio, induciendo tolerancia y, por lo tanto, evasión del sistema inmune (14)



### **I.3 HISTORIA**

Los primeros antecedentes de reportes de inmunoterapia en cáncer datan de la década de 1890, cuando William Coley administró por primera vez una vacuna (inyección de bacterias vivas) para el tratamiento de pacientes con cáncer. Luego, con la llegada de la radioterapia y la quimioterapia, el enfoque del tratamiento del cáncer se alejó de las terapias inmunológicas. Sin embargo, esto cambió en la década de 1960, cuando el interés en la vacunación contra los tumores tuvo un renacimiento gracias a los avances en la biología molecular y en la inmunología celular. (15, 16)

Hace más de un siglo, que Paul Ehrlich propuso la idea de estimular y potenciar la respuesta del sistema inmune frente al cáncer. Aunque Paul Ehrlich propuso por primera vez la "hipótesis de la bala mágica" en 1897 (17), el uso de anticuerpos como "balas mágicas" se hizo factible solo después del desarrollo de la tecnología del hibridoma por Kohler y Milstein en 1975 (18). Burnet y Thomas en 1957, proponen la teoría de la inmunovigilancia ("immune surveillance"), el cual consiste en el reconocimiento de la células neoplásicas como extrañas al organismo. (19).

En la década de 1970, se descubrió que la instilación del bacilo Calmette-Guerin (BCG) era una forma efectiva de inmunoterapia para tratar el cáncer de vejiga y melanoma maligno, y ha sido considerada como uno de los hitos de la inmunoterapia contra el cáncer. (20)

En 1986 el Interferón alfa (IFN  $\alpha$ ) es aprobado como inmunoterapia para la leucemia de células peludas y en 1996 aprobada como terapia adyuvante en melanoma cutáneo reseca de alto riesgo (21, 22). En 1991 es clonado MAGE-1 (Antígeno asociado a melanoma-1), el primer antígeno asociado a tumor. (23). Posteriormente en 1998, la IL-2 es aprobada en carcinoma renal y melanoma metastásico ( 24, 25, 26 )

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EU aprobó el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer, el rituximab, en 1997 (27).

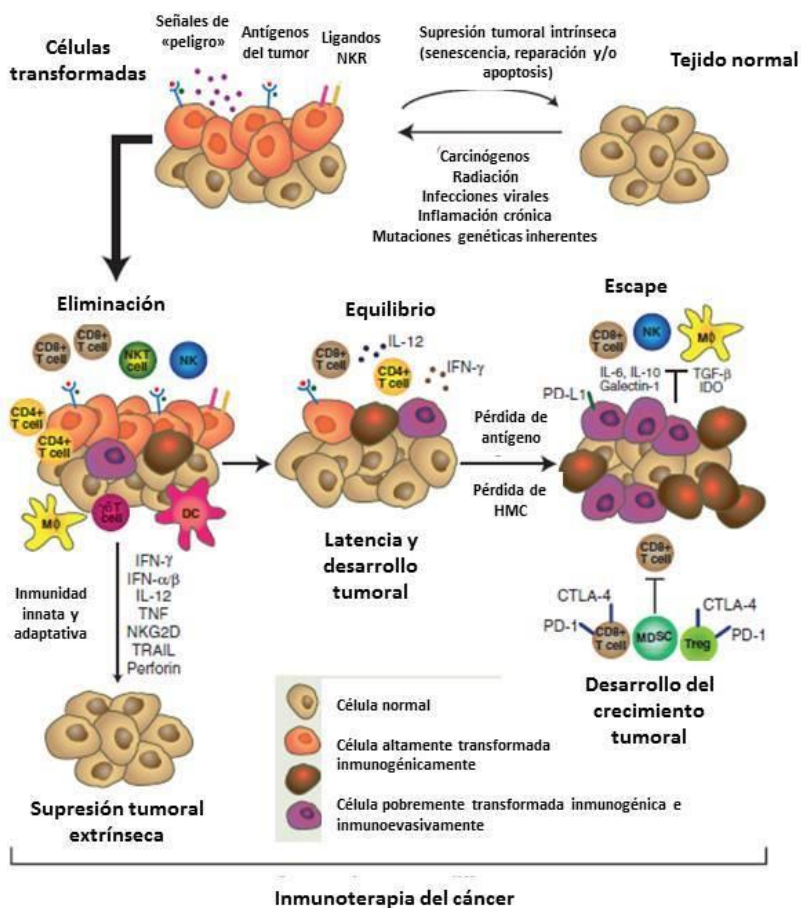
Schreiber en el 2002, cambia el concepto de inmunovigilancia por inmunoedición del cáncer ("cancer immunoediting"), proponiendo 3 fases en el cual el sistema inmune interactúa con el tumor. (28).

## I.4 FASES DE LA INMUNOEDICIÓN

La teoría de “inmunoección”, se divide en las siguientes fases (28, 29, 30) : **1) Fase de Eliminación de las células neoplásicas** recientemente desarrolladas por parte de mecanismos inmunes innatos y adaptativos.

**2) Fase de equilibrio:** Algunas células capaces de evadir ese ataque inmune pueden permanecer quiescentes o continuar acumulando cambios para modular la expresión de antígenos específicos de tumor o antígenos inducidos por estrés, se genera una selección de las células tumorales, generando variantes neoplásicas mutadas. Esta fase es la más larga y puede prolongarse incluso a lo largo de años.

**3) Fase de escape:** Tales células pueden escapar al control inmune y proliferar, conduciendo a la **enfermedad clínicamente aparente**, rasgo que se considera hoy característico de las células cancerosas. En 2010 se aprueba la primera inmunoterapia celular Sipuleucel-T en cáncer de próstata resistente a castración (31) y el primer inhibidor del punto de control Ipilimumab en 2011 (32).



29. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.

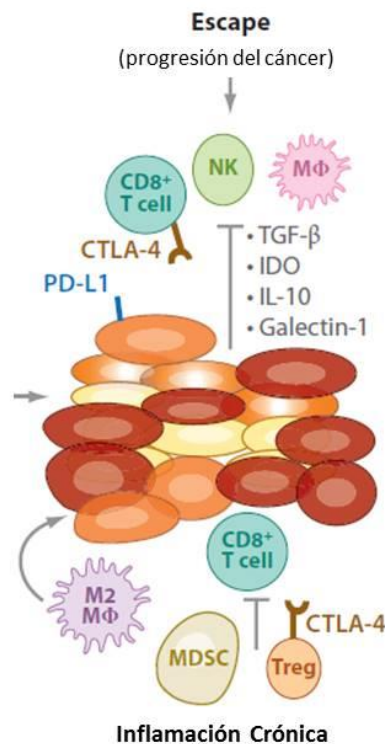
30. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70.

También se reportan 3 estrategias de escape tumoral, los cuales consisten en lo siguiente (33, 34, 35):

1.-**Reconocimiento de sistema inmune reducido** por ausencia de antígenos tumorales fuertes, pérdida de CMH Tipo 1 (ej, pérdida de cromosoma 6), y factores coestimuladores.

2.-**Resistencia o sobrevida incrementada por incremento de expresión de STAT3** (Aumento de proliferación, disminución de la apoptosis) o de BCL-2 (Disminución de la apoptosis).

3.-**Desarrollo de un microambiente tumoral inmunosupresor por expresión de citocinas:** VEGF, IL-10 o TGFB, así como la expresión de moléculas inmunoreguladoras como: 2,3 dioxigenasa indol amina, moléculas blanco de la familia de B7 (PD-1/PD-L1, CTLA-4, VISTA, B7-H4, BTLA), TIM3/galectin9, LAG-3, sMICA, etc. También puede haber expresión de CD73, receptores de adenosina (inmunidad de cel-T anti tumor limitado).

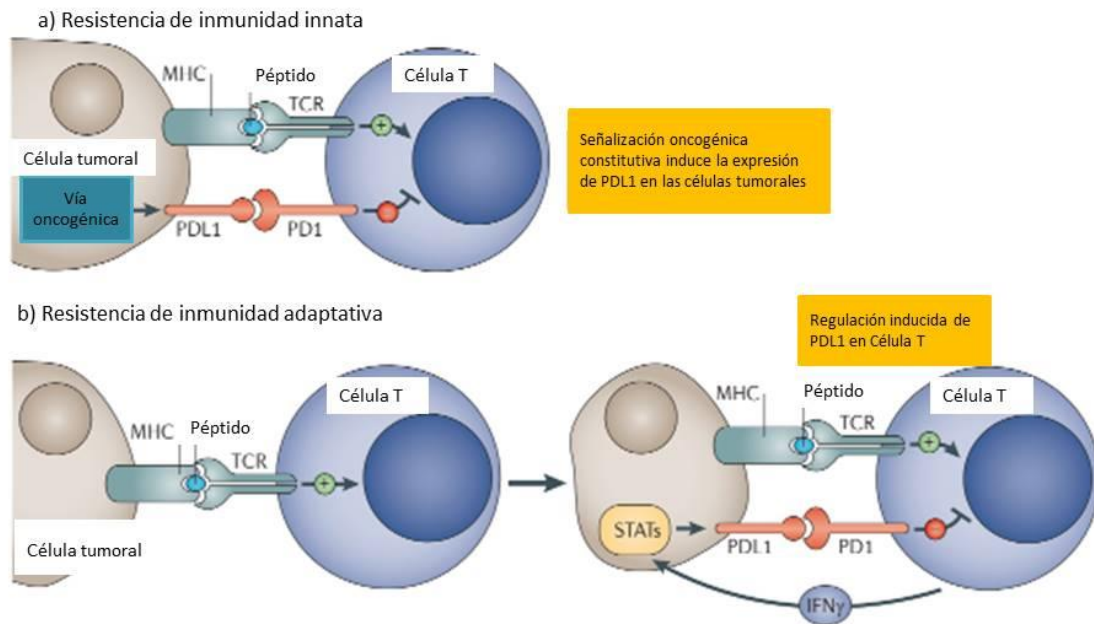


35.- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74

## La vía de la molécula de muerte programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés) y su ligando PD-L1.

Las células tumorales liberan diferencialmente antígenos expresados que causan que sean reconocidos como entidades externas y por lo tanto, generan una respuesta inmune. (36). Durante el proceso de activación celular, se pueden reconocer los siguientes pasos:

**1.- La primera señal** está dada por el reconocimiento del antígeno, el cual es capturado por las células dendríticas (CD) y por el Complejo mayor de Histocompatibilidad (CMH), los cuales presentan el antígeno al receptor de la Célula T, activando a los linfocitos T (LT) en los ganglios linfáticos, posteriormente los LT activados migran hacia el tumor y matan las células del tumor a través de la liberación de enzimas líticas o la inducción de apoptosis. (37)

