



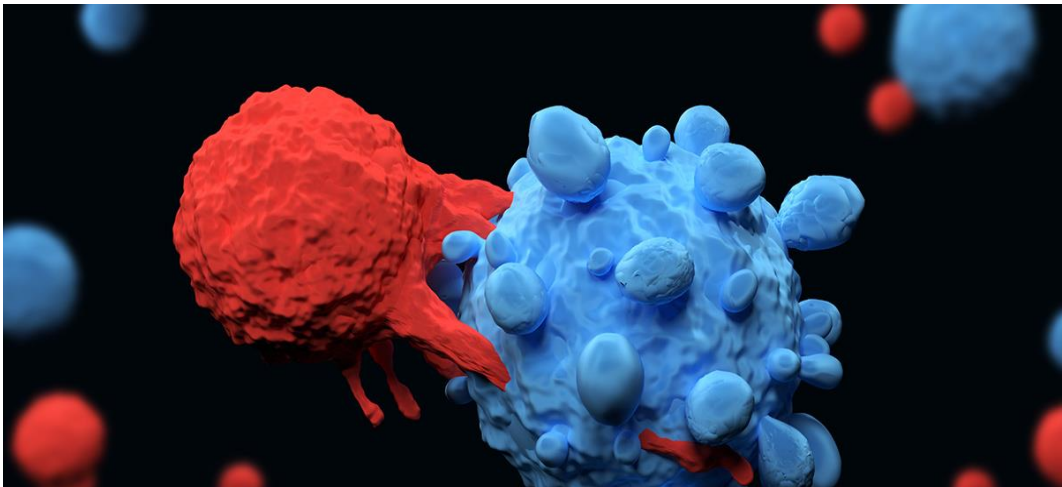
VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

[] Facultat de
Farmàcia

Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia

TOXICIDAD AL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA Y RESULTADO CLÍNICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

TESIS DOCTORAL



Doctorando: ALEJANDRO VALCUENDE ROSIQUE

Directores: AGUSTÍN SÁNCHEZ ALCARAZ
VIRGINIA MERINO SANJUAN

VALENCIA, FEBRERO 2025



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA



Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Dr. Agustín Sánchez Alcaraz, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera y Dra. Virginia Merino Sanjuán, catedrática del departamento de Farmacia i Tecnología Farmacéutica i Parasitología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por el Ldo. **Alejandro Manuel Valcuende Rosique**, titulado **“Toxicidad al tratamiento con inmunoterapia y resultado clínico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico”**, para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizan la presentación de la Tesis, para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Lo que firman en Valencia a fecha de noviembre 2024

JOSE AGUSTIN|
SANCHEZ|
ALCARAZ

Firmado digitalmente
por JOSE AGUSTIN|
SANCHEZ|ALCARAZ
Fecha: 2024.11.13
13:43:03 +01'00'

VIRGINIA
MARIA|MERINO|
SANJUAN

Firmado digitalmente
por VIRGINIA MARIA|
MERINO|SANJUAN
Fecha: 2024.11.12
19:53:21 +01'00'

*A mis padres,
por estar siempre presentes.*

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que me habéis ayudado durante este tiempo en la realización de esta Tesis.

A los Dres D. Agustín Sánchez Alcaraz, Dña Virginia Merino Sanjuán y Dña Corina Escoín Pérez por haberme permitido la realización de este trabajo bajo su dirección y tutelaje, y por su dedicación, conocimientos y aliento recibidos constantemente, sin los cuales no hubiera sido posible su terminación.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera por todo el apoyo recibido y por todos los medios puestos a mi disposición.

A mis compañeros residentes y mi tutora por vuestro interés y apoyo constante.

A mi familia, por vuestro cariño, paciencia y comprensión en todo momento.

Y a Aida, por tu ayuda y apoyo incondicional a lo largo de todo el camino.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel mundial. Representa el tipo de cáncer más frecuente, con una incidencia global de alrededor de 2,5 millones de nuevos casos y 1,8 millones de muertes en el año 2022.

En cuanto al tratamiento, la inmunoterapia (IT) ha revolucionado el abordaje del cáncer al demostrar una eficacia superior a la quimioterapia (QT) clásica. Los fármacos inmunoterapéuticos, especialmente los inhibidores de proteínas de control inmunitario (ICIs), han mostrado prolongar la supervivencia con menor toxicidad en comparación con la QT. Los ICIs que actúan sobre las vías PD-1/PD-L1 y CTLA-4 han optimizado el control tumoral en pacientes con CPNM. Sin embargo, se relacionan con efectos adversos inmunomediados (irAEs), una forma de toxicidad diferente que surge de la hiperactivación del sistema inmunológico, lo cual puede desencadenar respuestas inmunitarias contra tejidos propios normales.

En este contexto, se plantea que los pacientes con CPNM que presentan toxicidad inmunorelacionada debido a la IT tendrán una respuesta terapéutica superior. Esta mejoría en la respuesta se asociará a una mayor supervivencia, bajo la premisa de que la toxicidad indica una sobreestimulación inmunológica; por lo tanto, se esperaría que la actividad de los linfocitos T no solo provoque efectos adversos en tejidos normales, sino también una respuesta más efectiva contra las células tumorales.

Objetivo: confirmar, en datos de vida real, que los pacientes diagnosticados de CPNM en estadio avanzado o metastásico en tratamiento con IT que presentan toxicidad inmunorelacionada obtienen mejor respuesta clínica y mayor supervivencia, respecto a

los pacientes que no expresan toxicidad. Además, establecer si algún tipo específico de toxicidad asociada a la IT se relaciona en mayor medida con el beneficio clínico, o puede suponer un perjuicio para el paciente en términos de supervivencia.

Método: estudio observacional ambispectivo realizado en pacientes diagnosticados CPNM y tratados con IT durante un periodo de estudio superior a tres años (septiembre 2019-diciembre 2023). Se recopilaron las siguientes características demográficas y clínicas de los pacientes: edad, sexo, hábito tabáquico, presencia de enfermedad autoinmune, histología de CPNM, nivel de expresión de PD-L1, estadio de la enfermedad, esquema de tratamiento y fármaco recibido. Las variables de respuesta al tratamiento fueron la tasa de control de la enfermedad (DCR), definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad, en relación a la población evaluable; y la tasa de respuesta global (ORR), definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial, en relación a la población evaluable. Las variables de supervivencia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). La información se obtuvo de la historia clínica del paciente y los datos fueron analizados con SPSS v25.

Resultados: 163 pacientes, con una mediana de edad de 65,7 años, la mayoría hombres (82,8%) y fumadores/exfumadores (92,6%) recibieron tratamiento con pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab o cemiplimab. El 42,3% presentó algún tipo de toxicidad inmunorelacionada. Respecto al grado de severidad, el 35,6% presentó toxicidad leve-moderada (grado 1-2) y el 6,7% toxicidad severa (grado ≥ 3).

Globalmente, los pacientes que experimentaron algún irAE obtuvieron una mayor tasa de DCR con un **OR de 7,59 (IC 95% 2,96-19,47)**, así como una mayor tasa de ORR, con un **OR de 4,70 (IC 95% 2,37-9,32)**, en comparación con los pacientes que no presentaron toxicidad. Además, el análisis de supervivencia mostró que estos pacientes presentaron

una reducción significativa del riesgo de progresión de enfermedad, con un **HR de 0,27 (IC 95% 0,17-0,44)**, y una reducción similar en el riesgo de muerte, con un **HR de 0,28 (IC 95% 0,17-0,45)**.

Al analizar las toxicidades específicas, se observó un impacto positivo en varios subgrupos, en relación con los pacientes en los que no se observó toxicidad:

- El subgrupo de pacientes que presentaron **toxicidades reumatológicas** manifestó mejoras respecto a los que no presentaron toxicidad, con un **OR para DCR de 1,71 (IC 95% 1,42-2,10)** y un **OR para ORR de 1,78 (IC 95% 1,46-2,15)**. La SLP y SG fueron superiores en estos pacientes, con un **HR de 0,14 (IC 95% 0,04-0,59)** y un **HR de 0,13 (IC 95% 0,03-0,53)**, respectivamente.
- Los pacientes que manifestaron **toxicidades hepáticas** mostraron un beneficio frente a los pacientes que no presentaron toxicidad. La **OR para DCR fue de 1,74 (IC 95% 1,24-2,08)**, y la **OR para ORR fue de 6,40 (IC 95% 1,57-26,12)**. Los pacientes con toxicidad hepática mostraron mejoras significativas en SLP (**HR de 0,16 (IC 95% 0,04-0,65)**) y SG (**HR de 0,17 (IC 95% 0,04-0,69)**).
- Los pacientes que exhibieron **toxicidades dermatológicas** también presentaron una mejora significativa en las tasas de respuesta, con un **OR para DCR de 3,18 (IC 95% 1,01-9,49)** y un **OR para ORR de 4,0 (IC 95% 1,49-11,32)**. Las tasas de supervivencia fueron notablemente más favorables, con un **HR de 0,16 (IC 95% 0,05-0,50)** para SLP y un **HR de 0,20 (IC 95% 0,07-0,54)** para SG.
- En los pacientes con **toxicidades pulmonares** se observó un importante beneficio clínico, con un **OR de 10,29 (IC 95% 1,29-81,83)** para DCR y un **OR de 4,8 (IC 95% 1,49-15,47)** para ORR. La SLP y SG también mejoraron significativamente, con **HR de 0,32 (IC 95% 0,14-0,74)** y **HR de 0,26 (IC 95% 0,10-0,64)**, respectivamente.
- Los pacientes con **toxicidad endocrina** mostraron un mayor beneficio en términos de DCR y ORR, con **OR de 5,14 (IC 95% 1,66-15,96)** y **OR de 5,28 (IC 95% 2,19-**

12,74), respectivamente. Además, se observó una mejora significativa tanto en la SLP (**HR de 0,35 (IC 95% 0,19-0,63)**) como en la SG (**HR de 0,26 (IC 95% 0,13-0,53)**).

- Las **toxicidades gastrointestinales** supusieron beneficios menores en términos de DCR, con un **OR de 1,82 (IC 95% 1,52-2,23)**, y no se observaron diferencias significativas en la ORR, SLP o SG.

Conclusión: Los resultados obtenidos demuestran que, independientemente de las características clínicas de los pacientes, la presencia de toxicidades inmunorelacionadas, particularmente endocrinas, dermatológicas, pulmonares, hepáticas y reumatológicas se asocian con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con IT y una mejora en la supervivencia, tanto libre de progresión como global, lo que sugiere un vínculo entre la toxicidad y la eficacia del tratamiento inmunoterápico en esta población.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents a major public health concern worldwide. It is the most common type of cancer, with a global incidence of approximately 2.5 million new cases and 1.8 million deaths reported in 2022.

Regarding treatment, immunotherapy (IT) has revolutionized the management of cancer by demonstrating superior efficacy compared to classical chemotherapy (CT). Immunotherapeutic drugs, especially immune checkpoint inhibitors (ICIs), have shown to prolong survival with less toxicity compared to CT. ICIs targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways have optimized tumor control in patients with NSCLC. However, they are associated with immune-related adverse events (irAEs), a distinct type of toxicity arising from immune system overactivation, which can trigger immune responses against normal tissues.

In this context, it is hypothesized that NSCLC patients who experience immune-related toxicity from IT will have superior therapeutic responses. This improvement in response is expected to be associated with prolonged survival, based on the premise that toxicity reflects immune overstimulation; therefore, T-cell activity would be expected not only to cause adverse effects in normal tissues but also to yield a more effective response against tumor cells.

Objective: To confirm, in real-world data, that patients diagnosed with advanced or metastatic NSCLC undergoing IT who develop immune-related toxicity achieve better clinical response and longer survival compared to patients who do not exhibit toxicity. Additionally, to determine if any specific type of IT-related toxicity is more strongly associated with clinical benefit or might represent a detriment to patient survival.

Method: This is a retrospective-prospective observational study conducted on NSCLC patients treated with IT over a study period of more than three years (September 2019 to December 2023). Patient demographic and clinical characteristics were collected, including age, sex, smoking status, presence of autoimmune disease, NSCLC histology, PD-L1 expression level, disease stage, treatment regimen, and drug received. Treatment response variables included the disease control rate (DCR), defined as the percentage of patients with complete response, partial response, or disease stabilization in the evaluable population; and the objective response rate (ORR), defined as the percentage of patients with complete or partial response. Survival variables included overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Data were obtained from patients' medical records and analyzed using SPSS v25.

Results: A total of 163 patients, with a median age of 65.7 years, predominantly male (82.8%) and smokers/ex-smokers (92.6%), were treated with pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, or cemiplimab. Of these, 42.3% presented with some form of immune-related toxicity. In terms of severity, 35.6% experienced mild-moderate toxicity (grade 1-2) and 6.7% experienced severe toxicity (grade ≥ 3).

Overall, patients who experienced any irAE achieved a higher DCR with an **OR of 7.59 (95% CI 2.96-19.47)**, as well as a higher ORR with an **OR of 4.70 (95% CI 2.37-9.32)**, compared to those without toxicity. Survival analysis also indicated that these patients had a significantly reduced risk of disease progression, with an **HR of 0.27 (95% CI 0.17-0.44)**, and a similar reduction in risk of death, with an **HR of 0.28 (95% CI 0.17-0.45)**.

Analysis of specific toxicities revealed a positive impact in various subgroups, relative to patients without toxicity:

- Patients with **rheumatologic toxicities** showed improvement over those without toxicity, with an **OR** for DCR of **1.71 (95% CI 1.42-2.10)** and an **OR** for ORR of **1.78 (95% CI 1.46-2.15)**. PFS and OS were higher in these patients, with an **HR** of **0.14 (95% CI 0.04-0.59)** and an **HR** of **0.13 (95% CI 0.03-0.53)**, respectively.
- Patients who experienced **hepatic toxicities** demonstrated benefit compared to those without toxicity, with an **OR** for DCR of **1.74 (95% CI 1.24-2.08)** and an **OR** for ORR of **6.40 (95% CI 1.57-26.12)**. Significant improvements in PFS (**HR** **0.16**, **95% CI 0.04-0.65**) and OS (**HR** **0.17**, **95% CI 0.04-0.69**) were observed in patients with hepatic toxicity.
- Patients exhibiting **dermatologic toxicities** also demonstrated significant improvements in response rates, with an **OR** for DCR of **3.18 (95% CI 1.01-9.49)** and an **OR** for ORR of **4.0 (95% CI 1.49-11.32)**. Survival rates were notably favorable, with an **HR** of **0.16 (95% CI 0.05-0.50)** for PFS and an **HR** of **0.20 (95% CI 0.07-0.54)** for OS.
- In patients **with pulmonary toxicities**, a substantial clinical benefit was observed, with an **OR** of **10.29 (95% CI 1.29-81.83)** for DCR and an **OR** of **4.8 (95% CI 1.49-15.47)** for ORR. Both PFS and OS were significantly improved, with **HRs** of **0.32 (95% CI 0.14-0.74)** and **0.26 (95% CI 0.10-0.64)**, respectively.
- Patients with **endocrine toxicity** showed a greater benefit in terms of DCR and ORR, with **ORs** of **5.14 (95% CI 1.66-15.96)** and **5.28 (95% CI 2.19-12.74)**, respectively. A significant improvement was also observed in both PFS (**HR** **0.35**, **95% CI 0.19-0.63**) and OS (**HR** **0.26**, **95% CI 0.13-0.53**).
- **Gastrointestinal toxicities** provided only minor benefits in terms of DCR, with an **OR** of **1.82 (95% CI 1.52-2.23)**, with no significant differences in ORR, PFS, or OS.

Conclusion: The results demonstrate that, regardless of patient clinical characteristics, the presence of immune-related toxicities, particularly endocrine, dermatologic, pulmonary,

hepatic, and rheumatologic toxicities, is associated with a higher likelihood of response to IT and improved survival, both progression-free and overall, suggesting a link between toxicity and the efficacy of immunotherapeutic treatment in this population.

El càncer de pulmó no microcític (CPNM) constitueix una de les principals preocupacions de salut pública a nivell mundial. Representa el tipus de càncer més freqüent, amb una incidència global de prop de 2,5 milions de casos nous i 1,8 milions de morts en l'any 2022.

Quant al tractament, la immunoteràpia (IT) ha revolucionat l'abordatge del càncer en demostrar una eficàcia superior a la quimioteràpia (QT) clàssica. Els fàrmacs immunoterapèutics, especialment els inhibidors de proteïnes de control immunitari (ICIs), han mostrat prolongar la supervivència amb menor toxicitat en comparació amb la QT. Els ICIs que actuen sobre les vies PD-1/PD-L1 i CTLA-4 han optimitzat el control tumoral en pacients amb CPNM. No obstant això, es relacionen amb efectes adversos immunomediats (irAEs), un tipus de toxicitat diferent que sorgeix de la hiperactivació del sistema immunitari, el que pot desencadenar respostes immunitàries contra teixits propis normals.

En aquest context, es planteja que els pacients amb CPNM que presenten toxicitat immunorelacionada deguda a la IT tindran una resposta terapèutica superior. Aquesta millora en la resposta s'associarà a una major supervivència, sota la premissa que la toxicitat indica una sobreestimulació immunològica; per tant, s'esperaria que l'activitat dels limfòcits T no només provoqui efectes adversos en teixits normals, sinó també una resposta més efectiva contra les cèl·lules tumorals.

Objectiu: confirmar, en dades de vida real, que els pacients diagnosticats de CPNM en estadi avançat o metastàtic en tractament amb IT que presenten toxicitat immunorelacionada obtenen millor resposta clínica i major supervivència, respecte als pacients que no expressen toxicitat. A més, establir si algun tipus específic de toxicitat

associada a la IT es relaciona en major mesura amb el benefici clínic, o pot suposar un perjudici per al pacient en termes de supervivència.

Mètode: estudi observacional ambispectiu realitzat en pacients diagnosticats de CPNM i tractats amb IT durant un període d'estudi superior a tres anys (setembre 2019-desembre 2023). Es van recopilar les següents característiques demogràfiques i clíniques dels pacients: edat, sexe, hàbit tabàquic, presència de malaltia autoimmune, histologia de CPNM, nivell d'expressió de PD-L1, estadi de la malaltia, esquema de tractament i fàrmac rebut. Les variables de resposta al tractament van ser la taxa de control de la malaltia (DCR), definida com el percentatge de pacients amb resposta completa, resposta parcial o estabilització de la malaltia, en relació a la població avaluable; i la taxa de resposta global (ORR), definida com el percentatge de pacients amb resposta completa o resposta parcial, en relació a la població avaluable. Les variables de supervivència van ser la supervivència global (SG) i la supervivència lliure de progressió (SLP). La informació es va obtenir de la història clínica del pacient i les dades van ser analitzades amb SPSS v25.

Resultats: 163 pacients, amb una mediana d'edat de 65,7 anys, la majoria homes (82,8%) i fumadors/exfumadors (92,6%), van rebre tractament amb pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab o cemiplimab. El 42,3% va presentar algun tipus de toxicitat immunorelacionada. Respecte al grau de severitat, el 35,6% va presentar toxicitat lleu-moderada (grau 1-2) i el 6,7% toxicitat severa (grau ≥ 3).

Globalment, els pacients que van experimentar alguna irAE van obtenir una major taxa de DCR amb un **OR de 7,59 (IC 95% 2,96-19,47)**, així com una major taxa de ORR, amb un **OR de 4,70 (IC 95% 2,37-9,32)**, en comparació amb els pacients que no van presentar toxicitat. A més, l'anàlisi de supervivència va mostrar que aquests pacients presentaven una reducció significativa del risc de progressió de la malaltia, amb un **HR de 0,27 (IC 95% 0,17-0,44)**, i una reducció similar en el risc de mort, amb un **HR de 0,28 (IC 95% 0,17-0,45)**.

L'anàlisi de les toxicitats específiques va revelar un impacte positiu en diversos subgrups, en relació amb els pacients en els quals no es va observar toxicitat:

- Els pacients que presentaven **toxicitats reumatològiques** van manifestar millores respecte als que no presentaven toxicitat, amb un **OR** per a DCR de **1,71 (IC 95% 1,42-2,10)** i un **OR** per a ORR de **1,78 (IC 95% 1,46-2,15)**. La SLP i SG van ser superiors en aquests pacients, amb un **HR** de **0,14 (IC 95% 0,04-0,59)** i un **HR** de **0,13 (IC 95% 0,03-0,53)**, respectivament.
- Els pacients que manifestaven **toxicitats hepàtiques** van mostrar un benefici respecte als pacients que no presentaven toxicitat. L'**OR** per a DCR va ser de **1,74 (IC 95% 1,24-2,08)**, i l'**OR** per a ORR va ser de **6,40 (IC 95% 1,57-26,12)**. Els pacients amb toxicitat hepàtica van mostrar millores significatives en **SLP (HR de 0,16 (IC 95% 0,04-0,65))** i **SG (HR de 0,17 (IC 95% 0,04-0,69))**.
- Els pacients que exhibien **toxicitats dermatològiques** també van presentar una millora significativa en les taxes de resposta, amb un **OR** per a DCR de **3,18 (IC 95% 1,01-9,49)** i un **OR** per a ORR de **4,0 (IC 95% 1,49-11,32)**. Les taxes de supervivència van ser notablement més favorables, amb un **HR** de **0,16 (IC 95% 0,05-0,50)** per a SLP i un **HR** de **0,20 (IC 95% 0,07-0,54)** per a SG.
- En els pacients amb **toxicitats pulmonars** es va observar un important benefici clínic, amb un **OR** de **10,29 (IC 95% 1,29-81,83)** per a DCR i un **OR** de **4,8 (IC 95% 1,49-15,47)** per a ORR. La SLP i SG també van millorar significativament, amb **HR** de **0,32 (IC 95% 0,14-0,74)** i **HR** de **0,26 (IC 95% 0,10-0,64)**, respectivament.
- Els pacients amb **toxicitat endocrina** van mostrar un major benefici en termes de DCR i ORR, amb **OR** de **5,14 (IC 95% 1,66-15,96)** i **OR** de **5,28 (IC 95% 2,19-12,74)**, respectivament. A més, es va observar una millora significativa tant en la SLP (**HR** de **0,35 (IC 95% 0,19-0,63)**) com en la SG (**HR** de **0,26 (IC 95% 0,13-0,53)**).

- Les **toxicitats gastrointestinals** van suposar beneficis menors en termes de DCR, amb un **OR de 1,82 (IC 95% 1,52-2,23)**, i no es van observar diferències significatives en l'ORR, SLP o SG.

Conclusió: Els resultats obtinguts demostren que, independentment de les característiques clíniques dels pacients, la presència de toxicitats immunorelacionades, particularment endocrines, dermatològiques, pulmonars, hepàtiques i reumatològiques, s'associen amb una major probabilitat de resposta al tractament amb IT i una millora en la supervivència, tant lliure de progressió com global, la qual cosa suggereix un vincle entre la toxicitat i l'eficàcia del tractament immunoterapèutic en aquesta població.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AECC	Asociación Española Contra el Cáncer
ALK	Anaplastic lymphoma kinasa
BCF	Broncofibroscopia
BPC	Normas de Buena Práctica Clínica
BRAF	B-Raf proto-oncogene
CEA	Antígeno carcinoembriogénico
CEIm	Comité de ética de la investigación con medicamentos
ctDNA	DNA tumoral circulante
CP	Cáncer de Pulmón
CPM	Cáncer de Pulmón Microcítico
CPNM	Cáncer de Pulmón No Microcítico
CPNMm	Cáncer de Pulmón No Microcítico metastásico
CTC	Common Terminology Criteria
CTLA-4	Proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos
DCR	Disease control rate
DIPNECH	Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
EBUS	Endo Bronchial Ultra Sound
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (Estado funcional)
EE	Estabilidad de enfermedad
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EMA	Agencia Europea de Medicamentos

ESMO	European Society of Medical Oncology
GI	Gastrointestinal
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Intervalo de Confianza
ICI	Immune Checkpoint Inhibitors
irEA	Efecto adverso inmunorelacionado
IT	Inmunoterapia
ITK	Inhibidor de Tirosin Kinasa
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
MEK	Quinasa mitógeno activada
MET	Proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocito
NA	No alcanzada
NCI	National Cancer Institute
NE	No evaluable
NIA	Nefritis intersticial aguda
NS	Diferencias no significativas
NSE	Enolasa específica de neuronas
NTRK	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PD-1	Proteína programable de muerte celular 1
PD-L1	Ligando de Proteína programable de muerte celular 1
PE	Progresión de enfermedad

PET	Tomografía de emisión de positrones
PS	Performance Status (Estado funcional)
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta completa
RECIST	Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos
RET	Reordenamiento durante la transfección
RIQ	Rango intercuartílico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RP	Respuesta parcial
ROS 1	Proteína tirosina quinasa ROS
RT	Radioterapia
SCC Ag	Antígeno de carcinoma de células escamosas
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SNC	Sistema Nervioso Central
SG	Supervivencia Global
TAC	Tomografía Axial Computerizada

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. CÁNCER DE PULMÓN	3
I.1.1. EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	3
I.1.2. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE PULMÓN	3
I.1.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN	5
I.1.4. GRADO HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE PULMÓN	7
I.1.5. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN	8
I.1.5.1. Diagnóstico molecular del CP.....	11
I.1.5.2. Estadificación del cáncer de pulmón.....	13
I.1.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM)	18
I.1.6.1. Tratamiento del CPNM estadios I y II	18
I.1.6.2. Tratamiento del CPNM estadio III	20
I.1.6.3. Tratamiento del CPNM estadio IV (metastásico)	22
I.1.6.3.1. CPNM estadio IV con mutaciones drivers	23
I.1.6.3.2. CPNM estadio IV sin mutaciones drivers	25
I.2. INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN	29
I.2.1. INHIBIDORES DE CONTROL INMUNITARIO anti PD-1/PD-L1	29
I.2.2. INHIBIDORES DE CONTROL INMUNITARIO anti CTLA-4	30
I.3. TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA	35
I.3.1. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA TOXICIDAD A LA INMUNOTERAPIA	41

I.3.2. TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO	44
I.3.2.1. Fármacos Anti CTLA-4 (Ipilimumab)	44
I.3.2.2. Fármacos Anti PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab)	45
I.3.2.3. Fármacos Anti PD-L1 (Atezolizumab)	46
I.3.2.4. Fármacos Anti CTLA-4 en combinación con Anti PD-1 (Ipilimumab con Nivolumab)	47
I.3.3. TOXICIDAD COMPARADA DE LA INMUNOTERAPIA	48
I.3.4. TIPOS DE TOXICIDAD RELACIONADAS CON LA INMUNOTERAPIA	50
I.3.4.1. Toxicidad endocrina	50
I.3.4.1.1. Toxicidad tiroidea.....	51
I.3.4.1.2. Hipofisitis	54
I.3.4.1.3. Diabetes mellitus Tipo I (DM1)	55
I.3.4.2. Toxicidad dermatológica.....	56
I.3.4.2.1. Exantema maculopapular	58
I.3.4.2.2. Rash cutáneo	58
I.3.4.2.3. Reacciones liquenoides.....	59
I.3.4.2.4. Psoriasis.....	60
I.3.4.2.5. Vitíligo	60
I.3.4.2.6. Alopecia areata.....	61
I.3.4.2.7. Necrolisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ).....	62
I.3.4.3. Toxicidad pulmonar	63
I.3.4.4. Toxicidad hepática.....	65
I.3.4.5. Toxicidad reumatológica.....	67
I.3.4.6. Toxicidad gastrointestinal (GI)	68
I.3.4.7. Toxicidad renal	69

I.3.4.8. Otras toxicidades.....	70
I.3.4.8.1. <i>Cardiológica</i>	70
I.3.4.8.2. <i>Neurológica</i>	72
I.3.4.8.3. <i>Ocular</i>	73
I.3.4.8.4. <i>Hematológica</i>	73
I.3.5. RELACIÓN ENTRE LA TOXICIDAD A LA IT Y LA SUPERVIVENCIA	74
II. HIPÓTESIS	77
III. OBJETIVOS	81
IV. MÉTODO	85
IV.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	87
IV.2. VARIABLES ANALIZADAS.....	87
IV.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	87
IV.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	88
IV.2.3. VARIABLES DE EFICACIA.....	89
IV.2.4. VARIABLES DE TOXICIDAD.....	90
IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	92
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	93
V.1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA ANALIZADA	97
V.2. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA	103
V.3. ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA	108
V.4. INFLUENCIA DE LA TOXICIDAD A LA INMUNOTERAPIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES	112

V.4.1. TOXICIDAD A LA IT Y RESULTADOS CLÍNICOS: POBLACIÓN TOTAL	112
V.4.2. TOXICIDAD A LA IT Y RESULTADOS CLÍNICOS: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ...	117
V.4.2.1. Toxicidad y resultados clínicos en función del sexo	117
V.4.2.2. Toxicidad y resultados clínicos en función de la edad	124
V.4.2.3. Toxicidad y resultados clínicos en función del hábito tabáquico	131
V.4.2.4. Toxicidad y resultados clínicos en función de la presencia de enfermedades autoinmunes	138
V.4.2.5. Toxicidad y resultados clínicos en función de la histología del CPNM	144
V.4.2.6. Toxicidad y resultados clínicos en función del nivel de expresión de PD-L1	150
V.4.2.7. Toxicidad y resultados clínicos en función de la presencia de metástasis cerebrales	156
V.4.3. TOXICIDAD A LA IT Y RESULTADOS CLÍNICOS: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO	162
V.4.3.1. Toxicidad y resultados clínicos en función de la línea de tratamiento con inmunoterapia	162
V.4.3.2. Toxicidad y resultados clínicos con IT en monoterapia o en combinación con quimioterapia	169
V.4.3.3. Toxicidad y resultados clínicos en función del fármaco	176
V.5. INFLUENCIA DEL TIPO DE TOXICIDAD A LA INMUNOTERAPIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES	185
V.5.1. TOXICIDAD ENDOCRINA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA IT	186
V.5.2. TOXICIDAD DERMATOLÓGICA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA	192

V.5.3. TOXICIDAD PULMONAR Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA	196
V.5.4. TOXICIDAD HEPÁTICA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA	201
V.5.5. TOXICIDAD REUMATOLÓGICA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA	205
V.5.6. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA	209
V.5.7. OTRAS TOXICIDADES Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA	213
V.5.8. TABLA RESUMEN DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE TOXIDIDAD SOBRE LA RESPUESTA A LA IT Y LA SUPERVIVENCIA	215
V.6. INFLUENCIA DE OTROS PARÁMETROS DE TOXICIDAD EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA Y SUPERVIVENCIA	220
V.6.1. RESULTADOS CLÍNICOS EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE irAEs	220
V.6.2. RESULTADOS CLÍNICOS EN FUNCIÓN DE LA SEVERIDAD DE LOS irAEs ...	224
V.6.3. RESULTADOS CLÍNICOS EN FUNCIÓN DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO POR TOXICIDAD.....	228
V.7. TOXICIDAD INMUNOMEDIADA COMO VARIABLE SUBROGADA DE EFICACIA A LA INMUNOTERAPIA	235
VI. CONCLUSIONES.....	239
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	245
VIII. ANEXOS	289

I. INTRODUCCIÓN

I.1. CÁNCER DE PULMÓN

I.1.1. EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón (CP) representa un problema grave de salud pública al tratarse del tipo de cáncer más frecuente en el mundo, representando el 11,6% de todas las neoplasias diagnosticadas (Lahiri A 2023). A nivel global, en 2022 se produjeron aproximadamente 2,5 millones de nuevos casos de CP y un total de 1,8 millones de fallecimientos.

