

EDUCACIÓN SANITARIA PARA PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autora: **Ixone Tollar Crespo**



Directora: **Saioa Goñi Irigoyen**
Titulación: **Erizaintza/ Enfermería**
Curso académico: **2019-2020**
Convocatoria de defensa: **Mayo 2020**
Universidad: **Nafarroako Unibertsitate Publikoa/ Universidad Pública de Navarra**

RESUMEN, PALABRAS CLAVE Y NÚMERO DE PALABRAS

El cáncer de pulmón es el tumor con mayor incidencia en el mundo y el 4º en España, siendo su tasa de mortalidad la mayor. La principal causa de esta patología sigue siendo el hábito tabáquico. La mayoría de los casos de tumores de pulmón que se diagnostican se encuentran ya en estadios avanzados, por lo que el tratamiento suele ser meramente paliativo. En los casos en que el diagnóstico es más temprano, el tratamiento muchas veces, no resulta efectivo o los pacientes acaban sufriendo recidivas al cabo de un tiempo. Es por ello que hoy en día se están desarrollando nuevos tratamientos experimentales frente a estos tumores, como es el caso de la inmunoterapia. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (también denominados inmunodesbloqueadores), está teniendo resultados prometedores en el cáncer de pulmón, así como otros tumores. Sin embargo, debido a que existen diversos inmunodesbloqueadores, y el tratamiento es relativamente nuevo, no todos los pacientes son elegibles para estos tratamientos. Debido al desconocimiento de los pacientes sobre este tratamiento, en este TFG se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el mecanismo de acción de la inmunoterapia con inmunodesbloqueadores, su efectividad en cáncer de pulmón y sus efectos adversos. Con esta información se ha desarrollado un plan de intervención educativa para pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con inmunoterapia, para que puedan conocer las bases del tratamiento y los posibles efectos adversos, con el fin de realizar una intervención temprana antes de que estos empeoren.

Palabras clave: cáncer de pulmón, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, efectos adversos, educación.

Número de palabras: 10.932

ABSTRACT, KEY WORDS AND NUMBER OF WORDS

Lung cancer is the tumor with the highest incidence in the world and the 4th in Spain, with the highest mortality rate. The main cause of this pathology is the tobacco. Most of the lung cancers that are diagnosed are already in advanced stages, thus the treatment is usually merely palliative. In cases where the diagnosis is performed earlier, treatment is often ineffective or after some time cancer recurrence occurs. Thus today, new experimental treatments are being developed against these tumors, including immunotherapy. Immunotherapy with monoclonal antibodies (also called immune checkpoint blockers), is having promising results in lung cancer as well as other tumors. However, because of the variety of immune checkpoint blockers, and the novelty of the treatment, not all patients are eligible for these treatments. Due to the lack of knowledge of patients about this treatment, in this TFG a bibliographic review has been carried out about the mechanisms of action of immunotherapy with immune checkpoint blockers, its effectiveness in lung cancer and its adverse effects. With this information, an educational intervention plan has been developed for patients with lung cancer receiving immunotherapy. In this way they can understand the bases of the treatment and recognize potential adverse effects, in order to carry out an early intervention before these effects worsen.

Key words: lung cancer, immunotherapy, monoclonal antibodies, adverse effects, education.

Words: 10.932

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ¿Qué es el cáncer de pulmón?	1
1.2 Marco epidemiológico del cáncer de pulmón	2
1.2.1. <i>Datos en España</i>	3
1.2.2. <i>Datos en Navarra</i>	5
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo general	7
2.2. Objetivos secundarios	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4. DESARROLLO	10
4.1. Antecedentes históricos de la inmunoterapia.	10
4.2. Inmunoterapia	10
4.3. Proceso del ataque inmunológico al tumor	11
4.4. Inhibición de puntos de control inmunitarios (Immune checkpoint blockade)	12
4.4.1. <i>Mecanismo de acción del bloqueo de los puntos de control inmunitarios.</i>	13
4.5. Fármacos inhibidores de puntos de control inmunitarios	14
4.5.1. <i>Ipilimumab (Inhibidor de CTLA-4)</i>	14
4.5.2. <i>Nivolumab (Inhibidor de PD-1)</i>	15
4.5.3. <i>Pembrolizumab (Inhibidor de PD-1)</i>	16
4.5.4. <i>Atezolizumab/ Durvalumab/ Avelumab (Inhibidores de PD-L1)</i>	17
4.6. Inmunoterapia y cáncer de pulmón.	18
4.6.1. <i>Pacientes elegibles para la inmunoterapia</i>	19
4.6.2. <i>Ensayos clínicos con inhibidores de puntos de control inmunitarios en el cáncer de pulmón.</i>	20
4.7. Efectos adversos	25
4.6.1 <i>Reacciones adversas por grupo de medicamentos</i>	26
4.8. Limitaciones de la inmunoterapia	28
4.9 Perspectivas futuras para el tratamiento con inmunoterapia en el cáncer de pulmón.	29
5. DISCUSIÓN	30
6. CONCLUSIONES	34
7. PROPUESTA TEÓRICA DEL TRABAJO	35
7.1. Análisis del problema	35
7.2. Identificación del grupo diana	35
7.3. Desarrollo del programa.	36

7.1.1 Primera sesión: cáncer de pulmón e inmunoterapia.....	38
7.1.2 Segunda sesión: tratamiento y efectos adversos.....	39
8. BIBLIOGRAFÍA	41
9. ANEXOS.....	49
Anexo 1	49
Anexo 2	50
Anexo 3	52

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué es el cáncer de pulmón?

El cáncer hace referencia a una variedad de enfermedades heterogéneas que tienen en común la transformación de células normales en células tumorales. Estas células tumorales poseen la capacidad incontrolada de proliferar, así como de evitar la muerte celular por apoptosis, entre otras. El cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico se refiere a las células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar (1).

En la etiopatogenia del cáncer intervienen la predisposición genética (aunque no se ha encontrado genes de alta penetrancia) y la exposición a agentes carcinogénicos, los cuales son los responsables de las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular (1,2). Entre los agentes carcinogénicos conocidos, el tabaco es el agente causal más importante (1,3), ya que contiene 4000 agentes químicos, de los cuales 50 son carcinógenos ya conocidos (1,2). El hábito tabáquico se presenta en el 71,8% de los pacientes (2), y provoca el 90% de los cánceres de pulmón en varones y el 60 – 80% de las mujeres (1).

Además, existe una relación con los factores ocupacionales, ya que aquellas ocupaciones en las que se trabaja con agentes químicos (construcción, minería, fundición de metales, industrias químicas...) presentan un mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumores (1,4).

Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón, que se diferencian en el tamaño y la apariencia de las células bajo el microscopio (1). El cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM) se corresponde con un 15 - 20% del total de tumores de pulmón, mientras que el cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM) representa el 80% - 85% del total de los casos. Dentro del CPNM se pueden distinguir el adenocarcinoma (50% de los casos) y el de origen escamoso (30%). La determinación del tipo tumoral resulta de extrema relevancia para la elección del tratamiento y determinar su pronóstico (1,4).

El pronóstico de los diferentes tumores depende de diferentes factores, tales como el diagnóstico histológico y el estudio de extensión. El diagnóstico histológico nos

permite conocer el tiempo de replicación celular, la agresividad y la respuesta a diferentes tratamientos, entre otros. El estudio de extensión nos ayuda a determinar si el tumor es candidato a tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia u otro tipo de terapia como la inmunoterapia, dependiendo de la extensión tumoral y su correspondiente estadio (crecimiento tumoral y diseminación regional y a distancia) (1,2). Además del estudio del tumor, el pronóstico también depende de factores relacionados con el paciente (2,3).

En el CPNM el pronóstico está ligado a la extensión del tumor. Esta extensión se determina conforme a la clasificación TNM (tamaño, ganglios o nódulos, metástasis). La afectación de ganglios y metástasis indican un peor pronóstico. El grado de diferenciación celular de los tumores también se relaciona con el pronóstico, teniendo un peor pronóstico aquellos casos en los que se aprecia la aparición de células más inmaduras o indiferenciadas (1). El CPNM suele presentarse localizado en el 25% de los pacientes y localmente avanzado en el 35% (4).

En lo que se refiere al CPM el factor que determina el pronóstico es el estado de diseminación del tumor en el momento del diagnóstico (1), y éste suele presentarse en estadios metastásicos y con afectación mediastinal (4).

El tratamiento en el CPNM depende de tipo celular, el estadio y la situación basal del paciente. En los pacientes en estadios I, II y IIIa, la finalidad del tratamiento es curativa y se realiza mediante intervención quirúrgica, y tratamientos como la quimioterapia, radioterapia u otras terapias. Sin embargo, en aquellos pacientes en estadio IIIb y IV, la finalidad del tratamiento es meramente paliativa (1).

En el caso de los pacientes con CPM, la mayoría ya al diagnóstico presenta un estadio diseminado, por lo que el tratamiento consiste en una combinación de quimioterapia y radioterapia. Solo se recurre a la cirugía cuando la lesión es aislada y no existan adenopatías ni metástasis, lo que suele ser poco probable (1).

1.2 Marco epidemiológico del cáncer de pulmón

A nivel mundial y como se puede observar en la figura 1, los tumores más frecuentes diagnosticados en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata

y estómago (5). Entre ellos el más frecuente en países desarrollados fue el cáncer de pulmón, con más de 2 millones de nuevos casos en 2018 (3,5,6)

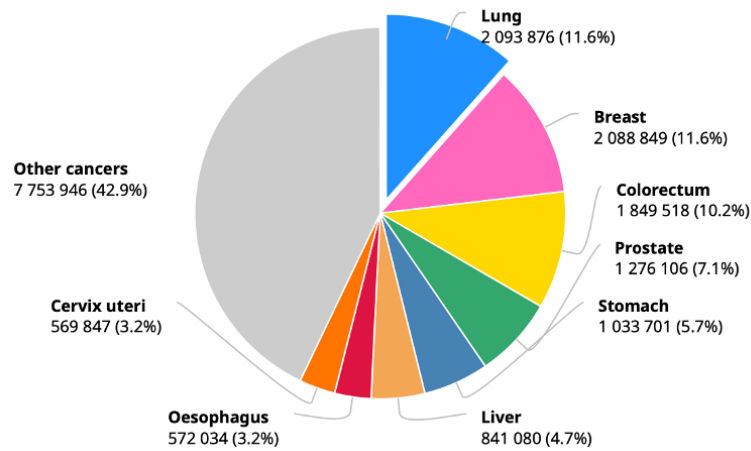


Figura 1: Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018.

En cuanto a la mortalidad en el mundo, el cáncer de pulmón fue el tumor con mayor mortalidad en 2018, con 1.761.007 muertes (18'4% del total) (3).

1.2.1. Datos en España

Según los datos de GLOBOCAN en 2018 en España el cáncer de pulmón fue el cuarto tumor más frecuente con 27.351 nuevos casos (figura 2) (7).