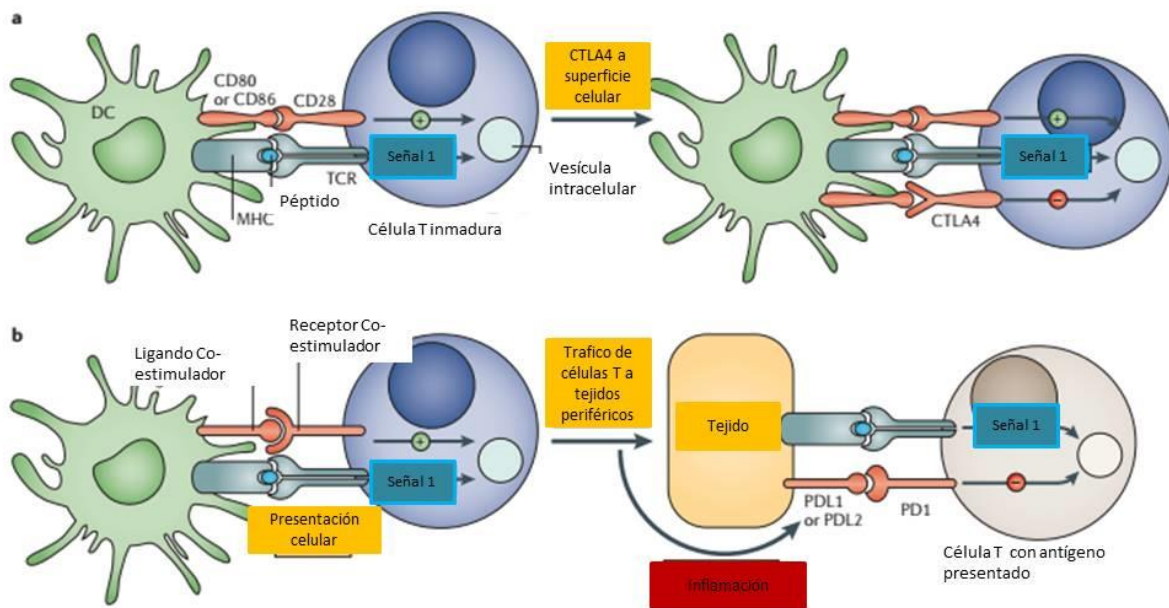


37.-May KF Jr y cols. In: Prendergast GC y cols. Cancer Immunotherapy. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

38.-Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et ál. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005;25:9543-9553

**2.-La segunda señal**, indispensable para una respuesta efectora, depende de la unión de las moléculas de coestimulación positiva expresadas por las células T a sus ligandos expresados por la célula presentadora de antígeno. Aproximadamente 24 horas después de la activación celular comienza la expresión de las moléculas de coestimulación negativa, como el PD-1 que al unirse a sus ligandos: PD-L1 y PD-L2 (también denominados B7-H1 y B7-DC, respectivamente). (38, 39) Permite la disminución de la producción de citocinas como INF, TNF e IL-2; más que en un efecto directo de la proliferación, esta vía ejerce sus efectos en la diferenciación y supervivencia celular por la inhibición temprana de las señales de activación a través de CD28 o de manera indirecta, por medio de IL-2. Ambos, el CD28 y la IL-2 promueven la expansión y supervivencia natural a través de efectos antiapoptóticos sobre el ciclo celular y sobre la activación de los genes de citocinas, evitando la perpetuación de una respuesta inmune que lleve al desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica. (40)

Por lo tanto Existen puntos de controles inmunológico, como los Antígeno de linfocitos T citotóxico (CTLA-4), Proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), Gen de la activación del linfocito 3 (GAL-3) e inmunoglobulina del linfocito T y proteína murina 3 (TIM-3), que funcionan en diferentes fases en la respuesta inmune para regular el nivel y duración de la respuesta de los LT. (13, 41)



38.-Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et ál. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005;25:9543-9553

39.-Okazaki T, Honjo T. The PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; 27:195-201.

40.-Carter L, Fouser LA, Jussif J, et ál. PD-1/PD-L1 inhibitory pathway affects both CD4+ and CD8+ T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol* 2002; 32:634-643

La Terapia blanco del tumor se ha centrado principalmente en el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Los primeros resultados positivos con “inmuno desbloqueadores” en ensayos aleatorizados se obtuvieron en el melanoma metastásico, con el fármaco ipilimumab; un ensayo publicado en 2010 demostró superioridad de ipilimumab en segunda línea de tratamiento frente a la pauta de comparación basada en la vacuna gp100 (medianas de supervivencia de 10,1 y 6,4 meses, respectivamente), lo que favoreció su rápida aprobación por las agencias regulatorias en EE. UU. (30).

La introducción de anticuerpos contra PD-1, tiene su inicio a partir de la evaluación de la actividad antitumoral y la seguridad de BMS-936558, un anticuerpo que específicamente bloquea PD-1, el cual produjo respuestas objetivas en aproximadamente uno de cada cuatro a uno de cada cinco pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma o cáncer de células renales; el perfil de eventos adversos no parece excluir su uso. (42)

La eficacia y actividad del anticuerpo contra PD-L1 (BMS-936559), se corroboró a partir de un estudio fase 1, multicéntrico, en el que se reportó regresión tumoral duradera (tasa de respuesta objetiva del 6 al 17%) y estabilización prolongada de la enfermedad (tasas del 12 al 41% a las 24 semanas) en pacientes con cáncer avanzado, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma y cáncer de células renales. (43).

Actualmente se sabe que el tumor elude el ataque de células T, aprovechando ciertos puntos de control inmunes (immune check point inhibitors). Entre los receptores identificados el programme death-1 (PD-1) y los ligandos que se acoplan a él (PD-L1), así como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) son dianas terapéuticas de especial interés frente a las cuales ya se dispone de agentes terapéuticos eficaces por ejemplo: Inhibidores de la proteína PD-1 (Nivolumab, pembrolizumab), inhibidores del ligando PD-L1 (Atezolizumab, durvalumab, avelumab) e inhibidores de CTLA-4 (Ipilimumab). Además de estas vías reguladoras, el perfil inmune de un individuo depende de múltiples factores que incluyen circunstancias extrínsecas, como el microbioma intestinal, la presencia de infecciones o la exposición a carcinógenos ambientales y propiedades intrínsecas del tumor (composición genética, secreción de citoquinas, etc.). (8).

## **I.5 INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER**

### **I.5.1 CLASIFICACIÓN**

Actualmente se han desarrollado agentes que activan las células inmunes para tratar el cáncer , dentro de los cuales se encuentran los antagonistas de puntos de control inmune , vacunas contra el cáncer, virus oncolíticos, agonistas estimuladores y diversas formas de las terapias celulares.

#### **I.5.1.1.-Terapia de vacunas contra el cáncer:**

El objetivo de la terapia con vacunas contra el cáncer es inducir células T antitumorales mediante la inmunización de pacientes contra antígenos tumorales o específicos del tumor. Aunque las vacunas contra el cáncer se han evaluado durante más de dos décadas, la FDA hasta la fecha ha aprobado sólo una vacuna terapéutica contra el cáncer, el sipuleucel-T. Otras vacunas contra el cáncer que han mostrado beneficio clínico en ensayos aleatorizados de fase 3 incluyen una vacuna de melanoma con péptido gp100 y una vacuna de linfoma con proteína idiotípica (44).

#### **I.5.1.2.-Antagonistas de punto de control inmunológico**

Los antagonistas del punto de control inmunológico actúan estimulando la actividad de células T antitumorales preexistentes. Esto se basa en la noción de que las células T antitumorales se generan naturalmente contra el antígeno del tumor en la mayoría de los cánceres. De hecho, estudios recientes muestran que estas células T son inducidas contra neo antígenos mutados y son susceptibles de ser células T de alta afinidad (46, 47, 48, 49). Sin embargo, pueden ser ineficaz en el microambiente tumoral debido a una serie de resistencia inmune colectivamente denominados puntos de control inmunológico que conducen al escape del tumor (13, 45).

Después de la activación, las células T sobre regula una serie de receptores coinhibitorios en su superficie celular, que regulan su función para evitar la respuesta inmune no controlada que podría conducir a daño inmunológico de los tejidos normales. En los últimos años, se han identificado muchos de tales receptores, incluyendo CTLA-4, PD-1, TIM-3, BTLA, LAG-3 y otros. Debido a la estimulación antigénica crónica, estos receptores inhibidores pueden estar sobre expresados y permanecer sobre-regulados en las células T y conducir a una deteriorada función de las células T o incluso al estado de agotamiento de las células T (46, 47).

Las interacciones de bloqueo entre tales receptores y sus ligandos pueden mejorar y / o restaurar la función de las células T agotadas. Este enfoque para tratar el cáncer fue primero mostrado en un modelo de ratón por Jim Allison y sus colegas usando un anticuerpo monoclonal contra CTLA-4 (48). Se ha demostrado que la terapia blanco de CTLA-4 aumenta la función de las células T efectoras y puede conducir también al agotamiento de células T reguladoras inmunosupresoras (Tregs) en el microambiente tumoral (49, 50).

## I.5.2.-El anti-CTLA4

Los primeros resultados positivos con estos medicamentos en ensayos aleatorizados se obtuvieron en el melanoma metastásico, con el fármaco Ipilimumab; un ensayo publicado en 2010 demostró superioridad de Ipilimumab en segunda línea de tratamiento comparándolo con la vacuna gp100 (medianas de supervivencia de 10,1 y 6,4 meses, respectivamente), lo que favoreció su rápida aprobación por las agencias regulatorias en EE. UU (30).

CTLA4 fue descubierto en la década de 1980. El CTLA4 es miembro de una superfamilia de inmunoglobulinas que actúa como regulador negativo del sistema inmune y juega un papel clave en la inhibición de la inmunidad antitumoral.(51) La expresión del CTLA4 en las células T, posterior a su activación, conlleva a que el CTLA4 compita por la unión a B7. Esto resulta en las inhibiciones de la señalización del TCR, de los genes de transcripción del IL-2, y de la proliferación de las células T, respectivamente.(52) El bloqueo del CTLA4 evita las señales inhibitorias que regulan a la baja la activación de las células T. Los anticuerpos monoclonales que se unen al CTLA4 pueden bloquear la interacción entre éste y el B7. Dicho bloqueo puede romper la tolerancia periférica e inducir una respuesta antitumoral, ello mediante la estimulación de las vías de activación intracelular encaminadas a iniciar la activación y proliferación de células T, así como promoviendo la liberación de IL-2. Dos anticuerpos IgG monoclonales totalmente humanos anti-CTLA4 – ipilimumab (MDX-010) y tremelimumab (CP-675 206), han sido probados solos y en combinación en ensayos clínicos fase II y III, desde 2001 y 2002, respectivamente. El patrón y la duración de la respuesta inmune asociada a estas nuevas modalidades difieren de los relacionados con citocinas y agentes citotóxicos. (52, 53)

### I.5.2.1. Ipilimumab y eventos adversos.

**Dentro de los efectos adversos que se pueden presentar con ipilimumab, son los siguientes:**  
**Desórdenes gastrointestinales:** Diarrea, náuseas, constipación, vómito, dolor abdominal, **eventos relacionados a sistema inmune:** Dermatológico, prurito, rash, vitiligo, **gastrointestinal:** Colitis, **endocrino:** Hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipofisitis, insuficiencia adrenal, incremento en niveles de tirotrópina, disminución en niveles de corticotropina, **hepáticos:** Incremento de ALT, incremento de AST, hepatitis y **otros:** Fatiga, disminución del apetito, pirexia, cefalea, tos, disnea, anemia. (30).

### I.5.3. El anti PD-1 y su ligando PD-L1

Más recientemente, se demostró que los anticuerpos monoclonales contra PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) o su ligando PD-L1 mejoran la función de las células T antitumorales e inducen remisiones clínicas duraderas en muchos cánceres incluyendo melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de células renales, cáncer de colon, Linfomas, cáncer de vejiga, etc (42, 54, 55, 56, 57).

La introducción de anticuerpos contra PD-1, tiene su inicio a partir de la evaluación de la actividad antitumoral y la seguridad de BMS-936558, un anticuerpo que específicamente bloquea PD-1, el



cual produjo respuestas objetivas en aproximadamente uno de cada cuatro a uno de cada cinco pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma o cáncer de células renales; el perfil de eventos adversos no parece excluir su uso (42)

El PD-1, se descubrió en 1992 por su alta expresión durante la apoptosis en un modelo de hibridoma de células T, se expresa en células T y B activadas y en timocitos. (58, 59) La proteína PD-1 está codificada por el gen *Pdcd1*, localizado en el cromosoma 2 humano (2q37.3), y su equivalente sintético en el ratón se localiza en el cromosoma 1. (59) El PD-1 es una proteína de 288 aminoácidos de longitud compuesta por un dominio globular extracelular, un dominio transmembranal y un dominio intracelular de aproximadamente 95 aminoácidos que contiene un motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM, por sus siglas en inglés) y un motivo de cambio del inmunorreceptor basado en tirosina (ITSM, por sus siglas en inglés) que permite la unión de moléculas adaptadoras con dominios SH2 como la proteína IA con dominio SH2 (SH2DIA). Se han descrito dos ligandos: PD-L1 y PD-L2 (también denominados B7-H1 y B7-DC, respectivamente), ambos son glicoproteínas transmembranales tipo I con dominios extracelulares tipo IgC e IgV. (42)

La eficacia y actividad del anticuerpo contra PD-L1 (BMS-936559), se corroboró a partir de un estudio fase 1, multicéntrico, en el que se reportó regresión tumoral duradera (tasa de respuesta objetiva del 6 al 17%) y estabilización prolongada de la enfermedad (tasas del 12 al 41% a las 24 semanas) en pacientes con cáncer avanzado, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma y cáncer de células renales. (55).