Si se estratifica a los pacientes en función del sexo, el CP en hombres pasa a ocupar la primera posición, con una incidencia de 31,5 por cada 100000 habitantes, seguido del cáncer de próstata y el cáncer colorrectal. En el caso de las mujeres, la incidencia más alta la ocupa el cáncer de mama seguido del cáncer colorrectal y, en tercera posición el CP (14,6 por cada 100000 habitantes). En los últimos años, la incidencia en hombres ha sufrido un descenso, incrementándose en mujeres por la incorporación de la mujer al hábito tabáquico.

Según GLOBOCAN y la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) se estima que en 2050 se producirán 3,8 millones de nuevos casos de CP a nivel mundial junto con 3,2 millones de muertes (Rafiemanesh H 2016). Adicionalmente, según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el CP representó la primera causa de muerte por cáncer en el año 2022 en España, con un total de 22830 fallecimientos y 30196 nuevos diagnósticos.

I.1.2. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El principal factor de riesgo para el desarrollo del CP es el consumo de tabaco y cerca del 90% de los casos diagnosticado se relacionan con el mismo. El humo del tabaco tiene

identificadas más de 70 sustancias cancerígenas, entre los que destacan las nitrosaminas y benzopirenos (Alberg AJ 2013).

El riesgo de desarrollar CP aumenta con la cantidad de cigarrillos fumados por día y el número de años de tabaquismo. La medida del riesgo acumulado para los fumadores se calcula mediante la relación “paquetes-año” y es el producto entre el número de años de tabaquismo y la cantidad promedio de paquetes (20 cigarrillos) consumidos por día. Por ejemplo, si una persona ha fumado 20 cigarrillos por día durante 20 años, la carga de tabaquismo del paciente sería de 20 paquetes/año.

Las personas no fumadoras presentan una probabilidad mucho menor de desarrollar CP y representan solo un 10% de los casos diagnosticados. Sin embargo, los fumadores pasivos también poseen un riesgo relativo de desarrollar CP, siendo del 1,05-1,24 en la población europea (Subramanian J 2007, Taylor R 2007).

Otros factores que pueden incrementar el riesgo de desarrollar CP son los siguientes:

- Radioterapia (RT): forma parte del tratamiento no farmacológico de múltiples neoplasias siendo una de las alternativas terapéuticas más empleadas. No obstante, puede aumentar el riesgo de segundas neoplasias, especialmente a partir de los 15 años.
- Toxinas ambientales: ciertos metales, polvos y fibras se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar CP (Straif K 2009).
- Fibrosis pulmonar: diversos estudios describen un incremento del riesgo de CP de hasta siete veces en pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar, independientemente del hábito tabáquico (Taylor R 2007).
- Predisposición genética: se estima que el CP es hereditario en un 18% de los pacientes. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado diversos locus de

susceptibilidad relacionados con el CP, incluidos CHRNA3, CHRNA5, TERT, BRCA2, CHECK2 y las regiones del antígeno leucocitario humano (HLA) (Mucci LA 2016).

En este contexto, la prevención primaria del CP se centra en la reducción del hábito tabáquico. El riesgo de padecer CP se reduce independientemente de la edad a la que se deje de fumar, siendo más beneficioso si se realiza antes de los 40 años. Los beneficios alcanzan su punto máximo a los 5 años y tienden a igualar los riesgos de los no fumadores a los 10 o 15 años.

I.1.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Histológicamente el CP se puede diferenciar en dos grandes tipos:

- **Cáncer de pulmón microcítico (CPM) o de células pequeñas:** representa aproximadamente el 15% de los casos. Se trata de un tumor neuroendocrino de alto índice mitótico y está asociado a cuadros paraneoplásicos con elevada frecuencia.
- **Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de células no pequeñas:** representa el 85% de los casos y a grandes rasgos se divide en: CPNM de células escamosas o epidermoide (25-30%) y CPNM de células no escamosas, siendo el más frecuente de este grupo el adenocarcinoma (40-65%).

Aunque esta distinción sigue siendo primordial, esta categorización básica no se considera suficiente y en 2011 la International Association for the Study of Lung Cancer, la American Thoracic Society y la European Respiratory Society establecieron la siguiente clasificación del CPNM (Escoín Pérez C 2022):

Adenocarcinoma

Se trata del subtipo histológico más frecuente de CPNM (40-65%) dividido en:

- **Adenocarcinoma *in situ*:** adenocarcinoma < 3 cm con patrón de crecimiento lepidico y sin invasión.

- Adenocarcinoma mínimamente invasor: adenocarcinoma de < 3 cm con $\leq$ 5 mm de invasión.
- Adenocarcinoma invasor, clasificado según el patrón predominante en:
 - Lepídico.
 - Acinar.
 - Papilar.
 - Micropapilar.
 - Sólido con producción de mucina, mucinoso, coloide, fetal o entérico.
- Hiperplasia adenomatosa atípica.

También se contempla la denominación de carcinoma no microcítico compatible con adenocarcinoma para aquellos casos en que no se identifica la estructura de adenocarcinoma pero que inmunohistoquímicamente es compatible.

Adenoescamoso

Subtipo histológico caracterizado por presentar estructuras glandulares malignas y componente de escamoso y adenocarcinoma. Representa hasta el 4% de los CP.

Carcinoma escamoso

Constituye el 25-30% de los casos de CP y se incluye como variantes:

- Papilar.
- Células pequeñas:
- Células claras.
- Basaloide.

Carcinoma de células grandes

Engloba a aquellos CPNM pobremente diferenciados no encuadrables por microscopia óptica en escamoso o adenocarcinoma.

Carcinoma sarcomatoide

CPNM con componente de sarcoma, que incluye como variantes:

- Carcinoma pleomórfico.
- Carcinoma fusocelular.
- Carcinoma de células gigantes.
- Carcinosarcoma.
- Blastoma pulmonar.

Tumores neuroendocrinos

Se dividen en 2 grandes grupos:

- CPM o carcinoma de células pequeñas: supone sobre el 15% de los casos de CP.
- Tumores neuroendocrinos de células no pequeñas, entre los que se incluyen:
 - DIPNECH (Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia), considerado un precursor de los tumores neuroendocrinos.
 - Tumores carcinoides típicos, que poseen características carcinoides con <2 mitosis/10 campos de gran aumento y ausencia de necrosis.
 - Tumores carcinoides atípicos, que son tumores carcinoides con 2-10 mitosis/10 campos de gran aumento.
 - Carcinoma neuroendocrino de células grandes, que poseen características neuroendocrinas pero no son incluibles ni en carcinoide típico, atípico o microcítico. La clasificación de la Organización mundial de la Salud (OMS) lo incluye como carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.
- CPNM con diferenciación neuroendocrina por inmunohistoquímica.

I.1.4. GRADO HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

El grado histológico hace referencia al grado de anormalidad, velocidad de multiplicación y diseminación visible de las células en los tejidos neoplásicos.

Las células neoplásicas de grado histológico bajo presentan una mayor similitud a las células normales y tienden a multiplicarse y diseminarse de forma más lenta (National Cancer Institute 2022). Por el contrario, las células neoplásicas de grado histológico alto poseen una menor similitud respecto de las células normales y tienden a multiplicarse y diseminarse de forma más rápida.

Según el grado histológico, los tumores se dividen en:

- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: mal diferenciado.
- G4: indiferenciado.

I.1.5. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

El diagnóstico precoz del CP es fundamental al permitir obtener tasas de respuesta y supervivencias globales (SG) más elevadas (Nooreldeen R 2021).

Históricamente, las pruebas diagnósticas disponibles para detectar el CP en etapas tempranas han sido la radiografía de tórax y la citología de esputo. Actualmente, se recomienda la tomografía computarizada (TAC) de dosis bajas en personas entre 55-74 años que han fumado durante ≥ 30 años, que son fumadores actuales o que han dejado de fumar en los últimos 15 años (Manser R 2013, Wood DE 2018).

El diagnóstico del CP se realiza mediante la evaluación de signos y síntomas clínicos, pruebas radiológicas y posterior confirmación anatomopatológica de una muestra de biopsia.

- Pruebas Radiológicas

Respecto al estudio radiológico, el TAC y la radiografía de tórax son las pruebas más frecuentes.

La radiografía de tórax presenta una elevada sensibilidad para la detección de tumores de aproximadamente 1 cm de diámetro con una celularidad de más de 10^9 células que presenten epitelio vascular y bronquial alterado.

El TAC en espiral permite una exposición a la radiación más baja y una precisión diagnóstica mejorada sobre la radiografía simple. Por ello, los nódulos de pequeño tamaño (1-5 mm) pueden ser detectados con la tecnología de TAC espiral. No obstante, es necesario mencionar que la exposición a dosis bajas de radiación podría aumentar el riesgo de desarrollar futuras neoplasias, especialmente si el paciente es sometido a múltiples TAC.

- Citología de esputo

Otro procedimiento empleado en el diagnóstico del CP es el examen citológico del esputo. Está indicado especialmente en carcinomas escamosos y de células pequeñas puesto que detecta con mayor facilidad los tumores centrales de los bronquios. En general, las muestras de esputo no están indicadas para la detección de adenocarcinomas de pequeño tamaño puesto que suelen originarse en las ramificaciones de las vías respiratorias.

- Broncoscopia

La broncoscopia con luz blanca es el procedimiento más utilizado para obtener un diagnóstico histológico definitivo de CP. No obstante, presenta importantes limitaciones diagnósticas cuando existen lesiones premalignas. Esto es debido a que se trata de lesiones de difícil detección visual al estar compuestas por unas pocas capas de células neoplásicas con unos escasos milímetros de grosor.

Actualmente se ha desarrollado la endoscopia pulmonar de fluorescencia. Se trata de un nuevo sistema de diagnóstico fotodinámico con láser que emplea fluorescencia de fármacos específica para tumores a una longitud de onda de 630 nm, aportando una

mayor sensibilidad diagnóstica sobre la broncoscopia clásica en la detección de lesiones premalignas y malignas tempranas a costa de una menor especificidad.

- Biopsia

Se trata de la prueba más importante e imprescindible que permite la confirmación histológica del CP. Las muestras de biopsia de tejido pulmonar deben tener material tisular adecuado para identificar el subtipo de CP mediante procedimientos histopatológicos. Además, es posible realizar un análisis molecular de biomarcadores, siendo los más importantes: EGFR, ALK, ROS1, BRAF y PDL-1.

Existe una modalidad de biopsia, conocida como biopsia líquida, que está siendo cada vez más empleada en el diagnóstico del CP. Se trata de una técnica no invasiva que se realiza en una muestra de sangre y que permite analizar el DNA libre circulante liberado tanto por células normales como por células que presentan procesos neoplásicos. El DNA tumoral circulante (ctDNA), liberado por las células tumorales a través de una combinación de fenómenos de apoptosis, necrosis y secreción, puede ser detectado a través de la biopsia líquida. Se trata, en definitiva, de un producto de eliminación de tumores que puede ser utilizado en el diagnóstico precoz del CP.

- Antígenos circulantes en sangre

También se están evaluando diversos antígenos como posibles biomarcadores de diagnóstico del CP. Los biomarcadores más estudiados incluyen CYFRA 21-1, antígeno carcinoembrionario (CEA), enolasa específica de neuronas (NSE) y antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag). Sin embargo, existen variaciones importantes en función del subtipo histológico de CP y un único antígeno positivo en sangre no es válido para realizar un diagnóstico precoz.

I.1.5.1. Diagnóstico molecular del cáncer de pulmón

Una vez realizado el diagnóstico morfológico del CP, es imprescindible realizar un análisis molecular del tumor que permita detectar biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento (Lindeman NI 2013, Kerr KM 2014).

Los biomarcadores más útiles en el CP son las alteraciones somáticas conocidas como "mutaciones drivers". Estas mutaciones ocurren en genes que codifican proteínas esenciales para el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. La identificación de estas mutaciones drivers permite utilizar terapias dirigidas y específicas para los tumores que las expresan con excelentes resultados terapéuticos. Existen diversas técnicas para identificarlos, como la fluorescencia *in situ* (FISH) y la amplificación por PCR. En general, son mutuamente excluyentes entre sí (Lindeman N 2018) y son más frecuentes en personas no fumadoras, exfumadores de larga duración (> 10 años) o fumadores ligeros (< 15 paquetes-año). La gran mayoría de estas mutaciones drivers están presentes en los adenocarcinomas avanzados.

Las principales mutaciones drivers presentes en el CP se describen a continuación:

- Mutación del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)

Se detecta en el 10-20% de los adenocarcinomas. La mutación de EGFR es un factor predictivo de respuesta al tratamiento con inhibidores tirosinasa (ITK) anti EGFR. De todas las mutaciones activadoras de EGFR, las más importantes son aquellas que afectan a L858R del exón 21 y la delección del exón 19. Estas mutaciones son más frecuentes en caucásicos y serán fundamentales para la selección del tratamiento.

Algunos pacientes desarrollan resistencias al tratamiento a los ITK del EGFR, siendo las mutaciones de resistencia más frecuentes las producidas en el exón 20 (T790M), amplificación de MET y activación de IGF-IR.

Esta mutación es la diana terapéutica de fármacos como erlotinib, gefitinib, afatinib y osimertinib.

Cuando se produce progresión a un ITK en primera línea, se recomienda el análisis de la mutación T790M, ya que constituye el 50-60% de los mecanismos de resistencia a los ITK de primera y segunda generación. Se puede determinar en sangre y si es negativa, en tejido. La mutación T790M es la diana terapéutica de osimertinib, siendo el fármaco de referencia en este escenario.

- Reordenamiento de ALK

Se encuentra presente en el 2-5% de los CP. Se trata de una traslocación entre ALK-EML4 localizada en el brazo corto del cromosoma 2. Existen diversos fármacos inhibidores de ALK como alectinib, crizotinib, lorlatinib y brigatinib.

- Traslocación de ROS1

Tiene una incidencia del 1-4% de los CP. Se trata de un gen que codifica un receptor con actividad tirosinasa con gran similitud con ALK. Si la inmunohistoquímica es positiva, se recomienda realizar un FISH confirmatorio. Es la diana terapéutica de fármacos como crizotinib y entrectinib.

- Mutación en BRAF

Se detecta en un 2% de los CP. Se trata de una mutación en el gen que codifica la proteína B-RAF relacionada con el crecimiento celular, siendo la mutación más frecuente la V600E. Existen diversos fármacos inhibidores de BRAF de como vemurafenib y dabrafenib.

Las mutaciones drivers mencionadas anteriormente son más frecuentes en pacientes con adenocarcinomas avanzados y/o carcinomas escamosos de pacientes no fumadores, y se recomienda su determinación rutinaria para identificar posibles dianas terapéuticas.

- Mutación de HER2

Se trata de un receptor con actividad tirosincinasa de la familia de EGFR localizado en el exón 20, que afecta al 1-2% de CPNM. Estudios recientes sugieren que los tumores que contienen mutaciones HER2 responden de manera eficaz a fármacos como trastuzumab o afatinib.

- Anomalías de MET

Es un gen que codifica la proteína c-Met con actividad tirosincinasa para el factor de crecimiento hepatocitario y desempeña funciones esenciales en el desarrollo embrionario, la organogénesis y la cicatrización de heridas. En CPNM se han encontrado tres tipos de alteraciones oncogénicas de MET: sobreexpresión en el 25-75% de casos, amplificación en el 3-10%, y mutaciones en un 1%. Existen fármacos con actividad inhibidora de MET como crizotinib o cabozantinib.

- Mutaciones de RAS

Las mutaciones de RAS provocan un aumento en la capacidad de invasión, metástasis tumoral y disminución de la apoptosis. Las más importantes son KRAS, NRAS, HRAS. Están presentes entre un 20-25% de adenocarcinomas y están relacionados con el tabaco. Las mutaciones en RAS son factores predictivos de peor respuesta a la quimioterapia (QT) y a los ITK del EFGR.

I.1.5.2. Estadificación del cáncer de pulmón

La estadificación del CP consiste en la evaluación de la extensión de la enfermedad y es necesaria para la selección del tratamiento. En oncología, los sistemas de estadificación surgieron de la necesidad de identificar subgrupos de pacientes con pronóstico similar. El sistema más empleado para la estadificación del CP es la clasificación TNM, publicada por la IASLC, que evalúa el tumor primario (T), la afectación ganglionar regional (N) y la diseminación a distancia o metástasis (M) (Tablas I.1a, I.1b y I.1c) (Rami-Porta R 2015).

Tabla I.1a. Clasificación TNM del CP. Tumor primario.

T	TUMOR PRIMARIO
Tx	No se puede evaluar el tumor primario o se ha confirmado la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no es visualizado mediante imágenes o broncoscopia.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir, no en el bronquio principal).
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su mayor dimensión.
T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
T1c	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características: - Involucra el bronquio principal independientemente de la distancia desde la carina pero sin involucrar la carina. - Invade la pleura visceral. - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar involucrando parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
T2b	Tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión o asociado con nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario o invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y los tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.
T4	Tumor > 7 cm en su mayor dimensión o asociado con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.

Tabla I.1b. Clasificación TNM del CP. Ganglios linfáticos regionales.

N	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluyendo el compromiso por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos ipsilaterales o contralaterales, o supraclaviculares.

Tabla I.1c. Clasificación TNM del CP. Metástasis a distancia.

M	METÁSTASIS A DISTANCIA
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia presente.
M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Metástasis extratorácica única.
M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en uno o más órganos.

En función del tamaño del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M), los pacientes se clasifican en estadios I-IV, de acuerdo con lo señalado en la Tabla I.2.

Tabla I.2. Estadificación del CP según la clasificación TNM 8th edition.

GRUPOS DE ESTADIO			
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a- c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a- c	N2	M0
	T2a- b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Para realizar una correcta estadificación de la enfermedad es necesario combinar los procedimientos que se describen a continuación:

- **Historia clínica completa y exploración física**
- **Análisis sanguíneo:** debe incluir hemograma, bioquímica (perfil renal, perfil hepático, LDH, fosfatasa alcalina, calcio y albúmina) y coagulación.
- **Radiografía tórax**
- **TAC tórax y abdomen superior con contraste:** imprescindible incluir las glándulas suprarrenales en el estudio del TAC por aparición de posibles metástasis.
- **Resonancia magnética del SNC,** en los siguientes casos:
 - Paciente con síntomas neurológicos.
 - Estadio IV, en enfermedad oligometastásica subsidiaria de tratamiento radical.
 - Adenocarcinoma, estadio III subsidiario de tratamiento radical.
- **Tomografía de emisión de positrones (PET)-TAC,** en los siguientes casos:
 - Estadios resecables con afectación ganglionar en TAC para una correcta estadificación N1, N2 y N3.
 - Estadio IV con enfermedad oligometastásica subsidiaria de tratamiento radical.
 - La presencia de enfermedad N2 por PET debe confirmarse histo/citológicamente.
- **Rastreo óseo isotópico:** si existen síntomas de afectación ósea (hipercalcemia, aumento fosfatasas alcalinas) en aquellos pacientes en los que no esté previsto la realización de un PET.
- **Confirmación cito-histológica mediante broncofibroscopia (BCF) o punción aspiración con aguja fina (PAAF),** según localización y accesibilidad. Si no hay contraindicación se recomienda la práctica sistemática de la BCF para conocer la situación bronquial.

- En casos de cirugía o RT con intención radical o neoadyuvante se recomienda la evaluación de la función pulmonar mediante **pruebas funcionales respiratorias**.
- **Toracoscopia diagnóstica** en el caso de producirse un derrame pleural.
- Si la enfermedad es oligometastásica sospechosa en exploraciones de imagen, se recomienda la **confirmación histológica** del estadio IV.

I.1.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM)

Se diferencian varios tipos de terapia para el tratamiento del cáncer:

- Terapia adyuvante: tratamiento adicional que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recidiva. La terapia adyuvante puede incluir QT, RT, terapia hormonal, terapia dirigida o inmunoterapia (IT).
- Terapia neoadyuvante: tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal.
- Terapia paliativa: tratamiento que se brinda para aliviar los síntomas y disminuir el sufrimiento causado por el proceso neoplásico.

A continuación, se describe el tratamiento actual de los pacientes con CPNM en función del estadio de la enfermedad.

I.1.6.1. Tratamiento del CPNM estadios I y II

La cirugía es el tratamiento de elección en estos estadios al proporcionar las mejores opciones de curación. En estos casos, es necesario determinar la resecabilidad (posibilidad de resección completa de la enfermedad) y operabilidad (no existencia de comorbilidades que dificultan la cirugía). El procedimiento quirúrgico dependerá de la extensión tumoral y de la reserva cardiopulmonar del paciente.

El tratamiento adyuvante con RT no ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con resección completa, por lo que no se considera indicada. En el caso de que los márgenes de resección sean positivos, se recomienda la reintervención quirúrgica y QT. Si no fuera posible, podría considerarse el tratamiento RT o QT-RT.

El tratamiento adyuvante con QT está indicado en los pacientes con estadio II y IIIA, al conseguir una reducción del 5,4% del riesgo de muerte a los 5 años, en comparación con la no administración de tratamiento adyuvante (HR 0,89; IC 95% 0,82-0,96) (Pignon JP 2008):

- En el estadio IA el tratamiento con QT adyuvante ha resultado ser deletéreo, con una peor SG (HR 1,40; IC 95% 0,95-2,06).
- En el estadio IB el uso de QT adyuvante es controvertido. Puede considerarse la QT adyuvante en tumores con algún factor de alto riesgo como: tumores > 4 cm, invasión linfovascular, tumores poco diferenciados (Grado 3-4), índice de captación elevado en PET precirugía, afectación de la pleura visceral o desconocimiento de la afectación ganglionar.

Si tras la cirugía el paciente va a precisar QT y RT, se recomienda administrar en primer lugar la QT, y después la RT, puesto que la RT antes de la QT está asociada con una peor tolerancia y mayor toxicidad. En los pacientes no candidatos a cirugía, ya sea por comorbilidad o por rechazo del paciente, se consideraría el tratamiento con RT con intención radical.

Respecto al tratamiento con QT adyuvante, el metanálisis LACE (Pignon JP 2008) mostró que la QT de elección era cisplatino combinado con otro quimioterápico (conocido como “*doble de platino*”). Es muy frecuente la administración de cuatro ciclos de cisplatino-vinorelbina cada 21 días, aunque también se utilizan otras combinaciones de cisplatino con fármacos como gemcitabina o docetaxel.

El tratamiento con QT adyuvante debe administrarse en las primeras 8 semanas postcirugía. Si se considera la administración de RT, debe realizarse entre las 4 y 6 semanas posteriores de haber finalizado el tratamiento QT adyuvante.

La sustitución de cisplatino por carboplatino (menos nefrotóxico) no se encuentra claramente avalada en la bibliografía. Se podría considerar su uso cuando exista una contraindicación para cisplatino.

Así pues, en los pacientes con contraindicación a cisplatino se pueden valorar las alternativas de carboplatino-paclitaxel o carboplatino-vinorelbina.

En este escenario, el uso del antiangiogénico bevacizumab no ha demostrado beneficio en supervivencia. De la misma forma, el tratamiento dirigido adyuvante tampoco ha demostrado ningún beneficio hasta la fecha.

I.1.6.2. Tratamiento del CPNM estadio III

Un tercio de los pacientes con CPNM presentan estadio III al diagnóstico. Como se resume en la Tabla I.2, el estadio III incluye un grupo muy heterogéneo de tumores. La RT se consideraba tradicionalmente el tratamiento de primera línea, puesto que la cirugía por sí sola ofrece pocos beneficios. No obstante, debido a la heterogeneidad de este estadio, es importante distinguir si el tumor es completamente resecable, resecable pero con riesgo de resección incompleta o no resecable. La situación de irresecabilidad hace referencia a aquella en la que, aún tras tratamiento de inducción (QT o QT/RT), no es posible obtener una resección completa. Todos los pacientes en estadio III de la enfermedad deben ser evaluados por un Comité Multidisciplinar de Tumores Torácicos que incluya cirujanos torácicos con experiencia.

En general, en tumores resecables se recomienda cirugía seguida de QT adyuvante o QT neoadyuvantes con o sin RT, seguida de cirugía. El tratamiento estándar en estadio III

irreseccable en pacientes con buen estado funcional es QT/RT concomitante o secuencial con un doblete de cisplatino. Este tratamiento ofrece una mediana de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de unos 8 meses y una SG a 5 años del 15% (Postmus PE 2017).

A continuación, se exponen los tratamientos recomendados en estadio III en función del tamaño del tumor y la afectación ganglionar:

- Estadio IIIA (T3-4 N1 M0)

La primera opción es la cirugía, seguida de QT adyuvante. En casos seleccionados y que no precisen neumonectomía, puede considerarse la QT-RT (45-50 Gy) seguida de cirugía o la QT neoadyuvante seguida de cirugía. En el caso de T4 irreseccables el tratamiento de elección es la QT/RT definitiva.

- Estadio IIIA reseccado

El tratamiento de elección está basado en QT adyuvante.

- Estadio IIIA (cualquier T N2 M0)

En los enfermos con un N2 patológico, la primera opción es la QT/RT definitiva. Se pueden considerar otras opciones de forma individualizada, como la QT o la QT/RT concomitante neoadyuvante seguidos de cirugía, siempre y cuando no supongan una neumonectomía.

- Estadio IIIA en paciente no operable y/o tumores no reseccables

La combinación de QT y RT de forma concomitante con intención radical constituye el tratamiento de elección.

- Estadio IIIB y IIIC

El tratamiento estándar actual es la QT-RT concomitante radical. El esquema de QT más utilizado es 3-4 ciclos de carboplatino AUC 6 combinado con paclitaxel 175 mg/m²

cada 3 semanas. Otro esquema frecuentemente utilizado es cisplatino 80 mg/m² con vinorelbina 40-60 mg/m².