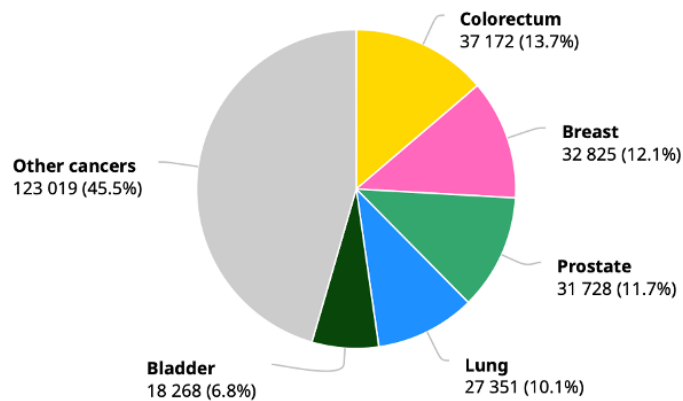


Figura 2: Tumores más frecuentemente diagnosticados en España. Estimación para el año 2018, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018.

Según cálculos de REDECAN en el año 2020 en España se diagnosticarán 29.638 nuevos casos de cáncer de pulmón (21.847 en varones y 7.791 en mujeres) (8).

A lo largo de las décadas, la incidencia del cáncer de pulmón en mujeres se ha visto incrementada, de tal forma que pasó de ser el cuarto tumor más frecuente en 2015, a ser el tercero más frecuente en 2019 (8). Este incremento está mayormente relacionado con el aumento del consumo de tabaco en mujeres a partir de la segunda guerra mundial. Es por ello que el pico de incidencia de cáncer de pulmón en mujeres es más tardío que el de los varones (9). En el caso de los varones, los tumores relacionados con el tabaco en los últimos años tienden a disminuir lentamente, debido a la disminución del tabaquismo en este grupo. Aún así, el consumo de tabaco sigue siendo superior en hombres que en mujeres según datos del EUROSAT (8).

En general, la mortalidad por cáncer en España ha descendido en las últimas décadas, gracias a los avances terapéuticos, actividades preventivas y al diagnóstico precoz, entre otros. Sin embargo, este descenso no ha sido uniforme en todos los tumores. El cáncer de pulmón sigue estando en primera posición en cuanto a mortalidad, con 22.896 decesos en el año 2018 (7,10).

En cuanto a la prevalencia del cáncer de pulmón en España, se encuentra en 5ª posición, debido en mayor medida a la alta tasa de mortalidad y a una menor supervivencia estandarizada a los 5 años (13% en hombres y 18% en mujeres). La prevalencia del cáncer de pulmón en 2018 fue de 28.833, el 3.7% del total (figura 3) (8).

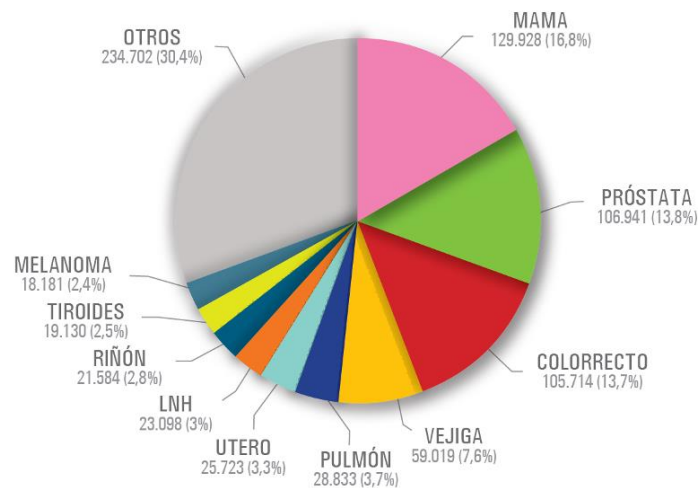


Figura 3: estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años). Fuente: GLOBOCAN 2018.

1.2.2. Datos en Navarra

En lo que respecta a Navarra, se estima que cada año se detectan alrededor de 3400 nuevos casos de cáncer invasivo, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. Entre los nuevos casos diagnosticados el 14% en hombres y el 7% en mujeres corresponden al cáncer de pulmón. Actualmente el cáncer de pulmón en Navarra es la primera causa de muerte en la población menor de 75 años (11). En 2018 hubo 1556 defunciones de las cuales 339 fueron a causa de cáncer de pulmón, tráquea y bronquios (10). De estas defunciones, 250 fueron varones y 89 fueron mujeres. Revisando datos de años anteriores, podemos apreciar un estancamiento de las defunciones en varones, mientras que se observa un incremento de las defunciones por cáncer de pulmón en mujeres (tabla 1) (10).

AÑO	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
2018	89	250	339
2017	65	249	314
2016	65	252	317
2015	71	236	307
2014	66	241	307
2013	68	250	318
2012	69	236	305
2011	62	239	301
2010	45	235	280

Tabla 1: INE, defunciones por tumor maligno de pulmón, tráquea y bronquios en Navarra, todas las edades (10).

Debido al incremento de la incidencia del cáncer de pulmón y a su alta tasa de mortalidad, en este trabajo de fin de grado me he querido centrar en nuevos tratamientos que se están utilizando para frenar el cáncer de pulmón, en concreto, la inmunoterapia. La inmunoterapia o terapias biológicas tienen como objetivo

potenciar la actividad anti-tumoral del sistema inmune para eliminar el tumor o frenar su progresión (12). Existen diversos tipos de inmunoterapia, como el uso de anticuerpos frente al tumor, vacunas, terapias con virus oncolíticos, terapia celular adoptiva y terapias inmunomoduladoras (citocinas e inhibidores de los puntos de control inmunitarios o “immune checkpoints” en inglés). En este TFG se va a tratar sobre la terapia inmunomoduladora y en concreto de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios. En Navarra en 2018, 167 pacientes con cáncer recibieron tratamiento con inmunoterapia, de los cuales más de la mitad padecían cáncer de pulmón (12).

Dado que he podido conocer varios casos de cáncer de pulmón en mi entorno cercano y en ningún caso se les ofreció el tratamiento de inmunoterapia, planteo el siguiente TFG como un trabajo de investigación sobre ella. Para ello se va a realizar una revisión bibliográfica sobre la inmunoterapia, analizando su utilización en el tratamiento del cáncer de pulmón, revisando los fármacos inmunoterápicos más utilizados, requisitos de los pacientes para recibir el tratamiento y las reacciones adversas que puedan tener estos nuevos tratamientos. De este modo pretendo elaborar un plan de educación sanitaria sobre inmunoterapia para pacientes con cáncer de pulmón que vayan a recibir este tratamiento, e intentar resolver sus dudas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica sobre el tema de la inmunoterapia, concretamente sobre su utilización para el tratamiento del cáncer de pulmón.

2.2. Objetivos secundarios

- Identificar aquellos pacientes que son candidatos a recibir inmunoterapia.
- Revisión de los fármacos inmunoterápicos más utilizados en el tratamiento del cáncer de pulmón.
- Identificar las reacciones adversas más frecuentes de la inmunoterapia.
- Elaborar un plan de educación sanitaria sobre inmunoterapia, dirigido a aquellos pacientes con cáncer de pulmón que pudieran beneficiarse de esta información, para entender mejor la enfermedad y su tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología utilizada para la realización de este trabajo ha sido la revisión bibliográfica. Para ello se han consultado diferentes bases de datos científicas que ofrece la Universidad Pública de Navarra como son: Pubmed, Medline y Scielo. También se ha utilizado el portal de revistas electrónicas que ofrece la biblioteca, así como libros de la biblioteca y el Vademécum. En estas búsquedas se ha recogido información acerca del cáncer de pulmón, las diferentes inmunoterapias y todo lo relacionado con ellas. Además de las anteriormente mencionadas, para consultar los datos estadísticos se han consultado la página web oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la página web del Instituto Nacional de Estadística (INE), la página web de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la página web de GLOBOCAN, así como alguna nota de prensa.

Las bases de datos científicas utilizadas han sido Pudmed, Medline y Scielo. Para la búsqueda de los artículos se han utilizado diferentes palabras clave. Para acotar la búsqueda en todas las bases de datos se han utilizado los operadores booleanos.

Todas las búsquedas realizadas han sido filtradas por idioma (inglés y español), y sólo se han seleccionado aquellos de los que se encontraban el texto completo ('free full text'). En lo que se refiere a la fecha de publicación, los documentos relacionados con el cáncer de pulmón, se han seleccionado publicaciones de hasta hace siete años, los documentos relacionados con la inmunoterapia se ha acotado la búsqueda a los últimos cinco años y aquellas búsquedas de ensayos clínicos se ha acotado la búsqueda a 10 años y "clinical trial".

Búsquedas realizadas:

- Pubmed:
 - Palabras clave: immunotherapy AND lung cancer.
 - Artículos encontrados 713. Revisados 6. Seleccionados 3.
- Pubmed:
 - Palabras clave: lung cancer and epidemiology.
 - Artículos encontrados 6617. Revisados 5. Seleccionados 2.

- Pubmed:
 - Palabras clave: immunotherapy and adverse effects and cancer
 - Artículos encontrados: 1620. Revisados 5. Seleccionados 1.
- Scielo:
 - Palabras clave: cáncer de pulmón
 - Artículos encontrados: 89. Revisados 2. Seleccionados 2
- Medline
 - Palabras clave: inmunoterapia.
 - Artículos encontrados 53. Revisados 2. Utilizados 2

En lo que respecta a los ensayos clínicos

- Pubmed (clinical trials):

Palabras clave	Artículos	Revisados	Utilizados
Ipilimumab AND lung	15	5	4
Nivolumab AND lung	45	8	6
Pembrolizumab AND lung	34	5	4
Atezolizumab AND lung	12	4	3
Durvalumab AND lung	12	3	3
Avelumab AND lung	1	1	1

Tabla 2: Resumen de la búsqueda de ensayos clínicos en Pubmed.

Se han seleccionado aquellos artículos que más se ceñían al tema de estudio, excluyendo por ejemplo artículos que trataban la inmunoterapia para otros tipos de cánceres o aquellos que no incluían información relevante. Para la búsqueda de artículos también se ha utilizado la técnica de búsqueda en bola de nieve.

4. DESARROLLO

4.1. Antecedentes históricos de la inmunoterapia.

El uso de la inmunoterapia para tratar enfermedades fue descrito hace más de un siglo por el cirujano y oncólogo William B. Coley. El Dr. Coley utilizó la 'toxina Coley', que estaba compuesta por toxinas derivadas de bacterias muertas (*Streptococcus erysipelas* y *Serratia marcescens*) para tratar diferentes enfermedades malignas (13,14). Coley utilizó estas toxinas para el tratamiento de diferentes pacientes con tumores, y obtuvo la mejor respuesta en pacientes con sarcoma, donde el 50% de los pacientes llegó a tener una supervivencia libre de enfermedad (PFS) de más de 5 años. Estas toxinas provocaban una inflamación local y eran capaces de reactivar la respuesta inmune y eliminar el tumor (14).

También a principios del siglo XX Paul Ehrlich, propuso la teoría de vigilancia inmunológica para el cáncer (15). Según Ehrlich las células tumorales que aparecían en el organismo eran eliminadas por el sistema inmunitario, por lo que tuvo la idea de estimular y potenciar el sistema inmune para combatir el cáncer. Esto despertó el interés de varios autores, pero no ha sido hasta hace relativamente poco que se han producido avances terapéuticos aplicables a la clínica (15,16).

Las primeras investigaciones se basaban en introducir antígenos poco específicos para inducir la respuesta inmune del paciente y detener la progresión de las células tumorales. Estos antígenos eran derivados de células neoplásicas inactivas. También se probó la introducción de agentes infecciosos dentro del tumor. Todo ello con la intención de activar el sistema inmune (16).