El PD-L1 consta de 290 aa codificada por el gen *Cd274* localizado en el cromosoma 9 en el humano y en el 19 murino; PD-L2 se codifica en el gen *Pdcd1lg2* adyacente al gen *Cd2749-11*. Una gran variedad de tejidos expresan normalmente los transcritos de ambos ligandos, con altos niveles de expresión en placenta, corazón, pulmón e hígado. Bajos niveles de expresión en bazo, ganglios linfáticos y timo; sin expresión en el cerebro. Sin embargo, la cantidad de estos transcritos no siempre correlaciona con la cantidad de sus proteínas, especialmente de la proteína de PD-L2 que se detecta rara vez en condiciones normales en órganos no linfoides, lo que sugiere una regulación postranscripcional de la misma. (60,61) La expresión del PD-L1, tanto en tejidos linfoides como no linfoides, sugiere que la vía PD-1/PD-L1 puede modular las respuestas inmunes ya sea en órganos linfoides secundarios como en los órganos blancos. Se ha evaluado la expresión de los ligandos del PD-1 en modelos murinos, y de acuerdo con los reportes PD-L1 se expresa constitutivamente en células B y T, macrófagos y células dendríticas (CD). La expresión del PD-L1 es sobrerregulada en respuesta a varios estímulos como anticuerpos anti-IgM, anti-CD40, anti-CD3, LPS, INF-, IL-4, IL-12 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El PD-L2 se expresa en raras ocasiones en las células en reposo; sin embargo, es inducido en las células T, B, los macrófagos y las CD. (60, 61, 62)

Actualmente en México se dispone de agentes terapéuticos eficaces por ejemplos: anticuerpos monoclonales contra PD-1 (Nivolumab, pembrolizumab), y CTL4-A (Ipilimumab). A pesar de que existen también inmuno desbloqueadores para ligando frente a PD-L1 (Atezolizumab, durvalumab, avelumab), en México únicamente son accesibles bajo protocolos de investigación. Además de estas vías reguladoras, el perfil inmune de un individuo depende de múltiples factores que incluyen circunstancias extrínsecas, como el microbioma intestinal, la presencia de infecciones o la

exposición a carcinógenos ambientales y propiedades intrínsecas del tumor (composición genética, secreción de citoquinas, etc.). (8).

**Los efectos adversos que presenta el Anti-PD-L1 (Pembrolizumab), son los siguientes:**  
**Desórdenes subcutáneos o de piel:** Rash, prurito, vitíligo, eritema, **gastrointestinal:** Diarrea, **endócrinos:** Hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, tiroiditis autoinmune, **ocular:** Ojos secos, endoftalmitis, **hepático:** incremento de ALT. (63, 64)

**El Anti-PD-1 (Nivolumab), puede presentar los siguientes efectos adversos:** **Desórdenes pulmonares:** Neumonía, rinitis alérgica, neumonitis, **gastrointestinal:** Diarrea, colitis, **hepático:** Hepatitis, **eventos de piel:** Rash, prurito, vitíligo, urticaria, alopecia, hipopigmentacion, exantema, síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica, **alteración en los laboratorios:** Incremento de ALT, Incremento de TSH, Incremento de AST, Incremento de bilirrubina, **endócrino:** Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia (DM1), **renal:** Nefritis o insuficiencia renal, **neurológico:** Encefalitis, e hipersensibilidad o reacción relacionado a la infusión. (63, 65)

#### **I.5.4. CRONOLOGÍA DE INMUNOTERAPIA DE INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL DE ACUERDO A LA APROBACIÓN POR FDA**

El 25 de Marzo del 2011 la FDA aprueba el anticuerpo monoclonal contra CTLA-4 (Ipilimumab) por presentar evidencia de sobrevida global en melanoma metastásico. (30, 66)

El 4 de septiembre de 2014 la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 (Pembrolizumab) por presentar evidencia en sobrevida global en melanoma metastásico. (63,64)

El 22 de diciembre del 2014 la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 (Nivolumab) por presentar evidencia en sobrevida global en melanoma metastásico. (63, 65)

El 24 de marzo de 2015 la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 (Nivolumab) por presentar evidencia en sobrevida global como tratamiento de segunda línea en Cáncer de pulmón de células no pequeñas (escamoso). (65)

El 30 de septiembre de 2015, la FDA aprobó la combinación del anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4 y contra PD-1 (Ipilimumab + nivolumab) por presentar evidencia de sobrevida libre de progresión en melanoma metastásico.(67, 68, 69)

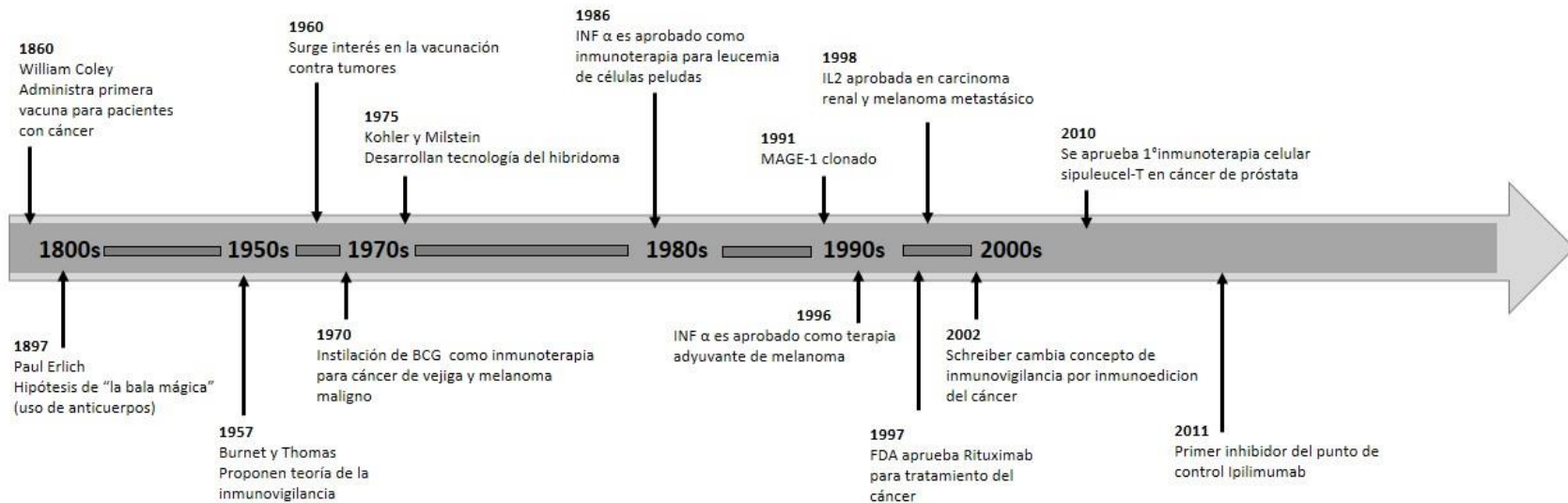
El 2 de octubre de 2015, la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 (Pembrolizumab) por presentar evidencia de sobrevida global en cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio clínico IV y PD-L1 Positivo en <50%. (70)

El 9 de octubre de 2015, la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 (Nivolumab) en cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma) en estadio clínico IV como tratamiento de segunda línea. (71)

El 28 de octubre de 2015, la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4 (Ipilimumab), por presentar evidencia en sobrevida global en melanoma resecable quirúrgicamente. (72)

El 23 de noviembre de 2015, la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humano contra PD-1 (nivolumab), por presentar evidencia de sobrevida global en carcinoma de células renales como tratamiento de segunda línea. (73)

## CRONOLOGÍA DE INMUNOTERAPIA DE INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL DE ACUERDO A LA APROBACIÓN POR FDA



### **I.5.5. Agonistas estimulantes**

Mejoran la función de las células T, proporcionando señales activadoras a los receptores coestimuladores ( 4-1BB (CD137), OX-40 (CD134), GITR (CD357), CD27, etc) que también son inducidos sobre la activación de células T (74). También se han utilizado anticuerpos bio específicos (también denominados como engomadores de células T bio específicos) para estimular y redirigir la especificidad de las células T. Éstos se sintetizan uniendo las construcciones de fragmento variable de cadena sencilla (scFv) de dos anticuerpos que se unen a diferentes antígenos. Un anticuerpo está dirigido a una molécula en el tumor y el otro desencadena la activación de un receptor en las células T en las proximidades.

Blinatumomab es un anticuerpo bio específico aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada o refractaria (75). Se dirige a CD19 sobre la superficie de las células tumorales y activa las células T a través

### **I.5.6. Virus oncolíticos**

Los virus oncolíticos son virus naturales o genéticamente alterados que, preferentemente, infectan y se replican en las células tumorales y conducen a la muerte de células tumorales inmunogénicas. Después de la oncolisis, la liberación de señales de peligro y antígenos tumorales da como resultado la captación de antígeno y la activación de células dendríticas que a su vez inducen inmunidad antitumoral adaptativa. Por lo tanto, los virus oncolíticos conducen a la muerte del tumor tanto dirigiendo el tumor directamente como indirectamente actuando como vacunas terapéuticas contra el cáncer que conducen a la inducción de células T antitumorales (76).

T-VEC es una inmunoterapia oncolítica que está más avanzada en el desarrollo clínico. Se deriva del virus del herpes simple tipo 1 que ha sido diseñado para replicarse selectivamente dentro de tumores y producir GM-CSF para mejorar las respuestas inmunitarias antitumorales sistémicas. En un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado en sujetos con Melanoma, la tasa de respuesta global fue de 26% con T-VEC en comparación con el ORR del 6% con GM-CSF en el grupo control. Además, hubo una tendencia a mejorar la supervivencia global en el grupo experimental (77).

### **I.5.7.-Terapias celulares**

Varias formas de terapias de células T adaptativas también se ven extremadamente prometedoras para el tratamiento del cáncer. La terapia de linfocitos infiltrados por tumor expandido in vitro (TIL) indujo ORR > 50% y respuestas duraderas de muchos años en pacientes con melanoma metastásico (78, 79, 80).

La terapia de células T reorientada donde las células T se transducen con un receptor de células T (TCR) que reconoce específicamente un complejo HLA-péptido con el péptido derivado de un complejo tumoral asociado antígeno como NY-ESO-1 o MART-1 también han inducido respuestas

duraderas en una proporción significativa de pacientes con melanoma metastásico y sarcoma de células sinoviales (81, 82, 83).

Otra forma de redirigir la terapia de células T utiliza receptores de antígeno quimérico (CAR). Estas células T se fabrican por transducción de una construcción de CAR que consiste en un dominio extracelular, un anticuerpo en la forma de scFV para reconocer un receptor de superficie celular en la célula tumoral (por ejemplo, CD19 en el tumor de células B) y un dominio intracelular para activar las células T a través de CD3 $\zeta$  y un dominio co-estimulador tal como CD28 o 4-1BB. Las terapias con células T CAR CD19 han inducido remisiones duraderas en un alto porcentaje de pacientes con linfomas refractarios de células B, leucemia linfocítica crónica, y leucemia linfoblástica aguda (84, 85, 86, 87, 88).