En cuanto a la RT, se administran dosis de 60-66 Gy en 30-33 fracciones durante 6-7 semanas y puede ser concomitante con la QT o secuencial. La RT concomitante está indicada en pacientes no frágiles y presenta mayor SG a 5 años, a pesar de tener mayor toxicidad, destacando esofagitis (7-21%) y neumonitis G3 (2,5-7%). La RT secuencial (administración de la RT una vez finalizada la QT) está indicada en pacientes frágiles. Estos pacientes van a presentar un volumen tumoral alto, alteración de las pruebas funcionales respiratorias, comorbilidad y edad avanzada. En esta modalidad sería posible la administración de esquemas acelerados de fracciones diarias de 2,6-3 Gy que presentan una menor duración del tratamiento y similar SG.

Asimismo, es posible administrar IT con durvalumab como tratamiento de consolidación durante un año en pacientes con CNMP estadio III irresecable, con expresión de PDL1 $\geq 1\%$ y sin progresión tras tratamiento con QT/RT. El tratamiento de consolidación con durvalumab demostró un beneficio en SLP (17,2 meses vs. 5,6 meses), así como beneficio en SLP al año (55,9% vs. 35,3%), SLP a los 18 meses (44,2% vs. 27,0%) y en SG a 2 años (66,3% vs. 55,6%) en comparación con placebo (Spigel DR 2022).

I.1.6.3. Tratamiento del CPNM estadio IV (metastásico)

El tratamiento en este estadio dependerá de los siguientes factores:

- Paciente: edad, comorbilidad y estado funcional, valorado por la escala Performance Status (PS) o la escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Histología: adenocarcinoma o epidermoide.
- Carga tumoral
- Perfil molecular: presencia de mutaciones drivers y nivel de expresión de PD-L1.

- Tratamiento previo recibido: QT adyuvante recibida o QT/RT previa, intervalo libre de recaída, toxicidad, así como tolerancia a las mismas.

Asimismo, se recomienda el tratamiento paliativo desde el inicio y la vacunación de gripe y neumococo.

1.1.6.3.1. CPNM estadio IV con mutaciones drivers.

El tratamiento está indicado incluso en pacientes con ECOG/PS avanzados. El tratamiento de primera línea debe ser con un ITK, independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Si no ha sido posible administrar los ITK en primera línea, se administrarán en segunda línea. La QT, seleccionada según histología, está indicada en sucesivas líneas. Las oligoprogresiones a la primera línea con ITK permiten la continuidad de dicho tratamiento, asociando medidas de tratamiento local en el lugar de la progresión.

- Mutación EGFR

Los tratamientos de elección en primera línea son:

- Osimertinib: en pacientes con PS 0-1 que no presenten alargamiento del segmento QT en el electrocardiograma (ECG).
- Afatinib: indicado en delecciones del exón19 y mutaciones del exón 21. Puesto que se trata de un fármaco con una elevada toxicidad, el paciente debe presentar un buen estado general previo al inicio del tratamiento.
- Otras alternativas terapéuticas: gefitinib.

Si se produce una progresión sistémica, se solicitará la determinación de la mutación T790M del exón 20, que es el principal mecanismo de resistencia. Si esta mutación es positiva, el tratamiento dirigido de elección es osimertinib.

- Mutación ALK

Existen diversos fármacos autorizados en primera línea como alectinib, crizotinib y brigatinib. Sin embargo, el tratamiento de elección es alectinib, al presentar SG superiores a crizotinib y una mayor protección frente a recaídas a nivel cerebral (Peters S 2017).

Brigatinib también demostró superioridad frente a crizotinib (Camidge DR 2021) y presenta una posología más cómoda. No obstante, no existen estudios de secuenciación con otros ITK posteriores tras la recaída.

Otras opciones serían lorlatinib, ceritinib e incluso crizotinib.

- Mutación ROS1

El tratamiento de elección en primera línea es crizotinib. También está disponible entrectinib, con mayor actividad a nivel cerebral que crizotinib.

- Mutación BRAF V600E

El tratamiento de elección es la combinación de dos inhibidores de BRAF-MEK, como dabrafenib/trametinib.

- Otras mutaciones

Existen una serie de mutaciones menos frecuentes que se resumen a continuación con su tratamiento de elección:

- Mutaciones skipping del exón 14 de MET: capmatinib
- Mutaciones de RET: selpercatinib
- Mutaciones NTRK: larotrectinib y entrectinib.
- Mutaciones KRAS: sotorasib
- Inserciones exón 20 EGFR: mobocertinib

I.1.6.3.2. CPNM estadio IV sin mutaciones drivers.

En este grupo de pacientes el nivel de expresión de PD-L1 determinará el tipo de tratamiento.

A. Primera línea de tratamiento

- A.1. Expresión PD-L1 $\geq$ 50%

Independientemente de la histología, carcinoma epidermoide o adenocarcinoma, el tratamiento de elección en primera línea es IT con pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab.

A día de hoy, cemiplimab tiene un acceso preferente al tratarse del fármaco más coste-efectivo, aunque los datos que ofrece son menos robustos que los de pembrolizumab por el menor tiempo de seguimiento de los ensayos clínicos (Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cemiplimab 2022).

- A.2. Expresión PD-L1 $<$ 50%

El tratamiento de primera línea es la QT, asociada o no a IT, en función de la histología.

▪ A.2.1. Carcinoma epidermoide (escamoso)

El tratamiento de primera línea para pacientes con PS 0-1, si no existe contraindicación para la IT, es la combinación de carboplatino-paclitaxel-pembrolizumab.

Tras la administración de 4 ciclos se realiza un TAC de control y, si existe respuesta, se continúa con pembrolizumab de mantenimiento cada 3 semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable o completar 2 años.

El tratamiento quimioterápico de primera línea para pacientes con PS 0-1, si la IT está contraindicada, es la combinación de platino-gemcitabina. Para pacientes con PS 2, el tratamiento de elección es la combinación carboplatino-

paclitaxel. Los pacientes con PS ≥ 3 el tratamiento de elección es, exclusivamente, terapia paliativa.

■ *A.2.2. Adenocarcinoma (carcinoma no escamoso)*

Las siguientes combinaciones corresponden al tratamiento sistémico de primera línea para pacientes con PS 0-1:

- Carboplatino-pemetrexed-pembrolizumab: de elección en este escenario. Se administran 4 ciclos y posteriormente se continúa con pembrolizumab-pemetrexed hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o completar 35 ciclos.
- Carboplatino-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab: de elección en pacientes con alta carga tumoral, sin contraindicación a bevacizumab y con metástasis hepáticas.
- Platino-pemetrexed-ipilimumab-nivolumab: indicado en pacientes con alta carga tumoral o metástasis de mal pronóstico (SNC). Se administran 2 ciclos y posteriormente se continúa con ipilimumab-nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad o completar 2 años.

En el caso de que exista contraindicación a pemetrexed, podría emplearse la combinación carboplatino-paclitaxel-nivolumab-ipilimumab.

Si existiese contraindicación al uso de IT, las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con PS 0-1 son:

- Carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, 4-6 ciclos, seguidos de bevacizumab de mantenimiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Platino-pemetrexed, 4-6 ciclos, seguidos de pemetrexed de mantenimiento. Cisplatino es el fármaco de elección, y en el caso de que el paciente no sea candidato se recomienda intercambiar por carboplatino.

En los pacientes con PS 2, las opciones terapéuticas disponibles son las combinaciones de carboplatino-paclitaxel o gemcitabina o vinorelbina. Posteriormente, si existe respuesta o estabilización de la enfermedad, puede continuarse con pemetrexed de mantenimiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. En los pacientes con PS ≥ 3 el tratamiento recomendado es exclusivamente sintomático.

B. Segunda línea de tratamiento

El tratamiento de segunda línea se selecciona en función del nivel de expresión de PD-L1 y la histología del tumor.

- B.1. PD-L1 < 1% y carcinoma epidermoide (escamoso)

El tratamiento de elección en segunda línea es la IT con nivolumab o atezolizumab, salvo contraindicación.

En líneas posteriores, si el paciente mantiene PS adecuado, pueden administrarse QT en monoterapia con docetaxel, gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel (si no lo ha recibido previamente).

- B.2. PD-L1 < 1% y adenocarcinoma (carcinoma no escamoso)

El tratamiento de elección en segunda línea, especialmente si la SLP a la primera línea es menor a 9 meses, es la combinación docetaxel-nintedanib, 6 ciclos, seguido de nintedanib de mantenimiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

La combinación de docetaxel-nintedanib sólo está indicada si el paciente no ha recibido un antiangiogénico en primera línea (bevacizumab). Si lo ha recibido, se administrará docetaxel en monoterapia.

En líneas posteriores, si el paciente mantiene PS adecuado, pueden administrarse QT en monoterapia con gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel (si no lo ha recibido previamente).

- B.3. PD-L1 1-50%, independientemente de la histología

En pacientes que han recibido una primera línea con QT, el tratamiento de elección en segunda línea es la IT (nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab), salvo contraindicación.

En líneas posteriores, si el paciente mantiene PS, se pueden administrar otros esquemas de QT en monoterapia con docetaxel (carcinoma epidermoide), docetaxel-nintedanib (adenocarcinoma), pemetrexed (adenocarcinoma), gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel (si no lo ha recibido previamente).

- B.4. PD-L1 $\geq$ 50%

En pacientes con expresión de PD-L1 $\geq$ 50%, si han recibido una primera línea de IT, el tratamiento de segunda línea dependerá de la histología del tumor. En adenocarcinoma, el estándar de tratamiento es platino-pemetrexed, y en carcinoma epidermoide carboplatino-paclitaxel.

I.2. INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

La IT se ha convertido en un pilar fundamental del tratamiento contra el cáncer. En la actualidad, los fármacos inhibidores de proteínas de control inmunitario (ICIs) se han incorporado al arsenal terapéutico y han modificado el paradigma del tratamiento del cáncer por haber demostrado una eficacia superior a la QT clásica (Barquín-García 2019).

Estos fármacos actúan sobre puntos claves de regulación del sistema inmunitario, bloqueando proteínas de control inhibitorio de la respuesta inmune, de forma que incrementan la respuesta inmunitaria sobre el tumor. Las proteínas de control inhibitorio más importantes en la actualidad son: la vía de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la vía de la proteína programable de muerte celular 1 (PD-1)/PD-L1. Otros fármacos, actualmente en investigación, actúan sobre las proteínas de control inmunitario OX-40, LAG-3 y TIM-3.

Los ICIs actualmente empleados en el CPNM son aquellos que actúan sobre la vía de la proteína programable de muerte celular 1 (PD-1)/PD-L1 y la vía de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4).

I.2.1. INHIBIDORES DE CONTROL INMUNITARIO anti PD-1/PD-L1

La proteína programable de muerte celular 1 (PD-1) es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T cuyos ligandos de unión son PD-L1 y PD-L2. Se encuentra presente en los linfocitos T, linfocitos B y las células NK.

PD-L1 se expresa en numerosos tejidos normales y en células tumorales, mientras que PD-L2 está fundamentalmente expresado en células presentadoras de antígenos. Cuando se produce la unión receptor-ligando, PD-1 produce una inhibición de la activación de los linfocitos T (Keir ME 2008), lo que se traduce en una disminución en la producción de citocinas y la supresión de la proliferación de las células T.

Este mecanismo ha sido integrado por multitud de tumores para bloquear su reconocimiento por parte del sistema inmunitario, mediante la expresión en su superficie de las proteínas PD-L1 y PD-L2, logrando así escapar de la apoptosis y continuando su proliferación (Francisco LM 2010) (Figura I.1).

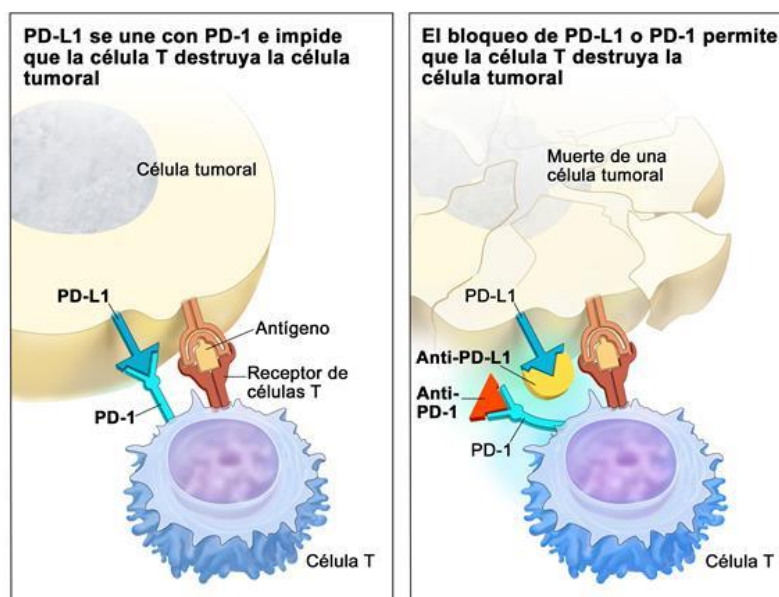


Figura I.1 Mecanismo de acción anti PD-L1 o anti PD-1 (Instituto Nacional del Cáncer 2023).

El nivel de expresión de PD-L1 en el tumor está relacionado con la respuesta al tratamiento y con el beneficio clínico, tanto en monoterapia como en combinación con QT (Kerr KM 2016). Sin embargo, este biomarcador de respuesta presenta limitaciones al existir pacientes respondedores a la IT que no expresan PD-L1.

I.2.2. INHIBIDORES DE CONTROL INMUNITARIO anti CTLA-4

La vía de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) fue el primer punto de control inmunitario utilizado como diana terapéutica (Lipson EJ 2011). En situación de reposo este receptor se encuentra en el citoplasma de los linfocitos T CD4+ y CD8+. La

activación de estas células mediante la unión de un antígeno a TCR (T cell receptor) induce la expresión de CTLA-4 en la membrana celular donde se une a sus ligandos B7-1 y B7-2, presentes en la célula tumoral.

Su función reguladora se basa fundamentalmente en la inhibición de linfocitos T citotóxicos y la activación de linfocitos T reguladores. CTLA-4 y CD28, ambos receptores de membrana en los linfocitos T, van a competir por su unión a B7-1 y B7-2, presentes en la célula tumoral. Cuando CD28 es capaz de unirse, se producirá la activación de los linfocitos T. Sin embargo, cuando CTLA-4 es el ligando que se une, se producirá una inhibición de la célula T, de tal forma que la activación de CTLA-4 inhibirá la destrucción de células tumorales por parte de los linfocitos T (Figura I.2).

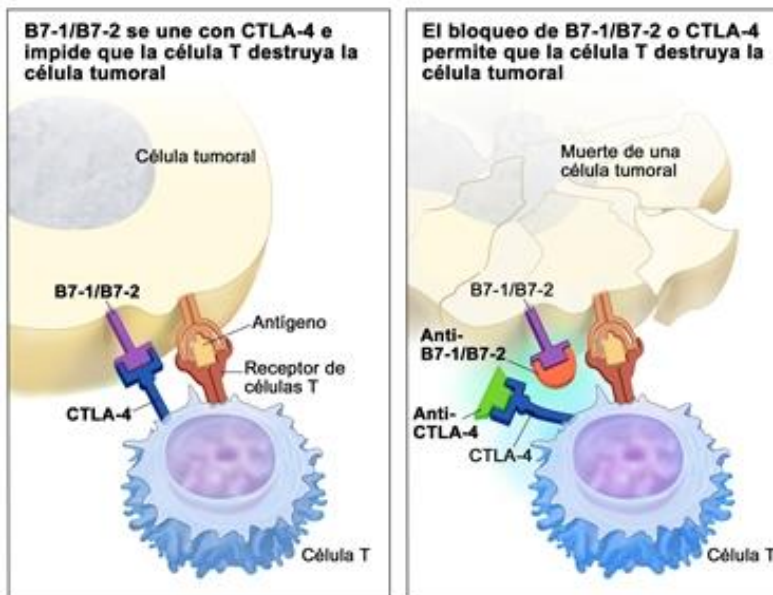


Figura I.2: Mecanismo de acción anti CTLA-4 (Instituto Nacional del Cáncer 2023).

La IT se ha incorporado al tratamiento del CPNM en los últimos años. En la Figura I.3 se muestra la línea temporal de la publicación de los ensayos clínicos pivotaes de estos fármacos.

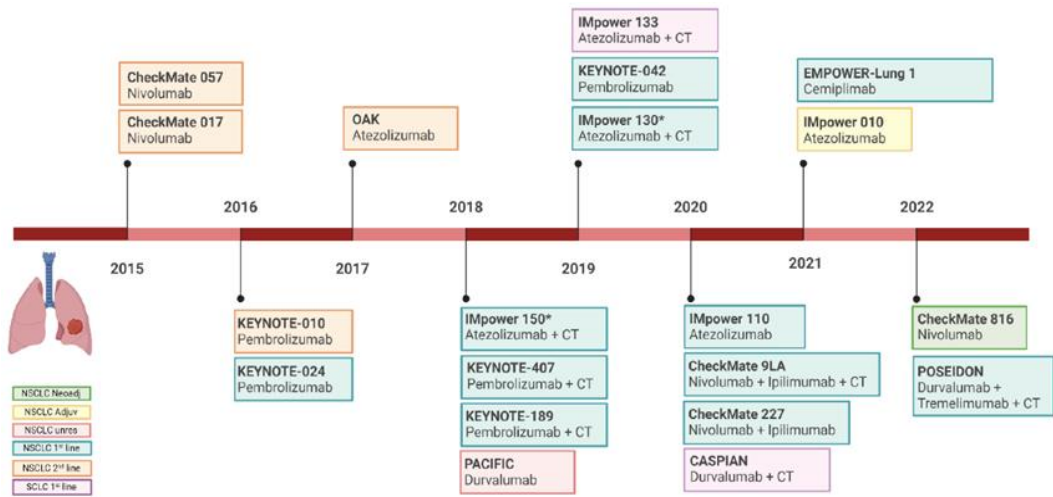


Figura I.3. Línea temporal de la publicación de los principales ensayos clínicos pivotaes de la inmunoterapia para el CPNM (Catalano M 2022).

En la Tabla I.3 se resume la IT actualmente disponible para el tratamiento del CPNM, en función del mecanismo de acción.

Tabla I.3. Inmunoterapia indicada en CPNM agrupada según su mecanismo de acción.

Anti PD1	Anti PD-L1	Anti CTLA4
Pembrolizumab	Atezolizumab	Ipilimumab
Nivolumab	Durvalumab	Tremelimumab
Cemiplimab		

A continuación, se resumen las indicaciones actuales de la IT para el CPNM, en función del estadio de la enfermedad y la expresión de PD-L1 (a fecha de mayo 2024) (Ficha técnica pembrolizumab, Ficha técnica nivolumab, Ficha técnica cemiplimab, Ficha técnica atezolizumab, Ficha técnica durvalumab, Ficha técnica ipilimumab, Ficha técnica durvalumab, Ficha técnica tremelimumab).

A. En CPNM resecable con alto riesgo de recidiva (estadio IB (T $\geq$ 4 cm)- IIIA)

- Con PD-L1 $\geq$ 50%
 - Atezolizumab tras QT neoadyuvante, en monoterapia como tratamiento adyuvante.
- Con cualquier nivel de expresión PD-L1
 - Pembrolizumab con QT como tratamiento neoadyuvante.
 - Pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante.

B. En CPNM localmente avanzado

- Con PD-L1 $\geq$ 50%
 - Cemiplimab en monoterapia.
- Con PD-L1 $\geq$ 1%
 - Cemiplimab en combinación con QT.
 - Pembrolizumab en segunda línea en monoterapia.
 - Durvalumab en mantenimiento (si no progresión tras QT+RT previa) .
- Con cualquier nivel de expresión PD-L1
 - Nivolumab en segunda línea en monoterapia.
 - Atezolizumab en segunda línea en monoterapia.

C. En CPNM metastásico

- Con PD-L1 $\geq$ 50%
 - Pembrolizumab en monoterapia.
 - Cemiplimab en monoterapia.
 - Atezolizumab en monoterapia.
- Con PD-L1 $\geq$ 1%
 - Cemiplimab en combinación con QT.
 - Pembrolizumab en segunda línea en monoterapia.

- Con cualquier nivel de expresión PD-L1
 - Pembrolizumab + QT (en histología escamosa).
 - Atezolizumab + QT (en histología no escamosa).
 - Nivolumab + ipilimumab y 2 ciclos de QT.
 - Durvalumab + tremelimumab y QT.
 - Nivolumab en segunda línea en monoterapia.
 - Atezolizumab en segunda línea en monoterapia.

I.3. TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

Los pacientes con CP son especialmente vulnerables a las toxicidades derivadas del tratamiento puesto que, en la mayoría de las ocasiones, se trata de pacientes de edad avanzada con presencia de comorbilidades importantes.

La IT se asocia a un perfil de efectos adversos distinto al de la QT. Se trata de una toxicidad derivada de la hiperestimulación del sistema inmune que produce efectos adversos inmunomediados o inmunorelacionados (irAEs). Los irAEs son el resultado de una activación aberrante de las células T desencadenada por la inhibición de los puntos de control inmunitario sobre los cuales actúa la IT y que conduce a una respuesta del sistema inmunológico frente a tejidos no tumorales del propio huésped.

El inicio de los irAEs puede ser retardado, incluso después de haber finalizado el tratamiento y su duración puede llegar a ser prolongada. Generalmente revierten antes de un mes con el tratamiento adecuado, pero si no se tratan pueden llegar a ser potencialmente graves.

La toxicidad inmunorrelacionada derivada del uso de estos fármacos puede afectar a cualquier parte del organismo (Figura I.4), siendo los más frecuentes:

- Dermatológicos, sobre todo, en forma de rash o prurito. Suelen aparecer precozmente, a las 2 semanas del tratamiento.
- Neumonitis, con distintas formas de afectación pulmonar, como opacidades en vidrio deslustrado, patrón intersticial o neumonía organizada criptogénica.
- Hepatotoxicidad.
- Gastrointestinal, con un patrón similar a una enfermedad inflamatoria crónica intestinal.
- Endocrinológicos, destacando hipo o hipertiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Pueden producirse tardíamente y requieren tratamiento hormonal sustitutivo.

Otros efectos adversos inmunomediados menos frecuentes son fallo renal, efectos neurológicos (polineuropatía, miastenia gravis, síndrome Guillain-Barre, leucoencefalopatía posterior reversible, neuropatías, encefalitis o meningitis), efectos reumatológicos (mialgias, artralgias, vasculitis, miositis, arteritis), efectos oculares, y raramente efectos cardiacos (miocarditis, pericarditis, arritmias, disfunción ventricular izquierda).

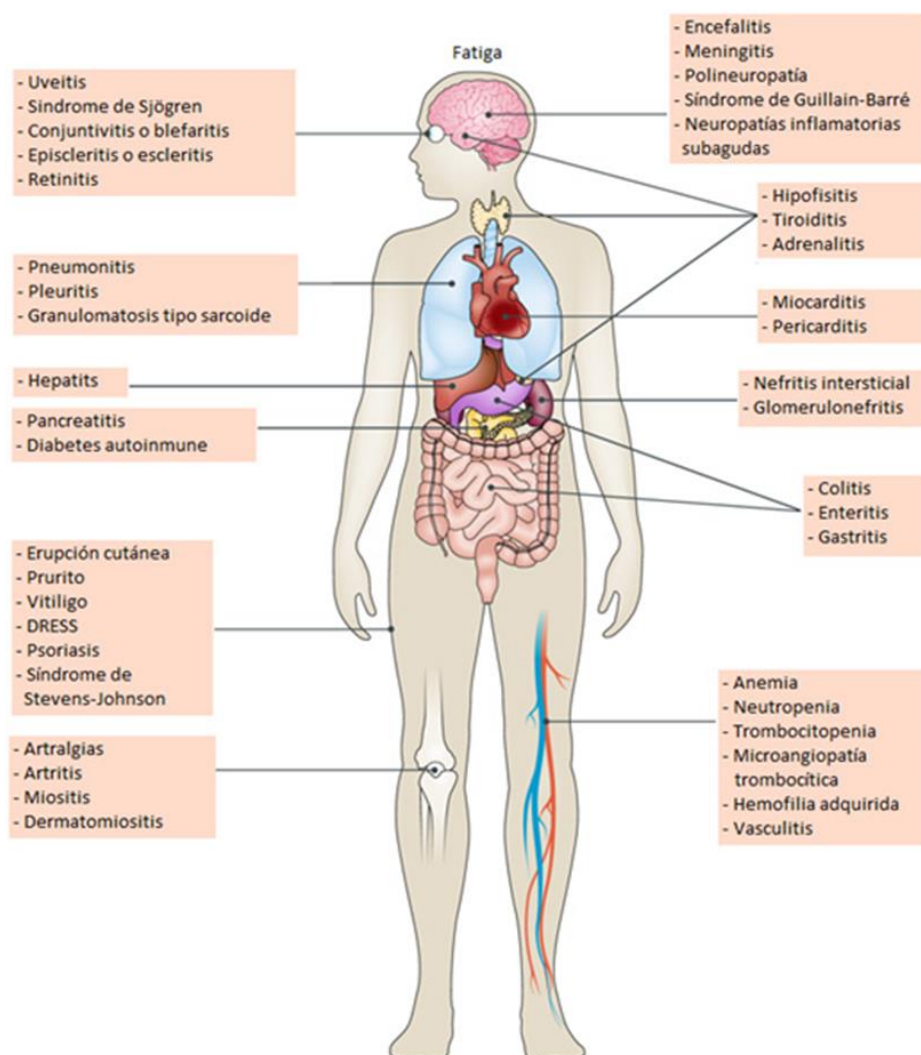


Figura I.4. Efectos adversos relacionados con la inmunoterapia en los diferentes órganos del organismo. Adaptado de Nat Rev Clin Oncol 16, 563–580 (2019).

La frecuencia de los irAEs depende principalmente del fármaco empleado, pero también de las características específicas del paciente. En la Tabla I.4 se resumen las frecuencias de los irAEs reportadas en los principales ensayos clínicos de los fármacos analizados (Martins F 2019).

Tabla I.4. Frecuencias de los irAEs relacionados con la inmunoterapia en los principales ensayos clínicos.

Ensayo Clínico Dosis (N pacientes)	EA cualquier grado (EA grado ≥ 3)							
	Diarrea	Colitis	Pulmo- nar	Rash	Neuro- lógica	Endocri- na	Hepática	Renal
<i>Ipilimumab</i>								
EORTC 18071 10 mg/kg c/3 sem (n=471) (Eggermont AM 2016)	41,2% (9,8%)	15,5% (8,2%)	–	34,2% (1,1%)	4,5% (1,9%)	37,8% (7,8%)	24,4% (10,9%)	–
(Hodi FS 2010) 3 mg/kg c/3 sem (n=131)	27,5% (4,6%)	7,6% (5,3%)	–	19,1% (0,8%)	–	7,6% (3,8%)	3,8% (0%)	–
<i>Nivolumab</i>								
CheckMate 066 3 mg/kg c/2 sem (n=206) (Robert C 2015)	16% (1%)	1% (0,5%)	1,5% (0%)	15% (0,5%)	–	7,3% (1%)	3,4% (1,5%)	1,9% (0,5%)
CheckMate 057 3 mg/kg c/2 sem (n=287) (Borghaei H 2015)	8% (1%)	1% (0,3%)	4,9% (1,4%)	9% (3,5%)	0,3% (0,3%)	10,5% (0%)	10,8% (1,4%)	2% (0%)
<i>Pembrolizumab</i>								
KEYNOTE-010 2 mg/kg c/3 sem (n=339) (Herbst RS 2016)	7% (1%)	1% (1%)	5% (2%)	9% (0,3%)	–	15% (1%)	0,3% (0,3%)	–

Ensayo Clínico Dosis (N pacientes)	EA cualquier grado (EA grado ≥3)							
	Diarrea	Colitis	Pulmo- nar	Rash	Neuro- lógica	Endocri- na	Hepática	Renal
KEYNOTE-010 10 mg/kg c/3 sem (n=343) (Herbst RS 2016)	6% (0%)	1% (0,3%)	4% (2%)	13% (0,3%)	—	16,5% (2%)	1% (0%)	—
KEYNOTE-054 200 mg c/3 sem (n=509) (Eggermont AM 2018)	19,1% (0,8%)	3,7% (2%)	4,7% ^b (0,8%)	16,1% (0,2%)	—	23,4% (1,8%)	1,8% (1,4%)	0,4% (0,4%)
<i>Ipilimumab con nivolumab</i>								
CheckMate 067 3 mg/kg ipilimumab + 1 mg/kg nivolumab c/3sem (n=313) (Wolchok, JD 2017)	45% (9%)	13% (8%)	7% (1%)	30% (3%)	—	34% (6%)	33% (20%)	7% (2%)
CheckMate 214 1 mg/kg ipilimumab + 3 mg/kg nivolumab c/3 sem (n=547) (Motzer RJ 2018)	27% (4%)	—	—	22% (1%)	—	16% (0,4%) ^c	—	—
CheckMate 227 1 mg/kg ipilimumab c/6 sem + 3 mg/kg nivolumab c/2 sem (n=576) (Hellmann MD 2018)	16,3% (1,6%)	1% (0,5%)	3% (2%)	16,7% (1,6%)	—	12,3% (1%) ^c	3,5% (3%)	—
<i>Avelumab</i>								
JAVELIN Tumor sólido 10 mg/kg c/2 sem (n=88) (Gulley JL 2017)	7% (0%)	—	1% (1%)	—	1% (1%) ^d	7% (0%)	1,6% (1,1%) ^e	—

Ensayo Clínico Dosis (N pacientes)	EA cualquier grado (EA grado ≥3)							
	Diarrea	Colitis	Pulmo- nar	Rash	Neuro- lógica	Endocri- na	Hepática	Renal
JAVELIN Merkel 10 mg/kg c/2 sem (n=88) (Kaufman HL 2016)	10% (0%)	—	1% (0%)	13% (0%)	—	7% (0%)	6,8% (2%) ^e	1% (0%)
Atezolizumab								
OAK 1,200 mg c/3 sem (n=609) (Rittmeyer A 2017)	15,4% (0,7%)	0,3% (0%)	1% (0,7%)	—	—	—	0,3% (0,3%)	—
Durvalumab								
ATLANTIC 10 mg/kg c/2 sem (n=444) (Garassino MC 2018)	0,7% (0,2%)*	0,4% (0%)*	2% (0,7%)*	0,7% (0,2%)*	—	10,1% (0,5%)*	0,7% (0,7%)*	—

* Efectos adversos de especial interés que requirieron corticoides sistémicos, otros inmunosupresores o terapia endocrina (los que no fueron manejado con tales tratamientos se excluyeron).