4.2. Inmunoterapia

En las últimas décadas se ha confirmado que los tumores son inmunogénicos, es decir, pueden inducir una respuesta inmune debido a que acumulan mutaciones en variedad de genes, y por tanto expresan nuevos antígenos, frente a los cuáles el sistema inmune puede actuar (15).

Para activar la respuesta inmune de las células T citotóxicas, además de la presentación del antígeno por las células dendríticas (o células presentadoras de antígeno- APC), se necesitan otras señales co-estimuladoras (16). Sin embargo,

existen otras señales inhibitorias llamadas “immune checkpoints” o “puntos de control inmunitarios”, los cuales inactivan las células T (17). Estos puntos de control están diseñados para inhibir respuestas exacerbadas de células T y limitar así el potencial daño a tejidos circundantes (16).

Debido a la inmunogenicidad de los tumores, el sistema inmune es capaz de reconocer y eliminar la mayoría de células neoplásicas impidiendo su proliferación (18). Sin embargo, las células tumorales evolucionan de tal forma que son capaces de evadir al sistema inmune, activando los “puntos de control inmunitarios” e inactivando las células T. El conocimiento de estos mecanismos, ha permitido diseñar anticuerpos monoclonales capaces de unirse a dianas o receptores específicos que actúan como “puntos de control inmunitarios” e inhibirlos (17). Es el caso de los receptores de los linfocitos T, el receptor de muerte programada (PD-1) y su ligando PD-L1, o el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) (16,17,19).

El mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales es desbloquear la acción citodestructora de las células T. Por lo que los inmunodesbloqueadores trabajan modulando la interacción de las células T y las células presentadoras de antígeno (APC) o de las células tumorales para ayudar a desbloquear la respuesta inmunitaria inhibida (13,16).

4.3. Proceso del ataque inmunológico al tumor

Estos son los pasos que se tienen que dar para que haya un ataque inmunológico frente al tumor.

- 1- Las células tumorales tienen que presentar sus neoantígenos en la superficie.
- 2- Los antígenos presentados por el tumor deben de ser identificados por las células presentadoras de antígenos (APC), por ejemplo, las células dendríticas, que presentarán esos antígenos a los linfocitos T en los ganglios linfáticos (13,19).
- 3- Para que las células T se activen y proliferen, deben de reconocer los antígenos junto con el receptor del complejo mayor de histocompatibilidad y además debe de recibir señales adecuadas co-estimuladoras.

- 4- Tras la activación de los linfocitos T específicos del tumor, tienen que salir de los ganglios linfáticos y viajar hasta el tumor a través de los vasos.
- 5- Una vez hayan llegado al tumor, las células T deben vencer los numerosos mecanismos locales de inmunosupresión.
- 6- Dentro del tumor, tienen que ser re-estimuladas por parte de las células presentadoras de antígeno.
- 7- Una vez los linfocitos T hayan superado todos los pasos, deben atacar al tumor. Esto requiere un reconocimiento del antígeno expresado en la superficie del tumor por parte de las células T para que así liberen las moléculas destructoras como las perforinas y granzimas.

Este proceso es muy importante y puede ser estrechamente modulado tanto para su fortalecimiento como para su inhibición, por células T colaboradoras o células T reguladoras, respectivamente (13).

4.4. Inhibición de puntos de control inmunitarios (Immune checkpoint blockade)

Como se ha señalado anteriormente, las células T para activarse correctamente deben de recibir dos señales (14).

1. Deben reconocer el antígeno complementario a su receptor T (TCR) en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (14).
2. Deben activarse las moléculas co-estimuladoras (CD28) que interactúan con sus ligandos B7 (CD80/CD86), las cuales se encuentran en las células presentadoras de antígeno (APC) o células dendríticas (14).

Pero las células T no sólo presentan moléculas co-estimuladoras necesarias para su activación, sino que también presentan moléculas co-inhibitorias, para regular la duración y amplitud de la respuesta inmune (14). En la figura 4 se puede observar las moléculas que se expresan en un momento dado tanto en células presentadoras de antígenos, linfocitos T y células tumorales.

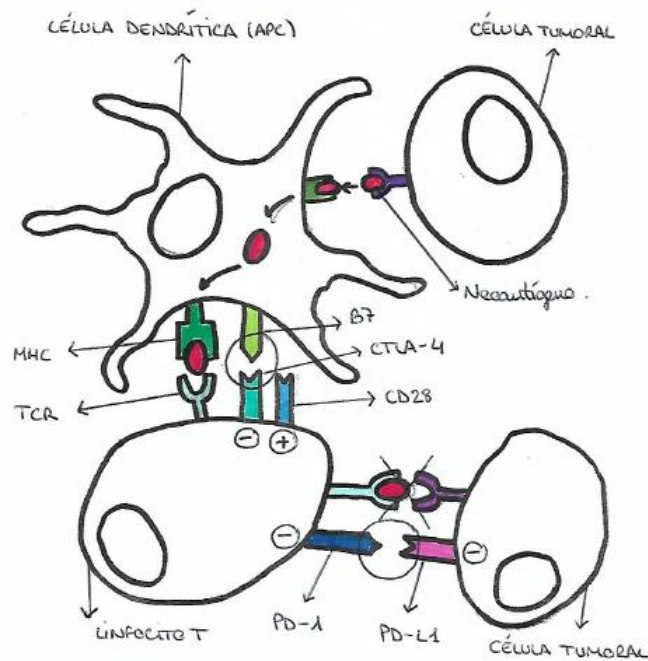


Figura 4: mecanismo de acción del sistema inmune frente a las células tumorales sin inmunoterapia. Fuente: elaboración propia (adaptado de 13,15,16).

El control de la respuesta se logra principalmente mediante la regulación de los receptores co-inhibitorios que actúan desactivando las células T activadas. A pesar de esta regulación, es el equilibrio entre las señales co-estimuladoras y las co-inhibidoras las que determinan el destino de las células T activadas (13).

Como se ha mencionado anteriormente, la activación o inhibición de los receptores de células T pueden ser manipuladas por el uso de anticuerpos monoclonales agonistas o antagonistas de estas interacciones. En la última década ha habido avances importantes en el uso de los anticuerpos para la inhibición de los puntos de control inmunitarios, como inmunoterapia contra el cáncer. (13)

4.4.1. Mecanismo de acción del bloqueo de los puntos de control inmunitarios.

La activación de las células T es determinado por el equilibrio entre las señales co-estimuladoras y las co-inhibitoras.

- Tras la activación de las células T (la presentación de neoantígenos por parte de las células dendríticas), los receptores co-inhibitorios de las células T (CTLA-4 y PD-1) están sobreexpresados.

- Las moléculas B7 (CD80/CD86) de las células dendríticas se unen con mayor afinidad a los receptores CTLA-4 (supera la unión con el CD28) provocando la inhibición de la activación de las células T.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a los receptores inhibitorios (CTLA-4 y PD-1 y sus ligandos) se unen a ellos bloqueando su capacidad para unirse a sus respectivos ligandos, favoreciendo así la señal co-estimuladora y prolongando la activación de los linfocitos T y la respuesta inmunitaria antitumoral (13) (figura 5).

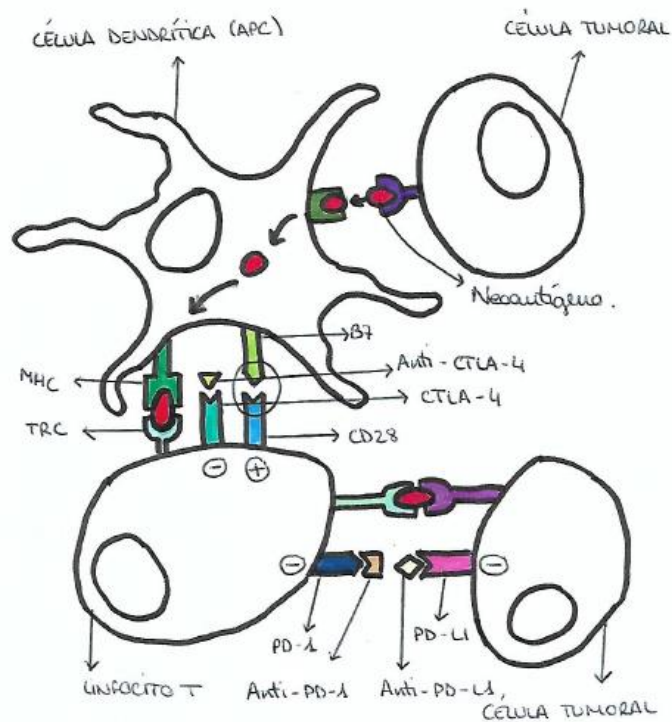


Figura 5: mecanismo de acción del sistema inmune frente a las células tumorales con inmunoterapia. Fuente: elaboración propia (adaptación de 13,15,16).

4.5. Fármacos inhibidores de puntos de control inmunitarios

4.5.1. Ipilimumab (Inhibidor de CTLA-4)

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano inmunoestimulador y antineoplásico de tipo IgG1 (20). Fue el primer anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para tratar el melanoma (21).

- *Mecanismo de acción*

La proteína del antígeno 4 de la célula T citotóxica (CTLA-4) expresada en la superficie de las células T tras su activación, compete con su ligando CD28 (también expresada

en la superficie de las células T) por la unión con el receptor B7 (CD80/CD86) de las células dendríticas (APC). La CTLA-4 al tener una afinidad 1000 veces mayor, se une con el ligando B7 y suprime la activación de la célula T (14,15).

El Ipilimumab se une de forma específica al receptor CTLA-4 y bloquea específicamente su señal inhibitoria, provocando la activación y proliferación de las células T y ayudando a la infiltración de los tumores por los linfocitos (causando la muerte de las células tumorales) (20,21).

- *Efectividad.*

Su inhibición con anticuerpos monoclonales suprimió el crecimiento tumoral en modelos murinos de fibrosarcoma, carcinoma de colon, próstata, mama, ovario, melanoma y linfoma entre otros (14). Varios ensayos clínicos en melanoma metastásico, observaron una supervivencia mayor de los pacientes tratados con Ipilimumab (en monoterapia, en combinación con dacarbazina o en combinación glicoproteína 100) comparados con aquellos pacientes tratados con dacarbazina o glicoproteína 100, en ausencia de Ipilimumab (22,23,24)

4.5.2. *Nivolumab (Inhibidor de PD-1)*

El Nivolumab es un anticuerpo humanizado de tipo IgG4, que se une de forma específica al receptor PD-1 (20). Fue aprobado por la FDA por primera vez en 2014 para el tratamiento del melanoma avanzado. También se utiliza para el tratamiento de carcinoma renal, CPNM, linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, etc. en estadios avanzados en segunda línea. El receptor PD-1 se expresa en los linfocitos T e interacciona con el ligando PD-L1 que puede verse sobreexpresado en células tumorales. Esta interacción provoca la inhibición de señales de activación y proliferación de las células T (14).

- *Mecanismo de acción*

El anticuerpo específico Nivolumab se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo la respuesta antitumoral (20).