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La inmunoterapia, definida por el Instituto Nacional del Cáncer, se refiere a cualquier tratamiento que aumenta o restaura la capacidad del sistema inmune para combatir el cáncer, las infecciones y otras enfermedades. Hay diferentes inmunoterapias contra el cáncer, tales como citoquinas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de punto de control y vacunas terapéuticas contra el cáncer, que tienen diferentes acciones y están diseñados para aumentar o restaurar la capacidad del sistema y detener o frustrar la progresión del cáncer.

Desde la aprobación del primer anticuerpo monoclonal (rituximab) en 1997, se han agregado nuevos fármacos aprobados por la FDA como la primera inmunoterapia celular (Sipuleucel-T) en 2010, el primer inhibidor de punto de control (Ipilimumab) en 2011, más recientemente, se demostró que los anticuerpos monoclonales contra PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) o su ligando PD-L1 aprobados en 2014 mejoran la función de las células T antitumorales e induce remisiones clínicas duraderas en muchos cánceres incluyendo melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de células renales, cáncer de colon, Linfomas, cáncer de vejiga, etc; sin embargo en México el uso de Ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab fue inicialmente desde el 2012 para el ipilimumab y 2015 para nivolumab y pembrolizumab. Nuestra institución (Hospital Médica Sur) fue uno de los pioneros en la utilización de estos medicamentos en México por lo tanto, es necesario saber la experiencia del Hospital Médica Sur para determinar; ¿Cuáles son las características clínicas, y efectos adversos de los pacientes que utilizaron algún tipo de Inmunoterapia en los diferentes tipos de cáncer?

### **III. JUSTIFICACIÓN.**

La importancia de este estudio estriba en poder determinar los efectos adversos más frecuentes con el uso de los inhibidores de puntos de control, principalmente los inhibidores de CTLA4 (Ipilimumab) e inhibidores de PD-1 (Nivolumab y pembrolizumab) en población mexicana, que fue atendida en el Hospital Médica Sur.

Debido a que dichos fármacos son de reciente aprobación por la FDA y COFEPRIS en México, es importante conocer los efectos adversos más frecuentes y aquellos que condicionan mayor estancia hospitalaria y riesgo de muerte en población mexicana y que pueden condicionar la suspensión de dicha inmunoterapia e impactar en los resultados del cáncer tratado.

Con este estudio se podrá reconocer el grupo de cáncer susceptible a mayores efectos adversos, para así poder prevenir de una manera dirigida y por ende esperar mejor tolerancia a dicha inmunoterapia, para así conseguir mejores resultados en cuanto a respuesta a tratamiento.



## **IV. OBJETIVO.**

### **IV.1. Objetivo Principal:**

- ❑ Conocer los efectos adversos más frecuentes con los diferentes tipos de inmunoterapia: inhibidores de CTLA4 (Ipilimumab) e inhibidores de PD-1 (Nivolumab y pembrolizumab), en relación al grupo de cáncer tratado, en pacientes del Hospital Médica Sur.

### **IV.2 Objetivos Secundarios:**

- ❑ Determinar cuáles son los efectos adversos que condicionan más estancia hospitalaria y riesgo de mortalidad.
- ❑ Evaluar la respuesta a tratamiento con inmunoterapia con los distintos tipos de cáncer
- ❑ Conocer los efectos adversos clínicos y bioquímicos, relacionados a Ipilimumab en un periodo de 6-12 meses, en los diferentes tipos de cáncer.
- ❑ Reportar los efectos adversos clínicos y bioquímicos, relacionados a Nivolumab en un periodo de 6-12 meses, en los diferentes tipos de cáncer.
- ❑ Mencionar los efectos adversos clínicos y bioquímicos, relacionados a Pembrolizumab en un periodo de 6-12 meses, en los diferentes tipos de cáncer.

## V. HIPÓTESIS.

- ❑ Los efectos adversos más frecuentes con el uso de ipilimumab son los constitucionales (astenia, adinamia, fatiga) y gastrointestinales.
- ❑ Los desórdenes subcutáneos o de piel son los efectos adversos más frecuentes con el uso de Pembrolizumab
- ❑ Los efectos adversos más frecuentes con nivolumab son de tipo gastrointestinal (Diarrea, colitis)
- ❑ Los efectos adversos que condicionan más estancia hospitalaria y riesgo de mortalidad son la neumonitis, hipofisitis y la hiperglucemia secundaria.
- ❑ Con todos los tipos de inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab) se logra una mayor estabilidad de la enfermedad y respuesta parcial que progresión o respuesta total.

## **VI. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

VI.1. Manipulación por el investigador

a) Observacional

VI.2. Grupo de comparación

a) Descriptivo

VI.3. Seguimiento

b) Transversal

VI.4. Asignación de la maniobra

b) No aleatorio

VI.5. Evaluación

a) Abierto

VI.6. Participación del investigador.

a) Observacional

VI.7. Recolección de datos

a) Retrolectivo

**Es un estudio transversal.**

## **VII. MATERIALES Y MÉTODO.**

**VII.1. Universo de estudio. Población de estudio.-** Pacientes del Hospital Médica sur, que recibieron inmunoterapia a base de Ipilimumab, Nivolumab o Pembrolizumab.

**VII.2. Tamaño de la muestra.**

a) Estudio descriptivo, 70 pacientes.

**VII.3. Muestreo.**

b) No probabilística

Consecutivo.

**VII.4. Criterios de Selección:**

**VII.4.1. Criterios de Inclusión.**

- Todos los pacientes que recibieron tratamiento a base Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab en el Hospital Médica Sur.
- Tratamiento mínimo por 6 meses
- Pacientes con enfermedad oncológica metastásica (Cáncer de pulmón, cáncer renal, melanoma, cáncer de colon, cáncer de vejiga)
- Expedientes completos con datos clínicos y bioquímicos.
- Pacientes que hayan continuado su seguimiento con estudios de imagen.
- Consentimiento informado firmado para recibir la Inmunoterapia

**VII.4.2. Criterios de exclusión.**

- Pacientes que no tenían expedientes clínicos completos.
- Pacientes que continuaron su seguimiento en otra institución hospitalaria y no completaron 6 meses de tratamiento o seguimiento.
- No reporte de características clínicas completas y efectos adversos
- No seguimiento con estudios de imagen para valorar la progresión
- No seguimiento con estudios de laboratorio

**VII.4.3 Criterios de eliminación.**

- Pacientes que no aceptaron tratamiento con inmunoterapia

## VII.5. Definición de variables

Independientes. <b>(CAUSA)</b>		Dependientes. <b>(EFECTO)</b>	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo (años)	ECOG ACTUAL	Ordinal (0=Asintomático, 1=sintomático leve, 2=encamado <50%, 3=encamado >50%, 4=encamado 100% 5= fallecido)
Peso	Intervalo (kg)	Seguimiento	Nominal (1=Si, 2= No)
IMC (Índice de masa corporal)	Intervalo (kg/m <sup>2</sup> )	Evolución	Ordinal (0=Respuesta completa, 1= Respuesta parcial, 2= estable, 3= progresión)
ECOG	Ordinal (0=Asintomático, 1=sintomático leve, 2=encamado <50% ,3=encamado >50%, 4=encamado 100% 5= fallecido)	METS SNC	Nominal (1= si, 2= No)
Comorbilidades	Ordinal (0=Ninguno, 2= DM2, 3= HAS, 4.- Dislipidemia, 5.- Enfermedad renal, 6= Hepatopatía, 7= Neumopatía, 8= Enf. tiroidea, 9=otro cáncer)	Complicaciones	Nominal (1=si, 2= No)
Patología/Cáncer	Ordinal, 0=Pulmon, 1= melanoma, 2= colon, 3.-Linfoma Hodgkin, 4.-Renal, 5.=Vesical, 6= gástrico	Efectos adversos clínicos	Ordinal (0=Ninguno, 1= Gastrointestinal, 2=Endocrino, 3= Neumológico, 4= Renal, 5= Cardiovascular, 6= Neurológico, 7=Dermatológico, 8= Constitucionales, 9=Oftalmológicos)
Estadificación	0=1, 1=2, 2, =3, 3=4	Efectos adversos bioquímicos BH, QS, ES, PFH, PFT, FERRITINA,	Intervalo (g/dl)
Mutaciones	Nominal (1=Si 2=No)	Días de estancia hospitalaria	Intervalo (Días)
PD-1	Nominal (1=Si, 2=No)	Muerte	Nominal (1=si, 2=No)
Inmunoterapia	Ordinal (0= Ipilimumab, 1= Nivolumab, 3= Pembrolizumab)		
Tratamiento sistémico previo	Nominal (1=Si, 2=No)		
Tratamiento sistémico actual	Nominal (1=Si, 2=No)		

## VII.6. Descripción de procedimientos.

Se realizará revisión y análisis de expedientes clínicos, para obtener las diferentes variables antes mencionadas, en pacientes que recibieron inmunoterapia en los diferentes tipos de cáncer metastásicos.

## VII.7. Diagrama de flujo

Inicio de Investigación (Octubre-2017)	Revisión de Expedientes (Noviembre 2017 a Mayo 2018)	Procesamiento y análisis de datos (Junio 2018)	Elaboración del informe final (Julio 2018)
--	--	--	--

## VII.8. Hoja de captura de datos.

Se realizó una base de datos en Excel con las diferentes variables.

## 11.9. Calendario.

- a) Revisión bibliográfica (4 meses)
- b) Elaboración del protocolo: Un mes
- c) Obtención de la información: Cuatro meses
- d) Procesamiento y análisis de los datos: Dos meses
- e) Elaboración del informe técnico final. Un mes
- f) Divulgación de los resultados: Un mes

Fecha de inicio: Octubre 2017. Fecha de terminación: Julio 2018.

## VII.10. Recursos.

### VII.10. 1. Recursos Humanos.

Investigador principal: Ricardo Fernández Ferreira

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, obtención de la información (revisión de los expedientes y las variables), elaboración del informe técnico (conclusiones) y divulgación de los resultados

Número de horas por semana: 10 horas

Investigador responsable: Daniel Motola Kuba

Actividad: Colaboración en la elaboración del protocolo, análisis estadístico de los datos, elaboración del informe técnico final (conclusiones) y divulgación de los resultados.

Número de horas por semana: 3 horas

Investigador asociado: María Eugenia Torres Pérez

Actividad: Recabar las variables en base de datos.

Número de horas por semana: 10 horas

#### **VII.10.2. Recursos materiales.**

Los recursos que se requiere adquirir son: Impresiones, hojas tamaño carta, pluma, laptop con uso de programas: Microsoft Word y Excel.

#### **VII.10.3. Recursos financieros: NO aplica.**

Los recursos serán financiados por el investigador.