Se estima que la incidencia de acontecimientos adversos mortales asociados a ICIs oscila entre el 0,3% y el 1,3% (Wang DY 2018). Este riesgo sigue siendo inferior al asociado a los tratamientos convencionales: por ejemplo, 0,9% con QT con doblete de platino (Pignon JP 2008), 0-4% con terapias dirigidas como fármacos anti VEGF o inhibidores de tirosincinasa (Motzer R J 2018) y 15% con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Gooley TA 2010).

Independientemente del ICI utilizado, las toxicidades con desenlaces mortales tienden a producirse al principio del tratamiento y evolucionan con rapidez, especialmente en los pacientes que reciben combinaciones de fármacos. La mediana del tiempo transcurrido

hasta la aparición de un efecto adverso mortal es de unos 14,5 días para las combinaciones de ICIs, y unos 40 días en monoterapias con ICIs (Hellmann MD 2018).

El espectro de las irAEs mortales difiere ampliamente entre fármacos y esquemas de administración. El metaanálisis publicado por Wang DY et al. en 2018 evidenció que la colitis fue la causa más frecuente de muerte por irAEs en pacientes en tratamiento con anti CTLA-4 (70%), mientras que las muertes por tratamientos con anti PD-1 o anti PD-L1 se atribuyeron principalmente a neumonitis (35%), hepatitis (22%) y efectos neurotóxicos (15%). En los pacientes con tratamientos combinados, las muertes relacionadas con ICIs se debieron a colitis (37%) o miocarditis (25%) (Wang DY 2018). En la Tabla I.5 se recogen las causas de muerte de los ICIS en los principales ensayos clínicos.

Tabla I.5. Frecuencia y causas de muerte relacionadas con la inmunoterapia en los principales ensayos clínicos.

Ensayo Clínico	Muertes N (%)	Causa de muerte relacionada con el tratamiento
Ipilimumab		
EORTC 18071	5 (1,1)	Colitis en tres pacientes, miocarditis en un paciente y fallo multiorgánico asociado al síndrome de Guillain-Barré en un paciente.
Hodi 2010	2 (1,4)	Colitis en un paciente y fallo hepático en un paciente
Nivolumab		
CheckMate 066	0	–
CheckMate 057	1 (0,5)	Encefalitis
Pembrolizumab		
KEYNOTE-010 (2 mg/kg)	3 (0,9)	Pneumonitis en dos pacientes y neumonía en un paciente
KEYNOTE-010 (10 mg/kg)	3 (0,9)	Infarto de miocardio en un paciente, pneumonia en un paciente y pneumonitis en un paciente
KEYNOTE-054	1 (0,2)	Miositis

Ensayo Clínico	Muertes N (%)	Causa de muerte relacionada con el tratamiento
Ipilimumab con nivolumab		
CheckMate 067	2 (0,6)	Fallo hepático en un paciente y miocarditis en un paciente
CheckMate 214	8 (1,5)	Anemia aplásica, linfohistiocitosis hemofagocítica, hemorragia GI, fallo hepático, infección pulmonar, neumonía, neumonitis y muerte súbita no explicada, cada una en un paciente
CheckMate 227	7 (1,2)	Neumonitis en tres pacientes y necrosis tubular aguda, taponamiento cardíaco, colapso circulatorio y miocarditis, cada una en un paciente
Avelumab		
JAVELIN tumores solidos	0	–
JAVELIN Merkel 200	0	–
Atezolizumab		
OAK	0	–
Durvalumab		
ATLANTIC	0	–

La base para el correcto manejo de la toxicidad inmunorrelacionada es la prevención, anticipación, detección, tratamiento y monitorización de los mismos. En este sentido, diferentes sociedades científicas (ESMO, SEOM, ASCO) han publicado guías de detección y manejo de estos irAEs (Haanen JB 2017, Brahmer JR 2018, Majem M 2019).

I.3.1. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA TOXICIDAD A LA INMUNOTERAPIA

En la Figura I.5 se presenta la evolución temporal de los principales irAEs relacionados con la IT: ipilimumab (Figura I.5a), anti PD-1 o anti PD-L1 (Figura I.5b) y de la combinación de ipilimumab con anti PD-1 (Figura I.5c).

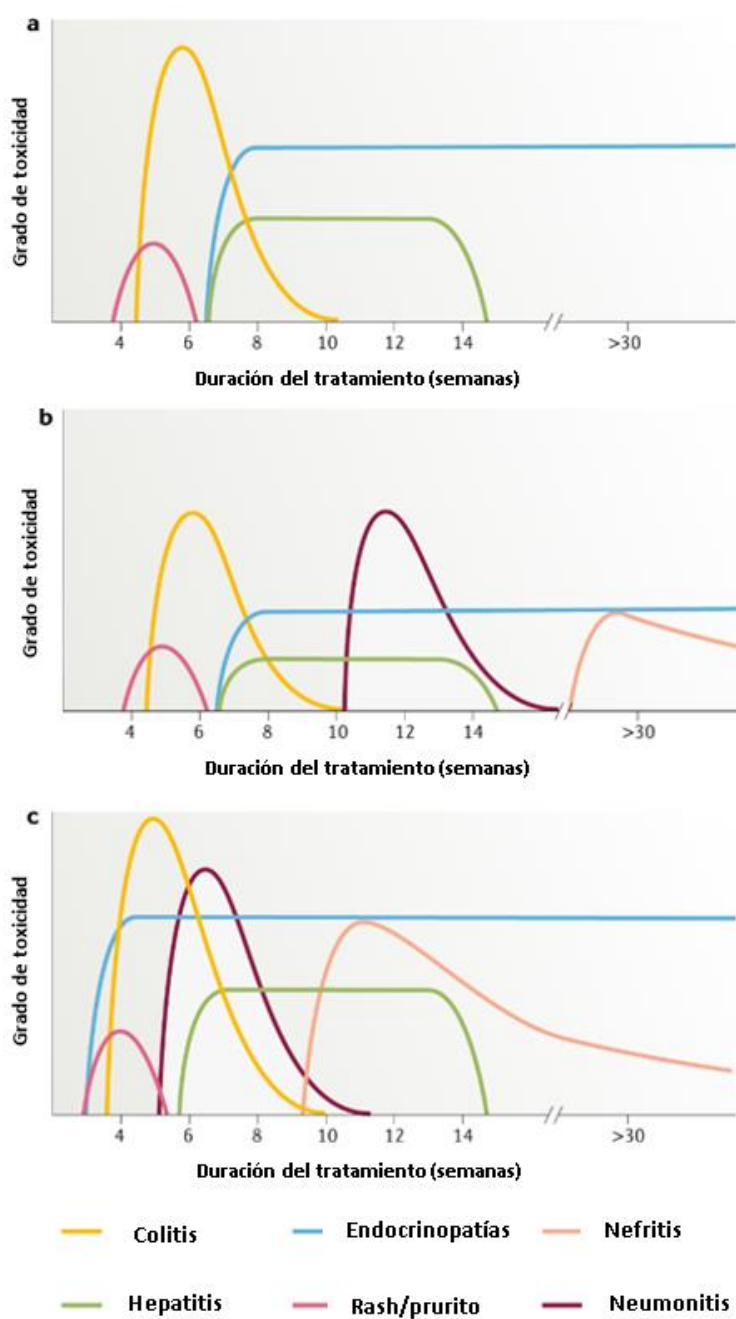


Figura I.5. Evolución temporal de los principales irAEs relacionados con la inmunoterapia: a) ipilimumab; b) anti PD-1 o anti PD-L1; c) combinación de ipilimumab con anti PD-1. Adaptada de Martins F 2019.

En general, la toxicidad inmunomediada de los pacientes que reciben una combinación de ICIs aparece de forma más precoz en comparación con los pacientes que reciben monoterapias.

La colitis inducida por ipilimumab suele producirse entre 4 y 8 semanas después de la primera dosis y casi nunca se observa más de 2 meses después del fin del tratamiento (Soularue E 2018).

La hipofisitis inducida por ICIs suele aparecer entre las 6 y 14 semanas tras el inicio del tratamiento, con una mediana de tiempo de aparición de 8 semanas para ipilimumab en melanoma (Girotra M 2018).

La toxicidad tiroidea o la exacerbación de anomalías preexistentes presentan una mediana del tiempo de aparición de 4-7 semanas desde el inicio del tratamiento para todos los ICIs (Patel NS 2018).

La toxicidad hepática presenta un tiempo de aparición más variable, entre 1 y 14 semanas desde el inicio del tratamiento, con medias de entre 3-9 semanas (De Martin E 2018).

La toxicidad neurológica aparece entre 1 y 7 semanas desde el inicio del tratamiento con ipilimumab, 4,5 semanas en el caso de los anti PD-1, y 2 semanas en pacientes que reciben combinaciones de inmunoterapia (Cuzzubbo S 2017).

Respecto a la toxicidad renal, se ha notificado un intervalo de 2-12 semanas entre el inicio del tratamiento y la aparición de nefritis intersticial aguda (NIA) en pacientes que reciben ipilimumab, con NIA retardada de hasta 26 semanas después del inicio del tratamiento. En tratamientos con anti PD-1 o anti PD-L1 la aparición de NIA ocurre de forma más tardía, de 3 a 12 meses tras el inicio del tratamiento (Wanchoo R 2017).

La toxicidad reumática asociada a la IT presenta una amplia dispersión en el tiempo de aparición con una mediana de 7,3 semanas, pero con eventos descritos más de 50 semanas tras el inicio del tratamiento (Calabrese C 2017).

La neumonitis es excepcionalmente rara en los pacientes que reciben anti CTLA-4, a diferencia de los que reciben anti PD-1 o anti PD-L1 o terapia combinada con ICIs. Se ha notificado una mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis de 2,5 meses (2-24 meses) entre los pacientes que reciben cualquier ICI, con una resolución estimada de los síntomas de neumonitis leve a moderada de 2-8 semanas (Chuzi S 2017). No obstante, otro estudio reveló un tiempo más corto hasta la aparición de la neumonitis; a los 9 días tras el inicio del tratamiento con anti PD-1 (Naidoo J 2017).

I.3.2. TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO

I.3.2.1. Fármacos anti CTLA-4 (Ipilimumab)

Produce irAEs de cualquier grado en hasta el 60% de pacientes, e irAEs grado 3-4 en el 10-30% de los mismos. En un ensayo de fase III en melanoma avanzado previamente tratado, en el que se comparó la eficacia de 10 mg/kg de ipilimumab vs. 3 mg/kg, los pacientes del grupo de dosis altas de ipilimumab presentaron una mayor prevalencia de acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (37% vs. 18%). Por ello, este hallazgo sugiere que el riesgo de irAEs en pacientes que reciben ipilimumab depende de la dosis (Eggermont AM 2016, Weber 2012).

Adicionalmente, en una cohorte de pacientes con melanoma estadio III de alto riesgo, los pacientes recibieron 10 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas y luego cada 3 meses durante un máximo de 3 años (Eggermont AM 2016). En este ensayo, el 54,1% de pacientes presentaron irAEs grado ≥ 3 , incluidas 5 muertes (1,1%), lo que pone de manifiesto que el tratamiento a largo plazo con dosis altas de anticuerpos anti CTLA-4 se asocia a un riesgo elevado de irAEs.

La mayoría de los irAEs grado ≥ 3 se producen durante las primeras 8-12 semanas, siendo la diarrea y/o la colitis las más frecuentes (sobre el 20% de pacientes) y la erupción

cutánea la que suele aparecer más precozmente. Otras toxicidades menos frecuentes (3-20% de pacientes) incluyen prurito, hepatitis y endocrinopatías, como hipofisitis y tiroiditis. La hepatotoxicidad suele aparecer más rápidamente que las toxicidades endocrinas (a las 4-9 semanas, frente a las 7-10 semanas del inicio del tratamiento). Otras toxicidades poco frecuentes (< 2% de pacientes) incluyen episcleritis y/o uveítis, pancreatitis, nefritis, miastenia gravis, ganglionopatía autonómica autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, reacciones similares a la sarcoidosis, trombocitopenia autoinmune, necrólisis epidérmica tóxica y síndromes similares al de Stevens-Johnson.

En la revisión realizada por Cuzzubbo et al. en 2017, se observó que el 3,8% de los pacientes tratados con anti-CTLA-4 desarrollaron irAEs neurológicos de cualquier grado. Los irAEs de grado ≥ 3 ocurrieron en menos del 1% de los pacientes, manifestándose como cefalea, encefalopatía y meningitis, con una mediana de aparición a las 6 semanas después de iniciar el tratamiento (Cuzzubbo S 2017).

I.3.2.2. Fármacos anti PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab)

Los irAEs relacionados con los anti PD-1 son menos frecuentes y difieren en los órganos afectados en comparación con los anti CTLA-4 (Figura I.1b).

Aproximadamente un 10% de los pacientes en tratamiento con anti PD-1 presentan irAEs grado ≥ 3 y un 5-20% irAEs de cualquier grado, incluyendo fatiga, cefalea, artralgia, erupción cutánea, prurito, neumonitis, diarrea y/o colitis, hepatitis y endocrinopatías. La mayor parte de los irAEs se producen en los primeros 6 meses de tratamiento. Las toxicidades de los fármacos anti PD-1 o anti PD-L1 pueden tardar más en resolverse que las de ipilimumab, aunque no existen comparaciones directas del tiempo transcurrido hasta la resolución de los irAEs causados por los distintos fármacos.

En el ensayo CheckMate 066, que comparó la eficacia y la seguridad de nivolumab con dacarbazina en melanoma avanzado, los pacientes tratados con nivolumab presentaron

toxicidad grado ≥ 3 en el 11,7%, siendo los irAEs más frecuentes los endocrinos (principalmente tiroiditis), neumonitis, hepatitis, diarrea y colitis. También se notificaron fatiga, prurito y náuseas (de cualquier grado) en $> 15\%$ (Robert C 2015).

Pembrolizumab tiene un perfil de toxicidad similar al de nivolumab. En el ensayo clínico fase III KEYNOTE-407 (Paz-Ares L 2018), realizado en CPNM escamoso metastásico, y que comparó la eficacia de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel (o nab-paclitaxel) frente a QT sola, no se produjo aumento de toxicidad grado ≥ 3 por la asociación de la IT a la QT (69,8% vs. 68,2% en la rama de QT). La neumonitis y la hepatitis autoinmune fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de pembrolizumab en combinación con QT (2,5% vs. 1,1% y 1,8% vs. 0%, respectivamente). La interrupción del tratamiento por irAEs también fue más frecuente en el grupo de pembrolizumab con QT (13,3% vs. 6,4%); sin embargo, este grupo también presentó mejores resultados de SG.

I.3.2.3. Fármacos anti PD-L1 (Atezolizumab)

Los anticuerpos anti PD-L1, en teoría, podrían ser menos tóxicos debido a la no afectación de la vía de señalización de PD-L2, preservando así mejor la homeostasis inmunitaria. El metaanálisis de Khunger et al, en 2017, que incluyó datos de 19 ensayos clínicos centrados en las toxicidades pulmonares asociadas a los anticuerpos anti PD-1 y anti PD-L1 reveló una incidencia significativamente mayor de neumonitis entre los pacientes que recibían anti PD-1 (4,9% vs. 1,9%) y la gravedad de la neumonitis también fue mayor (Khunger M 2017).

También se encontró mayor incidencia de neumonitis en los pacientes con CPNM tratados con anti PD-1 vs. los tratados con anti PD-L1 en el metaanálisis de Pillai et al. de 2018: 4% vs. 2%. Esta incidencia ligeramente superior de toxicidades asociadas a los anticuerpos anti PD-1 podría reflejar un mejor perfil de seguridad de atezolizumab (Pillai RN 2018).

I.3.2.4. Fármacos Anti CTLA-4 en combinación con Anti PD-1 (Ipilimumab con Nivolumab)

La combinación de un anti CTLA-4 y un anti PD-1 aumenta la incidencia y la gravedad de los irAEs. En un ensayo fase II en melanoma que comparó la eficacia de ipilimumab combinado con nivolumab, versus ipilimumab en monoterapia, demostró una incidencia mayor de toxicidad grado ≥ 3 en el grupo de combinación (54% vs. 24%). Los irAEs también tendieron a producirse más temprano en la rama de ipilimumab asociado a nivolumab (Figura I.5c). El irAE grave más frecuente fue la colitis (17%), seguida de toxicidad dermatológica, endocrina y hepática (Postow MA 2018).

En el ensayo CheckMate 067, realizado en melanoma metastásico, se produjeron irAEs grado ≥ 3 en el 55% del grupo que recibió ipilimumab (3 mg/kg) con nivolumab (1 mg/kg), versus el 27,3% en el grupo de monoterapia con ipilimumab y el 16,3% en el grupo de nivolumab (Schadendorf D 2015).

En el ensayo CheckMate 214, en cáncer de células renales avanzado, en el que se comparó la eficacia de ipilimumab (1 mg/kg) más nivolumab (3 mg/kg) versus sunitinib, las toxicidades más frecuentes (colitis y/o diarrea, dermatológica, endocrina y hepática) fueron inferiores a las observadas en pacientes con melanoma avanzado tratados con la misma combinación (Motzer RJ 2018). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento combinado por irAEs fue superior (22% vs. 12%), aunque el porcentaje de pacientes que presentaron irAEs grado ≥ 3 fue inferior con la asociación ipilimumab más nivolumab versus sunitinib (46% vs. 63%). Este hallazgo se explica por la dosis reducida de ipilimumab utilizada en CheckMate 214 en comparación con CheckMate 067.

En el ensayo CheckMate 012, en CPNM avanzado (Hellmann MD 2017), con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas vs. cada 12 semanas, asociado a nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, la presencia de irAEs grado ≥ 3 fue similar (37% vs. 33%).

Por último, en el ensayo de fase III CheckMate 227 en el que se empleó una combinación de 1 mg/kg de ipilimumab con 3 mg/kg de nivolumab (Hellmann MD 2018), los pacientes con CPNM con elevada carga mutacional tumoral (TMB) obtuvieron SLP superiores en comparación con el resto de la población de estudio (SLP a 1 año del 42,6% en TMB elevado vs. 30,9% en todos los pacientes), a costa de una mayor incidencia de irAEs grado ≥ 3 (37% vs. 18%). La mortalidad relacionada con irAEs fue ligeramente superior al 1% y debida a miocarditis, neumonitis e insuficiencia renal.

I.3.3. TOXICIDAD COMPARADA DE LA INMUNOTERAPIA

A pesar de que los ICIs comparten un perfil de seguridad similar, existen diferencias en el tipo, la frecuencia, la latencia y la gravedad de los irAEs asociados a cada uno de ellos, debido a sus distintas dianas moleculares y características farmacocinéticas (Sonpavde GP 2021, Chen C 2021).

Los pacientes que reciben fármacos anti PD-1 o anti PD-L1 tienen menor incidencia de irAEs de cualquier grado en comparación a los que reciben anti CTLA-4, y los pacientes en tratamiento con ambos son los que presentan la mayor incidencia de irAEs. La incidencia de irAEs de grado ≥ 3 sigue una distribución similar, con un 6%, 24% y 55% de los pacientes que reciben anti PD-1 o anti PD-L1 versus anti CTLA-4 o versus la combinación de ambos (Bertrand A 2015, Spain L 2016, Wang PF 2017).

El metaanálisis de Xu et al. de 2018, comparó los perfiles de toxicidad de varios ICIs procedentes de 36 ensayos fase II y III. Los resultados concluyeron que atezolizumab presentó el mejor perfil de seguridad global, al presentar un menor riesgo de irAEs de cualquier grado y de irAEs grado ≥ 3 (66,4% y 15,1%, respectivamente), seguido de nivolumab (71,8% y 14,1%), pembrolizumab (75,1% y 19,8%) e ipilimumab (86,8% y 28,6%).

Atezolizumab se asoció con un mayor riesgo de hipotiroidismo, náuseas y vómitos. Pembrolizumab se asoció principalmente con artralgias, neumonitis y toxicidades hepáticas, mientras que nivolumab causó principalmente toxicidad endocrina. Los principales irAEs relacionados con ipilimumab fueron cutáneos, gastrointestinales y renales (Xu C 2018).

En el tratamiento del CPNM, la incidencia de toxicidad inmunomediada de cualquier grado fue del 62% con nivolumab, 65% con atezolizumab, 68% con pembrolizumab, y 75% con durvalumab. Respecto a la aparición de efectos adversos severos, nivolumab fue el fármaco más seguro. Durvalumab presentó un riesgo relativo inferior para las toxicidades gastrointestinales y cutáneas; pembrolizumab presentó menor toxicidad hepática y atezolizumab menor toxicidad pulmonar (Kumar V 2017, Antonia SJ 2017).

El metaanálisis de Berti et al., analizó los ensayos clínicos fase III de los ICIs utilizados en el tratamiento del CP (Berti A 2021). En comparación con la combinación de IT+QT, la IT en monoterapia se asoció con una menor frecuencia de irAEs endocrinos de cualquier grado (RR 0,77), irAEs gastrointestinales de cualquier grado y grado ≥ 3 (RR 0,4 y RR 0,35 respectivamente), irAEs renales grado ≥ 3 (RR 0,37) y reacción a la infusión grado ≥ 3 (RR 0,19). Sin embargo, los irAEs pulmonares de cualquier grado y grado ≥ 3 fueron más probables con la IT que con la IT+QT (RR 1,43 y 1,64). Respecto a la interrupción del tratamiento y de muertes por toxicidad, el riesgo fue significativamente menor con la IT en monoterapia (RR 0,57 y 0,39, respectivamente).

En relación al tipo de toxicidad en función del fármaco empleado, durvalumab fue el fármaco que presentó menos toxicidad gastrointestinal y cutánea (de cualquier grado y severa); pembrolizumab fue el fármaco que menos toxicidad hepática manifestó y atezolizumab el fármaco con menos toxicidad pulmonar.

En el brazo de IT en monoterapia, el 13,8% y el 9,2% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de irAEs de cualquier grado y irAEs grado ≥ 3 ,

respectivamente. Adicionalmente, se produjo muerte por toxicidad en el 2,9% de los pacientes, aunque sólo el 0,4% de muertes se atribuyeron claramente a los irAEs: neumonitis (83%) y toxicidad hepática (17%). El tipo histológico de tumor (CPM y CPNM) y la línea de tratamiento en la que recibieron la IT no modificaron significativamente estos resultados.

I.3.4. TIPOS DE TOXICIDAD RELACIONADAS CON LA INMUNOTERAPIA

I.3.4.1. Toxicidad endocrina

La toxicidad endocrina relacionada con la IT se encuentra entre los irAEs más comunes, con incidencias que pueden alcanzar hasta el 40% de los pacientes (Anderson B 2021, Martins F 2019).

Los órganos endocrinos más comúnmente afectados por los ICIs son: tiroides, hipófisis, glándulas suprarrenales y células β de los islotes pancreáticos. El tiempo de latencia es variable, pero suele presentarse de forma más frecuente en los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento.

La incidencia de irAEs endocrinos es más elevada en el tratamiento con anti CTLA-4 que con inhibidores de PD-1/PD-L1. No obstante, es más frecuente en la combinación de IT (anti CTLA-4 + inhibidores de PD-1/PD-L1).

En relación a la incidencia del órgano afectado, el tiroides es aquel que presenta una mayor incidencia, seguido de la hipófisis, glándulas suprarrenales y el páncreas.

A continuación se describen las toxicidades endocrinas más importantes.

1.3.4.1.1. Toxicidad tiroidea.

Las disfunciones tiroideas como el hipotiroidismo, hipertiroidismo, tirotoxicosis y la tiroiditis indolora están presentes en el 1-6% de los pacientes tratados con ICIs (Chera A 2022).

Existen ciertos factores de riesgo que están relacionados con una mayor frecuencia de aparición de irAEs tiroideos como el sexo (las mujeres parecen tener un riesgo superior), la edad (más frecuente en paciente jóvenes) (Campredon P 2019), la raza (las razas caucásica e hispana están asociadas al hipotiroidismo, mientras que los afroamericanos están vinculados a la tirotoxicosis) (D’Aiello A 2021) y la obesidad (vinculada a una aparición más temprana de irAEs tiroideos).

Los irAEs tiroideos generalmente se desarrollan de forma más precoz en comparación con el resto de toxicidades endocrinas (Wright JJ 2021, Tan MH 2019).

- Hipotiroidismo

Se trata de la manifestación más frecuente de los irAEs tiroideos y se define como la disminución de los niveles de T4 en sangre por debajo de 0,9 ng/dl, afectando al 5-10% de los pacientes.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, suelen ser de carácter inespecífico como aumento de peso, fatiga, intolerancia al frío, estreñimiento, sequedad cutánea, bradicardia... Analíticamente se puede observar niveles de TSH elevados, con niveles de T4 libre disminuidos (Chera A 2022).

En aquellos pacientes con afectación tiroidea como consecuencia del tratamiento con IT, se ha revelado un incremento en la expresión de células T CD4+ y CD8+ en la glándula tiroidea. Este hecho, junto con un incremento de las citoquinas proinflamatorias, podría ser el responsable de este tipo de irAEs. No obstante, a pesar

de existir una desregulación en el sistema inmunitario, el mecanismo fisiopatológico exacto sigue sin estar del todo definido (Zhan L 2021).

Suele aparecer a las 6 semanas tras el inicio de la IT, precedido de una fase de hipertiroidismo subclínico, como consecuencia de una tiroiditis destructiva. El hipotiroidismo desarrollado como irAEs suele ser permanente y requiere un tratamiento sustitutivo con levotiroxina de forma crónica (Chang LS 2018).

En relación a los fármacos empleados en el tratamiento del CP, los inhibidores de CTLA-4 causan hipotiroidismo en menor proporción que los inhibidores de PD-1/PD-L1 (2,5-5,2% vs. 3,9-8,5%). Sin embargo, cuando se emplean en combinación, la proporción de pacientes con afectación del tiroides supera el 15% (De Filette J 2019, Barroso-Sousa R 2018).

Para la detección precoz del hipotiroidismo como irAEs, ASCO recomienda mediciones de la TSH y la T4 libre cada 4-6 semanas tras el inicio del tratamiento, mientras que ESMO propone además un cribado antes de iniciar la IT (midiendo la TSH, la T4 libre y la T3 libre) (Haanen JB 2017).

En relación al manejo del hipotiroidismo, la terapia de reemplazo hormonal con dosis bajas de levotiroxina (25-50 µg/día) puede iniciarse si la TSH está ligeramente elevada (5-10 mIU/L). En el caso de que el paciente sea de edad avanzada y presente alguna enfermedad cardiovascular, se debe considerar una dosis más baja (12,5-25 µg/día) (González-Rodríguez E 2016).