- *Efectividad.*

En los primeros ensayos realizados con Nivolumab en pacientes con melanoma avanzado, se observó una supervivencia media de 16.8 meses, con una supervivencia a 1 y 2 años del 62% y 43%, respectivamente (25). Otros estudios han combinado Nivolumab con Ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado, comparando la administración conjunta de los compuestos vs. la administración secuencial. Se observó una tasa objetiva de respuesta del 20% en aquellos pacientes que siguieron la administración secuencial de los fármacos, mientras que la tasa objetiva de respuesta fue del 53% en aquellos pacientes que siguieron la máxima dosis de la administración conjunta (26). También se han descrito trabajos en carcinoma renal y linfoma de Hodgkin refractarios a tratamientos, en los que se observó respuesta completa en el 87% de los casos de linfoma de Hodgkin y una supervivencia a los 6 meses del 86% (27).

4.5.3. Pembrolizumab (Inhibidor de PD-1)

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4-κ que antagoniza con el receptor PD1, como el Nivolumab (20). Fue aprobado por la FDA por primera vez para el tratamiento del melanoma avanzado en el año 2014. Hoy en día también se utiliza para CPNM, CPM, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, de esófago, de endometrio, etc.

- *Mecanismo de acción*

El anticuerpo específico Pembrolizumab se une al receptor de muerte programada 1 (PD -1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo la respuesta antitumoral (20).

- *Efectividad*

Uno de los primeros estudios que se realizó fue un ensayo con 135 pacientes con melanoma avanzado. Se administró Pembrolizumab en dos dosis distintas, y en algunos grupos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con Ipilimumab. El resultado fue que en el grupo de mayor dosis de Pembrolizumab se observó una tasa de respuesta (regresión tumoral) en el 52% de los casos. Estas

respuestas se mantuvieron en el 81% de los casos tras 11 meses y además presentaban toxicidad de grado 1 o 2 (28).

Los mismos autores compararon la efectividad del Pembrolizumab con respecto a Ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado, y llegaron a la conclusión de que la supervivencia a los 12 meses era del 74,1% en el caso de Pembrolizumab (administración cada 2 semanas) y del 58,2% para Ipilimumab. Además, los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron más leves que en el grupo de Ipilimumab (29).

También se han realizado ensayos en cáncer urotelial refractario a tratamiento a platino, cáncer de mama triple negativo avanzado y cáncer de próstata resistente a enzalutamida, y en todos ellos se han observado resultados prometedores (30,31).

4.5.4. Atezolizumab/ Durvalumab/ Avelumab (Inhibidores de PD-L1)

Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab son inhibidores de PD-L1, todos ellos anticuerpos monoclonales humanizados de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) (20). El Atezolizumab fue aprobado por la FDA por primera vez en el año 2016 para cáncer urotelial y cáncer de pulmón metastásico. En el caso del Durvalumab fue aprobado por primera vez en el 2017 para cáncer urotelial, en el 2018 para CPNM estadio III inoperable y para CPM extendido en el 2020. En el caso del Avelumab fue aprobado por la FDA en 2017 para carcinoma de células Merkel metastásico y cáncer urotelial.

- Mecanismo de acción

Estos anticuerpos se unen de forma específica a PD-L1 y provocan el bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7, evitando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, y por ello, desarrollando la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. En el caso de Atezolizumab permite que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1 (20).

- Efectividad

En el caso del Atezolizumab varios ensayos clínicos se realizaron en pacientes con carcinoma urotelial metastásico, donde se vio una tasa de respuesta dependiente de la expresión de PD-L1 en los tumores y la carga mutacional (32). El mismo equipo

publicó otro estudio donde se administró el Atezolizumab en primera línea en carcinoma urotelial, y demostró tasas de respuesta mantenidas en el tiempo, una supervivencia media de 16 meses y alta tolerabilidad (33). También se han descrito ensayos clínicos en carcinoma renal metastásico, cáncer de cabeza y cuello, en mama y en CPNM.

En el caso de Durvalumab existen varios ensayos clínicos en cáncer urotelial avanzado, donde se observó una tasa de respuesta de casi el 50% en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 y 0% en aquellos pacientes que no expresaban PD-L1 (34). También se han descrito varios estudios en CPNM y CPM que se verán en el siguiente apartado.

En cuanto al Avelumab se han realizado varios ensayos clínicos, uno de ellos en pacientes con carcinoma de Merkel avanzado, y se demostró una tasa de respuesta del 30%, con una tolerabilidad alta (35). En carcinoma urotelial, en un ensayo Fase Ib, la tasa de respuesta fue del 20%, de los cuales la mayoría presentaba expresión de PD-L1. La supervivencia media fue de 13,7 meses, y el tratamiento fue altamente tolerado (36).

4.6. Inmunoterapia y cáncer de pulmón.

Inicialmente se creía que el cáncer de pulmón no era inmunogénico, pero se ha comprobado que esto no es del todo cierto, ya que el CPNM tiene la capacidad de producir antígenos que inducen la respuesta inmune (37).

Tradicionalmente el enfoque terapéutico para tratar el cáncer de pulmón a través de modular el sistema inmune se ha basado en vacunas que en general han sido ineficaces, debido a una activación insuficiente o inadecuada del sistema inmune (19).

A pesar del éxito de varias inmunoterapias en algunos cánceres sólidos, como es el melanoma metastásico o el carcinoma renal, la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no ha tenido tanto éxito (38,39,40)

Se cree que la inmunoterapia en el cáncer de pulmón ha fallado debido a diversos factores como por ejemplo las que se mencionan a continuación (13):

- Carga insuficiente de antígenos tumorales mutados
- Restricción en la presentación cruzada, la carga de neoantígenos y el éxito de la inmunoterapia es paralela
- Inhibición de tráfico de las APC del tumor o falta de señales co-estimuladoras
- Presentación inefectiva de las vacunas con células tumorales muertas en la inmunoterapia activa
- Limitación en la respuesta por parte de las células T CD8
- Supresión en el tráfico de las células T al tumor y presencia de factores de supresión intratumorales
- Pérdida de antígeno que presenta la molécula MHC clase I (algo que se observó cuando se secuenciaron por primera vez los carcinomas escamosos de pulmón)
- Exceso de regulación de las células T CD4 o la falta de células T CD4 helper

4.6.1. Pacientes elegibles para la inmunoterapia

La inmunoterapia se utiliza principalmente para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios avanzados y que han vuelto a desarrollar la enfermedad tras el tratamiento en primera línea con quimioterapia (16,19,21). Además, esos tumores suelen ser negativos para el gen EGFR y ALK. Otra condición para que se dé el tratamiento es que el paciente tenga un buen estado de salud general, sin otras alteraciones médicas de interés (41).

El Ipilimumab se utiliza en el CPNM avanzado en combinación con quimioterapia u otras terapias (42).

Por lo general el Nivolumab se utiliza en casos de CPNM avanzado que han tenido una progresión tras el tratamiento con quimioterapia. Aunque existen más situaciones clínicas y combinaciones que se están estudiando en diferentes ensayos (42).

El Pembrolizumab se utiliza principalmente en CPNM metastásico con expresión positiva de PD-L1, que ha progresado tras un tratamiento en primera línea con quimioterapia. También se está estudiando como tratamiento en primera línea en la monoterapia y en combinación con otros agentes (41,42).

El Atezolizumab se administra en casos de CPNM, pero se ha observado mejores resultados en los tumores con expresión de PD-L1 (42).

El Nivolumab también se ha aprobado para el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico (CPM) (21).

4.6.2. Ensayos clínicos con inhibidores de puntos de control inmunitarios en el cáncer de pulmón.

4.6.2.1 CPNM- no microcítico

Ensayos recientes han renovado el interés de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico gracias a los resultados positivos que ha dado el uso de 'inmunodesbloqueadores' (13,16)

- Inhibidores de CTLA4

Se realizó un ensayo de fase 1 en el que participaron pacientes con CPNM en estadio IIIb recurrente o en estadio IV que no hubieran recibido quimioterapia previamente. Fueron aleatorizados en tres grupos diferentes, y se les administró diferentes dosis de **Ipilimumab** y Nivolumab en diferentes periodos de tiempo. El primer grupo recibió Nivolumab 1mg/kg cada 2 semanas e Ipilimumab cada 6 semanas. Los dos grupos restantes recibieron Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas, y recibieron Ipilimumab cada 6 o 12 semanas. Se observó una tasa de respuesta en el 47% de los pacientes de la cohorte con Ipilimumab cada 12 semanas, y en el 38% de los pacientes de la cohorte con Ipilimumab cada 6 semanas. En pacientes con expresión de PD-L1 mayor del 1% se observó una tasa de respuesta en el 57% en ambas cohortes. Se notificaron efectos adversos de tercer o cuarto grado en el 37% de los pacientes con tratamiento con Ipilimumab- 12 semanas y en el 33% de los pacientes con Ipilimumab- 6 semanas. Se concluyó que el tratamiento conjunto de Nivolumab e Ipilimumab tenía un perfil de seguridad tolerable, con una alta tasa de respuesta (43).

Después de este ensayo fase 1, se realizó un ensayo fase 3 en el que participaron pacientes con CPNM en estadio IV o recurrente que no hubieran recibido quimioterapia previamente. Se caracterizó la carga mutacional de los tumores (TMB) y se administró Nivolumab, Nivolumab en combinación con Ipilimumab o quimioterapia. En este ensayo se comprobó que la supervivencia libre de progresión

(PFS) en pacientes con una carga mutacional tumoral alta que recibieron la combinación de Nivolumab con Ipilimumab fue significativamente mayor que aquellos que recibieron quimioterapia. La tasa de PFS a un año fue de 42,6% en la cohorte de Nivolumab + Ipilimumab, versus 13,2% en la cohorte de quimioterapia. Además, la tasa de respuesta fue de 45,3% en la cohorte de Nivolumab + Ipilimumab, en contraste con el 26,9% en la cohorte de quimioterapia. Por lo tanto, se concluyó que el tratamiento en primera línea de la combinación de Nivolumab+ Ipilimumab era mejor que la quimioterapia, y que una alta carga mutacional tumoral podría ser utilizado como biomarcador para seleccionar pacientes (44).

Tras diferentes ensayos se ha observado que el tratamiento con inhibidores de CTLA-4 muestra eficacia en CPNM en combinación con otras terapias como la quimioterapia o en combinación con otros inmunodesbloqueadores (13).

- Inhibidores de PD1/PD-L1

En cuanto a estos inhibidores es muy importante mencionar el biomarcador PD-L1. La molécula PD-L1 se expresa en la membrana de la célula tumoral en aproximadamente la mitad de los CPNM (13). Esta expresión puede tener un mal pronóstico, ya que al unirse a la molécula PD-1 suprime la función de los linfocitos T y puede contribuir al escape de las células tumorales (13,14).

Para predecir la respuesta de las terapias con anti-PD-1 es necesario un biomarcador (13). Puesto que mayormente se utilizan anticuerpos monoclonales frente al receptor PD-1, es lógico pensar que la concentración de PD-L1 (el ligando al que se une) en el ambiente tumoral puede ser predictiva (16). La relación de la expresión de PD-L1 en el CPNM y la respuesta al tratamiento se ha analizado en diferentes estudios (13). Pero debido a algunos problemas, como, por ejemplo, la baja fiabilidad de los métodos de detección, las diferencias entre los fármacos generados y los diferentes puntos de corte establecidos, los resultados han sido discordantes (13,16).