### **VIII. VALIDACIÓN DE DATOS.**

- a) Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

## **IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

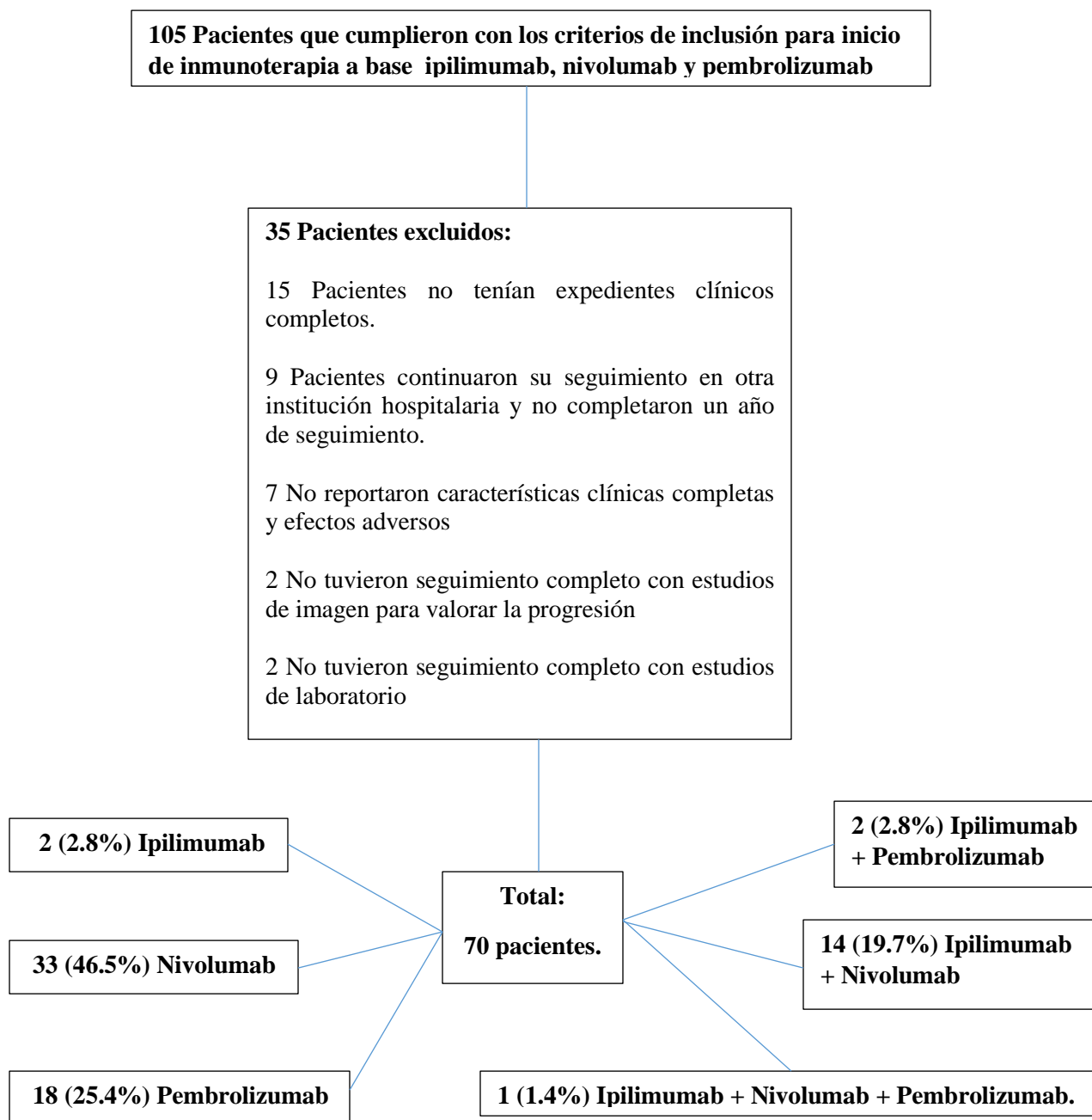
El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V. e identificado con la clave 2017-EXT-212.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.



## x. RESULTADOS



Grafica 1.- Muestra la población en general con los criterios de exclusión.

De un total de 95 pacientes que fueron elegidos para recibir inmunoterapia en el cáncer (a base de ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab), 70 (73%) pacientes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para nuestro estudio. Dos (2.8%) pacientes recibieron ipilimumab solo, 33 (46.5%) pacientes con nivolumab solo, 18 (25.4%) recibieron pembrolizumab solo, 14 (19.7%) recibieron ipilimumab y posteriormente nivolumab, 2 (2.8%) recibieron ipilimumab y posteriormente pembrolizumab, 1 (1.4%) pacientes recibieron los tres tipos de inmunoterapia. (Ver grafica 1) Diecinueve (27.1%) recibieron quimioterapia asociada a la inmunoterapia.

## **X.1. CARACTERISTICAS GENERALES:**

De los 70 pacientes incluidos en este estudio, 42 (60%) fueron mujeres con una mediana de edad de  $60.73 \pm 13.64$  (16-82 años). La mediana de peso fue de  $73.24 \pm 13.3$  kg (45-116 kg).

En cuanto a la escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer. Cuarenta (56.3%) presento un ECOG 0, 26 (36.6%) ECOG 1, 3 (4.2%) ECOG 2, 1 (1.4%) ECOG 3, no hubo ni un ECOG 4.

En cuanto a las comorbilidades que presentaban los pacientes al inicio de la inmunoterapia se encontró que 25 (35.71 %) no tenía ninguna, 28 (40%) con Hipertensión arterial sistémica, 18 (25.71%) con diabetes mellitus tipo 2, 13 (18.57%) con dislipidemia, cardiopatía isquémica 3 (4.28%), hipotiroidismo 8 (11.42%), EPOC 8 (11.42%), Epilepsia 1 (1.4%), Arritmias (Fibrilación Auricular, Bloqueos AV): 4 (5.71%), Hiperuricemia asintomática: 4 (5.71%), Hiperplasia prostática benigna :4 (5.71%), Evento Cerebrovascular : 2 (2.85%), Trombosis venosa (TEP/TVP): 3 (4.28%). Cabe mencionar que solo 16 (22.85%) presento una comorbilidad, 12 (17.14%) dos comorbilidades, 11 (15.71%) tres comorbilidades, 4(5.71%) cuatro comorbilidades y 2 (2.85%) cinco comorbilidades. (Ver tabla 1).

En cuanto a las patologías que recibieron inmunoterapia, fueron las siguientes: Melanoma 17 (24.3%), adenocarcinoma de pulmón 14 (20%), cáncer de pulmón de células pequeñas 8 (11.4%), cáncer epidermoide de pulmón 5 (7.1%), mesotelioma 5 (7.1%), cáncer epidermoide de canal anal 3 (4.3%), cáncer renal de células claras 2 (2.8%), cáncer urotelial de vejiga 2 (2.8%), adenocarcinoma mucinoso de apéndice 2 (2.8%), cáncer epidermoide de vejiga 1 (1.4%), leiomiomasarcoma pélvico 1 (1.4%), adenocarcinoma de colon 1(1.4%), adenocarcinoma gástrico 1(1.4%), cáncer gastroesofágico 1 (1.4%), cáncer papilar de tiroides 1 (1.4%), adenocarcinoma de riñón + adenocarcinoma de próstata 1 (1.4%), melanoma + adenocarcinoma de pulmón 1 (1.4%), adenocarcinoma de vesícula biliar 1 (1.4%), osteosarcoma de alto grado variedad telangiectasia 1 (1.4%), cáncer adenoideo quístico 1(1.4%), cáncer epidermoide cervicouterino 1 (1.4%), adenocarcinoma de ovario 1 (1.4%). (Ver tabla 2).

Al inicio del diagnóstico 66 (94.2%) tenían enfermedad metastásica, siendo más frecuente a nivel ganglionar 22 (31%), pulmón 14 (20%), óseo 8 (11.4%), hígado 7 (10%), SNC 5 (7.1%). De los 70 pacientes, 45 (64.3%) recibió tratamiento quirúrgico asociado a su patología de base, 50 (71.4%) sujetos recibieron algún tipo de quimioterapia, previa a inmunoterapia.

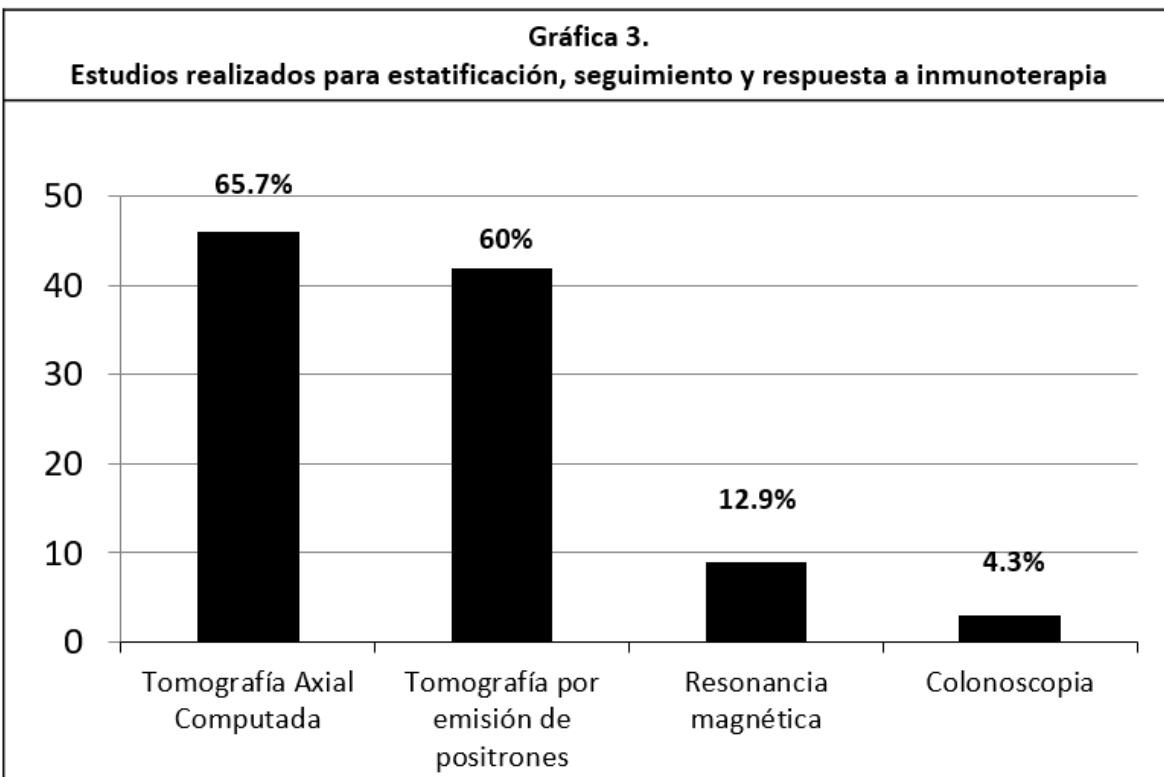
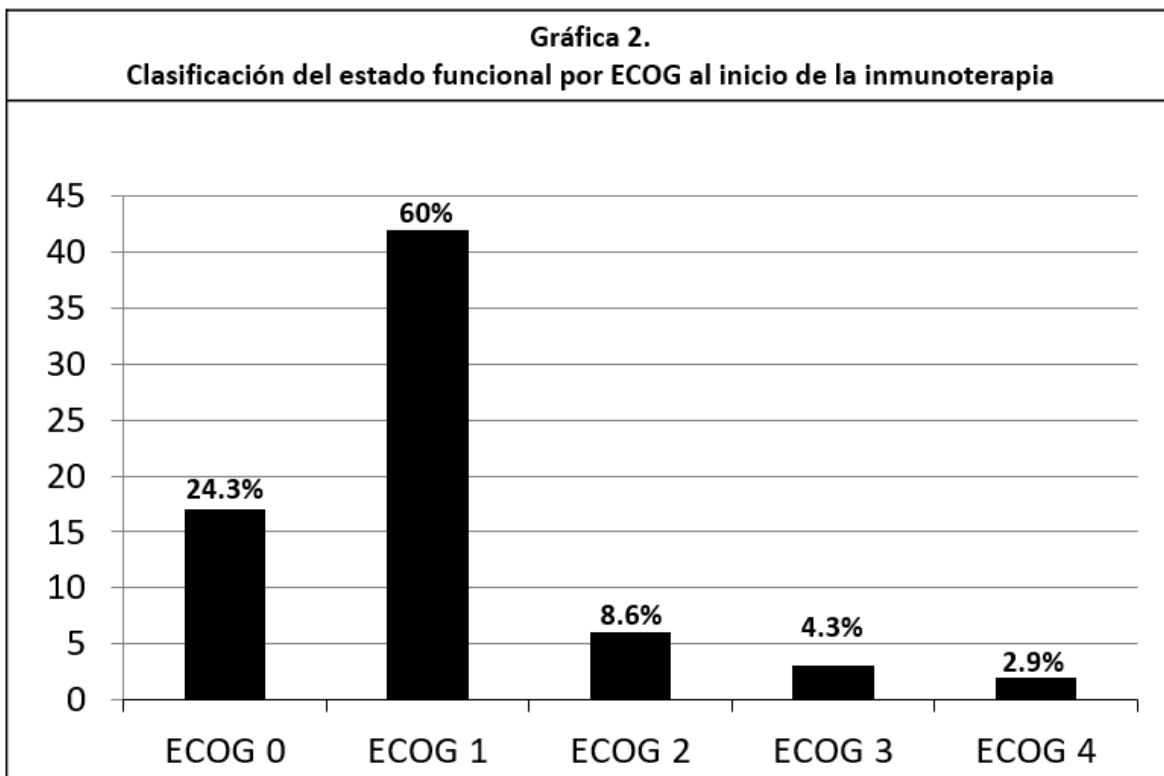
<b>Tabla 1.</b>	
<b>Características generales de la muestra del estudio</b>	
<b>N Total</b>	95
<b>Pacientes que cumplieron con criterios de inclusión (%)</b>	70 (73%)
<b>Sexo h:m (%)</b>	28(40) : 42(60)
<b>Media de edad</b>	60.73 ± 13.64
<b>Media de peso (Kg)</b>	73.24 ± 13.3
<b>Media de población con sobrepeso (IMC)</b>	25.72 ± 15.84
<b>Eastern Cooperative Oncology Group ECOG</b>	
ECOG 0	40 (56.3)
ECOG 1	26 (36.6)
ECOG 2	3 ( 4.2)
ECOG 3	1 ( 1.4)
ECOG 4	0
<b>Comorbilidades (%)</b>	
Ninguna	25 (35.71)
Hipertensión Arterial Sistémica	28 (40)
Diabetes Mellitus T-2	18(25.71)
Dislipidemia	13 (18.71)
Cardiopatía Isquémica	3 (4.28)
Hipotiroidismo	8 (11.42)
EPOC	8 (11.42)
Epilepsia	1 (1.4)
Arritmias (Fibrilación auricular, Bloqueos AV)	4 (5.71)
Hiperuricemia asintomática	4 (5.71)
Hiperplasia prostática benigna	4 (5.71)
Evento cerebrovascular	2 (2.85)
Trombosis venosa (TEP/TVP)	3 (4.28)
<b>Numero de comorbilidades presentadas por paciente</b>	
1 Comorbilidad	16 (22.85)
2 Comorbilidades	11 (17.14)
3 Comorbilidades	12 (15.71)
4 Comorbilidades	4 (5.71)
5 Comorbilidades	2 (2.85)