- **Hipertiroidismo**

El término hipertiroidismo se define como el aumento de los niveles de T4 en sangre por encima de 1,7 ng/dl. Presenta una incidencia inferior al hipotiroidismo, con cifras que afectan al 1-7% de los pacientes en tratamiento con IT (Spain L 2016, Weber JS 2015).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes suelen presentar palpitaciones, intolerancia al calor, temblor, ansiedad, labilidad emocional, pérdida de peso en presencia de aumento del apetito, fibrilación auricular, hiperdefecación, oligo/amenorrea en las mujeres y disfunción eréctil en los hombres (Deligiorgi MV 2021).

Suele aparecer a las 6 semanas tras el inicio de IT y a las 3 semanas tras el inicio de una terapia combinada, siendo frecuente un hipotiroidismo posterior.

La patogénesis es variable y puede producirse en el contexto de una tiroiditis como consecuencia de la destrucción de los folículos tiroideos que provoca el paso de las hormonas al torrente sanguíneo o debido al desarrollo de autoanticuerpos (por ejemplo, enfermedad de Graves).

Analíticamente se puede observar niveles de TSH disminuidos, con niveles de T4 libre incrementados. Es necesario medir los autoanticuerpos tiroideos para descartar una posible enfermedad de Graves inducida por la IT.

De igual manera que ocurre con el hipotiroidismo, los fármacos inhibidores de CTLA-4 causan hipertiroidismo en menor proporción que los inhibidores de PD-1/PD-L1 (0,2-1,7% vs. 0,6-3,7%) (Barroso-Sousa R 2018).

En relación al manejo del hipertiroidismo, en general se presenta de forma leve, no suele ser necesaria la interrupción del tratamiento con ICIs y, los pacientes que presenten cierta sintomatología pueden recibir tratamiento con betabloqueantes (Sabbagh R 2020, Brahmer JR 2018). A pesar de que el paciente sea asintomático, se debe realizar un seguimiento controlando la aparición de síntomas, la disminución de la TSH (5-10 mUI/L o menos) o un incremento de los anticuerpos antitiroideos. Los ICIs deben interrumpirse si el paciente manifiesta un irAEs tiroideo grado ≥ 3 y debe iniciarse tratamiento con corticoesteroides. Si el paciente se recupera totalmente, puede reintroducirse el tratamiento con IT con un estrecho seguimiento para evitar la

reaparición de toxicidad. En el caso de hipertiroidismo grado 4, los ICIs deben de ser suspendidos definitivamente y se debe de iniciar tratamiento con corticoesteroides sistémicos a dosis altas.

1.3.4.1.2. Hipofisitis.

Se trata de una inflamación de la glándula pituitaria que puede ocurrir en un 5-10% de los pacientes en tratamiento con IT. Aparece más frecuentemente en pacientes varones de edad avanzada y no se encuentra relacionado con la dosis (Faje A 2016, Castillero F 2019).

La sintomatología clínica es muy variada pero, de forma general, los pacientes suelen presentar fatiga, aumento/pérdida de peso, distimia, intolerancia al frío, estreñimiento, cambios en el tono de la voz, alteraciones visuales e hipotensión arterial (Solinas C 2018). Todo ello como consecuencia de un hipogonadismo, hipotiroidismo o hipoadrenalismo secundario a la hipofisitis.

La patogénesis de la hipofisitis inducida por anticuerpos anti CTLA-4 es el resultado de la hipersensibilidad de tipo II y IV y la respuesta inmune humoral. Es posible que la expresión ectópica de CTLA-4 en las células secretoras de prolactina y TSH en la hipófisis produzca como resultado el desarrollo de anticuerpos antipituitarios. Además, las poblaciones de células T expandidas inducidas por ICIs pueden liberar citoquinas proinflamatorias y provocar la diseminación de epítomos que puede dar lugar a la aparición de hipofisitis. En el caso de los fármacos anti PD-1/PD-L1, no existe una patogénesis clara definida, aunque podría deberse a la presencia de anticuerpos específicos contra la ACTH como consecuencia de la expresión ectópica de ACTH en el tumor que conduciría a la autoinmunidad contra las células corticotrópicas (Rawanduzy CA 2023).

La mediana del tiempo de latencia necesario para la aparición de síntomas es de 9-12 semanas para aquellos pacientes en tratamiento con fármacos anti CTLA-4 y de 26 semanas para pacientes en tratamiento con fármacos anti PD-1/PD-L1 (Faje A 2019).

La hipofisitis o el hipopituitarismo se producen hasta en el 10% de los pacientes que reciben tratamiento basado en anti CTLA-4 (Girotra M 2018) y en un 0,5-1% de los pacientes en tratamiento con anti PD-1/PD-L1. Además, de la misma forma que en el resto de los efectos adversos derivados de la IT, la IT combinada (nivolumab + ipilimumab) incrementa el riesgo de irAEs.

En referencia al manejo de la hipofisitis, se debe suspender la IT e iniciar tratamiento con metilprednisolona/prednisona a 1-2 mg/kg/día hasta que los síntomas agudos se resuelvan, lo que generalmente ocurre en 1 a 2 semanas. Por último, si se produce un hipogonadismo severo, el tratamiento con testosterona o estradiol estará indicado, pero siempre bajo la supervisión de un endocrino.

1.3.4.1.3. Diabetes mellitus Tipo I (DM1).

La DM1 es una enfermedad autoinmune impulsada por las células T CD4+ que destruyen las células β secretoras de insulina en el páncreas (Quandt Z 2020).

La frecuencia de aparición de DM1 en pacientes tratados con ICIs es de alrededor del 1% (Wright JJ 2021). En concreto, el 97% de ellas debidas a fármacos anti PD-1/PD-L1, siendo muy rara la asociación con fármacos anti CTLA-4.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en este tipo de toxicidad incluyen: poliuria, polidipsia y fatiga, así como dolor abdominal y náuseas en el caso de presentar cetoacidosis diabética.

Aunque se han realizado avances, los mecanismos fisiopatológicos exactos siguen siendo en gran medida desconocidos. La inhibición de PD-1 mediante el bloqueo farmacológico de PD-1 o PD-L1 conduciría teóricamente a una mayor infiltración y destrucción de las células β pancreáticas por células T autorreactivas activadas. No obstante, existen dudas si la inhibición de PD-1 conduce a una disminución de la proliferación y/o función de las células Treg, con la consiguiente activación de células T autorreactivas específicas de los

islotes, o si la inhibición de PD-1 elimina directamente la vía inhibidora, activando así estas células T autorreactivas (independientemente de Treg) (Mourad D 2021).

El tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con IT hasta la aparición de este tipo de toxicidad oscila desde pocos días hasta el año, siendo lo más frecuente entre 7-17 semanas (Kotwal A 2019, Akturk HK 2019).

En relación a los ICIs más relacionados con el desarrollo de diabetes, de 283 casos registrados en la base de datos internacional sobre seguridad de medicamentos (VigiBase) de la OMS, la mayoría se produjeron en pacientes tratados con anti PD-1 en monoterapia (52,7% nivolumab, 23,3% pembrolizumab), y sólo un pequeño porcentaje con anti PD-L1 (1,4% atezolizumab y 1,4% durvalumab). El 17% se dieron en pacientes con combinaciones de anti PD-1/anti PD-L1 con anti CTLA-4 y el 4,2% se dio en pacientes tratados con ipilimumab en monoterapia (Wright JJ 2021).

En referencia al manejo de la DM1, la cetoacidosis diabética representa la complicación de mayor relevancia y, en caso de presentarse, se debe de administrar insulina y fluidoterapia. No están indicados los corticoesteroides a dosis altas al no existir pruebas suficientes que respalden una mejoría de la función orgánica. Es muy probable que los pacientes necesiten un tratamiento sustitutivo de insulina durante toda la vida.

I.3.4.2. Toxicidad dermatológica

La toxicidad dermatológica puede ocurrir hasta en un 30% de los pacientes, siendo uno de los efectos adversos derivados del tratamiento con IT más prevalentes. Sin embargo, la toxicidad grado ≥ 3 presenta incidencias muy bajas, en torno al 2%. Los irAEs cutáneos que más frecuentemente se describen en los ensayos clínicos son: exantema, prurito, vitíligo y alopecia (Rose LM 2021).

Los mecanismos fisiopatológicos que explicarían las toxicidades cutáneas de los ICIs se desconocen en su mayoría. No obstante, se cree que el desarrollo de estos irAEs cutáneos puede deberse a un bloqueo de un antígeno común que se coexpresa tanto en las células tumorales como en la unión dermoepidérmica y/u otras partes de la piel. Probablemente los antígenos de la dermis/epidermis de la piel reactivan las células T CD4+/CD8+ produciendo la respuesta inflamatoria (Bhardwaj M 2022).

En referencia al tiempo de latencia de aparición de la toxicidad, los irAEs cutáneos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Suelen manifestarse de forma temprana durante los primeros ciclos y preceden a otras toxicidades que generalmente se desarrollarán pasados unos meses.

Los fármacos anti CTLA-4 han demostrado una incidencia superior de este tipo de toxicidad frente a los fármacos anti PD-1/PD-L1 (50% vs. 10-30%) (Barrios DM 2020, Belum VR 2016). Se trata de un tipo de irAEs dependiente de dosis y, normalmente, se presenta de forma más precoz y con manifestaciones más graves en aquellos pacientes en tratamiento con anti CTLA-4 (Postow MA 2018, Pasquali S 2018).

La combinación de ipilimumab con anti PD-1/PD-L1 (sobre todo pembrolizumab) produce las tasas más altas de toxicidad cutánea de cualquier grado (Chen C 2021, Garrett NFMDS 2020). Por otra parte, los fármacos anti PD1 (principalmente pembrolizumab) tienen un mayor riesgo de producir irAEs dermatológicos frente a los anti PD-L1, siendo avelumab el fármaco que menor riesgo de toxicidad cutánea presenta (Sonpavde GP 2021).

La mayoría de las erupciones cutáneas cursan con una sintomatología leve y los pacientes pueden continuar con la IT. El manejo debe centrarse en descartar otras etiologías de toxicidad cutánea como una infección, interacción farmacológica u otra enfermedad sistémica. El tratamiento de los casos sintomáticos con un glucocorticoide tópico, como betametasona al 0,1%, crema con urea o un agente antipruriginoso oral (difenhidramina, hidroxizina) suele ser suficiente. Los casos de grado 3 o superior deben tratarse con

glucocorticoides orales durante 3-4 semanas, con una interrupción temporal del fármaco. Se debe considerar la discontinuación permanente en casos más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, aunque afortunadamente las toxicidades inmunorelacionadas severas son raras (Vaddepally R 2022).

A continuación se describen las toxicidades dermatológicas más importantes.

1.3.4.2.1. Exantema maculopapular.

Se trata de una erupción maculopapular que afecta al tronco y extremidades. Representa el efecto secundario cutáneo más común observado en pacientes en tratamiento con ICIs, con incidencias del 24,3% para ipilimumab, 16,7% para pembrolizumab y 14,3% en el caso de nivolumab.

La erupción suele ser extensa y en la mayoría de los casos cubre más del 30% de la superficie corporal. El momento de aparición de la erupción maculopapular puede ser variable, con tiempos que oscilan entre 3 semanas y 2 años, aunque de forma general suelen presentarse de forma precoz en las primeras semanas de tratamiento.

Diversos estudios reflejan un mayor riesgo con fármacos inhibidores de CTLA-4 en comparación con anti PD-1/anti PD-L1. Las tasas medias de incidencia notificadas en los metaanálisis incluyeron un 24,3% (Minkis K 2013) para ipilimumab, un 16,7% para pembrolizumab (Belum VR 2016) y un 14,3% para nivolumab.

1.3.4.2.2. Rash cutáneo.

Se trata de uno de los irAEs cutáneos más comunes con incidencias de hasta el 32% de los pacientes tratados con ICIs. Puede presentarse sólo o ser un síntoma temprano de otros eventos adversos graves por lo que requiere de especial seguimiento (Phillips GS 2019).

Las manifestaciones clínicas del rash cutáneo inmunorelacionado se caracterizan por la presencia de un fuerte prurito localizado a nivel del tronco y extremidades. Las lesiones cutáneas se presentan como un enrojecimiento localizado, presencia de pequeñas pápulas, exantema facial o exantema maculopapuloso difuso. Además, ocasionalmente también puede observarse descamación de áreas de la piel, a veces combinada con excoriaciones. Las formas más graves se asocian con enrojecimiento generalizado y lesiones induradas y fuertemente pruriginosas (Mayer K 2021).

El mecanismo fisiopatológico de estas manifestaciones cutáneas, no se conoce completamente. No obstante, puede afirmarse que está mediado por células T CD4+ y CD8+ que probablemente sean activadas por la IT en la epidermis o la dermis.

El tiempo medio de aparición de la erupción cutánea inmunomediada es de 3,2 meses y la gravedad del rash suele ser grado 1-2 en la gran mayoría de los casos.

En relación a los ICIs implicados, no existen diferencias en relación a la incidencia de aparición de rash cutáneo inmunomediado entre los fármacos anti PD-1/ anti PD-L1. No obstante, en combinación con fármacos anti CTLA-4 presentan una incidencia superior.

1.3.4.2.3. Reacciones liquenoides.

Se trata de una inflamación de la mucosa asociada a un prurito de difícil tratamiento. Presenta una clínica variable, desde formas semejantes a un liquen plano a presentaciones menos frecuentes con presencia de lesiones hipertróficas o erosivas.

El mecanismo inmunológico de la reacción liquenoide es consecuencia de una respuesta mediada por células T. El bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 da como resultado una mayor respuesta inmune mediante la activación de células T específicas del tumor. Además, se produce un incremento de la autoinmunidad y de una reacción inmune antigénica, lo que conduce a una activación no específica de las células T.

Es imprescindible la confirmación histopatología a través de una biopsia ya que, en ocasiones estas lesiones pueden confundirse con una erupción maculopapular dando como resultado un infradiagnóstico (Schaberg KB 2016, Tetzlaff MT 2017).

En cuanto al tiempo de latencia, suelen presentarse de media a los 3 meses del inicio del tratamiento (de Lorenzi C 2020, Chan L 2020).

Las erupciones liquenoides ocurren con más frecuencia en los pacientes tratados con fármacos anti PD-1/anti PD-L1 en comparación con los tratados con inhibidores de CTLA-4 (Sibaud V 2018).

1.3.4.2.4. Psoriasis.

La psoriasis es un irAEs común, pero su incidencia es difícil de estimar. Aparece con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes pero también se han descrito casos de psoriasis de nuevo diagnóstico tras el inicio de la IT (Ohtsuka M 2015, De Bock M 2018).

La patogénesis no está clara, pero se ha demostrado que el bloqueo del eje PD-1 afecta las vías de señalización Th1 y Th17 (Dulos J 2012) lo que lleva a una regulación al alza de linfocitos Th17 con sobreexpresión secundaria de citocinas proinflamatorias IL-17 e IL-22. Dado que Th17 es un importante impulsor del desarrollo de la psoriasis, los ICIs podrían desencadenarla o provocar una exacerbación de la enfermedad existente (Matsumura N 2016, Fattore D 2019).

Suele aparecer entre 1 y 8 meses tras el inicio de la IT, siendo la forma más común la psoriasis en placas. Sin embargo, se han descrito otras formas de psoriasis que incluyen: guttata, pustulosa, palmoplantar, ungueal, inversa y eritrodérmica (Bonigen J 2017).

En relación a los ICIs, es más frecuente la aparición de este tipo de toxicidad inmunomediada en pacientes en tratamiento con fármacos anti PD-1, seguido de fármacos anti PD-L1 e inhibidores de CTLA-4 (Cutroneo P 2021).

1.3.4.2.5. Vitíligo.

Se trata de una toxicidad cutánea que cursa con una pérdida del pigmento de diversas zonas de la piel como consecuencia de una destrucción de los melanocitos por parte del sistema inmunitario.

A diferencia de las lesiones típicas del vitíligo, este subtipo de irAEs presenta un patrón de máculas moteadas que confluyen en máculas de mayor tamaño distribuidas en áreas fotoexpuestas como las manos y cara, y no están asociadas al fenómeno de Koebner (Hua C 2016, Larsabal M 2017).

Clínicamente, las lesiones se desarrollan en un periodo de tiempo que suele ser de varios meses y, por lo general, presenta una distribución bilateral (Nakamura Y 2017).

Se desconoce con exactitud el mecanismo de acción, pero puede deberse a la infiltración de células T CD8+ clonales en las lesiones tumorales. Se plantea la hipótesis de que el aumento de la liberación de antígenos melanocíticos a partir de la degradación celular pueda desencadenar esta respuesta inmunitaria.

Se observa fundamentalmente en pacientes tratados con agentes anti PD-1 diagnosticados de melanoma, con incidencias que oscilan entre el 2,8-48% (Curry JL 2017, Simonsen AB 2020). No obstante, también se han descrito en otras neoplasias de tumores sólidos como en el CP, aunque en incidencias menores.

Las lesiones persisten tras la suspensión del fármaco y salvo la fotoprotección, no está recomendado un tratamiento específico.

1.3.4.2.6. Alopecia areata.

Se trata de un tipo de alopecia no cicatricial con infiltrado linfocitario perifolicular que está presente en aproximadamente el 1% de los pacientes en tratamiento con IT.

Las características histológicas incluyen linfocitosis perimedular en la fase aguda y encogimiento del folículo piloso e inversión de la relación telógeno/anágeno en las fases subaguda y crónica. Si este proceso persiste en el tiempo se puede observar fibrosis en la fase crónica y la caída del cabello puede volverse permanente (Weber JS 2017).

El inicio de aparición es bastante tardío, de meses a años después del inicio de la IT (Sibaud V 2018) y la incidencia general es del 1-2% de los pacientes tratados con agentes anti PD-1/anti PD-L1 (Belum VR 2016).

En el caso de producirse, se puede observar un crecimiento del cabello tras la administración de agentes tópicos e intralesionales (fundamentalmente corticoesteroides) (Lakhmiri M 2018). No obstante, la alopecia puede continuar progresando al tipo universalis y ser irreversible.

1.3.4.2.7. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ).

Se trata de reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, por lo que ante la sospecha de estos irAEs se debe actuar de manera agresiva. No obstante, la frecuencia de este tipo de reacciones al tratamiento con IT es inferior al 3% de todos los pacientes.

Clínicamente, estas reacciones están relacionadas con la aparición de ampollas flácidas, necrosis extensa y rápidamente progresiva que cursa con desprendimiento epidérmico y afectación de las membranas mucosas en la mayoría de los pacientes. Clásicamente, el SSJ afecta a menos del 10% de la superficie corporal y la NET a más del 30% de la misma (Roujeau JC 1994).

Las manifestaciones de NET y SSJ como consecuencia del tratamiento con IT pueden no corresponderse con un patrón en concreto y presentarse de forma atípica y tardía, desarrollándose hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento.

Al tratarse de irAEs potencialmente mortales, la suspensión del tratamiento debe de ser inmediata, existiendo poca información en relación a la reintroducción de la IT una vez resuelta la toxicidad.

En lo que respecta al tratamiento, el paciente debe de ser hospitalizado para aplicar las medidas de soporte necesarias e iniciar tratamiento con corticoesteroides sistémicos. Una vez mejorados los síntomas, se iniciará una reducción progresiva de la dosis de corticoesteroides. En algunos casos se ha sugerido el empleo de infliximab, ciclosporina o inmunoglobulinas por vía intravenosa, pero la experiencia de uso es limitada y las tasas de mortalidad superan el 50% (Logan IT 2019, Maloney NJ 2020).

Es importante tener en cuenta que existen diversos fármacos que pueden inducir este tipo de reacciones, como: alopurinol, trimetoprim-sulfametoxazol, carbamazepina, lamotrigina, AINEs, fenobarbital o fenitoína (Mockenhaupt M 2008).

I.3.4.3. Toxicidad pulmonar

La neumonitis se define como una inflamación focal o difusa del parénquima pulmonar y su incidencia oscila entre el 2-38% en pacientes que han recibido tratamiento con IT (Disayabutr S 2015).

Los síntomas más frecuentes son: disnea, tos, fiebre y dolor torácico, siendo un tercio de los pacientes asintomáticos al inicio de la neumonitis. Además, más de la mitad de los pacientes con neumonitis experimentan algún otro tipo de irAEs.

A nivel molecular, el mecanismo por el que se produce esta toxicidad se cree que está relacionado con la desregulación inmune causada por los ICIs, ya que las muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con neumonitis presentan un aumento de la linfocitosis, compuesta principalmente por células T CD4+. Asimismo, los estudios muestran un incremento en el número de células T y una disminución de las expresiones

de CTLA-4 y PD-1 dentro de la población Treg. Por lo tanto, aumentar el número de células T alveolares activadas y atenuar el fenotipo Treg antiinflamatorio puede provocar una desregulación de la actividad de las células T. Adicionalmente, la presencia de autoanticuerpos y citoquinas proinflamatorias también podrían desencadenar la aparición de este irAEs (Zhai X 2020).

El tiempo medio de latencia hasta la aparición de la neumonitis es de 2,8 meses. No obstante, existe un amplio intervalo de posible aparición, de 9 días a 19,2 meses.

Se han notificado distintos factores de riesgo de neumonitis relacionada con anti PD-1. Un análisis retrospectivo en pacientes con CPNM demostró que la fibrosis pulmonar preexistente (incluso en estadio leve) aumenta sustancialmente el riesgo de neumonitis relacionada con anti PD-1. De hecho, se observó neumonitis en la mitad de los pacientes con fibrosis grado 1 y en todos los pacientes con fibrosis grado 2 o 3 (Yamaguchi T 2018).

Los resultados de otra serie de pacientes mostraron que el empeoramiento de los casos de neumonitis inducida por anti PD-1 y/o anti PD-L1 era más frecuente en pacientes que eran o habían sido fumadores, así como en aquellos con comorbilidades pulmonares subyacentes (Naidoo J 2017).

En cuanto a los fármacos implicados en el desarrollo de esta toxicidad, los fármacos anti PD-1/PD-L1 obtuvieron una mayor incidencia de neumonitis de cualquier grado en comparación con los fármacos anti CTLA-4 (Khunger M 2017).

El tratamiento derivado de la toxicidad inmunorelacionada depende del grado de severidad (Zhang Q 2021). No obstante, es crucial descartar la progresión de la enfermedad y las infecciones como posibles causas. Los patrones radiológicos y la historia clínica pueden ofrecer pistas y, si hay incertidumbre, se puede considerar una broncoscopia con lavado broncoalveolar o una biopsia pulmonar.

En los pacientes con neumonitis grado 1, los síntomas clínicos y la función pulmonar deben vigilarse de forma estrecha durante un periodo de 3 a 4 semanas (Rashdan S 2018, Picchi H 2018) pudiendo ser necesario la introducción de corticoesteroides orales. Ante un empeoramiento de la situación clínica, se debe de interrumpir el tratamiento e iniciar corticoesteroides sistémicos (Delaunay M 2019). En aquellos pacientes con neumonitis de grado 3 o superior, puede estar indicada la inmunosupresión adicional con infliximab en monoterapia o asociado a ciclofosfamida.

Es importante tener en cuenta que la neumonitis también puede estar relacionada con otros fármacos utilizados en el tratamiento del CPNM como la QT (docetaxel, gemcitabina, bleomicina...) (Genestreti G 2015), terapias dirigidas frente a la mutación EGFR (Ando M 2006, Liu V 2007) y la RT.

I.3.4.4. Toxicidad hepática

La hepatotoxicidad inducida por la IT presenta incidencias variables en función del paciente y tipo de tratamiento, con cifras que pueden alcanzar el 30%.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, pueden variar desde la elevación leve de las aminotransferasas hepáticas hasta insuficiencia hepática fulminante. La elevación de transaminasas es el efecto adverso más común y, en general, se observa un incremento de mayor de ALT que de AST. Sin embargo, un patrón colestásico o mixto junto con la elevación de las transaminasas también es posible, aunque menos frecuente (De Martin E 2018).

El hígado presenta un perfil inmunológico único ya que se encuentra de forma constante expuesto a antígenos extraños a través de la circulación intestinal y sistémica. Por ello, la tolerancia inmune a antígenos no patógenos es esencial para evitar la inflamación crónica.

La fisiopatología de los irAEs hepáticos no está perfectamente definida. No obstante, el agotamiento concomitante de Tregs y la consiguiente reducción de citocinas antiinflamatorias, junto con la expansión de las células T colaboradoras que provoca un incremento de los niveles de producción de citocinas proinflamatorias, pueden ser responsables de esta toxicidad (Lasagna A 2024).

En referencia al tiempo de latencia, la hepatotoxicidad suele presentarse alrededor de la semana 8-12 tras el inicio del tratamiento, aunque también puede manifestarse durante las 2-3 primeras semanas tras el inicio con IT (Lewis AM 2016, Alessandrino F 2017).

Diversos estudios han informado de incidencias más elevadas de hepatotoxicidad de cualquier grado en pacientes tratados con inhibidores anti PD-1/ PD-L1 y frecuencias superiores de hepatitis grave en los tratados con anti CTLA-4 y terapias combinadas. Además, se han notificado elevaciones significativamente más altas de ALT y AST con fármacos anti PD-1 (6,01 % y 6,84 %) que con anti PDL-1 (3,60 % y 3,72 %) (Da Cunha T 2022).

El tratamiento derivado de la toxicidad hepática dependerá del grado de severidad. No obstante, en todos los pacientes con hepatotoxicidad se deben realizar pruebas diagnósticas ante una posible hepatitis viral aguda y considerar limitar o discontinuar los medicamentos hepatotóxicos como paracetamol o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Cho YA 2021).

El tratamiento con IT puede mantenerse en pacientes con hepatotoxicidad de grado 1 con una monitorización semanal de las pruebas de función hepática. En aquellos pacientes con hepatotoxicidad grado 2, se debe suspender el tratamiento con ICIs y monitorizar las enzimas hepáticas con mayor frecuencia, cada 3 a 5 días. Se debe iniciar prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día y considerar realizar una ecografía hepática.

La IT debe suspenderse indefinidamente en los grados 3 y 4. Se recomienda el uso de esteroides intravenosos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día y, si no hay respuesta, considerar

agregar micofenolato mofetilo o azatioprina. Debido a su potencial hepatotoxicidad, infliximab está contraindicado (Vaddepally R 2022).

I.3.4.5. Toxicidad reumatológica

La toxicidad reumatológica en forma de artralgias se manifestó en hasta el 40% de los pacientes que recibieron tratamiento con ICLs, mientras que la incidencia de artritis inflamatoria no parece superar el 5-7%. No obstante, pueden producir otra gran variedad de síndromes reumáticos como artritis psoriásica, sinovitis, tenosinovitis, entesitis, afecciones musculoesqueléticas no inflamatorias y osteoartritis (Zhou J 2019, Kostine M 2019).

Aunque el mecanismo fisiopatológico preciso no está definido, los ICLs bloquean las señales negativas en las células T, lo que conlleva a un aumento de las células T autorreactivas y de citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-17 que podrían explicar la presencia de irAEs reumáticos (Dang QM 2023).

La mediana de tiempo desde el inicio de la IT hasta la aparición de los síntomas parece ser inferior a tres meses. La afectación articular se ha evidenciado tras una sola dosis de ICL, pero también puede aparecer hasta 2 años después de la IT, volviéndose a veces crónica a pesar del cese del tratamiento.

El manejo del tratamiento dependerá del tipo de toxicidad reumatológica producida. En el caso de los pacientes que presenten artralgias, los irAEs pueden controlarse con AINES y en casos refractarios, asociar prednisona 10-20 mg diarios durante 4 semanas. En aquellos pacientes que presenten irAEs grado 2, se debe suspender los ICLs e iniciar prednisona a 0,5 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas. Los grados 3 y 4 implican una suspensión permanentemente de la IT e iniciar tratamiento con prednisona o metilprednisolona a dosis altas (1 mg/kg). En aquellos casos refractarios, puede

incrementarse la dosis de corticoesteroides y asociar agentes biológicos como anti TNF- α (Kostine M 2021).

En el caso de los pacientes con mialgias, se deberá considerar la suspensión temporal del tratamiento y monitorización de la creatina kinasa (CK) desde la toxicidad grado 1. El tratamiento de elección son los AINES y, en caso de que la CK esté elevada más de 3 veces el límite normal, se debe iniciar prednisona 0,5-1 mg/kg.

De forma semejante a la toxicidad en forma de artralgias, los grados 3 y 4 implican una suspensión permanentemente de la IT junto con tratamiento sistémico con corticoesteroides. En casos refractarios, puede considerarse el uso de inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, infliximab o micofenolato (Vaddepally R 2022).

I.3.4.6. Toxicidad gastrointestinal (GI)

La toxicidad GI engloba todas las alteraciones digestivas derivadas del tratamiento con ICLs siendo las más importantes la diarrea y la colitis, con incidencias del 20% y 5%, respectivamente (Bishay K 2020).