El tratamiento con inhibidores de PD-1 fue aprobado para el tratamiento de CPNM en 2014 (14). En un ensayo realizado en pacientes con CPNM avanzado, se administraron diferentes dosis de **Nivolumab** y concluyeron que este fármaco era

capaz de lograr respuestas duraderas y alentadoras en la supervivencia de los pacientes (45).

En otro estudio se comparó el Nivolumab con el quimioterápico Docetaxel en pacientes con CPNM escamoso avanzado. Los pacientes que recibieron Nivolumab tuvieron una supervivencia libre de progresión, una tasa de respuesta y una supervivencia global mayor que los pacientes tratados con Docetaxel (46). En cambio, en un ensayo similar que se realizó en pacientes con CPNM no escamoso avanzado, observaron que, en efecto la supervivencia global y la tasa de respuesta eran mayores en los pacientes que recibieron Nivolumab, pero la supervivencia libre de progresión no fue satisfactoria en comparación con el Docetaxel (47). En una actualización en la que se comparó Nivolumab y Docetaxel en pacientes con CPNM avanzado (tanto escamoso como no escamoso) se confirmaron los resultados expuestos en los dos anteriores estudios (48).

En el ensayo para determinar la aprobación de la monoterapia con Nivolumab en primera línea en el CPNM avanzado, se observó que tenía un perfil de seguridad aceptable (se informó de efectos adversos de grado 3 y 4 en el 19% de los pacientes) y respuestas duraderas. Se observó que los pacientes con el biomarcador PD-L1 positivo tenían mejor tasa de respuesta que los que tenían la expresión negativa (49).

A pesar de que hay evidencias de unos mayores beneficios en pacientes con expresión de PD-L1 con tratamiento con Nivolumab, en diferentes estudios se ha observado que los beneficios del tratamiento con Nivolumab son independientes de las características del tumor y de la expresión de PD-L1 en el ambiente tumoral (19).

En lo que respecta al **Pembrolizumab** la FDA aprobó la terapia para pacientes con CPNM metastásico que expresan el biomarcador PD-L1, tras la progresión de la enfermedad o después de haber recibido otras terapias. Se demostró que tenía un perfil de seguridad aceptable y actividad clínica en pacientes con CPNM avanzado (50). También se observó que los pacientes con la expresión PD-L1 positiva obtenían mejores resultados que los que no expresaban (50, 51).

En un estudio en el que se comparó el efecto de Pembrolizumab y la quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM con expresión de PD-L1 positivo (>50% de

las células tumorales), se observó que el tratamiento con Pembrolizumab presentaba una mayor supervivencia libre de progresión, supervivencia global y además menores efectos adversos que con la quimioterapia (52). También se ha estudiado el uso de Pembrolizumab como terapia de primera línea para pacientes con CPNM, pudiéndose observar beneficios en la supervivencia global, con un perfil de seguridad aceptable (53).

El tratamiento con inhibidores de PD-L1 fue aprobado en 2016 para ciertos cánceres de pulmón (14). El **Atezolizumab**, fue aprobado para tratar el CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia en 2018. Uno de los primeros estudios aleatorizados en fase 3 en pacientes con CPNM escamoso y no escamoso demostró que la supervivencia global era más larga con Atezolizumab que con Docetaxel. Además, se notificaron menos efectos adversos de tercer y cuarto grado en tratamiento con Atezolizumab en comparación con los pacientes en tratamiento con Docetaxel (54). Este mismo equipo realizó una actualización del estudio y se confirmó, como se había demostrado en el ensayo anterior, que Atezolizumab aumentaba la supervivencia global en comparación con el Docetaxel, además de tener un mejor perfil de seguridad (55). En otro ensayo aleatorizado se comparó el tratamiento de Atezolizumab en combinación con otras terapias, y una terapia sin Atezolizumab en pacientes con CPNM no escamoso metastásico. Se observó que el grupo que estaba tratado con Atezolizumab presentaba una supervivencia libre de progresión más larga que el grupo al que no se le administró este fármaco, independientemente de los biomarcadores (56).

Durvalumab fue aprobado por la FDA para tratar el CPNM en 2017. En un ensayo no aleatorizado se combinaron diferentes dosis de Durvalumab de manera escalonada en combinación con Tremelimumab (anti-CTLA-4) para observar el perfil de seguridad. Se observó un perfil de tolerabilidad aceptable con la administración de Durvalumab 20mg/kg cada cuatro semanas en combinación con Tremelimumab 1 mg/kg. Se observó un efecto antitumoral tanto en los tumores con PD-L1 positivos como en los tumores con el biomarcador negativo (57). Tras demostrar que la combinación de Durvalumab y Tremelimumab proporciona beneficios en pacientes con el biomarcador PD-L1 negativo, el ensayo clínico ARCTIC en fase III está

estudiando la actividad y la seguridad de este fármaco en pacientes con CPNM avanzado independientemente del biomarcador PD-L1. Actualmente está en curso (58). Hoy en día hay ensayos clínicos en los que se está investigando la administración de Durvalumab como tratamiento neoadyuvante antes del tratamiento quirúrgico en pacientes con CPNM en estadio Ib o II (59).

En lo que respecta al **Avelumab** todavía no está aprobado para tratar el cáncer de pulmón, pero tras algún estudio se ha observado un perfil de seguridad aceptable y actividad antitumoral en pacientes con CPNM en progresión o que han resistido a otros tratamientos, lo que ayuda a futuros estudios en este contexto (60).

4.6.2.2 CPM- microcítico

El carcinoma de pulmón de células pequeñas es muy agresivo y sensible a la quimioterapia. Este tipo de cáncer está muy relacionado con el tabaquismo y con su consecuente carga mutacional (16). Como se ha descrito anteriormente, existen evidencias de que la respuesta con el tratamiento de algunos inmunodesbloqueadores está relacionada con la carga mutacional y la carga de neoantígenos (13), por lo que lo haría buen candidato.

En un ensayo con pacientes con CPM avanzado dividido en tres grupos aleatorizados se administró respectivamente una combinación de Paclitaxel y Carboplatino e Ipilimumab en dos regímenes alternativos en combinación con paclitaxel/carboplatino (administración de Ipilimumab de manera simultánea, donde se comenzaba con Ipilimumab y continuaba con placebo y la administración de Ipilimumab de forma escalonada, donde se comenzaba con el placebo y continuaba con Ipilimumab). La administración de Ipilimumab de manera escalonada mejoró la supervivencia libre de progresión relacionado con el sistema inmune (irPFS) (según los criterios de respuesta inmune) comparando con el grupo de control, pero no mejoró la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global. La mediana de supervivencia libre de progresión del grupo de control e Ipilimumab escalonado fue de 5.2 meses (61).

En otro estudio donde participaron 42 pacientes con CPM avanzado, se evaluó el tratamiento de quimioterapia estándar (Carboplatino + Etopósido) combinándola con Ipilimumab. Según los criterios de respuesta inmunológica, la mediana de

supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 7.3 meses y la de supervivencia global de 17 meses. En este ensayo todos los pacientes tuvieron al menos un efecto adverso (EA). 27 pacientes padecieron efectos adversos (EA) de grado 3 o superior relacionado con Ipilimumab y hubo 5 fallecimientos relacionados con el tratamiento (62). En otro ensayo fase 3 aleatorizado, la adición de ipilimumab al tratamiento habitual de quimioterapia no superó esas mejoras (63).

En ensayos recientes se han combinado dos tipos de inmunodesbloqueadores (inhibidores de CTLA-4 y PD-1) en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas que han presentado recidivas y se han demostrado respuestas objetivas con una toxicidad aceptable (64). Por lo que se recomienda el tratamiento con inmunodesbloqueadores en caso de recidiva en menos de seis meses tras el primer tratamiento con quimioterapia (16).

Además, también ha dado respuestas objetivas y tolerables en tercera línea o última línea en pacientes con CPM recurrente (65).

4.7. Efectos adversos

Tras los ensayos realizados se observó que el perfil de seguridad de la inmunoterapia es mejor, siendo los efectos adversos graves menores en comparación con la quimioterapia (43, 48, 51, 54, 57).

Los efectos adversos están relacionados con el aumento o un exceso de la actividad inmunitaria (incremento de la activación y la proliferación de las células T) que pueden provocar reacciones autoinmunes muy potentes (66).

La inmunoterapia tiene un mecanismo de acción que provoca un perfil de toxicidad específico. Por ejemplo, la unión PD-1/PD-L1 interfiere en la homeostasis inmune, aumentando la actividad de los linfocitos T frente a autoantígenos. Al aumentar esa función, provoca no solo el ataque frente al tumor, sino que también podría provocar ataques frente a otros tejidos (reacción autoinmune) (66,67).

Las terapias con inhibidores de PD-1/PD-L1 tienen menores efectos adversos que las terapias con inhibidores de la CTLA-4. Esto se debe a que CTLA-4 regula la activación de las células T en los ganglios linfáticos, mientras que la PD-1 actúa en la periferia, una vez las células T han sido activadas (68).

A pesar de que la mayoría de las reacciones adversas no son graves, alguna puede resultar grave y potencialmente mortal (14).

Tras descartar que los efectos adversos son provocados por infección o progresión del tumor, el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la potenciación del sistema inmune debe consistir en el cese de la inmunoterapia, y de ser necesario el tratamiento con la administración de corticoides u otros fármacos inmunomoduladores (13,14,16,20).

4.6.1 Reacciones adversas por grupo de medicamentos

Los efectos adversos más frecuentes que se le atribuyen a Ipilimumab son trastornos dérmicos (rash cutáneo y prurito), gastrointestinales (diarrea y colitis) y del sistema endocrino (43,61,62). Además, se observa que, en tratamientos combinados con quimioterápicos, los efectos adversos de grado 3 o 4 se describen en más del 50% de los pacientes (61,62). Mientras que en la combinación de Ipilimumab con Nivolumab los efectos adversos de los mismos grados no llegan al 40% (43). Los más frecuentes en combinaciones con quimioterápicos fueron los relacionados con alteraciones hepáticas (61,62), mientras que en combinación con Nivolumab los efectos adversos más frecuentes fueron la colitis, incremento de la lipasa y la neumonitis (43).

Entre las reacciones adversas que provoca el tratamiento con Nivolumab, tan solo el 7-14% de ellos son de grado 3 o 4. Las más frecuentes son los trastornos gastrointestinales (disminución del apetito, diarrea, náuseas), dérmicos (rash y prurito) y del estado general (astenia y fatiga). También pueden aparecer EA que afectan al sistema endocrino y enzimático. La neumonitis es el efecto adverso de grado 3-4 más frecuente que se da en tratamiento con Nivolumab (45-48, 65).

Pembrolizumab de media provoca reacciones adversas de grado 3 o superiores en el 25% de los pacientes (50,52,53). Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea), dérmicos (prurito y rash), del estado general (pérdida de apetito y fatiga) y respiratorios (disnea y tos) (50,51,53). La mayoría de EA de grado 3 y 4 están relacionados con el sistema respiratorio (neumonía, disnea, neumonitis...) (50,53).

Los efectos adversos más frecuentes que se han descrito en pacientes en tratamiento con Atezolizumab son los trastornos gastrointestinales (nauseas), del estado general (pérdida de apetito, astenia y fatiga) y hepáticos (alteración de la función hepática). Los EA de grado 3 o 4 se dan de media en el 26% de los pacientes y los más frecuentes son los trastornos hepáticos y la neumonitis (54,55).