En cuanto a las mutaciones solo se realizó en 21 (30%) se realizó, reportándose 1 (1.4 %) positivo para KRAS, 3 (4.2%) Positivo para EGFR, 3 (4.2%) positivos para BRAF V600E, 7(10%) negativos para BRAF V600E, 2 (2.9%) fueron negativos para EGFR, ALK Y HER2 Neu, uno (1.4%) fue negativo para EGFR, 2 (2.9%) Negativo para BRAF, 1 (1.4%) Fue ALK Negativo, 1 (1.4%) negativo para HER2 Neu. En 7 (10%) se corrobora PDL-1 Positivo.

Al inicio de la quimioterapia se realizó nuevamente la clasificación del estado funcional por ECOG, reportándose ECOG 0: 17 (24.3%), ECOG 1: 42 (60%), ECOG 2: 6 (8.6%), ECOG 3: 3 (4.3%), ECOG 4: 2 (2.9%). (Ver grafica 2).

<b>Tabla 2.</b> <b>Patologías que recibieron inmunoterapia</b>	
Melanoma	17 (24.3%)
Adenocarcinoma de pulmón	14 (20%)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	8( 11.4%)
Cáncer epidermoide de pulmón	5 (7.1%)
Mesotelioma	5 (7.1%)
Cáncer epidermoide de canal anal	3 (4.3%)
Cancer renal de células claras	2 (2.8%)
Cancer urotelial de vejiga	2 (2.8%)
Adenocarcinoma mucinoso de apéndice	2 (2.8%)
Cáncer epidermoide de vejiga	1 (1.4%)
Leiomiomasarcoma pélvico	1 (1.4%)
Adenocarcinoma de colon	1(1.4%)
Adenocarcinoma gástrico	1(1.4%)
Cáncer gastroesofágico	1 (1.4%)
Cáncer papilar de tiroides	1 (1.4%)
Adenocarcinoma de riñón + Adenocarcinoma de próstata	1 (1.4%)
Melanoma + Adenocarcinoma de pulmón	1 (1.4%)
Adenocarcinoma de vesícula biliar	1 (1.4%)
Osteosarcoma de alto grado variedad telangiectasia	1 (1.4%)
Cáncer adenoideo quístico	1 (1.4%)
Cáncer epidermoide cervicouterino	1 (1.4%)
Adenocarcinoma de ovario	1 (1.4%)

Dentro de los estudios que se realizaron para la estadificación y seguimiento de la patología, así como para corroborar la respuesta a la inmunoterapia fueron: Tomografía axial computada 46 (65.7%), Tomografía por emisión de positrones: 42 (60%), Resonancia magnética: 9 (12.9%), colonoscopia 3 (4.3%). (Ver Grafica 3)



Dos (2.8%) pacientes recibieron ipilimumab solo, 33 (46.5%) pacientes con nivolumab solo, 18 (25.4%) recibieron pembrolizumab solo, 14 (19.7%) recibieron ipilimumab + nivolumab; de los cuales 10 se administraron de forma concomitante y 4 de forma secuencial, 2 (2.8%) recibieron ipilimumab + pembrolizumab de forma secuencial, 1 (1.4%) pacientes recibieron los tres tipos de inmunoterapia de forma secuencial (primero había recibido ipilimumab por melanoma y posteriormente se añadió la combinación nivolumab + pembrolizumab).

Diecinueve (27.1%) recibieron quimioterapia o radioterapia asociada a la inmunoterapia: bevacizumab 4 (5.7%), denosumab 3 (4.3%), Radioterapia 2 (2.9%), Paclitaxel + cisplatino + bevacizumab 2 (2.9%), Capecitabina 2 (2.9%), etoposido, carboplatino, denosumab 1 (1.4%), pemetrexed, oxiplatino, bevacizumab 1 (1.4%), vemurafenib, dabrafenib, trametinib + gamma knife 1 (1.4%), Interferón 1 (1.4%), carboplatino, dacarbazina 1 (1.4%), pemetrexed + carboplatino 1 (1.4%). (Ver tabla 3)

<b>Tabla 3.</b>	
<b>Número de pacientes de acuerdo a terapéutica empleada</b>	
<b>Inmunoterapia como monoterapia (%)</b>	
Ipilimumab	2 (2.8)
Nivolumab	33 (46.5)
Pembrolizumab	18 (25.4)
<b>Terapia de inicio / terapia posterior (%)</b>	
Ipilimumab/Nivolumab	14 (19.7)
Ipilimumab/Pembrolizumab	2 (2.8)
<b>Inmunoterapia con Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab</b>	1 (1.4)
<b>Quimioterapia o radioterapia asociada a inmunoterapia (%)</b>	19 (27.1)
Bevacizumab	4 (5.7)
Denosumab	3 (4.3)
Radioterapia	2 (2.9)
Paclitaxel + cisplatino + bevacizumab	2 (2.9)
Capecitabina	2 (2.9)
Etoposido+ carboplatino+ denosumab	1 (1.4%)
Pemetrexed+ oxiplatino+ bevacizumab	1 (1.4%)
Vemurafenib+ dabrafenib+ trametinib + gamma knife	1 (1.4%)
Interferon	1 (1.4%)
Carboplatino+ dacarbazina	1 (1.4%)
Pemetrexed + carboplatino	1 (1.4%)

## **X.2. COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS**

Quince (21.4%) pacientes presentaron metástasis a Sistema nervioso central de los cuales solo uno fue durante el tratamiento con inmunoterapia, dentro de las complicaciones que se presentaron fueron: taponamiento cardiaco 2 (2.9%), oclusión intestinal 1 (1.4%), hemoptisis 1 (1.4%). Los efectos adversos clínicos y por laboratorio fueron los siguientes: (Ver tabla 4). **Efectos generales:** Fatiga 32 (45.71%), astenia 30 (42%), adinamia 28 (40%), fiebre 2 (2.9%), **Gastrointestinales:** Nauseas 8 (11.4%), vomito 4 (5.71%), diarrea 8 (11.4%), hiporexia 8 (11.4%), pancreatitis 1

(1.4%), colitis hemorrágica 1 (1.4%), **Respiratorios:** Neumonitis 4 (5.71%), rinitis alérgica 1(1.9%). **Musculares:** Mialgias 1 (1.4%), **Endocrinológicos:** hipotiroidismo 2 (2.9%), hiperglucemia 1 (1.4%), hipofisitis 1 (1.4%). **Piel:** Rash 7 (10%), prurito 5 (7.14%), vitíligo 2 (2.9%), alopecia 1 (2.9%). **Laboratorios:** Elevación de TSH 2 (2.9%), Elevación de glucosa 1 (1.4%), elevación de lipasa /amilasa 1 (1.4%), elevación de ALT: 3 (4.28%), elevación de AST: 3 (4.28%), DHL por encima del límite superior normal: 10 (14.28%). La media de días de estancia intrahospitalaria secundaria a efectos adversos fue de:  $1.27 \pm 4.48$  (0-31 días).

<b>Tabla 4.</b>	
<b>Efectos adversos</b>	
<b>Efectos adversos clínicos generales (%)</b>	
Fatiga	32 (45.71%)
Astenia	30 (42%)
Adinamia	28 (40%)
Fiebre	2 (2.9%)
<b>Efectos adversos gastrointestinales (%)</b>	
Nauseas	8 (11.4%)
Vómito	4 (5.71%)
Diarrea	8 (11.4%)
Hiporexia	8 (11.4%)
Pancreatitis	1 (1.4%)
Colitis hemorrágica	1 (1.4%)
<b>Efectos adversos respiratorios (%)</b>	
Neumonitis	4 (5.71%)
Rinitis alérgica	1 (1.4%)
<b>Efectos adversos musculares (%)</b>	
Mialgias	1 (1.4%)
<b>Efectos adversos endocrinológicos (%)</b>	
Hipotiroidismo	2 (2.9%)
Hiperglucemia	1 (1.4%)
Hipofisitis	1 (1.4%)
<b>Efectos adversos cutáneos (%)</b>	
Rash	7 (10%)
Prurito	5 (7.14%)
Vitiligo	2 (2.9%)
Alopecia	1 (1.4%)
<b>Efectos adversos por laboratorio (%)</b>	
Elevación TSH	2 (2.9%)
Elevación glucosa	1 (1.4%)
Elevación lipasa/amilasa	1 (1.4%)
Elevación ALT	3 (4.28%)
Elevación AST	3 (4.28%)
DHL por encima de límite superior normal	10 (14.28%)

### X. 3. RESPUESTA A TRATAMIENTO

En cuanto a la respuesta a tratamiento: Respuesta completa:15 (21.4%) de los cuales 6 (8.57%) fue con nivolumab, 2 (2.9%) con pembrolizumab, 6 (8.57%) con ipilimumab + nivolumab, 1 (1.4%) con los tres tipos de inmunoterapia; Respuesta parcial 3 (4.2%), de los cuales 1 (1.4%) fue con nivolumab, 1 (1.4%) fue con ipilimumab, y otro con pembrolizumab 1 (1.4%); Enfermedad estable 33 (27.1%), de los cuales 1 (1.4%) fue con ipilimumab, 18 (25.71%) con nivolumab, 8 (11.4%) con pembrolizumab, 5 (7.14%) con ipilimumab + nivolumab, y uno (1.4%) con ipilimumab + pembrolizumab; Progresión de la enfermedad 19 (27.1%) de los cuales: 8 (11.4%) fueron con nivolumab y dos (2.9%) de ellos fallecieron, uno tenía como patología de base adenocarcinoma de pulmón Estadio IV , ECOG 2, y el otro era mesotelioma epiteloide Estadio IV, ECOG 4, siete (10%) progresaron con pembrolizumab y uno (1.4%) de ellos falleció con patología de base adenocarcinoma de pulmón Estadio IV, ECOG 3, tres (4.2%) con ipilimumab + nivolumab, 1 (1.4%) con ipilimumab + pembrolizumab el cual falleció por melanoma maligno Estadio IV ECOG 2. (Ver tabla 5).