La fisiopatología de la colitis autoinmune como consecuencia del tratamiento con IT sigue siendo desconocida. No obstante, publicaciones recientes realizaron un análisis molecular de estos pacientes informando una acumulación patológica de células T CD8+ citotóxicas cuyo nivel de activación podría estar relacionado con la gravedad clínica y endoscópica de la colitis.

La manifestación de los efectos secundarios GI pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con IT, siendo más frecuente en las primeras 6-8 semanas (Radulescu L 2021).

En relación a los fármacos implicados, la prevalencia de toxicidad GI es superior en los pacientes tratados con anti CTLA-4 en comparación a los tratados con anti PD-1/PD-L1

(27-54% vs. 19%). Además, en la combinación de IT la incidencia de diarrea se incrementa hasta en un 51% (Gupta A 2015).

El tratamiento derivado de la toxicidad GI dependerá del grado de severidad (Tang L 2021). En pacientes con diarrea/colitis grado 1, se recomiendan inhibidores de la motilidad (atropina, loperamida), junto con hidratación adecuada y ajustes dietéticos (dieta blanda y baja en fibra). El tratamiento con IT puede continuar utilizándose sin ser interrumpido (Thompson JA 2019). En el caso de que la diarrea/colitis sea grado 2, se debe considerar el manejo hospitalario e iniciar prednisona o metilprednisolona a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día, suspendiendo la IT. Si no hay respuesta en 2 a 3 días con esteroides, se puede considerar infliximab y completar un análisis de laboratorio adecuado para descartar virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A y hepatitis B.

En pacientes que expresen toxicidad grado 3-4 se recomienda el tratamiento con corticosteroides sistémicos a altas dosis y otros inmunosupresores como anti-TNF o vedolizumab. En cuanto a los ICIs, las últimas guías recomiendan suspender los agentes anti CTLA-4 de forma permanente, mientras que los anti PD-L1/ PD-1 podrían reintroducirse una vez resuelta la toxicidad (Bellaguarda E 2020).

I.3.4.7. Toxicidad renal

La toxicidad renal inmunorelacionada presenta una incidencia reportada del 2-5%. No obstante, la incidencia real no se conoce por completo ya que los estudios que han evaluado esta toxicidad han utilizado diferentes criterios para definir la insuficiencia renal aguda.

La nefritis intersticial aguda es el hallazgo más común en las biopsias renales de pacientes con toxicidad renal asociada a ICIs. Sin embargo, también puede observarse otras alteraciones glomerulares como vasculitis pauciinmune, microangiopatía trombótica y glomerulonefritis (Mamlouk O 2024).

Se desconoce la etiología precisa de la nefritis relacionada con ICIs. Los mecanismos postulados incluyen el incremento de células T autorreactivas junto con la pérdida de tolerancia a los autoantígenos, presencia de autoanticuerpos a nivel renal, expresión del receptor del ICI en tejido no tumoral e incremento de citoquinas proinflamatorias (Moturi K 2023).

Aunque el tiempo medio de aparición de la toxicidad renal desde el inicio de tratamiento con ICIs es de aproximadamente 3-4 meses, puede ocurrir a los pocos días o hasta 18 meses después.

En referencia al manejo de la toxicidad renal, se debe suspender temporalmente la IT e iniciar tratamiento con corticoesteroides cuando la toxicidad sea de grado 2 o inferior. En caso de toxicidad más grave, se recomienda suspender indefinidamente la IT e iniciar tratamiento con metilprednisolona/prednisona a 1-2 mg/kg/día. Si la respuesta no es adecuada, se recomienda incrementar la dosis de corticoesteroides y agregar un segundo inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o infliximab) (Mamlouk O, 2024).

I.3.4.8. Otras toxicidades

I.3.4.8.1. Cardiológica.

La toxicidad cardiológica derivada del uso de la IT es un irAE poco frecuente, pero de gran repercusión clínica por su elevada morbilidad y mortalidad. La miocarditis es la toxicidad cardíaca más habitual con una prevalencia estimada entre el 1-2% de los pacientes y siendo más común en aquellos que reciben fármacos anti CTLA-4 o ICIs en combinación.

La miocarditis asociada a ICIs puede presentarse con una sintomatología muy heterogénea que va desde fatiga y mialgias hasta dolor precordial y dificultad para respirar, e incluso síncope y muerte súbita. La gran mayoría de los pacientes con

miocarditis asociada a ICIs desarrollan eventos cardiovasculares adversos mayores, incluidas arritmias auriculares y ventriculares, bloqueo cardíaco completo, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o muerte. Aunque se ha informado con mayor frecuencia de toxicidades cardiovasculares de elevada gravedad, también puede ocurrir miocarditis subclínica o latente con signos y síntomas mínimos (Patel RP 2021).

El mecanismo de cardiotoxicidad asociado a los ICIs no está completamente establecido. Al igual que las células cancerosas, los cardiomiocitos también pueden emplear la vía PD-1/PD-L1 para prevenir la hiperactivación de las células T en un estado fisiológico y los ICIs pueden provocar una hiperactivación a nivel cardíaco. Adicionalmente, también se ha observado un incremento en la expresión de múltiples receptores de quimiocinas como IFN- γ , TNF- α y granzima B que podría contribuir a la lesión cardíaca (Sławiński G 2020).

En relación al tiempo de aparición de los síntomas, la miocarditis generalmente aparece poco después del inicio del tratamiento con ICIs, con una mediana de 2 meses. Sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento e incluso después de suspenderlo debido a los efectos persistentes del fármaco (Patel RP 2021).

Ante una sospecha de miocarditis asociada a IT, debe suspenderse el tratamiento e iniciar de inmediato terapia inmunosupresora con corticoesteroides durante al menos 4 semanas. Sólo después de la resolución de los síntomas, la normalización de la FEVI o la estabilización de las arritmias puede considerarse su reintroducción.

Si el paciente experimenta síntomas de grado 3-4, la IT debe suspenderse permanentemente. Se recomienda una monitorización estrecha y la administración de metilprednisolona 1 g/día durante 3-5 días hasta que la función cardíaca vuelva a la normalidad. Si no se observa mejoría en 24 horas con esteroides, puede considerarse agregar otros agentes inmunosupresores como globulina anti-timocítica, infliximab, inmunoglobulinas y micofenolato. Puede ser necesario un marcapasos temporal en pacientes con arritmias potencialmente mortales.

1.3.4.8.2. Neurológica.

La toxicidad neurológica asociada al tratamiento con ICIs se produjo en el 3,8% de los pacientes que recibieron anti CTLA-4, el 6,1% de los pacientes con fármacos anti PD-1/PD-L1 y en el 12% de los pacientes que recibieron la combinación de ambos (Perrinjaquet C 2019).

Los efectos secundarios más frecuentes descritos fueron síntomas inespecíficos (cefalea, disgeusia, mareos y neuropatía sensorial periférica). Por este motivo, cuando un paciente desarrolla síntomas neurológicos se deben valorar otras causas, incluidas las vasculares, tóxicas, metabólicas, epilépticas, infecciosas o la presencia de enfermedad oncológica progresiva a nivel cerebral.

Se desconoce la fisiopatología de los irAEs neurológicos. Se han propuesto mecanismos autoinmunes tanto humorales como mediados por células. En modelos murinos, la eliminación de CTLA-4 en las células T colaboradoras y reguladoras foliculares dio como resultado una supresión defectuosa de la autoinmunidad mediada por células B y el bloqueo de CTLA-4 indujo un síndrome paraneoplásico del SNC que podría explicar la toxicidad (Chen YC 2023).

En relación al tiempo de aparición, la toxicidad neurológica derivada del uso de IT suele ocurrir en los 3-4 primeros meses, con una mediana de 6 semanas. Sin embargo, la meningitis, mielitis y la miastenia gravis suelen ocurrir de forma más temprana (Cuzzubbo S 2022).

El tratamiento óptimo dependerá del tipo de neurotoxicidad producida y grado de severidad. En la neuropatía, se debe suspender la IT y reanudarla si la severidad regresa a grado 1. Sin embargo, en caso de mielitis transversa de cualquier grado, miastenia gravis de grado 2, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis y meningitis aséptica, se deberá de considerar la discontinuación permanente de los ICIs. Los esteroides son nuevamente el pilar del tratamiento para las toxicidades neurológicas inmunorelacionadas, además de

otras formas de inmunosupresión como inmunoglobulinas y plasmaféresis en ciertas situaciones (Vaddepally R 2022).

1.3.4.8.3. Ocular.

La toxicidad ocular afecta a un 0,4-1% de los pacientes que reciben tratamiento con IT, aunque podría subestimarse debido a una atención insuficiente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son oftalmoplejía, uveítis y ojo seco. No obstante, se han descrito otras complicaciones como conjuntivitis, perforación corneal, rechazo del injerto corneal, retinopatía, neuritis óptica, amaurosis fugaz, arteritis de células gigantes e inflamación orbitaria (Zhou L 2021).

En los tejidos oculares, PD-L1 se expresa en las células endoteliales de la córnea, algunas células del estroma, el iris y la retina neural. Por ello, el tratamiento con ICIs podría provocar una desregulación incrementando las células T CD4+ y CD8+ que podrían ser responsables de la toxicidad ocular. No obstante, el mecanismo fisiopatológico de esta toxicidad no ha sido estudiado en profundidad (Junko Hori 2020).

El tiempo medio hasta la aparición de los irAEs oculares es de unos 35 días y el tratamiento consiste, en la mayoría de los casos, en el uso de corticosteroides tópicos o perioculares. Además, el hialuronato de sodio tópico se recomienda en el ojo seco y la ciclosporina en la perforación corneal. El tratamiento sistémico mediante corticoesteroides y la suspensión de la IT únicamente se recomienda en pacientes con toxicidad grave y no controlada (Zhou L 2021).

1.3.4.8.4. Hematológica.

Se trata de una toxicidad derivada del tratamiento con IT poco frecuente, con una incidencia inferior al 5%. Los irAEs hematológicos no se encuentran bien definidos en la

literatura científica y su reconocimiento puede ser en ocasiones un desafío debido a las combinaciones de IT + QT.

Los irAEs hematológicos afectan predominantemente a líneas hematopoyéticas únicas e incluyen hemólisis, aplasia pura de glóbulos rojos, neutropenia, linfohistocitosis hemofagocítica y trastornos trombóticos o hemorrágicos (Javaid A 2024).

Los mecanismos de toxicidad hematológica inducida por ICIs no están resueltos con claridad y tal vez sean multifactoriales, pero se cree que implican la producción de autoanticuerpos. La presencia de neoplasias malignas hematológicas subyacentes y las afecciones autoinmunes de cualquier tipo pueden incrementar el riesgo de desarrollar irAEs hematológicos, pero hasta la fecha no se han identificado otros factores predisponentes.

La mediana de tiempo de aparición de la toxicidad hematológica oscila entre 6-8 semanas, aunque varía ampliamente en función del paciente y subtipo de toxicidad. El reconocimiento rápido de los irAEs hematológicos es fundamental debido a la alta proporción de pacientes que desarrollan toxicidad potencialmente mortal. El manejo de esta toxicidad está basado en la suspensión del tratamiento y, de forma frecuente, se requieren medidas de apoyo como factores de crecimiento hematopoyético y transfusiones. Además, suelen ser necesarias dosis altas de corticosteroides y en ocasiones inmunosupresión adicional en forma de inmunoglobulinas, rituximab, micofenolato de mofetilo, azatioprina o ciclosporina A (Javaid A 2024).

I.3.5. RELACIÓN ENTRE LA TOXICIDAD A LA IT Y LA SUPERVIVENCIA

La toxicidad derivada del tratamiento con IT se debe a una sobreestimulación del sistema inmunitario, el cual como consecuencia de su desregulación es incapaz de reconocer a las células como propias y las ataca.

Aquellos pacientes que presentan toxicidad al tratamiento con IT tendrán un estado de hiperestimulación del sistema inmunitario que atacará a células propias produciendo toxicidad, pero también a las células cancerígenas induciendo un incremento de la apoptosis.

Puesto que el desarrollo de irAEs depende directamente del mecanismo de acción de las ICIs, se ha planteado que los pacientes que experimentan estos efectos adversos podrían obtener un mayor beneficio clínico. Diferentes estudios han encontrado que el desarrollo de irAEs en pacientes tratados con ICIs se relaciona con la respuesta clínica y la supervivencia (Rogado J 2019, Saleh K 2019) y existen metaanálisis que incluyen diversos tipos de tumores en tratamiento con ICIs que confirman esta asociación (Hussaini S 2021, Zhang Y 2021, Zhong Li, 2021, Zhou X 2020), así como metaanálisis realizados en CPNM (Huang Y 2024, Lin L 2023, Wang D 2021, Zhang Q 2022, Zhou Y 2023).

Sin embargo, a pesar de que los metaanálisis proporcionan un alto nivel de evidencia y los citados anteriormente se han elaborado mediante una revisión exhaustiva y un diseño adecuado, existe preocupación con respecto a la aplicación de los resultados en la práctica clínica habitual. La calidad de los metaanálisis depende de los estudios incluidos y, en particular, los basados en estudios observacionales pueden limitar la calidad del análisis y sus conclusiones podrían no ser generalizables (Haratani K 2020).

II. HIPÓTESIS

La respuesta a la IT con fármacos anti PD1/PD-L1 en los pacientes con CPNM será superior en los pacientes que presenten toxicidad inmunorelacionada derivada del tratamiento. El aumento de la respuesta en este grupo de pacientes se asociará con un aumento de la supervivencia.

Esta hipótesis se basa en la consideración de que la toxicidad derivada de la IT se produce como consecuencia de una sobreestimulación del sistema inmunitario, de modo que los linfocitos T autoreactivos atacan las propias células del organismo. Por tanto, se espera que se produzca también un ataque más agresivo de los linfocitos T sobre las células tumorales.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo de esta tesis doctoral es confirmar, en datos de vida real, que los pacientes diagnosticados de CPNM en estadio avanzado o metastásico en tratamiento con IT que presentan toxicidad inmunorelacionada obtienen mejor respuesta clínica y mayor supervivencia, respecto a los pacientes que no expresan toxicidad. Además, establecer si algún tipo específico de toxicidad asociada a la IT se relaciona en mayor medida con el beneficio clínico, o puede suponer un perjuicio para el paciente en términos de supervivencia.

Objetivos específicos

Para poder alcanzar el objetivo general, los objetivos específicos que se plantean en la tesis doctoral son los siguientes:

- Analizar la relación entre la toxicidad global a la IT y la respuesta al tratamiento.
- Analizar la relación entre la toxicidad global a la IT y la supervivencia.
- Analizar la relación entre el tipo de toxicidad a la IT y la respuesta al tratamiento.
- Analizar la relación entre el tipo de toxicidad a la IT y la supervivencia.

Estudio observacional ambispectivo realizado en 163 pacientes diagnosticados de CPNM avanzado o metastásico y tratados con IT con los siguientes fármacos:

- Fármacos que bloquean el receptor PD-1: pembrolizumab, nivolumab y cemiplimab.
- Fármacos que bloquean el ligando PD-L1: atezolizumab.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia) durante un periodo de estudio de tres años y tres meses (septiembre 2019 a diciembre 2023).

El estudio está científicamente justificado y se realizó de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y la Declaración de Helsinki. Además, ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de la Ribera (Anexo 1).

Como fuentes de datos se utilizaron la historia clínica electrónica (NouSIS®) y el programa de prescripción electrónica de medicamentos antineoplásicos (Farmis OncoFarm®).

IV.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión que se han adoptado en el presente trabajo son los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de CPNM que recibieron tratamiento con IT durante al menos tres ciclos.
- Pacientes cuyo seguimiento oncológico se realizó en el Hospital Universitario de la Ribera.

IV.2. VARIABLES ANALIZADAS

IV.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Como variables demográficas, se analizaron las siguientes:

- Edad
- Sexo
- Hábito tabáquico

IV.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

Las variables clínicas que se han analizado en el presente trabajo fueron:

- Comorbilidades
- Nivel de expresión de PD-L1 (estadificado en tres grupos diferentes: < 1%, 1-49% o $\geq 50\%$).
- Tipo histológico de CPNM (escamoso y no escamoso)
- Estadificación (localmente avanzado y metastásico)
- Número de metástasis
- Presencia de metástasis basales en SNC
- Esquema de tratamiento
- Tipo de fármaco recibido
- Línea de tratamiento en la que se empleó la IT
- Fecha de inicio de la IT
- Fecha de finalización de la IT
- Causa de finalización de la IT
- Fecha de progresión a la IT
- Fecha del exitus
- Motivo del exitus

IV.2.3. VARIABLES DE EFICACIA

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante los criterios estandarizados de la OMS para la evaluación de la respuesta en tumores sólidos tratados con IT (iRECIST). El tipo de respuesta clínica obtenida por los tratamientos con IT se definió como la mejor respuesta que el paciente obtuvo a lo largo del tratamiento.

Las variables de eficacia que se han adoptado en el presente trabajo son las siguientes:

- Tipo de respuesta: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), estabilización de la enfermedad (EE), progresión de la enfermedad (PE) (Mucientes Rasilla J 2020).
- Tasa de control de la enfermedad (DCR), definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad, en relación con la muestra analizada evaluable (Zhang Z 2023).
- Tasa de respuesta objetiva (ORR), definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial, en relación con la muestra analizada (Zhang Z 2023).
- Supervivencia libre de progresión (SLP).
- Supervivencia global (SG).

Para la SLP se consideró evento la progresión a la IT o muerte por cualquier causa. Para la SG se consideró evento la muerte por cualquier causa.

Los pacientes que no habían progresado o no habían fallecido en la fecha final del estudio se censuraron y las fechas de censura fueron la fecha de fin de estudio o del último contacto.

IV.2.4. VARIABLES DE TOXICIDAD

La toxicidad se evaluó según la clasificación CTC (Common Terminology Criteria) del National Cancer Institute (NCI) de EEUU en la versión 5.0, que proporciona una terminología descriptiva para la documentación de los efectos adversos y asigna un grado de gravedad utilizando la siguiente escala de 1 a 5:

- Grado 1: efecto adverso leve; asintomáticos o síntomas leves; observaciones clínicas o de diagnóstico únicamente; intervención no indicada.
- Grado 2: efecto adverso moderado; requiere una intervención mínima, local o no invasiva; limitación de las actividades básicas de la vida diaria apropiadas para la edad.
- Grado 3: efecto adverso grave o médicamente significativo, pero no potencialmente mortal de inmediato; requiere hospitalización o aumento de la hospitalización; incapacitante; limita las actividades básicas de autocuidado.
- Grado 4: efecto adverso con consecuencias potencialmente mortales; requiere intervención urgente.
- Grado 5: efecto adverso que ocasiona la muerte del paciente.

Las variables de toxicidad analizadas en el presente trabajo han sido las siguientes:

- Toxicidad global y grado de toxicidad, estratificadas como grado 1-2 (G1-2) y grado ≥ 3 ($G \geq 3$).
- Toxicidad endocrina y grado de toxicidad G1-2 y $G \geq 3$).
- Toxicidad gastrointestinal y grado de toxicidad (G1-2 y $G \geq 3$).
- Toxicidad dermatológica y grado de toxicidad (G1-2 y $G \geq 3$).
- Toxicidad pulmonar y grado de toxicidad (G1-2 y $G \geq 3$).
- Toxicidad hepática y grado de toxicidad (G1-2 y $G \geq 3$).

- Toxicidad reumatológica y grado de toxicidad (G1-2 y G $\geq$ 3).
- Otras toxicidades y grado de toxicidad (G1-2 y G $\geq$ 3).

En la Figura IV.1 se resume el método de trabajo del estudio.

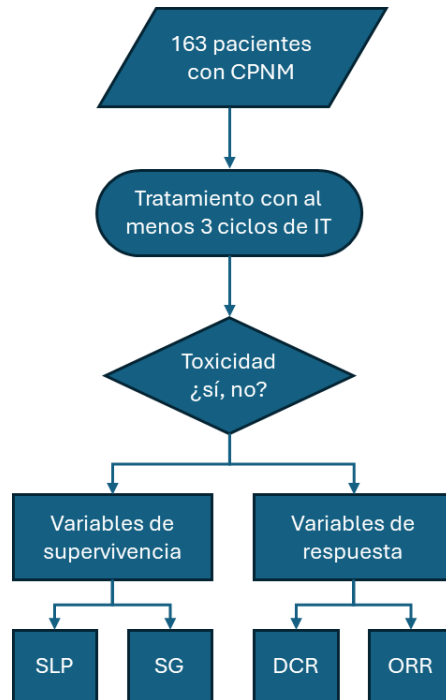


Figura IV.1. Esquema del estudio. CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, IT: inmunoterapia, SG: supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión, DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global.

IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS Statistics® versión 23. Las variables cualitativas o categóricas se describieron utilizando frecuencias, y las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para la descripción de las variables cuantitativas, se analizó la normalidad utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se describieron utilizando medias y desviaciones estándar, si la distribución cumplía con los criterios de normalidad, o medianas y rangos intercuartílicos en caso contrario.

Para la comparación estadística de variables categóricas o cualitativas, se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

El análisis de la respuesta al tratamiento se realizó utilizando la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la asociación entre las variables categóricas. Además, se calcularon los odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para estimar la magnitud de la asociación entre los resultados clínicos.

El análisis de supervivencia de los pacientes se realizó utilizando el método no paramétrico de Kaplan-Meier, comparando las curvas mediante la prueba log-rank o el test de Breslow. Finalmente, se realizó un análisis multivariante utilizando la regresión de Cox y calculando la razón de riesgo (HR).

En todas las comparaciones estadísticas se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El CP constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Su complejidad y diversidad genética han desafiado los enfoques tradicionales de tratamiento, generando la necesidad de terapias innovadoras.

La QT ha sido considerada como un pilar fundamental en el tratamiento. No obstante, como consecuencia de su elevada toxicidad y falta de un beneficio clínico en determinadas situaciones, ha sido necesario el desarrollo de nuevas terapias que puedan satisfacer estas necesidades no cubiertas.

A lo largo del tiempo, la investigación ha proporcionado tratamientos más específicos y menos tóxicos como las terapias dirigidas a alteraciones genéticas específicas expresadas en las células tumorales. No obstante, el cambio de paradigma del tratamiento del cáncer se produjo en el año 2015 con la aparición de la IT, que utiliza el sistema inmunológico del paciente para combatir las células cancerígenas. Su éxito en varios tipos de cáncer, incluido el CPNM, ha marcado un hito en la búsqueda de alternativas terapéuticas y ha cambiado radicalmente el tratamiento del cáncer.

En este contexto, se presentan los resultados obtenidos en la práctica clínica asistencial del Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia) de los pacientes diagnosticados de CPNM en tratamiento con IT con el objetivo de analizar la relación entre la presencia de toxicidad derivada de la IT con la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes.

Asimismo, se muestra la comparación de nuestros resultados en vida real con los disponibles en las recientes publicaciones encontradas en la bibliografía. En este sentido, es necesario mencionar que la incorporación de estos fármacos al tratamiento del CPNM se ha producido en los últimos años, tal como se refleja en la Figura V.1.

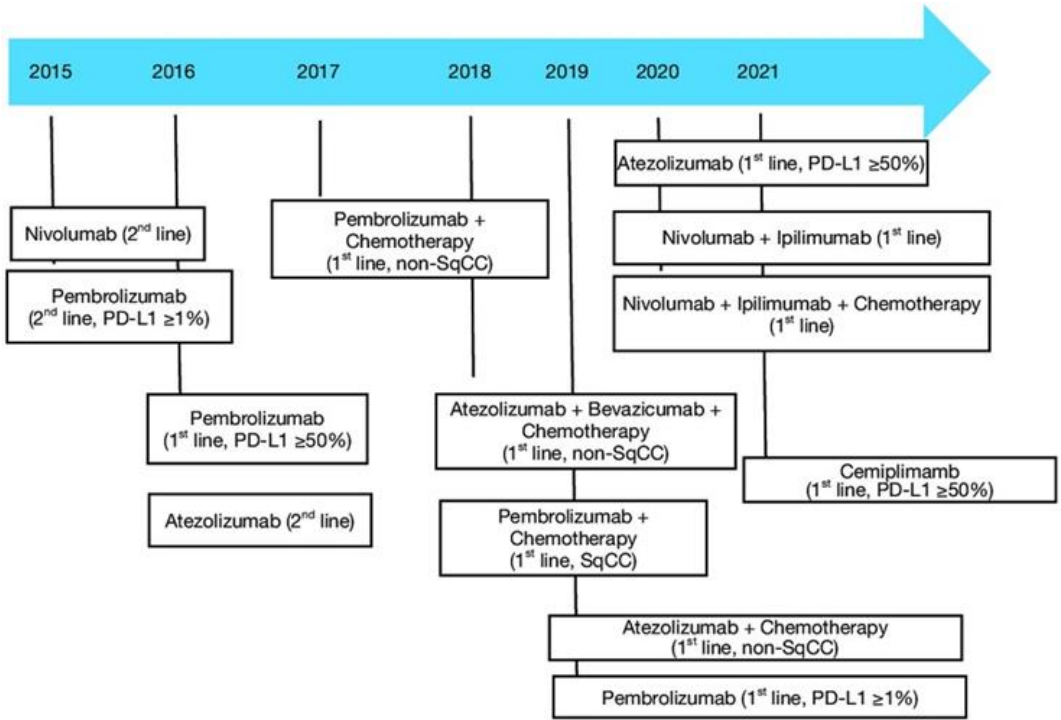


Figura V.1. Línea temporal de la aprobación por la FDA de los fármacos incluidos en el estudio para el CPNM metastásico. (NSCLC–CPNM. Non-SqCC–CPNM histología no escamosa) (Li M 2023).

V.1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA ANALIZADA

En el estudio se incluyeron 163 pacientes diagnosticados de CPNM con una mediana de edad de 65,7 (RIQ 45,8) años, siendo el 82,8% (n=135) hombres y el 17,2% (n=28) mujeres, un 92,6% eran fumadores y el 71,8% grandes fumadores (> 40 paquetes/año). Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía antecedentes oncológicos previos (48,5%), y un 64,4% presentaba factores de riesgo cardiovascular (Figura V.2).

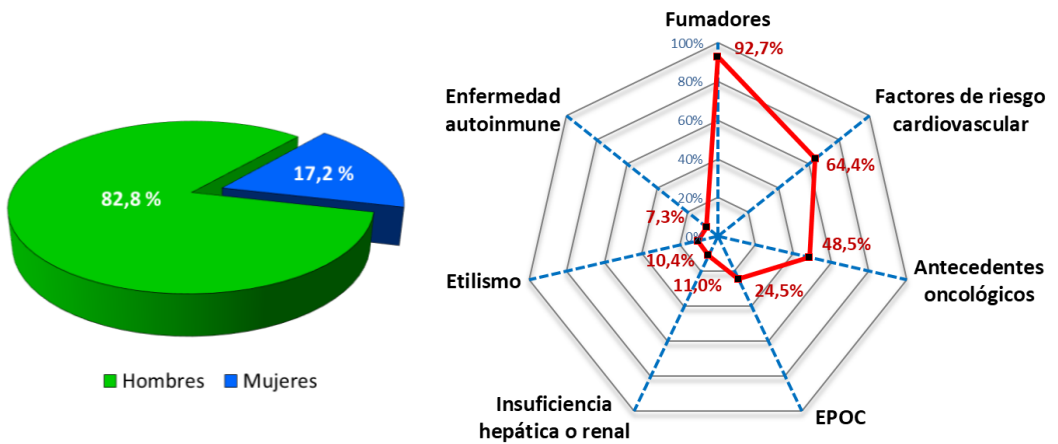


Figura V.2. Distribución por sexo y principales comorbilidades de la muestra analizada.

En la Tabla V.1 se muestran las características clínicas y las comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla V.1. Características basales y comorbilidades de los pacientes (n=163).

Características basales y comorbilidades de los pacientes	N	%
Hábito tabáquico		
Grandes fumadores (> 40 p/a)	116	71,2
Pequeños fumadores	35	21,5
No fumadores	12	7,4
Antecedentes oncológicos	79	48,5
Factores de riesgo cardiovascular*	105	64,4
Hepatopatía	9	5,5
Insuficiencia renal	9	5,5
EPOC	40	24,5
Etilismo	17	10,4
Enfermedad mental	9	5,5
Enfermedad autoinmune	12	7,3

p/a: paquetes año

* Diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial, cardiopatía, tromboembolismo pulmonar/tromboembolismo periférico, aneurisma, arteriopatía periférica, ictus, obesidad.