Por último, en lo que respecta al Durvalumab todavía se están estudiando la seguridad y los efectos adversos que puede provocar. Pero en uno de los estudios se observó que los efectos secundarios más frecuentes fueron la diarrea, colitis, fatiga y los trastornos dérmicos (prurito y rash). En ese mismo ensayo se observó que los efectos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en el 42% de los pacientes (57).

En la siguiente tabla se resumen los efectos adversos más frecuentes de los inmunodebloqueadores.

Fármaco	Efectos adversos
Ipilimumab	Más comunes: Rash, prurito y diarrea. Otros efectos: fatiga, colitis, artralgia, neumonitis, hepatopatías, endocrinopatías... Grado 3-4: alteraciones hepáticas, colitis y neumonitis.
Nivolumab	Más comunes: Rash, prurito, fatiga, pérdida de apetito, astenia y diarrea. Otros efectos: colitis, endocrinopatías, hepatopatías, insuficiencia renal, neumonitis... Grado 3-4: neumonitis (la más frecuente).
Pembrolizumab	Más comunes: Rash, prurito, náuseas, diarrea, fatiga, pérdida de apetito y tos. Otros efectos: disnea, endocrinopatías, neumonitis, neumonía... Grado 3-4: la mayoría relacionadas con el sistema respiratorio.
Atezolizumab	Más comunes: fatiga, astenia, pérdida de apetito, náuseas y rash/prurito. Otros efectos: alteración de la función hepática, endocrinopatías, neumonitis... Grado 3-4: hepatopatías y neumonitis.
Durvalumab	Más comunes: diarrea, fatiga y prurito. Otros: colitis, rash... Grado 3-4: diarrea, colitis y alteraciones enzimáticas.

Tabla 3. Resumen de los efectos adversos de los inmunobloqueadores más utilizados (43-62)

4.8. Limitaciones de la inmunoterapia

La inmunoterapia como tratamiento para el cáncer de pulmón es una realidad, pero debido a algunos factores su aceptación está limitada (13).

Por ejemplo, aún hoy se desconoce cómo predecir la respuesta a la inhibición del receptor PD-1. La expresión de PD-L1 como biomarcador en el microambiente tumoral parece prometedor para predecir la respuesta de estos inmunodesbloqueadores, sin embargo, su expresión dinámica y el hecho de que pacientes que no expresaron PD-L1 (<1%) respondieron al tratamiento, no lo hacen suficientemente fiable como biomarcador predictivo (13,16). A esto se le suma las diferencias en los anticuerpos monoclonales utilizados y las diferencias en los métodos analíticos usados para medir la respuesta (16).

En el CPNM avanzado el criterio de supervivencia libre de progresión es primordial para evaluar la eficacia del tratamiento. Pero al utilizar inmunodesbloqueadores se han observado diferencias importantes entre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Esto se puede explicar por el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales. Al principio del tratamiento puede apreciarse un aumento del volumen tumoral, que no tiene por qué ser un aumento de la proliferación de las células tumorales, sino que el tumor puede estar siendo infiltrado por células T. A este hecho se le denomina pseudoprogresión. Solamente se observará la reducción del tamaño tumoral trascurrido un tiempo. Es por eso que el criterio primordial para observar beneficios debe ser la supervivencia global y no la supervivencia libre de progresión (16).

Otra de las limitaciones es el coste del tratamiento (13,16). Varía mucho dependiendo del país y el modelo socio-sanitario. Recientes estudios han demostrado que el Nivolumab no resulta rentable si lo comparamos con otros fármacos, ya que para que resulte un tratamiento coste-efectivo, habría que bajar el precio del fármaco o seleccionar a los pacientes de forma más estricta (16).

4.9 Perspectivas futuras para el tratamiento con inmunoterapia en el cáncer de pulmón.

La introducción de la inmunoterapia como tratamiento contra el cáncer de pulmón no ha sido sencilla. Pero gracias a los conocimientos generados en los últimos años sobre la interacción del sistema inmune y el cáncer podemos aventurarnos en un futuro lleno de posibilidades para usar la inmunoterapia como tratamiento relevante en el cáncer de pulmón (13).

Hoy en día varios ensayos están observando la utilización de los anticuerpos monoclonales como tratamiento neoadyuvante (antes de la terapia principal) y adyuvante (complementario) y como terapia de consolidación tras una terapia inicial con quimioterapia y radioterapia (16).

Hay estudios que sugieren que los antiangiogénicos como el Bevacizumab o Nintedanib (13,16) podrían estimular el sistema inmune, por lo que se han realizado ensayos que sugieren que combinándolos con inmunodesbloqueadores, pueden producir un efecto sinérgico, es decir, un efecto mayor que la suma de los dos efectos de los dos fármacos por separado, sin aumentar demasiado la toxicidad. Sin embargo, estos ensayos se encuentran todavía en desarrollo, por lo que no se conocen las dosis ni las secuencias a seguir (13,16).

Actualmente el foco principal de los ensayos con anticuerpos monoclonales está en su utilización como tratamiento en primera línea y en la identificación de factores predictivos de respuesta objetiva para seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de obtener beneficios (16).

5. DISCUSIÓN

Tras la realización de la revisión bibliográfica sobre inmunoterapia y cáncer de pulmón se ha observado que es un tema que está muy presente en la actualidad, ya que existen multitud de artículos relacionados con el tema.

Hoy en día el cáncer de pulmón es una realidad. Debido a que la incidencia del cáncer de pulmón sigue en aumento, tanto en España como en Navarra, y debido a su alta tasa de mortalidad, nuevas terapias están surgiendo para intentar frenar su avance. Siendo la principal causa del cáncer de pulmón, el tabaquismo, el número de casos de cáncer de pulmón entre varones tiende a estabilizarse mientras que los casos entre las mujeres están aumentando. Esto se explica mayormente por la incorporación tardía de la mujer al tabaquismo.

El cáncer de pulmón más frecuente es el cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas. La clasificación del cáncer de pulmón hasta hace relativamente poco, se basaba en la diferenciación entre el cáncer de pulmón no microcítico y microcítico. Sin embargo, esta clasificación no resulta suficiente, ya que una clasificación más precisa podría ayudar a una mejor elección del tratamiento en base al pronóstico de la enfermedad.

La inmunoterapia en el cáncer de pulmón es un tratamiento que se ha empezado a utilizar hace relativamente poco. Se trata de una terapia que utiliza anticuerpos monoclonales frente a los inhibidores de puntos de control inmunológicos, con el fin de activar la respuesta inmune y así eliminar las células tumorales.

Sin embargo, no todos los pacientes con cáncer de pulmón son aptos para el tratamiento. En pacientes en estadios I-IIIa el tratamiento más utilizado es la cirugía, seguida por tratamiento con quimioterapia o radioterapia. En aquellos pacientes en estadios IIIb o IV con imposibilidad de cirugía, suelen recibir una primera terapia con quimioterapia y/o radioterapia. En caso de recidiva o progresión de la enfermedad, podrían ser candidatos a recibir inmunoterapia en 2ª línea.

Por lo tanto, los pacientes elegibles para recibir este tratamiento son pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado (a partir del grado IIIb) que, tras una primera terapia con quimioterapia y/o radioterapia, han tenido recidivas o

progresión de la enfermedad. Debido a los resultados prometedores obtenidos, existen algunos ensayos donde se está empezando a utilizar la inmunoterapia en primera línea. También se han realizado estudios en cáncer de pulmón microcítico (CPM) avanzados y estos pacientes también podrían ser elegibles para recibir este tratamiento.

En lo que corresponde a los fármacos que se utilizan, se están desarrollando diferentes estrategias de inmunoterapia, pero los más utilizados en el cáncer de pulmón son los que se denominan inmunodesbloqueadores o inhibidores del punto de control inmune (immune check point inhibitors). Estos se dividen entre los anticuerpos que inhiben la molécula CTLA-4 (Ipilimumab) y los anticuerpos que inhiben la interacción de PD-1/PD-L1 (Nivolumab/ Pembrolizumab frente al PD-1 y Atezolizumab/ Durvalumab frente al PD-L1). Todos estos son anticuerpos monoclonales que bloquean los puntos de control inmune de los linfocitos T, desbloqueando así la respuesta inmune y promoviendo la activación y la proliferación de las células T para atacar a las células tumorales. En relación a su efectividad, se ha visto que Ipilimumab por sí solo no es capaz de generar respuestas objetivas, mientras que combinado con Nivolumab genera beneficios importantes y con una seguridad tolerable. De hecho, un estudio comparando la combinación de Ipilimumab y Nivolumab en CPNM presentó mejores resultados que con quimioterapia, aumentado la tasa de respuesta y la supervivencia libres de progresión (PFS). En este caso una alta carga mutacional tumoral fue esencial para la efectividad de la inmunoterapia. El efecto del Nivolumab también se comparó con la quimioterapia convencional, y sobre todo en CPNM escamoso se observó una mayor tasa de respuesta, mayor PFS y mayor supervivencia global. Además, varios ensayos confirman un menor número de efectos adversos.

También en el caso del Pembrolizumab y Atezolizumab se observaron mayores beneficios en comparación con el uso de quimioterápicos, en cuanto a mayor supervivencia y menores efectos adversos.

Los efectos adversos generados por estos fármacos son debido a un incremento de la respuesta inmune, por lo que podrían generar procesos de autoinmunidad. Es verdad, por lo tanto, que generan menos efectos adversos que las terapias basadas

en quimioterápicos, aunque siguen existiendo y pueden llegar a ser mortales en algún caso. Entre los más frecuentes se encuentran los generados por un incremento de la respuesta inmune, que normalmente son leves y se pueden tratar con corticoesteroides o con el cese del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, también puede generar efectos adversos graves que pueden llegar a ser mortales como es la neumonitis, un efecto que teniendo en cuenta la situación 'basal' del paciente la puede agravar.

La inmunoterapia al ser una terapia relativamente nueva presenta varias limitaciones. Una de las limitaciones es la de los biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia. Se pensó que la presencia de PD-L1 en el microambiente tumoral podría suponer un biomarcador de respuesta a la inmunoterapia, pero a día de hoy sigue siendo controvertido. Algunos ensayos observan que la respuesta a la inmunoterapia es dependiente de la expresión de PD-L1, mientras otros observan respuesta a la inmunoterapia independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Más investigaciones son necesarias para caracterizar este hecho y encontrar nuevos marcadores de respuesta.

Otra de las limitaciones es el uso de la supervivencia libre de progresión como marcador de respuesta a la inmunoterapia. Como se ha explicado anteriormente, en un principio, los linfocitos T infiltran el tumor y esto puede provocar lo que se denomina como pseudoprogresión, que podría considerarse una aceleración de la progresión. Por lo tanto, no es correcto hablar de supervivencia libre de progresión, ya que la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales puede provocar un aumento del volumen tumoral sin que signifique que el tumor está progresando. En este caso lo correcto sería hablar de supervivencia global, tras un estrecho seguimiento y un periodo de tiempo, se puede observar una reducción del tumor en algunos casos.