<b>Tabla 5.</b>	
<b>Respuesta a tratamiento de acuerdo a inmunoterapia empleada</b>	
<b>Respuesta completa</b>	<b>15 (21.4%)</b>
Nivolumab	6 (8.57%)
Pembrolizumab	2 (2.9%)
Nivolumab + Ipilimumab	6 (8.57%)
Nivolumab + Ipilimumab + Pembrolizumab	1 (1.4%)
<b>Respuesta parcial</b>	<b>3 (4.2%)</b>
Nivolumab	1 (1.4%)
Ipilimumab	1 (1.4%)
Pembrolizumab	1 (1.4%)
<b>Enfermedad estable</b>	<b>33 (27.1%)</b>
Ipilimumab	1 (1.4%)
Nivolumab	18 (25.71%)
Pembrolizumab	8 (11.4%)
Nivolumab + Ipilimumab	5 (7.14%)
Ipilimumab + Pembrolizumab	1 (1.4%)
<b>Progresión de la enfermedad</b>	<b>19 (27.1%)</b>
Nivolumab*	8 (11.4%)
	*2( 2.9%) fallecieron
Pembrolizumab*	7 (10%)
	*1(1.4%) falleció
Nivolumab + Ipilimumab	3 (4.2%)
Ipilimumab + Pembrolizumab*	*1 (1.4%) falleció



## **XI. DISCUSION:**

Desde un inicio, dos anticuerpos IgG monoclonales totalmente humanos anti-CTLA4 –ipilimumab (MDX-010) y tremelimumab (CP-675 206), han sido probados solos y en combinación en ensayos clínicos fase II y III, desde 2001 y 2002, respectivamente y se encontró que el patrón y la duración de la respuesta inmune asociada a estas nuevas modalidades difieren de los relacionados con citocinas y agentes citotóxicos. (52, 53)

Los primeros resultados positivos con “inmuno desbloqueadores” en ensayos aleatorizados se obtuvieron en el melanoma metastásico, con el fármaco ipilimumab; un ensayo publicado en 2010 demostró superioridad de ipilimumab en segunda línea de tratamiento frente a la pauta de comparación basada en la vacuna gp100 (medianas de supervivencia de 10,1 y 6,4 meses, respectivamente), lo que favoreció su rápida aprobación por las agencias regulatorias en EE. UU. Su dosis aprobada es de 3 mg/Kg cada 3 semanas, para un total de 4 aplicaciones. (32).

La introducción de anticuerpos contra PD-1, tiene su inicio a partir de la evaluación de la actividad antitumoral y la seguridad de BMS-936558, un anticuerpo que específicamente bloquea PD-1, a una dosis de 0.1-10mg/kg de peso cada 2 semanas, evaluando la respuesta cada 8 semanas de ciclo de tratamiento; el cual produjo respuestas objetivas en aproximadamente uno de cada cuatro a uno de cada cinco pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma o cáncer de células renales; el perfil de eventos adversos no parece excluir su uso (42)

La eficacia y actividad del anticuerpo contra PD-L1 (BMS-936559 ), se corroboró a partir de un estudio fase 1, multicéntrico, en el que se reportó regresión tumoral duradera (tasa de respuesta objetiva del 6 al 17%) y estabilización prolongada de la enfermedad (tasas del 12 al 41% a las 24 semanas) en pacientes con cáncer avanzado, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma y cáncer de células renales. (55).

Debido a la gran evidencia que se reportaba en sobrevida global en melanoma metastasico, la FDA aprueba el anticuerpo monoclonal contra CTLA-4 (Ipilimumab) en marzo 2011, posteriormente aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 (Pembrolizumab) y PD-1 (Nivolumab) en septiembre y diciembre de 2014 respectivamente. 32, 64, 65, 66). Un año después la FDA aprobó la combinación (Ipilimumab + nivolumab) en el estudio fase III (CheckMate 067) por presentar evidencia de sobrevida libre de progresión en melanoma metastasico. (67, 68, 69) y se reafirma la utilidad de ipilimumab en melanoma resecable quirúrgicamente. (72). En el 2017 (KEYNOTE -006) el estudio fase III, multicentrico y aleatorizado, asignó a los pacientes a una relación 1:1.1 (pembrolizumab cada 2 y 3 semanas o ipilimumab cada 3 semanas), demostrando que pembrolizumab mantuvo su superioridad en relación a sobrevida libre de enfermedad y global de un 28-31% a 24 meses contra un 14% con ipilimumab. (90). Cabe mencionar que en el estudio KEYNOTE-001 surge la controversia de la duración óptima de tratamiento, ya que con un tratamiento corto con pembrolizumab, se pudo observar una respuesta completa prolongada después de su suspensión. (91). También se realizó la combinación de pembrolizumab en dosis estándar + ipilimumab en dosis bajas en el estudio fase I (KEYNOTE 0-29), en el que se reportó altas tasas de

respuesta y mejoría en la sobrevida que con terapia sola, sin embargo llevo a altas tasas de toxicidad. (91)

En el 2015, la inmunoterapia toma gran importancia en el cáncer de pulmón, ya que se corrobora y aprueba Nivolumab en el estudio Check Mate 017, por presentar evidencia en sobrevida global 9.2 meses, mejor tasa de respuesta hasta un 20%, supervivencia libre de progresión en 3.5 meses y con menor tasas de efectos adversos de 7%, en comparación a docetaxel, como tratamiento de segunda línea en Cáncer de pulmón de células no pequeñas (escamoso). (55) y en dicho año también se reporta su eficacia como tratamiento de segunda línea en cáncer de pulmón no microcítico (no escamoso –Adenocarcinoma) estadio clínico IV en el que nivolumab logro mejor tasa de respuesta 19%, mayor sobrevida global 12.2 meses y menos efectos adverso 10% en comparación a docetaxel en el estudio Check Mate 057. (71). Pembrolizumab también logra buenos resultados en la sobrevida global 10.4-12.7 meses, menores efectos adversos 13-16% en comparación con docetaxel como tratamiento de segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio clínico IV y PD-L1 Positivo en <50% en el estudio KEYNOTE -010. (70) y por último en el estudio OAK, multicéntrico aleatorizado, controlado, fase III, se observó mejoría en la supervivencia libre de progresión, global así como en tasa de respuestas y menores efectos adversos con atezolizumab en comparación a docetaxel como tratamiento de segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas (92).

En un ensayo fase I el nivolumab a 3mg/kg de peso cada 2 semanas, demostró un respuesta objetiva del 23% y un 28% en los que expresaban biomarcador PD-L1, con una mediana de supervivencia global de 19.4 meses y 19% de efectos graves en cáncer de pulmón de células no pequeñas. (93). En el estudio KEYNOTE -024, Pembrolizumab vs quimioterapia a base de platinos en cáncer de pulmón no microcítico con expresión de PD-L1 en más del 50% de las células tumorales, se demostró que pembrolizumab tiene mejor tasa de respuestas en 44.8%, mayor supervivencia libre de progresión en 10.3 meses, supervivencia global de 80.2 meses y menores efectos adversos en 26.6%, pauta que llevo a incorporar en las guías del NCCN (Versión 3.2017) a pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes que cumplieran con dichos criterios. (94), En otro ensayo aleatorizado CheckMate 026 se comparó nivolumab frente a quimioterapia estándar (platinos) en cáncer de pulmón no microcítico con expresión de PD-L1 de al menos 1%, como tratamiento de primera línea, donde no se observó superioridad significativa del nivolumab y solo se corrobora menores efectos adversos graves 18%. (95).

Así mismo hay dos ensayos en los que se valora la combinación de inmunoterapia y quimioterapia: CheckMate 012 (nivolumab a diferentes dosis + quimioterapia basada en platinos), donde se observa respuestas objetivas hasta 47% y supervivencia global a dos años al 62% (96), en otro estudio (KEYNOTE 021) en el que se comparó pembrolizumab + QT (Carboplatino y pemetrexed) frente a a la misma pauta de QT aislada; ambos brazos recibieron después pemetrexed de mantenimiento. Las tasas de respuesta fueron favorables en un 55% a favor de la combinación y con similar frecuencia de efectos adversos graves. (97).

En un Estudio fase III que combinaba platinos + etoposido e ipilimumab en cáncer de pulmon microcítico Estadio IV, mostraron discreta mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo dicha combinación no supero a la pauta aislada de quimioterapia. (98). A finales de 2016 CHECK Mate 032 realizó la comparación de ipilimumab + Nivolumab vs nivolumab solo,

demostrando que la combinación de estas dos inmunoterapias dan mejores respuestas objetivas en el 10-19%, con toxicidad aceptable, en pacientes con recidiva del cáncer de pulmón microcítico ocurrida dentro de 6 meses después del primer tratamiento, pauta que hizo incorporar dicho tratamiento en la NCCN (Version 3.2017). (99).

Recientemente en noviembre de 2015, la FDA aprobó a nivolumab, por presentar evidencia de sobrevida global en carcinoma de células renales como tratamiento de segunda línea comparado con everolimus (73). También se obtuvieron buenos resultados con nivolumab en el estudio fase I, (54), que incluyó 23 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico refractario o en recaída, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 87% y ninguno de los pacientes mostró progresión de la enfermedad durante la terapia con nivolumab. Adicionalmente pembrolizumab es activo en otros tumores sólidos, tal como pulmón, cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo y carcinoma de células renales. (67)

De forma general los efectos adversos más frecuentes en la inmunoterapia por ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab son principalmente **los desórdenes gastrointestinales**, como la diarrea, náuseas, vómito, también se ha reportado **eventos relacionados a sistema inmune**: Dermatológico, prurito, rash, vitíligo, **gastrointestinal**: Colitis, **endocrino**: Hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipofisitis, insuficiencia adrenal, incremento en niveles de tirotrópina, disminución en niveles de corticotropina, **hepáticos**: Incremento de ALT, incremento de AST, hepatitis y **otros**: Fatiga, disminución del apetito, pirexia, cefalea, tos, disnea, anemia, **renal**: Nefritis o insuficiencia renal, **neurológico**: Encefalitis, e hipersensibilidad o reacción relacionado a la infusión. (32).

En nuestro estudio podemos observar que la mayoría de nuestros pacientes son mujeres con sobrepeso con edad media de 60 años aproximadamente, con diagnóstico de melanoma o algún tipo de cáncer de pulmón con estado clínico IV y con ECOG I predominantemente, siendo la diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial las dos comorbilidades más frecuentes de nuestros pacientes.

El uso de inmunoterapia a base de Nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab, en el cáncer ha incrementado el número de respuesta completa o mantenido estable la enfermedad con disminución de la progresión de la misma, tal como se ha reportado en los diferentes estudios antes comentados.

Cabe mencionar que los efectos adversos más frecuentes fueron los síntomas generales (astenia, fatiga y adinamia, gastrointestinales (nauseas, diarrea e hiporexia, y manifestaciones en la piel como rash y prurito, sin embargo los efectos adversos que tuvieron más impacto en la tolerancia, seguimiento, estancia hospitalaria y mortalidad en relación a la inmunoterapia fueron la neumonitis, hipofisitis, diabetes tipo 1 y colitis hemorrágica, tal como se ha reportado en la bibliografía.