La histología más frecuente fue no escamosa (65,0%), seguido de epidermoide (o escamoso) (35,0%). La mayoría de los pacientes presentaron enfermedad metastásica al inicio del tratamiento (82,2%), siendo las metástasis óseas (29,4%) y pulmonares (21,5%) las más frecuentes. El 7,4% de pacientes tuvo metástasis cerebrales. En cuanto a la expresión de PD-L1, el 35,6% de los pacientes tuvieron una expresión de PD-L1 < 1% y el 35% un PD-L1 > 50%. La presencia de mutaciones genéticas accionables solo se presentó en el 2,4% de la cohorte (Tabla V.2).

Tabla V.2. Características clínicas de la enfermedad.

Características clínicas de la enfermedad		N	%
Histología del tumor	No escamoso	106	65,0
	Escamoso / Epidermoide	57	35,0
Estadio	Localmente avanzado	29	17,8
	Metastásico	134	82,2
Localizaciones metastásicas	Óseas	48	29,4
	Pulmonares	35	21,5
	Suprarrenales y adrenales	21	12,9
	Hepáticas	18	11,0
	Pleurales	14	8,6
	Cerebrales	12	7,4
	Partes blandas	3	1,8
	Esplénicas	2	1,2
	Pancreáticas	1	0,6
Nivel de expresión PD-L1	< 1%	58	35,6
	1-49%	44	27,0
	≥ 50%	57	35,0
	No valorable	4	2,5
Mutaciones drivers	EGFR	2	1,2
	ALK	1	0,6
	ROS1	-	-
	KRAS	1	0,6
	BRAF	-	-

En relación al tipo de tratamiento, la mayoría de pacientes recibió pembrolizumab (66,3%), seguido de nivolumab (18,4%), atezolizumab (13,5%) y cemiplimab (1,8%). La IT se administró principalmente en la primera línea de tratamiento (50,3%), y en monoterapia (69,9%). En términos de respuesta, un porcentaje significativo de pacientes

presentó respuesta parcial a la IT (34,4%) y un 8,6% respuesta completa. Al finalizar el estudio más de la mitad de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad y, una pequeña proporción, progresión cerebral. La principal causa de suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (62,0%), seguida por otras causas (19,8%) y toxicidad a la IT (14,9%) (Tabla V.3).

Tabla V.3. Tratamientos recibidos y respuesta a la inmunoterapia.

Tratamiento		N	%
Fármaco	Pembrolizumab	108	66,3
	Nivolumab	30	18,4
	Atezolizumab	22	13,5
	Cemiplimab	3	1,8
Línea de tratamiento de IT	Primera línea	82	50,3
	Segunda línea	67	41,1
	Tercera línea y posteriores	14	8,6
Tipo de tratamiento	IT en monoterapia	114	69,9
	IT en combinación con QT	49	30,1
Respuesta a la IT	Respuesta completa	14	8,6
	Respuesta parcial	56	34,4
	Estabilización de la enfermedad	41	25,2
	Progresión de enfermedad	42	25,8
	No evaluable	10	16,3
Progresión a la IT		85	52,1
Progresión cerebral a la IT		16	9,8
Causa de suspensión del tratamiento	Progresión	75	62,0
	Toxicidad	18	14,9
	Fin del tratamiento	4	3,3
	Otros*	24	19,8

*Otros: COVID-19, ingreso hospitalario, decisión voluntaria.

En referencia a los tratamientos recibidos antes y después de la IT, se observó que, antes de la IT, casi el total de los pacientes recibió un doblete de platino, mientras que otros tratamientos, como la monoterapia con QT e ITK, fueron mucho menos comunes. Después de la IT, el tratamiento más frecuentemente administrado fue QT y, en cuanto a las líneas de tratamiento posteriores a la IT, la mayoría de los pacientes recibió una o dos líneas adicionales (Tabla V.4).

Tabla V.4. Tratamientos anteriores y posteriores a la IT.

Tratamientos anteriores y posteriores a la IT		N	%
Tratamiento previo a la IT	Doblete de Platino	76	93,8
	Monoterapia con QT	1	1,2
	Inhibidor tirosin kinasa	2	2,5
	Otros	2	2,5
Tratamiento posterior a la IT	Quimioterapia	43	70,5
	Docetaxel + nintedanib	13	21,3
	Inmunoterapia	1	1,6
	Inhibidor tirosin kinasa	2	3,3
	Ensayos clínicos	2	3,3
Número de líneas posteriores a la IT	Una	40	65,6
	Dos	17	27,9
	≥ Tres	4	6,6
Número de líneas totales recibidas	Una	51	31,3
	Dos	64	39,3
	Tres	30	18,4
	Cuatro	13	8,0
	≥ Cinco	5	3,1

En relación con la mortalidad, el 58,3% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento. La causa más frecuente de muerte fue la progresión de la enfermedad (75,8%), seguido de síndromes paraneoplásicos (1,8%) y COVID-19 (1,8%) (Tabla V.5).

Tabla V.5. Exitus, causas de exitus y situación última visita.

Exitus, causas de exitus y situación última visita		N	%
Causa exitus (N = 95; 58,3%)	Progresión de enfermedad	72	75,8
	Síndromes paraneoplásicos	3	1,8
	COVID-19	3	1,8
	Toxicidad no inmunorelacionada	2	1,2
	No consta	9	5,5
	Otras causas	5	3,1
	No evaluable	1	0,6
Situación última visita	Vivo con enfermedad	59	36,2
	Vivo con ausencia de progresión	9	5,5
	Exitus	95	58,3

V.2. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

De forma global, la tasa de control de la enfermedad (DCR) en el estudio fue del 72,5% y la tasa de respuesta objetiva (ORR) del 45,8%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 11,4 (RIQ 2,4) (IC95% 6,0-16,8) meses y la mediana de supervivencia global (SG) de 16,3 (RIQ 2,2) (IC95% 12,1-20,5) meses (Figuras V.3-V.4).

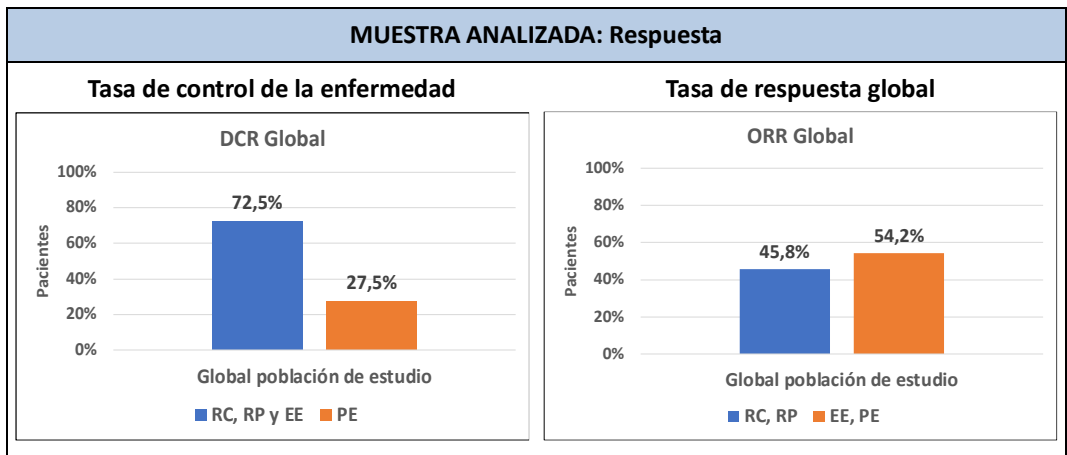


Figura V.3: Tasa de control de la enfermedad (DCR) – RC, RP y EE - y Tasa de respuesta global (ORR) – RC y RP - en la muestra analizada.

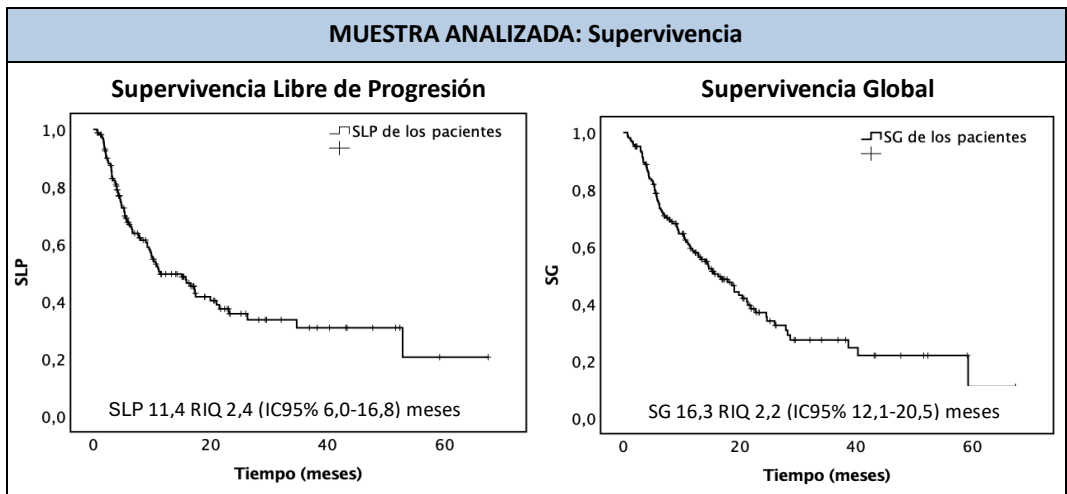


Figura V.4. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia global (SG) en la muestra analizada. Método Kaplan-Meier.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio se encuentran en el ámbito de los encontrados en la bibliografía. En las Tablas V.6, V.7 y V.8 se muestran los resultados de supervivencia notificados en algunos de los principales ensayos clínicos realizados con estos fármacos.

Tabla V.6. Supervivencia (SG y SLP) notificada en algunos de los principales ensayos clínicos realizados con pembrolizumab en CPNM.

Línea de tratamiento	Ensayo clínico	Características	SG	SLP
Primera línea	KEYNOTE-024	CPNM avanzado o metastásico, PD-L1 $\geq 50\%$, sin mutaciones EGFR o ALK	30 meses con pembrolizumab vs. 14,2 meses con QT	10,3 meses con pembrolizumab vs. 6 meses con QT
	KEYNOTE-042	CPNM avanzado, PD-L1 $\geq 1\%$, sin mutaciones EGFR o ALK	16,7 meses con pembrolizumab vs. 12,1 meses con QT	5,4 meses con pembrolizumab vs. 6,5 meses con QT
	KEYNOTE-189	CPNM no escamoso metastásico, con o sin PD-L1, sin mutaciones EGFR o ALK	22 meses con pembrolizumab + QT vs. 10,7 meses con QT	8,8 meses con combinación vs. 4,9 meses con QT
	KEYNOTE-407	CPNM escamoso metastásico, con o sin PD-L1	15.9 meses con pembrolizumab + QT vs. 11.3 meses con QT	6,4 meses con combinación vs. 4,8 meses con QT
Segunda línea	KEYNOTE-010	CPNM avanzado, progresión tras QT, PD-L1 $\geq 1\%$	10,4 meses con pembrolizumab vs. 8,5 meses con docetaxel	3,9 meses con pembrolizumab vs. 4 meses con docetaxel

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, QT: quimioterapia.

Tabla V.7. Supervivencia (SG y SLP) notificada en algunos de los principales ensayos clínicos realizados con nivolumab en CPNM.

Línea de tratamiento	Ensayo clínico	Características	SG	SLP
Primera línea	CheckMate-227	CPNM avanzado, con o sin expresión de PD-L1, sin mutaciones EGFR o ALK	17,1 meses con nivolumab + ipilimumab vs. 14,9 meses con QT	5,1 meses con nivolumab + ipilimumab vs. 5,6 meses con QT
	CheckMate-9LA	CPNM avanzado o metastásico, con o sin PD-L1	15,6 meses con nivolumab + ipilimumab + QT vs. 10,9 meses con QT	6,7 meses con combinación vs. 5 meses con QT
Segunda línea	CheckMate-017	CPNM escamoso avanzado o metastásico, progresión tras QT	9,2 meses con nivolumab vs. 6 meses con docetaxel	3,5 meses con nivolumab vs. 2,8 meses con docetaxel
	CheckMate-057	CPNM no escamoso avanzado o metastásico progresión tras QT, PD-L1 $\geq 1\%$	12,2 meses con nivolumab vs. 9,4 meses con docetaxel	2,3 meses con nivolumab vs. 4,2 meses con docetaxel

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, QT: quimioterapia.

Tabla V.8. Supervivencia (SG y SLP) notificada en alguno de los principales ensayos clínicos realizados con atezolizumab en CPNM.

Línea de tratamiento	Ensayo clínico	Características	SG	SLP
Primera línea	IMpower 110	CPNM avanzado o metastásico, PD-L1 $\geq 50\%$, sin mutaciones EGFR o ALK	20,2 meses con atezolizumab vs. 13,1 meses con QT	8,1 meses con atezolizumab vs. 5 meses con QT
	IMpower 150	CPNM no escamoso metastásico, con o sin expresión de PD-L1	19,2 meses con atezolizumab + QT (carboplatino/paclitaxel/bevacizumab) vs. 14,7 meses con QT sola	8,3 meses con combinación vs. 6,8 meses con QT
	IMpower 130	CPNM no escamoso metastásico, sin mutaciones EGFR o ALK	18,6 meses con atezolizumab + QT (carboplatino/nab-paclitaxel) vs. 13,9 meses con QT	7 meses con combinación vs. 5,5 meses con QT
	IMpower 132	CPNM no escamoso avanzado, con o sin mutaciones EGFR o ALK	18,1 meses con atezolizumab + QT (carboplatino/pe-metrexed) vs. 13,6 meses con QT sola	7,6 meses con combinación vs. 5,2 meses con QT
Segunda línea	OAK	CPNM avanzado, PD-L1 $\geq 1\%$, progresión tras QT	13,8 meses con atezolizumab vs. 9,6 meses con docetaxel	2,8 meses con atezolizumab vs. 4 meses con docetaxel
	POPLAR	CPNM avanzado, PD-L1 $\geq 1\%$, progresión tras QT	12,6 meses con atezolizumab vs. 9,7 meses con docetaxel	2,7 meses con atezolizumab vs. 3,3 meses con docetaxel

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, QT: quimioterapia.

Asimismo, el metaanálisis realizado por Digka et al. comparó la eficacia y toxicidad del tratamiento con ICIs en CPNM reportados en 15 ensayos clínicos versus los obtenidos en 43 estudios en vida real. Los resultados agrupados de los estudios en vida real demostraron, en primera línea de tratamiento con IT, una ORR del 48,7% (IC95% 39,5-

58,0) y en segunda línea del 34,9% (IC95% 26,6-44,3). Respecto a la supervivencia, la SLP fue de 7,79 meses (IC95% 5,59-10,87) en primera línea y 3,93 meses (IC95% 3,14–4,92) en segunda. Finalmente, la SG fue de 18,52 meses (IC95% 12,98-21,02) en primera línea y 10,54 meses (IC95% 9,62-11,6) en segunda (Digkas E 2022).

En nuestro estudio, la ORR global fue del 45,8%, sin diferencias significativas entre la primera línea y posteriores (primera línea del 51,3% y en segunda del 40,3%), comparables y consistentes con estos hallazgos previos.

La SLP global fue de 11,4 meses (IC95% 6,0-16,8), sin diferencias significativas en primera (11,2 meses) vs sucesivas líneas (12,3 meses). Resultados superiores a los del metaanálisis anterior pero similares a otros estudios realizados en primera línea que reportaron una SLP de 11,4 meses (Pérol M 2022).

La SG global en nuestro estudio fue de 16,3 meses (IC95% 12,1-20,5), sin diferencias significativas entre las líneas de tratamiento (primera 16,8 meses y 16,3 meses en segunda o posterior línea). Adicionalmente, también fue similar a la SG global reportada en el estudio de Cook et al., de 15,7 meses (IC95% 13,0-16,6) (Cook S 2024).

Por tanto, podemos afirmar que los resultados obtenidos en nuestro estudio, en términos de respuesta al tratamiento y supervivencia, son coherentes y consistentes con las publicaciones científicas disponibles.

La discusión detallada de estos resultados se realizará en los epígrafes correspondientes al análisis de la influencia de la presencia de toxicidad inmunomediada sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes, en cada uno de los subgrupos.

V.3. ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, el 42,3% (n=69) presentaron algún tipo de irAEs debido al tratamiento con IT. Respecto al total de pacientes, la toxicidad endocrina afectó al 22,7% (n=37) especialmente en forma de alteraciones tiroideas (16,6%; n=27), seguido de toxicidad dermatológica (9,8%; n=16), toxicidad pulmonar (9,8%; n=16), toxicidad hepática (6,7%; n=11), toxicidad reumatológica (5,5%; n=9) y toxicidad gastrointestinal (colitis y disgeusia) (4,9%; n=8). La toxicidad renal (1,2%; n=2) y la toxicidad cardíaca (0,6%; n=1) fueron menos comunes. Respecto al global de pacientes con toxicidad (n=69), en la Figura V.5 se muestra la incidencia de cada tipo de irAE.

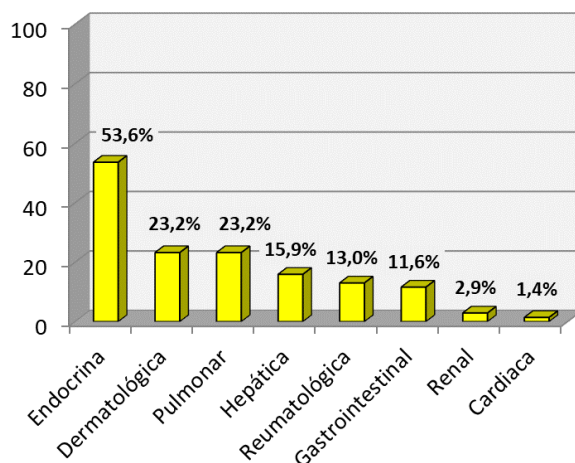


Figura V.5. Incidencia de cada tipo de irAE en los pacientes con toxicidad.

En relación al grado de severidad de la toxicidad, el 35,6% de los pacientes presentaron toxicidad leve-moderada (grado 1-2) y el 6,7% toxicidad severa (grado ≥ 3). La toxicidad grado ≥ 3 , fue fundamentalmente pulmonar (1,8%), hepática (1,2%) y gastrointestinal (colitis) (1,2%). La suspensión del tratamiento con IT por irAEs se produjo en el 11,0% (n=18) de los pacientes. No se produjo ninguna muerte por toxicidad inmunorelacionada. En Tabla V.9 se muestra la incidencia de toxicidad asociada al tratamiento con IT en algunos de los principales ensayos clínicos realizados en CPNM.

Tabla V.9. Incidencia de toxicidad asociada al tratamiento con IT en algunos de los principales ensayos clínicos realizados en CPNM.

Línea de tratamiento	Ensayo clínico	Características CPNM	Toxicidad Global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Primera línea	KEYNOTE-024	avanzado o metastásico, PD-L1 $\geq 50\%$, sin mut (*)	73,4% pembrolizumab	48,3% pembrolizumab	26,6% pembrolizumab
	KEYNOTE-189	no escamoso metastásico, con o sin PD-L1, sin mut (*)	67,2% pembrolizumab + QT	50,9% combinación	56,7% combinación
	CheckMate-026	avanzado, PD-L1 $\geq 5\%$,	71% nivolumab	46% nivolumab	18% nivolumab
	CheckMate-227	avanzado, con o sin expresión de PD-L1, sin mut (*)	76,7% nivolumab + ipilimumab	43,7% combinación	32,8% combinación
	CheckMate-9LA	avanzado o metastásico, con o sin PD-L1	88,9% nivolumab + ipilimumab + QT	52,2% combinación	47,7% combinación
	IMpower110	avanzado o metastásico, PD-L1 $\geq 50\%$, sin mut (*)	90,2% atezolizumab	-	30,1% atezolizumab
	IMpower150	no escamoso metastásico, con o sin PD-L1	94,9% atezolizumab + QT+ bevacizumab	57,4% combinación	44,4% combinación
	IMpower130	no escamoso metastásico, sin mut (*)	73,2% atezolizumab + QT	47,9% combinación	40,0% combinación
Segunda línea	CheckMate-017	escamoso avanzado o metastásico, tras QT	58,3% nivolumab	42,2% nivolumab	10,5% nivolumab
	KEYNOTE-010	avanzado, tras QT, PD-L1 $\geq 1\%$	63% pembrolizumab	45% pembrolizumab	13% pembrolizumab
	OAK	avanzado, PD-L1 $\geq 1\%$, tras QT	64% atezolizumab	38% atezolizumab	15% atezolizumab

(*) mut = mutaciones EGFR o ALK, QT: quimioterapia

Como se aprecia en la tabla anterior, la toxicidad notificada en los ensayos clínicos publicados es superior a la registrada en el presente trabajo y varía ampliamente. La incidencia superior se justifica porque en el presente trabajo solo se registraron los efectos adversos inmunorelacionados, mientras que en los ensayos clínicos recogidos se registraron todos los efectos adversos. La variabilidad refleja la heterogeneidad de los estudios debido al diseño, las características de los pacientes (estadio del cáncer, histología, nivel de expresión de PD-L1, ...), los tratamientos (ICI en monoterapia o en combinación, IT combinada con QT, línea de tratamiento) y la clasificación de los irAEs (Cook S 2024).

Nuestros resultados están en línea con los reportados en el estudio retrospectivo de Cook et al. de 2024 que analizó 803 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en tratamiento con IT, con una incidencia global de irAEs del 37% (Cook S 2024).

En la misma línea, el metaanálisis de Berti et al. de 2021, que analizó 16 ensayos clínicos realizados en CP con IT en monoterapia o en combinación con QT, obtuvo una incidencia global de irAE de cualquier grado del 37,1% y de grado ≥ 3 del 18,5%. Sin embargo, la suspensión del tratamiento por irAE y las muertes tóxicas causadas por la IT encontradas por estos investigadores fueron superiores: 13,8% y 2,9% respectivamente (Berti A 2021).

Respecto al global de irAEs, en el estudio de Cook et al., los tipos de irAEs más frecuentes fueron neumonitis (27,6%), seguido de dermatitis (21,2%) y colitis (14,1%) (Cook S 2024). En nuestro caso, respecto al global de irAE, los más frecuentes fueron las alteraciones tiroideas (39,1%), seguido de toxicidad dermatológica (23,2%) y pulmonar (23,2%).

Adicionalmente, los resultados obtenidos en nuestro estudio no presentaron diferencias significativas en la incidencia de toxicidad global ni según su grado de severidad, en ninguno de los subgrupos analizados: sexo, edad, hábito tabáquico, presencia de enfermedades autoinmunes, histología tumoral, nivel expresión PD-L1 y metástasis cerebrales. Tampoco existieron diferencias significativas en función de las características

del tratamiento con IT: línea de tratamiento, tipo de tratamiento (IT monoterapia o en combinación con QT) y tipo de fármaco (pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab).

Asimismo, de forma similar a nuestro estudio, Cook et al., tampoco encontró diferencias en la incidencia de toxicidad en función del esquema de tratamiento, ni entre los fármacos analizados (Cook S 2024).

La revisión sistemática de Daniello et al. de 2021 realizada en 939 pacientes con CPNM avanzado o metastásico en tratamiento con anti PD-L1 mostró una incidencia global de toxicidad inmunorelacionada del 22-31%, sin diferencias significativas entre los siguientes subgrupos: edad, sexo, hábito tabáquico, estadio de la enfermedad y línea de tratamiento. En cuanto al esquema de tratamiento recibido, tampoco existieron diferencias entre la administración de IT en monoterapia o en asociación con QT (22% vs 21%) ni tampoco en función de los fármacos utilizados (pembrolizumab 21%-33%; atezolizumab 15%-33%; nivolumab 20%). Solo encontraron diferencias en función del nivel de PD-L1 (24% en PD-L1 $\geq$ 1% y 14% en PD-L1 $<$ 1%) (Daniello L 2021).

Por tanto, podemos afirmar que los resultados obtenidos en nuestro estudio, en términos de seguridad, son coherentes y consistentes con las publicaciones científicas disponibles.

V.4. INFLUENCIA DE LA TOXICIDAD A LA INMUNOTERAPIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

V.4.1. TOXICIDAD A LA IT Y RESULTADOS CLÍNICOS: MUESTRA ANALIZADA

Como se ha mostrado en los apartados anteriores, el 42,3% (n=69) de los pacientes incluidos en el estudio presentó algún tipo de irAEs como consecuencia del tratamiento con IT, el 84,1% (n=58) de grado 1-2 y el 15,9% (n=11) de grado ≥ 3 . La toxicidad endocrina (hipotiroidismo/hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, sialoadenitis y cetoacidosis diabética) fue la más frecuente (22,7%), especialmente las alteraciones tiroideas (16,6%), seguida de la toxicidad dermatológica (9,8%), pulmonar (9,8%), hepática (6,7%), reumatológica (5,5%) y gastrointestinal (colitis y disgeusia) (4,9%). Los irAEs renales (1,2%) y cardíacos (0,6%) fueron menos frecuentes.

Al realizar un análisis de la respuesta al tratamiento en función de la toxicidad inmunorelacionada, se observó un aumento de la misma en los pacientes que presentaron toxicidad. La DCR fue casi ocho veces superior en el grupo de pacientes que presentó toxicidad (n=69) frente al grupo que no presentó irAEs (n=94): DCR 91,2% vs. 57,6% ($p < 0,001$); OR 7,59 (IC95% 2,96-19,47) y la ORR casi cinco veces superior: ORR 66,2% vs. 29,4% ($p < 0,001$); OR 4,70 (IC95% 2,37-9,32) (Tabla V.10).

Del mismo modo, la comparación de las curvas de supervivencia mediante el estadístico Log Rank (Mantel-Cox), demostró que las diferencias en SLP y SG en función de la presencia de toxicidad eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Como se observa en la Figura V.6., los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron una mediana de SLP de 34,7 meses vs. 5,7 meses en los pacientes sin toxicidad. De forma similar, la SG también fue superior en el grupo de pacientes que presentó toxicidad a la IT: 38,7 vs. 9,5 meses (mediana de seguimiento de 26,9 meses). El análisis de las funciones de SLP y SG, mediante el método de la Regresión de Cox, demostró que la presencia de

toxicidad a la IT aumentó un 72% la SLP (HR 0,27) y un 72% la SG (HR 0,28) (Tabla V.10 y Figura V.6).

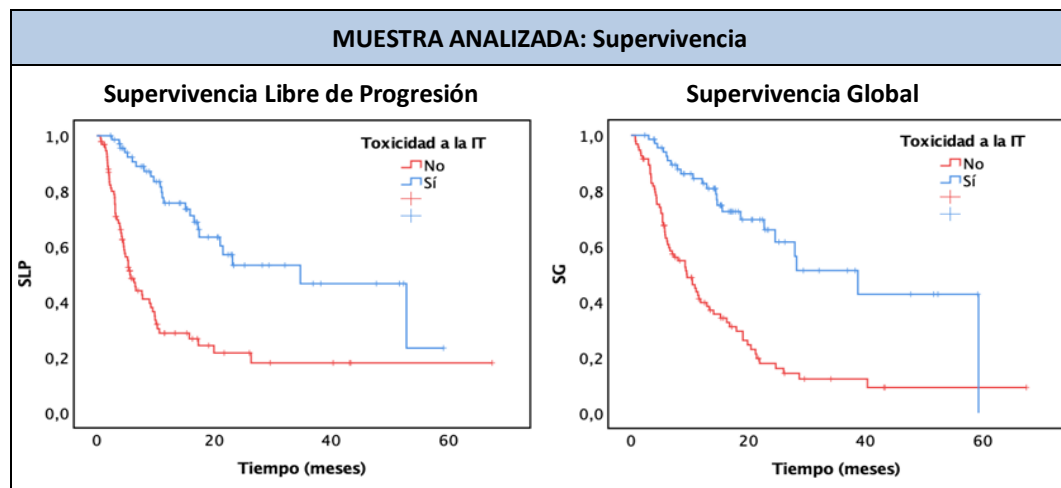


Figura V.6. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la IT en la muestra analizada. Método Kaplan-Meier.

Tabla V.10. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) en la muestra analizada.

MUESTRA ANALIZADA (n = 163)			
Toxicidad	SI (n = 69)	NO (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	91,2%	57,6%	7,59 (2,96-19,47)
ORR (%)	66,2%	29,6%	4,70 (2,37-9,32)
SLP (RIQ) (meses)	34,7 (9,3)	5,7 (0,9)	0,27 (0,17-0,44)
SG (RIQ) (meses)	38,7 (8,6)	9,5 (1,7)	0,28 (0,17-0,45)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, RIQ: rango intercuartílico.