Por otro lado, el coste-beneficio de la inmunoterapia es alto, es decir, el precio del tratamiento con Nivolumab por ejemplo no supone un beneficio suficiente para compensar su precio. Es por ello que se deberían limitar los pacientes que son candidatos a este tratamiento. Para ello, la búsqueda de un biomarcador de respuesta previo al tratamiento, podría ser de gran utilidad para distinguir aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la inmunoterapia, de aquellos pacientes que

no vayan a beneficiarse. De este modo el coste- beneficio sí sería favorable. Para ello, más estudios son necesarios para determinar potenciales biomarcadores de respuesta.

Como podemos contemplar la inmunoterapia es un tratamiento muy novedoso, el cual todavía sigue en proceso de desarrollo. Si el tratamiento como parece, provocara menos efectos adversos y resultara tan efectivo como otras terapias, como son la quimioterapia y la radioterapia, se podría empezar a utilizar como primera línea de tratamiento. Pero todavía queda un largo camino por recorrer. Como se ha mencionado anteriormente, no existen biomarcadores fiables para la catalogación de los pacientes según su respuesta a la inmunoterapia. Parece ser que los mejores resultados han sido en el CPNM con expresión positiva del biomarcador PD-L1, pero dada la disparidad en los resultados de diferentes estudios, es un aspecto a tener en cuenta.

6. CONCLUSIONES

- A pesar de los avances terapéuticos, el cáncer de pulmón sigue siendo el cáncer con mayor tasa de mortalidad en todo el mundo, siendo su principal causa el tabaquismo.
- La inmunoterapia es una terapia biológica que tiene como objetivo potenciar la actividad anti-tumoral del sistema inmune para eliminar el tumor o frenar su progresión.
- Los inmunodesbloqueadores son anticuerpos monoclonales que se unen a distintas moléculas y desbloquean la respuesta inmune, que está inhibida por las células tumorales.
- Los inmunodesbloqueadores más utilizados son el anticuerpo anti- CTLA-4 (Ipilimumab), anti-PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) y anti PD-L1 (Atezolizumab y Durvalumab), que han demostrado generar mayores beneficios en segunda línea que la quimioterapia convencional.
- Los pacientes candidatos a recibir inmunoterapia son aquellos con CPNM y CPM en estadios avanzados y que han vuelto a desarrollar la enfermedad tras una primera línea de quimioterapia, y a la vez tengan un buen estado de salud.
- Los efectos adversos graves con la inmunoterapia son menores que con la quimioterapia tradicional, pero a pesar de ello la inmunoterapia puede provocar efectos adversos potencialmente mortales como es la neumonitis y otros efectos adversos específicos.

7. PROPUESTA TEÓRICA DEL TRABAJO

La propuesta teórica de este TFG es un programa de educación sanitaria para pacientes con cáncer de pulmón que estén en tratamiento con inmunoterapia.

Se realizará a través de dos sesiones optativas, donde se informará sobre el cáncer de pulmón, de las bases de la inmunoterapia y de los posibles efectos adversos que pueden aparecer, para así poder identificarlos y poder tratarlos cuanto antes. En ambas sesiones se dará tiempo para resolver dudas que se planteen. Además, el plan contempla realizar un tríptico con información acerca de la información ofrecida en las sesiones, tanto para aquellos pacientes que no estén interesados en acudir a las sesiones informativas, como para aquellos que han acudido a las sesiones.

7.1. Análisis del problema

La inmunoterapia es un tratamiento que se ha empezado a utilizar hace poco en Navarra. En 2018, 167 pacientes con cáncer recibieron tratamiento con inmunoterapia, de los cuales más de la mitad padecían cáncer de pulmón (11).

Durante la búsqueda de información se han encontrado una “Guía para pacientes de ESMO” sobre el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) y otra sobre inmunoterapia, pero no se ha encontrado ningún plan de actuación. Es por ello que se ha visto la necesidad de realizar un plan de intervención para informar y educar a estos pacientes, no sólo a través de una guía sino a través de un plan educacional presencial dirigido por profesionales de enfermería.

7.2. Identificación del grupo diana

Debido a que en este TFG se ha tratado concretamente el cáncer de pulmón, el plan de educación va dirigido a pacientes que sufren este tipo tumoral y que estén en tratamiento con inmunoterapia basado en inhibidores de puntos de control inmunológicos de cualquier edad en Navarra. Si la evaluación del plan educacional por los pacientes es positiva, este plan podría extenderse a otros pacientes con otros tipos tumorales que reciben inmunoterapia.

7.3. Desarrollo del programa.

Como se ha comentado anteriormente, esta educación sanitaria va dirigida a pacientes con cáncer de pulmón que estén recibiendo o vayan a recibir tratamiento con inmunoterapia. Las sesiones son totalmente optativas, es decir, no es obligatorio acudir a ellas y es a demanda del paciente, pero se les ofrecerá a todos los pacientes en esta situación. Las sesiones serán individuales, a las cuales podrán acudir el paciente con algún familiar o persona cercana si lo desea. Consistirán en dos sesiones de aproximadamente 30 minutos, con posibilidad de alargar si es preciso. Las sesiones se acordarán entre la enfermera y el paciente.

En la primera sesión, se informará acerca del cáncer de pulmón y sobre la inmunoterapia. Por un lado, se le informará de datos epidemiológicos del cáncer de pulmón e información general sobre éste y, por otro lado, se le informará acerca de la inmunoterapia y la razón por la que es candidato a recibir esta terapia.

En la segunda sesión se hablará sobre el tratamiento específico que recibirá el paciente, de lo que se espera del tratamiento y los posibles efectos adversos que pueda generar, para así poder identificarlos y actuar de manera adecuada.

SESIONES	PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN
CONTENIDO	Datos e información sobre el cáncer de pulmón. ¿Qué es la inmunoterapia y cómo funciona?	Información acerca del tratamiento ¿Qué esperamos? ¿Cuáles son los efectos adversos?
METODOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> - Presentación - Breve cuestionario - PowerPoint con explicación acerca del tema (cáncer de pulmón + inmunoterapia) - Resumen de los puntos clave de la sesión. - Preguntas y dudas 	<ul style="list-style-type: none"> - Presentación - Recordatorio de la sesión anterior - Explicar por qué es candidato. - Presentar los diferentes fármacos (desarrollar únicamente el tratamiento que va a recibir el paciente) - Describir los efectos adversos. - Preguntas y dudas
AGENTES DE LA SALUD	Enfermería	Enfermería
CRONOGRAMA	A demanda del paciente. De lunes a viernes de 8:00 – 14:15 (sesión aproximadamente de 30 minutos, con posibilidad de alargarlo más)	A demanda del paciente. De lunes a viernes de 8:00 – 14:15 (sesión aproximadamente de 30 minutos, con posibilidad de alargarlo más)
LUGAR	Consulta de enfermería	Consulta de enfermería
RECURSOS	Cuestionario, bolígrafo, ordenador con proyector, presentación de PowerPoint y tríptico	Ordenador con proyector, presentación de PowerPoint (fármacos inmunoterápicos y efectos adversos de la inmunoterapia) y tríptico.

Tabla 4: Resumen de las sesiones del plan de educación.

7.1.1 Primera sesión: cáncer de pulmón e inmunoterapia

- Objetivos:
 - Establecer una relación con el paciente.
 - Aportar al paciente (y al familiar o persona cercana) datos e información acerca del cáncer de pulmón.
 - Proporcionar conocimientos acerca de la inmunoterapia.
 - Resolver preguntas y dudas.
- Metodología:

Sesión expositiva sobre el cáncer de pulmón y la inmunoterapia.

 - Comenzaremos con una breve presentación sobre aquellos enfermeros que participan en el plan educacional, sobre su trabajo y objetivos, para establecer una relación.
 - Luego aplicaremos la técnica de 'tormenta de ideas': el paciente y el acompañante expondrán las ideas y las palabras que le vengan a la cabeza cuando les hablamos de la inmunoterapia y el cáncer.
 - Seguidamente pasaremos un breve cuestionario: el cuestionario constará de varias preguntas sobre conocimientos generales acerca del tema a tratar, para saber el conocimiento que tiene el paciente sobre el tema (Anexo 1).
 - A continuación, se presentará la información sobre el cáncer de pulmón e inmunoterapia, a modo de presentación de PowerPoint.
 - Para finalizar daremos un tiempo para resolver dudas generadas al respecto de la sesión. Se repartirá el tríptico, en el cual se resume la información que se dará en las dos sesiones (Anexo 2).
- Cronograma:
 - A demanda del paciente.
 - De lunes a viernes de 8:00 – 14:15 (sesión aproximadamente de 30 minutos, con posibilidad de alargarlo más)

- Lugar:
 - La sesión se realizará en una consulta de enfermería de Complejo Hospitalario de Navarra (CHN).
 - La sala tendría que disponer de ordenador y si es posible proyector con pantalla (para una mejor visualización del PowerPoint)
- Agentes de la salud:
 - Enfermería
- Recursos:
 - Breve cuestionario (Anexo 1).
 - Bolígrafo.
 - Ordenador (con proyector a poder ser).
 - PowerPoint (cáncer de pulmón e inmunoterapia).
 - Tríptico (Anexo 2).

7.1.2 Segunda sesión: tratamiento y efectos adversos.

- Objetivos
 - Informar acerca de los tratamientos que existen (desarrollar únicamente el tratamiento que va a recibir)
 - Capacitar al paciente en la identificación de los efectos adversos, para así poder tratarlos cuanto antes.
 - Resolución de preguntas y dudas.
 - Prestar nuestra ayuda de ser necesario.
- Metodología

Sesión expositiva sobre los fármacos inmunoterápicos y sus efectos adversos

 - Comenzaremos la sesión con un recordatorio de la sesión anterior, para ello usaremos la técnica de foto palabra.
 - Continuaremos con una breve explicación de por qué el paciente es candidato al tratamiento.
 - Seguiremos presentando a través de un PowerPoint los diferentes fármacos (inhibidores de puntos de control inmunológicos) que se utilizan en la inmunoterapia. Para no sobrecargar al paciente

- únicamente se desarrollará la información acerca del tratamiento específico que va a recibir el paciente.
- Después también a través de PowerPoint describiremos los efectos adversos más frecuentes y los potencialmente graves.
 - Al finalizar la sesión haremos un breve resumen sobre los aspectos más importantes para fijar los conocimientos.
 - Daremos un margen de tiempo para resolver preguntas y dudas.
 - Repartiremos la encuesta de satisfacción (Anexo 3)
- Cronograma
- A demanda del paciente.
 - De lunes a viernes de 8:00 – 14:15 (sesión aproximadamente de 30 minutos, con posibilidad de alargarlo más)
- Lugar
- La sesión se realizará en una consulta de enfermería de Complejo Hospitalario de Navarra (CHN).
 - La sala tendría que disponer de ordenador y si es posible proyector con pantalla (para mejor visualización de los PowerPoint)
- Agentes de la salud
- Enfermería
- Recursos
- Ordenador (con proyector a poder ser)
 - PowerPoint (Fármacos inmunoterápicos (inhibidores de puntos de control inmunológicos)).
 - PowerPoint (Efectos adversos de la inmunoterapia)
 - Tríptico (Anexo 2).
 - Encuesta de satisfacción (Anexo 3)