Es importante destacar que las alteraciones reportadas en los estudios de laboratorio nos hacen ver la pauta con seguimiento de estudios como perfil tiroideo para descartar hipotiroidismo, glucosa en ayuna para descartar diabetes mellitus tipo 2, pruebas de función hepática para monitorizar el aumento de enzimas hepáticas como ALT y AST, así como lipasa /amilasa para valorar el riesgo de pancreatitis, así como estudios de imagen con TAC/RMN de cráneo para descartar hipofisitis,

Radiografía/TAC de tórax para descartar neumonitis, colonoscopia en caso de sospecha de colitis hemorrágica; todas estos estudios correlacionados con la sintomatología clínica del paciente.

## **XII. CONCLUSIONES:**

La inmunoterapia en el cáncer con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab; es una buena alternativa de tratamiento para enfermedades metastásicas Estadio clínico IV, con recurrencias o mala respuesta a tratamientos de base en los diferentes tipos de cáncer principalmente melanoma y cáncer de pulmón. Los efectos adversos más frecuentes generalmente no condicionan suspensión del tratamiento ni prolongación en estancias hospitalarias, sin embargo existen algunos efectos adversos que si tienen impacto en la evolución, estancia hospitalaria y mortalidad como la neumonitis, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1 y colitis hemorrágica, es por ello que se debe hacer un adecuado seguimiento con estudios de imagen y estudios de laboratorio rutinario.

### **XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

- 1.-Organización Mundial de la Salud [OMS]. (s. f.). Datos y cifras sobre el cáncer. Recuperado el 2 de Octubre de 2017 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
- 2.-Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2015, 30 de enero). La mayoría de los tipos de cáncer se puede prevenir. Recuperado el 2 de enero de 2017, de: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10394&Itemid=40591&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10394&Itemid=40591&lang=es)
- 3.-Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11
- 4.-Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
- 5.-Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.
- 6.-Instituto Nacional Del Cancer. Estadísticas del cancer. Recuperado el 27 de julio de 2018 de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.
- 7.-Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de mortalidad. Recuperado el 1 de febrero de 2017 de [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017\\_Nal.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf)
- 8.-Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune setpoint. Nature. 2017;541:321–30.9.
9. - Burugu S, Dancsok AR, Nielsen TO. Emerging targets in cancer immunotherapy. Semin Cancer Biol. 2017 Oct 5. pii: S1044-579X(17)30182-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.001
- 10.-NCI dictionary of cancer terms: immunotherapy. National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.gov/dictionary?print=1&cdrid=45729>. Accessed 12 September 2017
- 11.-Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011; 331: 1565–70
- 12.-Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011; 480: 480–9
- 13.-Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
- 14.- Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. Immunity. 2013;39(1):61-73.
- 15.-Coley WB. Am J Med Sci. 1893;105:487–511. 2. Ichim CV. J Transl Med. 2005;3:8. 3. Levine AM y cols. Curr Probl Cancer. 1987;11:209–55. 4. Rosenberg SA y cols. N Engl J Med. 1985;313:1485–1492.
- 16.-Kim CJ, Dessureault S, Gabrilovich D, Reintgen DS, Slingluff CL. “Immunotherapy for Melanoma”. Cancer Control 2002; 9(1): 22-30.

- 17.-Ehrlich P. Ueber den jetzigen stand der karzinomforschung. *Ned TijdschrGeneesk.* 1909;5:273–90.2.
- 18.-Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975 Aug 7;256(5517):495-7.
- 19.-Ichim CV. Revisiting immunosurveillance and immunostimulation: Implications for cancer immunotherapy. *J Transl Med.* 2005 Feb 8;3(1):8.
- 20.-Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, Hunt JS, Ketcham AS, Silverstein MJ, et al. “BCG Immunotherapy of malignant melanoma: Summary of a seven-year experience”. *Ann Surg* 1974; 180(4): 635-641.
- 21.-Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol.* 2002; 29(3 suppl 7):18–26. [PubMed: 12068384]
- 22.-Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernst-off MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996; 14:7–17.
- 23.- Ding M, Beck RJ, Keller CJ, Fenton RG. Cloning and analysis of MAGE-1-related genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 202:549–555.
- 24.-Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA.* 1994; 271:907–913.
- 25.-Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2105–2116.
- 26.- Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Sep-Oct;62(5):309-35.
- 27.-McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, and et al., Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of Clinical Oncology.* 1998; 16:2825–2833.
- 28.-Menon S, Shin S, Dy G. Advances in cancer immunotherapy in solid tumors. *Cancers.* 2008;8:106–27.7.
- 29.-Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
- 30.-Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011 Mar 25;331(6024):1565-70.
- 31.- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine.* 2010; 363:411–422.
- 32.-Hodi FS, O’day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng JMed.* 2010;363:711–23.10.

- 33.-Mittal D, Young A, Stannard K, Yong M, Teng MW, Allard B, Stagg J, Smyth MJ. Antimetastatic effects of blocking PD-1 and the adenosine A2A receptor. *Cancer Res.* 2014 Jul 15;74(14):3652-8.
- 34.-Muenst S, Läubli H, Soysal SD, Zippelius A, Tzankov A, Hoeller S. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med.* 2016 Jun;279(6):541-62.
- 35.-Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74
- 36.-Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med.* 2008 Jun 19;358(25):2704-15.
- 37.-May KF Jr y cols. In: Prendergast GC y cols. *Cancer Immunotherapy.* 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.
- 38.-Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et ál. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005;25:9543-9553
- 39.-Okazaki T, Honjo T. The PD- 1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; 27:195-201.
- 40.-Carter L, Fouser LA, Jussif J, et ál. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4+ and CD8+ T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol* 2002; 32:634-643
- 41.-Sathyanarayanan V, Neelapu SS. Cancer immunotherapy: Strategies for personalization and combinatorial approaches. *Mol Oncol.* 2015 Dec;9(10):2043-53.
- 42.-Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JS, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Eng J Med.* 2012;366:2443–54.11.
- 43.-Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 in patients with advanced cancer. *N Eng J Med.* 2012;366:2455–65.
- 44.-Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, and et al., gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *The New England journal of medicine.* 2011; 364:2119–2127.
- 45.-Śledzińska A, Menger L, Bergerhoff K, Peggs KS, Quezada SA. Negative immune checkpoints on T lymphocytes and their relevance to cancer immunotherapy. *Molecular Oncology.* 2015
- 46.-Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, and et al., Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nature immunology.* 2009; 10:29–37.
- 47.-Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nature immunology.* 2011; 12:492–499.
- 48.-Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996; 271:1734–1736.
- 49.-Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *The Journal of experimental medicine.* 2009; 206:1717–1725.

- 50.-Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA, Bergerhoff K, and et al., Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *The Journal of experimental medicine*. 2013; 210:1695–1710.
- 51.-Pierard GE, Aubin F, Humbert P. “Ipilimumab, a promising immunotherapy with increased overall survival in metastatic melanoma?” *Dermatol Res Pract* 2012; 2012: 182157
- 52.-Eggermont AM, Schadendorf D. “Melanoma and immunotherapy“. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 547-564.
- 53.-Mansh M. “Ipilimumab and Cancer Immunotherapy:A new Hope for Advanced Stage Melanoma”. *Yale J Biol Med* 2011; 84(4): 381-389.
- 54.-Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, and et al., PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015; 372:311–319.
- 55.-Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, and et al., Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine*. 2012; 366:2455–2465.
- 56.-Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, and et al., Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2013; 369:134–144.
- 57.-Lesokhin AMAS, Armand P, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2014 Abstract 291.
- 58.-Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, et ál. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol* 2003;33: 2706-2716.
- 59.- Zhang X, Schwartz JC, Guo X, et ál. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity* 2004;20:337-347.
- 60.-Loke P, Allison JP. PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5336-5341.
- 61.-Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et ál. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* 2002;169:5538-5545.
- 62.-Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et ál. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol* 2003;170:1257-1266.
- 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* 2015;372:2521–32.
- 64.-Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908–18.
- 65.-Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment



(CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84.

66.-Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26.

67.-Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006–17.

68.-Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:1270–1.

69.-Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33.

70.-Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Dec 18. pii:S0140-6736(15) 01281-7

71.-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* 2015;373:1627–39.

72.-Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522–30.

73.-Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.

74.-Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480:480–489.

75.-Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, Yancey CL, Candau-Chacon R, and et al., FDA Approval: Blinatumomab. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015; 21:4035–4039.

76.-Bartlett DL, Liu Z, Sathaiyah M, Ravindranathan R, Guo Z, He Y, Guo ZS. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Mol Cancer*. 2013; 12:103.

77.-Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy*. 2015; 7:611–619.

78.-Geukes Foppen MH, Donia M, Svane IM, Haanen JBAG. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Molecular Oncology*. 2015 (this issue).

79.-Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Science translational medicine*. 2012; 4:127ps128.

80.-Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, and et al., Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011; 17:4550–4557.

- 81.-Karpanen T, Olweus J. T-cell receptor gene therapy – ready to go viral? *Molecular Oncology*. 2015 (this issue).
- 82.-Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, and et al., Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006; 314:126–129.
- 83.-Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, and et al., Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011; 29:917–924.
- 84.-Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, June CH. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 10;3(95):95ra73.
- 85.-Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, and et al., B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*. 2012; 119:2709–2720.
- 86.-Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, and et al., Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010; 116:4099–4102.
- 87.-Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2011; 365:725–733.
- 88.-Whilding LM, Maher J. CAR T-cell immunotherapy: the path from the by-road to the freeway? *Molecular Oncology*. *Mol Oncol*. 2015 Dec;9(10):1994-2018.
- 89.-Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al., Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.
- 90.-Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 25: 2521–32.
- 91.-Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1202-1210.
- 92.-Rittmeier A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardello F, Von Pawell J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non small cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255–65.

- 93.-Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N, et al. Nivolumab monotherapy for first line treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2980–7.
- 94.-Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non small cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2016;375:1823–33.
- 95.-Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2415-2426.
- 96.-Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer J, Juergens RA, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first line treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2969–79.
- 97.-Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1497–508.
- 98.-Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al. Phase III randomized trial of ipililumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3740–8.
- 99.-Antonia SJ, López Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre open-label phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:883–95.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS** Todopoderoso por brindarme la oportunidad de cumplir otro objetivo más, de

forma personal, y darme salud, sabiduría, y entendimiento para lograr esta meta.

**Agradezco a mis padres** Adela Ferreira Hernández y Abelardo Fernández Domínguez

por ser siempre incondicionales, darme siempre su apoyo en todo momento, amor, consejo y la inspiración de seguir adelante, y que siempre han querido lo mejor para mí.

**A mi hermano Antonio y hermanas** (Yesli, Adela y Lizbeth), por siempre apoyarme en sus consejos, y desearme siempre lo mejor en todo lo que me he propuesto.

**A mis tíos y tías** que han estado en todo momento apoyándome, han conocido toda mi trayectoria, han luchado conmigo y que saben que siempre estaré agradecidos con ellos.

**A mis primos y primas**, que siempre se alegran de saber de mí, de mis logros, éxitos, que me apoyan en todo momento y por compartir conmigo muchas cosas.

**A mis amigos y amigas** por estar siempre cuando los necesito, por su apoyo incondicional, por sus consejos, por celebrar conmigo nuestros éxitos, y el gusto de siempre vernos tan bien.

**A mi tutor** Dr. Daniel Motola Kuba, por su apoyo en la realización de esta tesis, por su tiempo y su trabajo.

**A mis maestros y sinodales** por su dedicación y entrega a lo largo de mi formación.

**A María Eugenia Torres Pérez**, quien considero una gran amiga, gracias por tu apoyo en la realización de este trabajo.

**A médica Sur** por darme la oportunidad de realizar la residencia de Medicina Interna en sus instalaciones, por su apoyo por mi aprendizaje, y en mi formación académica y como profesional.

**A la Universidad Nacional Autónoma de México** por darme la oportunidad de ser parte de ella, me siento sumamente orgulloso de ser un profesional egresado de dicha institución.