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Juárez Morales MC, de Miguel Díez J. Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón. En: Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos. EDICIÓN. España: formación continuada; 2011. p. 297-305.
- 2- Acosta Reynoso I, Remón Rodríguez L, Segura Peña R, Ramírez Ramírez G, Carralero Rivas A. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. CCM. 2016, vol 20(1): 42-55.
- 3- García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y, Chávez Chacón MA. El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas, del diagnóstico y el tratamiento. Rev. Arch Med Camagüey. 2018; vol 22(5).
- 4- Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodo L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch bronconeumol. 2016, vol 52(1): 2-62.
- 5- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
- 6- The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. Journal of Thoracic Oncology. 2016 vol 11(10): 1653-1671.
- 7- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-factsheets.pdf>
- 8- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- 9- Kastner J, Hossain R, S. white C. Epidemiology of lung cancer. Seminars in Roentgenology. 2020, vol 55(1): 23-40.
- 10- Instituto Nacional de Estadística (INE). www.ine.es
- 11- <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/5A234065-59DE-4F82-B1E8-21C11A2D5E4D/440790/diagnosticoscancerlano2.pdf>

- 12- 167 pacientes con cáncer se han beneficiado de tratamientos con inmunoterapia en 2018, más de la mitad de ellos afectados de cáncer de pulmón. www.navarra.es.
- 13- Antonius steven, Scott A. Fisher, Bruce W. Robinson. Immunotherapy for lung cancer. Asian Pacific Society of Respiriology. 2016, Vol 21: 821-833.
- 14- Dalotto-Moreno T, G. Blidner A, Girotti MR, M. Maller S, A Rabinovich G. Inmunoterapia en cáncer. Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. MEDICINA. 2018; vol 78(5): 336-348.
- 15- Gato M, Liechtenstein T, Blanco-Luquín I, Zudaire MI, Kochan G, Escors D. Inmunoterapia genética con células dendríticas para el tratamiento del cáncer. An. Sist. Sanit, Navar. 2015, vol 38(2): 279-287.
- 16- Sánchez de Cos Escuín J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2017, Vol 53(12): 682-687.
- 17- Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(4): 235-47.
- 18- Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM. Fármacos biológicos antineoplásicos. En: Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos. EDICIÓN. España: Formación continuada; 2011. p. 123-146.
- 19- Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, Paz-Ares L. Lung cancer: current therapies and new targeted treatment. The lancet. 2017; Vol 389: 299 – 311.
- 20- Vademecum.es. Madrid: Vidal Vademecum Spain. 2010 [última actualización 2020]
- 21- Kaur A, Doberstein T, Amberker RR, Garje R, Field EH, Singh N. Immune – Related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Medicine. 2019; vol 98(41).

- 22- Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. 2010 Aug; 21(8): 1712-7.
- 23- Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 363: 711–23.
- 24- Robert C, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364(26): 2517-26.
- 25- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, et al. J Clin Oncol. 2014 Apr 1; 32(10): 1020-30.
- 26- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013 Jul 11; 369(2): 122-33.
- 27- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Jan 22; 372(4): 311-9
- 28- Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013 Jul 11; 369(2): 134-44.
- 29- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25; 372(26): 2521-32.
- 30- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376(11): 1015-1026.
- 31- Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J Clin Oncol. 2016 Jul 20; 34(21): 2460-7.
- 32- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have

- progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7; 387(10031): 1909-20-
- 33- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7; 389(10064): 67-76.
- 34- Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10; 34(26): 3119-25.
- 35- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct; 17(10): 1374-1385.
- 36- Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1; 35(19): 2117-2124.
- 37- Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: Potential targets for immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 551-63.
- 38- Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1490-2.
- 39- Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J. clin. Oncol.: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31: 1021-8.
- 40- Postow M, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 1974-83.
- 41- European Society for Medical Oncology (ESMO). ¿Qué es el cáncer de pulmón de células no pequeñas? Switzerland. 2017.

- 42- Muguruza Trueba I, Reguera Puertas P, Martínez Sáez O, Garrido López P. nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Tratamientos dirigidos. Inmunoterapia. Cirugía robótica. En: Matilla González JM. Cáncer de pulmón. Edición. Barcelona: Editorial Respira. SEPAR; 2016. p. 115-127.
- 43- Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan; 18(1): 31-41.
- 44- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093-2104.
- 45- Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20; 33(18): 2004-12.
- 46- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9; 373(2): 123-35.
- 47- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22; 373(17): 1627-39.
- 48- Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10; 35(35): 3924-3933.
- 49- Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1; 34(25): 2980-7.

- 50- Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Keegan P, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist*. 2016 May; 21(5): 643-50
- 51- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, et al; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21; 372(21): 2018-28
- 52- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1823-1833.
- 53- Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighl NB, Hellmann MD, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol*. 2017 Apr 1; 28(4): 874-881.
- 54- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, et al; OAK Study Group. 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 Jan 21; 389(10066): 255-265
- 55- Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Aug; 13(8): 1156-1170
- 56- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301
- 57- Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):299-308.

- 58- Planchard D, Yokoi T, McCleod MJ, Fischer JR, Kim YC, et al. A phase III Study of Durvalumab (MEDI4736) With or Without tremelimumab for Previously Treated Patients With Advanced NSCLC: Rationale and Protocol Design of the ARCTIC Study. *Clin Lung Cancer*. 2016 May;17(3):232-236.
- 59- Mignard X, Antoine M, Moro-Sibilot D, Dayen C, Mennecier B, et al. [IoNESCO trial: immune neoadjuvant therapy in early stage non-small cell lung cancer]. *Rev Mal Respir*. 2018 Nov; 35(9): 983-988
- 60- Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017 May; 18(5): 599-610.
- 61- Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: result from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2013 Jan; 24(1): 75-83.
- 62- Arriola E, Wheeler M, Galea I, Cross N, Maishman T, et al. Outcome and Biomarker Analysis from a Multicenter Phase 2 Study of Ipilimumab in Combination With Carboplatin and Etoposide as First-Line Therapy for Extensive-Stage SCLC. *J Thorac Oncol*. 2016 Sep; 11(9): 1511-21.
- 63- Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3740-8.
- 64- Antonia SJ, López Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, 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.
- 65- Ready N, Farago AF, de Braud F, Atmaca A, Hellmann MD, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol*. 2019 Feb; 14(2): 237-244.

- 66- Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LE, Schindler K, et al. Toxicities and anti-PD1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015; 26: 2375-91.
- 67- O’Kane GM, Labré C, Doherty MK, Young K, Albalá H, et al. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in Lung Cancer. *The Oncologist* 2017; 22: 70-80.
- 68- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat rev Immunol* 2015; 15: 486-99.

9. ANEXOS

Anexo 1

Cuestionario sobre el cáncer de pulmón e inmunoterapia

1- ¿Cuál es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en los países desarrollados?

2- ¿Cuál es la principal causa del cáncer de pulmón?

3- ¿Qué tratamientos conoce para tratar el cáncer?

4- ¿Ha oído alguna vez hablar de la inmunoterapia?

5- De ser así, ¿qué sabe usted sobre la inmunoterapia?

Cáncer de pulmón e inmunoterapia



CÁNCER DE PULMÓN

¿QUÉ ES EL CÁNCER?

El cáncer hace referencia a la transformación de células normales en células tumorales. Estas células presentan una capacidad incontrolada de proliferar, así como de mecanismos para evitar la muerte celular.

¿QUÉ ES EL CÁNCER DE PULMÓN?

El cáncer de pulmón son las células malignas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar.

El principal agente causal ⇄ TABACO

Clasificación general del cáncer de pulmón:

- CPNM: cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas → 80-85%
- CPM: cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas → 15-20%

↔ IMPORTANTE ↔

Para elección de tratamiento y pronóstico.

Marco epidemiológico:

- El más frecuente en los países desarrollados
- El 4º más frecuente en España
- La incidencia tiende a aumentar

¿QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA?

La inmunoterapia o terapias biológicas tienen como objetivo potenciar la actividad anti-tumoral del sistema inmune para eliminar el tumor o frenar su progresión

¿CÓMO FUNCIONA LA INMUNOTERAPIA?

El tumor 'bloquea' el sistema inmune (células o linfocitos T) para no ser eliminado. Si tratamos los pacientes con inmunodesbloqueadores podremos activar nuestro sistema inmune que actuará destruyendo el tumor.



INMUNODESBLOQUEADORES

Son anticuerpos monoclonales que se unen a moléculas específicas y desbloquean la acción de las células T que el tumor ha inhibido.

Se clasifican según frente a qué molécula actúan:

Anti-CTLA-4

Ipilimumab

Anti-PD-1

Nivolumab
Pembrolizumab

Anti-PD-L1

Atezolizumab
Durvalumab

¿PUEDO SER CANDIDATO PARA RECIBIR INMUNOTERAPIA?

Principales requisitos para recibir este tratamiento:

- CPNM avanzado (estadio IIIb-IV).
- Progresión de la enfermedad tras otros tratamientos (quimioterapia).
- Buen estado general de salud.

IPILIMUMAB	CPNM avanzado en combinación con quimioterapia y otras terapias.
NIVOLUMAB	CPNM avanzado. CPM.
PEMBROLIZUMAB	CPNM avanzado con biomarcador (PD-L1) positivo.
ATEZOLIZUMAB	CPNM avanzado
DURVALUMAB	CPNM avanzado CPNM estadio Ib y II en estudio

EFFECTOS ADVERSOS

IPILIMUMAB	Más comunes: rash, prurito y diarrea Otros efectos: fatiga, colitis, artralgia, neumonitis, hepatopatías, neumonitis....
NIVOLUMAB	Más comunes: rash, prurito, fatiga, pérdida de apetito, astenia y diarrea. Otros efectos: colitis, endocrinopatías, hepatopatías, neumonitis....
PEMBROLIZUMAB	Más comunes: rash, prurito, náuseas, fatiga, pérdida de apetito y tos. Otros efectos: disnea, endocrinopatías, neumonitis, neumonía...
ATEZOLIZUMAB	Más comunes: fatiga, astenia, pérdida de apetito, náuseas, rash y prurito Otros efectos: alteración de la función hepática, endocrinopatías, neumonitis...
DURVALUMAB	Más comunes: diarrea, fatiga y prurito Otros efectos: colitis, rash...



Si presenta alguno de estos síntomas contacte inmediatamente con su enfermer@ o médic@ de referencia

Anexo 3

Encuesta de satisfacción.

Señale con una X

1: nada/ 2: poco/ 3: regular/ 4: bastante/ 5: mucho

	1	2	3	4	5
Los contenidos han respondido a sus expectativas					
Los conocimientos adquiridos son prácticos respecto a su situación					
Los conocimientos adquiridos le han permitido conocer más acerca de su enfermedad y tratamiento					
Los conocimientos son de utilidad para reconocer los efectos adversos que puedan ocurrir					
Los contenidos se han explicado de manera clara y comprensible					
La división del plan de educación favorece la adquisición de conocimientos					
La metodología ofrecida le permite organizarse de la mejor manera para poder compaginar diferentes actividades					
La información y los documentos recibidos son claros y comprensibles					
El material ofrecido es interesante y le ha ayudado a conseguir nuevos conocimientos					
Los recursos digitales han sido adecuados					
El personal que ha impartido los contenidos se ha implicado en la actividad					
Ha habido tiempo para resolver dudas y problemas					

¿Ha merecido la pena invertir el tiempo en el plan de educación? ¿Por qué?

¿Qué aspectos cambiaría y/o añadiría?