Diferentes metaanálisis realizados en pacientes diagnosticados de CPNM presentan resultados en concordancia con los obtenidos en este trabajo. A continuación, se presentan los resultados agrupados de los siete estudios encontrados en la bibliografía consultada (Tabla V.11):

- El grupo de Wang D et al. en 2021 realizó un metaanálisis que incluyó 34 estudios retrospectivos con pacientes diagnosticados de CPNM en tratamiento con ICIs. El análisis agrupado de los datos demostró que la presencia de irAEs se asoció con una mayor respuesta al tratamiento en términos de ORR: OR 2,43 (IC 95% 2,06-2,88), así como una mayor supervivencia; SLP: HR 0,50 (IC95% 0,44-0,57) y SG: HR 0,51 (IC95% 4,43-0,61) (Wang D 2021).
- Zhang Q et al. en 2022 analizó 20 estudios retrospectivos de pacientes con CPNM en tratamiento con inhibidores PD-1/PD-L1 y confirmaron la correlación entre irAEs con el aumento de la supervivencia; SLP: HR 0,55 (IC95% 0,51-0,60) y SG: HR 0,74 (IC95% 0,68-0,81) (Zhang Q 2022).
- El metaanálisis de Zhou Y et al. de 2023 incluyó 35 estudios de pacientes con CPNM avanzado en tratamiento con ICI, en monoterapia o combinada con QT. El análisis agrupado de los resultados también mostró que los pacientes que experimentaron irAEs obtuvieron mejor supervivencia; SLP: HR 0,481 (IC 95% 0,370-0,568) y SG: HR 0,470 (IC95% 0,410-0,539) (Zhou Y 2023).
- Asimismo, Lin et al. en 2023, publicó otro metaanálisis que incluyó 54 estudios retrospectivos de pacientes con CPNM en tratamiento con inhibidores PD-1/PD-L1. En el mismo sentido que las publicaciones anteriores, los resultados agrupados mostraron en los pacientes con irAEs una mejora significativa en la respuesta; ORR: OR 3.44 (IC 95% 2,71–4,37) y en la supervivencia; SLP: HR 0,51 (IC 95% 0,42–0,63) y SG: HR 0,58 (IC 95% 0,47–0,71) (Lin L 2023).
- En 2024, el metaanálisis de Huang et al., incluyó 104 estudios de pacientes con CP, mayoritariamente CPNM avanzado o recurrente. La aparición de irAEs se relacionó con

un beneficio en respuesta; DCR: RR 1,55 (IC95% 1,40-1,72) y ORR: RR 2,03 (IC95% 1,81-2,28) y un beneficio en supervivencia; SLP: HR 0,54 (IC 95% 0,49-0,59) y SG: HR 0,57 (IC 95% 0,51-0,63) (Huang Y 2024).

- El metaanálisis de Liang et al. de 2024, realizado con 22 estudios de CPNM en tratamiento con anti PD-1/PD-L1, también contrastó un aumento de supervivencia relacionado con la aparición de irAEs de todos los grados, en SLP: HR 0,55 (IC95% 0,48-0,64) y en SG: HR 0,55 (IC95% 0,46-0,65) (Lian Y 2024).
- Finalmente, el metaanálisis de Ma et al., de 2024, realizado con 18 estudios de CPNM avanzado también evidenció la asociación de la toxicidad a la IT con un beneficio en SLP del 52% (HR 0,48 IC95% 0,41-0,55) y del 54% en SG (HR 0,46 IC95% 0,42-0,52) (Ma S 2024).

En la Tabla V.11 se resume el beneficio agrupado en respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG) asociados a la toxicidad inmunorelacionada en los metaanálisis referenciados (Wang D 2021, Zhang Q 2022, Zhou Y 2023, Lin L 2023, Huang Y 2024, Liang Y 2024, Ma S 2024).

Tabla V.11. Beneficio agrupado en respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG) asociados a la toxicidad inmunorelacionada en diferentes metaanálisis.

Beneficio asociado a irAEs:	OR/HR (IC 95%)						
	Wang D 2021	Zhang Q 2022	Zhou Y 2023	Lin L 2023	Huang Y 2024	Liang Y 2024	Ma S 2024
DCR					RR 1,55 (1,40-1,72)		
ORR	2,43 (2,06-2,88)			3,44 (2,71-4,37)	RR 2,03 (1,81-2,28)		
SLP	0,50 (0,44-0,57)	0,55 (0,51-0,60)	0,48 (0,37-0,56)	0,51 (0,42-0,63)	0,54 (0,49-0,59)	0,55 (0,48-0,64)	0,48 (0,41-0,55)
SG	0,51 (4,43-0,61)	0,74 (0,68-0,81)	0,47 (0,41-0,53)	0,58 (0,47-0,71)	0,57 (0,51-0,63)	0,55 (0,46-0,65)	0,46 (0,42-0,52)

irAEs: eventos adversos inmunorelacionados, DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Los siete metaanálisis anteriormente referenciados confirmaron un aumento de la supervivencia asociado a la presencia de toxicidad inmunorelacionada, con un beneficio de rango similar, pero inferior al obtenido en el presente trabajo. El aumento de la SLP en nuestro caso fue del 73% frente a aumentos agrupados del 50%, 45%, 53%, 49%, 46%, 45% y 52%, respectivamente, en los metaanálisis consultados, y el aumento de la SG fue del 72% en este trabajo, frente a aumentos agrupados del 49%, 26%, 58%, 42%, 43%, 45 y 54%, respectivamente, en dichos metaanálisis.

No obstante, en muchos de los estudios incluidos en los metaanálisis consultados, los beneficios de la toxicidad inmunorelacionada sobre la respuesta y la supervivencia a la IT presentaron valores similares a los nuestros. Por ejemplo, para la SLP se incluyeron estudios con HR 0,14 (Lopez-Gallego J 2020), HR 0,22 (Berner F 2019, Chen M 2020) o HR 0,23 (Cortijo-Cascajares S 2023), y para la SG estudios con HR 0,29 (Grangeon M 2019, Guezour N 2022).

Las conclusiones de los metaanálisis son especialmente consistentes cuando los estudios que incluyen presentan resultados homogéneos y de magnitud similar. Sin embargo, en el caso de los metaanálisis referenciados, el grado de heterogeneidad de los resultados (valorados mediante el estadístico de heterogeneidad de Higgins I^2), fue entre moderado y alto, tal como se muestra en la Tabla V.12.

Tabla V.12. Grado de heterogeneidad de Higgins (I^2) asociados a la toxicidad inmunorelacionada en diferentes metaanálisis.

Beneficio asociado a irAEs:	Grado de heterogeneidad de Higgins (I^2)						
	Wang D 2021	Zhang Q 2022	Zhou Y 2023	Lin L 2023	Huang Y 2024	Liang Y 2024	Ma S 2024
SLP	49%	32%	62%	85%	82%	59%	56%
SG	69%	87%	36%	85%	86%	68%	46%

irAEs: eventos adversos inmunorelacionados, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global.

V.4.2. TOXICIDAD A LA IT Y RESULTADOS CLÍNICOS: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

La asociación positiva entre la toxicidad inmunorelacionada y el beneficio en los resultados clínicos de los pacientes en tratamiento con IT puede tener implicaciones clínicas muy importantes, sugiriendo que la aparición de irAEs podría considerarse un indicador de la efectividad del tratamiento con IT.

Dado el impacto de esta relación en el global de la muestra analizada, se realizó un análisis de subgrupos discriminando a los pacientes en función de sus características clínico-patológicas y las características del tratamiento con IT.

V.4.2.1. Toxicidad y resultados clínicos en función del sexo

De acuerdo con la bibliografía consultada, existen diferencias en la inmunidad relacionadas con el sexo que pueden alterar los perfiles de efectividad y toxicidad de la IT. En el sexo femenino, existe una elevada actividad inmune innata y adaptativa, lo que probablemente explica la menor incidencia de cáncer en las mujeres y una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes. Se estima que las hormonas sexuales, especialmente los estrógenos, son las principales responsables de las diferencias en la incidencia, malignidad y mortalidad de los diferentes tipos de cáncer entre cada sexo. El estradiol se asocia con un aumento de las células T CD4+ y de las células dendríticas, a una mayor supervivencia de las células B autorreactivas y a una menor producción de factor de necrosis tumoral; generando disparidades en la efectividad y los efectos adversos del tratamiento con IT (Irelli A 2020).

En la muestra analizada (n=163), el 83,4% fueron hombres y el 16,6% mujeres. La respuesta global alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función del sexo, se resume en la Tabla V.13.

La respuesta al tratamiento no presentó diferencias en función del sexo del paciente, ni en DCR (74,2% vs. 64,0%), ni en ORR (47,7% vs. 36,0%). Tampoco existieron diferencias en términos de supervivencia al comparar hombres vs. mujeres, con medianas de SLP de 11,4 vs. 16,0 meses y de SG de 16,3 vs. 20,0 meses.

Tabla V.13. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función del sexo.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Sexo					
Hombre	136	74,2%	47,7%	11,4 (RIQ 1,9)	16,3 (RIQ 2,1)
Mujer	27	64,0%	36,0%	16,0 (RIQ 2,0)	20,0 (RIQ 1,7)
<i>p-valor</i>		p = 0,295	p = 0,285	p = 0,831	p = 0,942

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

Los datos encontrados en nuestro estudio discrepan del metaanálisis realizado por Conforti et al., que evaluaron la eficacia de los ICIs en pacientes con cáncer metastásico en función del sexo en 20 ensayos clínicos. En hombres, la IT comparada con los grupos control, aumentó la SG en un 28% (HR 0,72 IC95% 0,65-0,79), mientras que en mujeres este aumento de SG fue del 14% (HR 0,86 IC95% 0,79-0,93). La diferencia en eficacia entre hombres y mujeres fue significativa (Conforti F 2018).

Sin embargo, otros metaanálisis están en línea con nuestros resultados y no encuentran diferencias en SLP y en SG en pacientes con CPNM tratados con IT en función del sexo (Xue Ch 2021).

Respecto a la toxicidad inmunorelacionada en nuestro estudio, la incidencia fue similar en ambos sexos. No existieron diferencias significativas en toxicidad global: 44,1% hombres y 33,3% mujeres, toxicidad grado 1-2: 36% hombres y 33,3% mujeres y toxicidad grado ≥ 3 : 8,1% hombres y 0% mujeres (Tabla V.14).

Tabla V.14. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3) en función del sexo.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Sexo	Hombre	44,1%	36,0%	8,1%
	Mujer	33,3%	33,3%	0,0%
	<i>p-valor</i>	0,300	0,789	0,126

Los resultados encontrados en nuestra muestra analizada discrepan de las publicaciones que señalan que el sexo femenino está asociado a un riesgo de presentar irAEs con mayor frecuencia y de mayor gravedad (Duma N 2019, Unger JM 2022, Difoum F 2023).

Duma et al. analizó 231 pacientes diagnosticados de CPNM en tratamiento con fármacos anti-PD-1. Los resultados mostraron que las mujeres presentaron irAEs de cualquier grado con mayor frecuencia que los hombres (48% vs. 31%) y las mujeres suspendieron el tratamiento por irAEs en un porcentaje significativamente superior: 17% vs. 7% (Duma N 2019).

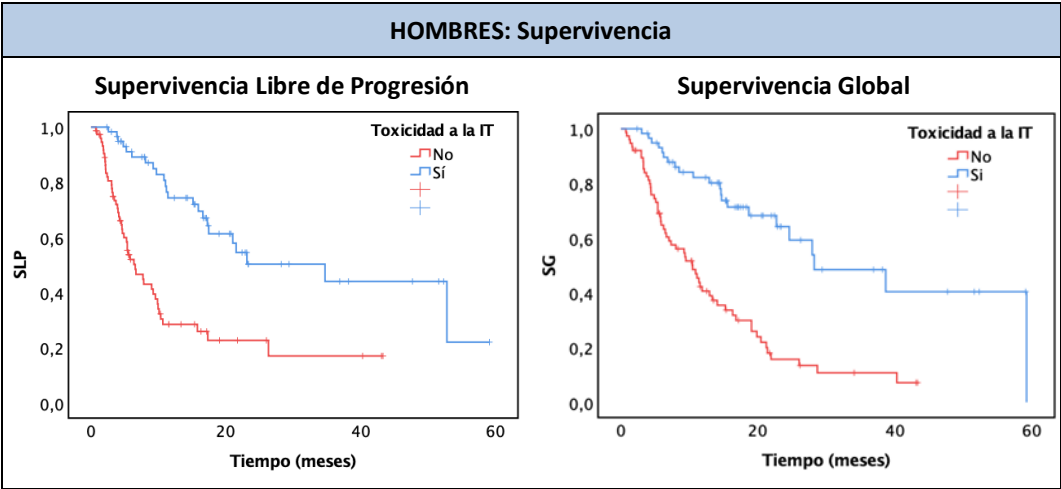
Otro trabajo analizó la influencia del sexo en los irAEs severos encontrados en ensayos clínicos de pacientes con IT y contrastó que en mujeres existió un 49% de incremento de riesgo de aparición de irAE severos (OR 1,49 IC95% 1,24-1,78) (Unger JM 2022).

Sin embargo, nuestros resultados están en línea con el metaanálisis de Jing et al., realizado en pacientes en tratamiento con ICIs diagnosticados de CPNM, melanoma o cáncer renal de 13 estudios diferentes (36,8% mujeres y 63,2% hombres) que demostró que globalmente no existieron diferencias significativas entre el riesgo de irAEs en función del sexo del paciente (OR 1,19 IC95% 0,91-1,54). De la misma forma, en el subgrupo de CPNM, tampoco existieron diferencias de toxicidad entre sexos (OR 0,97 IC95% 0,58-1,62), y en el grupo de melanoma las diferencias fueron mínimas (OR 1,28 IC95% 1,01-1,63). Los autores también analizaron el registro de irAEs de la base de datos internacional de

farmacovigilancia VigiBase, encontrando resultados similares: de los 18 tipos de cáncer analizados, en 17 no encontraron diferencias significativas en irAEs relacionadas con el sexo, incluyendo el CPNM escamoso (OR 1,16 IC95% 0,75-1,76) y el CPNM de histología adenocarcinoma (OR 1,30 IC95% 1,03- 1,65). Solo encontraron un pequeño incremento del riesgo de irAEs en mujeres con melanoma (OR 1,25 IC95% 1,09-1,43) (Jin Y 2021).

Tampoco encontraron diferencias en la frecuencia de irAEs en función del sexo en el metaanálisis de Cook et al. en 2024, realizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en tratamiento con ICIs: 47,1% en hombres vs. 52,9% en mujeres (Cook S 2024).

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en nuestra muestra analizada con relación a la influencia de la presencia de irAEs en la respuesta al tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes dentro de cada sexo.



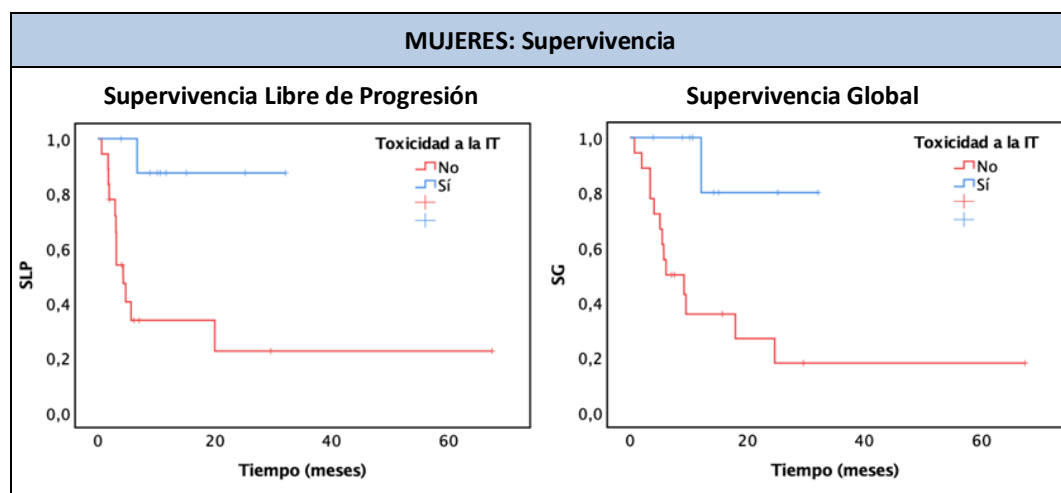


Figura V.7. Curvas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y el sexo de los pacientes. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de hombres (n=136), la respuesta al tratamiento fue estadísticamente superior cuando presentaron toxicidad a la IT: la DCR fue del 91,5% vs. 59,4% ($p < 0,001$); OR 7,38 (IC95% 2,62-20,75) y lo mismo ocurrió con la ORR (67,8% vs. 30,4%; $p < 0,001$); OR 4,81 (IC95% 2,28-10,18) (Tabla V.15). Asimismo, la presencia de toxicidad a la IT también se relacionó con un aumento en términos de supervivencia. Los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron una mediana de SLP de 28,2 vs. 6,6 meses en los varones sin irAEs ($p < 0,001$). La SG también fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT en este subgrupo de pacientes: 34,7 vs. 10,5 meses ($p > 0,001$) (Figura V.7 y Tabla V.15).

Respecto al subgrupo de mujeres (n=27), la presencia de toxicidad a la IT no se asoció con diferencias significativas en la respuesta al tratamiento: DCR 88,9% vs. 50,0% ($p = 0,052$) y ORR 55,6% vs. 25,0% ($p = 0,127$) (Tabla V.15). Sin embargo, la supervivencia fue estadísticamente superior en el grupo que manifestó toxicidad a la IT: la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo con toxicidad vs. 4,3 meses en el grupo sin toxicidad ($p = 0,006$). En el mismo sentido, las diferencias en SG también fueron significativas: la SG no se

alcanzó en el grupo que presentaron toxicidad vs. 6,1 meses ($p=0,01$) (Figura V.7 y Tabla V.15).

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en hombres la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 71% (HR 0,29) y la SG un 72% (HR 0,28). Respecto al subgrupo de mujeres, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 90% (HR 0,10) y la SG un 89% (HR 0,11) (Tabla V.15).

Tabla V.15. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y OR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del sexo.

HOMBRES (n = 136)			
Toxicidad	SI (n = 60)	NO (n = 76)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	91,5%	59,4%	7,38 (2,62-20,75)
ORR (%)	67,8%	30,4%	4,81 (2,28-10,18)
SLP (RIQ) (meses)	28,2 (RIQ 1,3)	6,6 (RIQ 1,4)	0,29 (0,17-0,48)
SG (RIQ) (meses)	34,7 (RIQ 2,3)	10,5 (RIQ 1,6)	0,28 (0,17-0,46)
MUJERES (n = 27)			
Toxicidad	SI (n = 9)	NO (n = 18)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	88,9%	50,0%	ns
ORR (%)	55,6%	25,0%	ns
SLP (RIQ) (meses)	NA	4,3 (RIQ 0,8)	0,10 (0,01-0,75)
SG (RIQ) (meses)	NA	6,1 (RIQ 0,9)	0,11 (0,01-0,84)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas. NA: no alcanzada.

Así pues, en hombres la presencia de irAEs se asoció a un aumento de siete veces la DCR y casi cinco veces la ORR, así como un aumento del 71% de la SLP y del 72% la SG, respecto a los que no presentaron toxicidad. En mujeres, en referencia a la respuesta al tratamiento, la presencia de irAEs se asoció a una tendencia de DCR y ORR superiores, pero las diferencias no fueron significativas respecto al grupo sin toxicidad. En supervivencia, el desarrollo de irAEs se asoció a un aumento del 90% en SLP y del 89% en SG, respecto al grupo sin toxicidad.

Existen muy pocas publicaciones que analicen específicamente la influencia del efecto de los irAEs en la respuesta a la IT en función del sexo. Los metaanálisis y estudios consultados discriminan por el tipo de efecto adverso, pero no discriminan por el sexo.

En el trabajo de Duma et al., realizado en 231 pacientes con CPNM en tratamiento con anti PD1, las mujeres (n=120) que presentaron irAEs tuvieron mejor ORR (78% vs. 23%) y mejor SLP (10,2 vs. 3,3 meses), sin existir diferencias en la SG. En hombres (n=111), la presencia de irAEs no mejoró significativamente la ORR ni la SLP o la SG (Duma N 2019). En nuestro estudio, los resultados en mujeres (n=27) con irAEs coinciden en la mejora de la SLP (NA vs. 4,3 meses), aunque también encontramos beneficio en SG. En hombres (n=136), nuestros resultados fueron contrarios porque los irAEs se relacionaron con mejor ORR (67,8% vs. 30,4%), mejor SLP (28,2 vs. 6,6 meses) y mejor SG (34,7 vs. 10,5 meses).

He et al. realizó un estudio en mujeres con CPNM en tratamiento con ICIs. Respecto a la influencia de la toxicidad a la IT sobre la supervivencia, con una mediana de seguimiento de 39,2 meses, los autores encontraron beneficio en las mujeres con irAE grado ≥ 3 en primera línea de tratamiento de IT en combinación con QT: SLP de 8,3 vs. 3,2 meses y SG no alcanzada vs. 5,1 meses en comparación con aquellas mujeres que no presentaron toxicidad (He Y 2024). En nuestro estudio, la supervivencia alcanzada en mujeres fue superior, pero las circunstancias no eran comparables: con una mediana de 26,9 meses de seguimiento, la SLP en las mujeres con irAE (todos los grados) no se alcanzó vs. 4,3

meses en las mujeres sin toxicidad y la SG tampoco se alcanzó vs. 6,1 meses en las mujeres sin toxicidad.

Tras la revisión bibliográfica, consideramos que la influencia del sexo en la toxicidad inmunorelacionada y en la efectividad del tratamiento con ICIs no está suficientemente analizada en la literatura. En estudios con QT se han observado diferencias entre hombres y mujeres, tanto en la efectividad como en la toxicidad. El dimorfismo basado en el sexo es bien conocido y se basa en una compleja interacción entre las funciones inmunitarias, las hormonas, los genes y el microbioma. Con la llegada de los ICIs para el tratamiento del cáncer y la activación del sistema inmunitario que provocan, sería necesario tener en cuenta el papel del sexo en la modulación de las respuestas y las toxicidades inmunorelacionadas en futuros ensayos clínicos para adaptar mejor los enfoques terapéuticos para hombres y mujeres (Pala L 2021).

V.4.2.2. Toxicidad y resultados clínicos en función de la edad

La IT ha revolucionado el tratamiento del cáncer al demostrar una eficacia superior y un perfil de toxicidad más favorable en comparación con la QT clásica en muchos tipos de tumores. Sin embargo, los adultos mayores, que representan una mayoría creciente de pacientes diagnosticados, están infrarrepresentados en los ensayos clínicos debido a que presentan mayor multimorbilidad, alteraciones funcionales y fragilidad. Así pues, los resultados de estos ensayos son difíciles de generalizar a una población de pacientes con mayores riesgos concurrentes (Kanesvaran R 2018). Además, el envejecimiento del sistema inmunitario relacionado con la edad (inmunosenescencia) podría afectar al perfil de eficacia y seguridad de los ICIs en el adulto mayor (Nikolich-Zugich J 2018).

La definición más habitual de adulto mayor es la de mayor de 65 años y representa el punto de corte más utilizado en los análisis de subgrupos de los ensayos clínicos para identificar al grupo de pacientes de cáncer de mayor edad, incluidos en los de IT.

Siguiendo este criterio, en el presente estudio los pacientes se estratificaron en dos subgrupos en función de la edad al diagnóstico del CPNM: < 65 años (33,3%) y ≥ 65 años (60,7%).

La respuesta global alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función del subgrupo de edad, se resume en la Tabla V.16. El grupo de pacientes ≥ 65 años presentó una tendencia a obtener una mayor respuesta al tratamiento y supervivencia, pero las diferencias no fueron significativas, ni en respuesta: DCR (67,7% vs. 75,8%), y ORR (40,3% vs. 49,5%), ni en supervivencia: SLP 9,9 meses vs. 15,9 meses y SG 12,1 vs. 19,1 meses, en < 65 años y ≥ 65 años, respectivamente.

Tabla V.16. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función de la edad.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Edad					
< 65 años	64	67,7%	40,3%	9,9 (RIQ 0,8)	12,1 (RIQ 1,1)
≥ 65 años	99	75,8%	49,5%	15,9 (RIQ 2,0)	19,1 (RIQ 1,2)
<i>p-valor</i>		p = 0,271	p = 0,266	p = 0,255	p = 0,286

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

Los estudios publicados avalan los resultados encontrados en el presente trabajo. Tagliamento et al. en 2022 confirmó que la eficacia de la IT en monoterapia en los pacientes > 65 años con CPNM en los ensayos clínicos pivotaes no es inferior a la obtenida en los pacientes jóvenes. Respecto a la IT en combinación, los resultados evidencian que los pacientes > 65 años están infrarrepresentados en los ensayos clínicos pivotaes e incluyen también estudios retrospectivos en el análisis confirmando que la respuesta es similar en los dos subgrupos de edad (Tagliamento M 2022).

Un estudio realizado en 245 pacientes con CPNM en tratamiento con IT en cuatro rangos de edad: < 60, 60-69, 70-79 y ≥ 80 años; reportó que la SG en pacientes < 60 años fue similar a los de 60-69 años y a los de 70-79 años (13,01; 14,56 y 12,92 meses, respectivamente) y solo los pacientes > 80 años presentaron menor SG (3,62 meses), comparada con el resto de grupos de edad (Lichtenstein M 2019).

Vucinic et al, en 2024 analizó la respuesta al tratamiento con fármacos anti PD-1/PD-L1 para diferentes tipos de neoplasias (64% CPNM) en 145 pacientes > 70 años. La mediana de SLP fue 10,4 meses, sin diferencias entre el tipo de neoplasia, ni entre pacientes ≥ 80 años vs. 70-79 años (Vucinic D 2024).

Finalmente, un metaanálisis que incluyó 8176 pacientes con CP en tratamiento con anti PD-1/PD-L1 (46% > 65 años) contrastó un beneficio en SG de la IT vs. los tratamientos de control, ligeramente superior en < 65 años (HR 0,75 IC95% 0,65-0,87) frente a > 65 años (HR 0,81 IC95% 0,72-0,92) (Zhang L 2019). En este caso, nuestros resultados muestran la tendencia contraria: mayor supervivencia en ≥ 65 años, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Respecto a la toxicidad inmunorelacionada en la muestra analizada en este estudio, el porcentaje de pacientes que presentó irAEs fue muy similar en los dos grupos de edad. La toxicidad global: 40,6% vs. 43,4%, toxicidad grado 1-2: 32,8% vs. 37,4% y la toxicidad grado ≥ 3: 7,8% vs. 6,1%, en pacientes < 65 años y ≥ 65 años, respectivamente, no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla V.17).

Tabla V.17. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3) en función de la edad.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Edad	< 65 años	40,6%	32,8%	7,8%
	≥ 65 años	43,4%	37,4%	6,1%
	<i>p-valor</i>	0,723	0,553	0,663

En concordancia con los resultados del presente estudio, el ensayo prospectivo ELDER evaluó la seguridad de la IT en pacientes de edad avanzada. Incluyó 140 pacientes con CPNM y melanoma en tratamiento con IT en monoterapia en dos cohortes: pacientes ≥ 70 años y pacientes < 70 años. La incidencia de irAEs de cualquier grado no presentó diferencias significativas en ambas cohortes (60% vs. 51,4%), ni tampoco los irAE grado ≥ 3 (18,6% vs. 12,9%) (Gomes F 2021).

En el mismo sentido, Smith et al. en 2024, analizó los estudios publicados sobre el uso de la IT en pacientes ≥ 65 años en diversos tipos de neoplasia, encontrando que, en general, la supervivencia y la toxicidad era comparable en los diferentes grupos de edad (Smith A 2024).

En el estudio de Lichtenstein et al., anteriormente citado, contrastaron que el 41,6% de los pacientes presentaron irAE, sin diferencias entre grupos de edad (< 60 , 60-69, 70-79 y ≥ 80 años), y con una incidencia similar a la encontrada en la muestra del presente trabajo (Lichtenstein M 2019).

Asimismo, la revisión de los irAEs descritos en los subgrupos de pacientes > 65 años incluidos en los ensayos clínicos pivotaes con IT, mostró un perfil muy similar a los descritos en pacientes jóvenes. Solo las tasas de interrupción del tratamiento por toxicidad fueron superiores en los pacientes mayores (Tagliamento M 2022).

Sin embargo, en la muestra analizada en esta tesis doctoral tampoco existieron diferencias en la tasa de suspensión del tratamiento por toxicidad en función de la edad de los pacientes (34,6% en pacientes < 65 años y 34,9% en pacientes ≥ 65 años; $p=0,982$).

A continuación, se resumen los datos de respuesta clínica al tratamiento con IT y supervivencia de los pacientes, en función de la presencia de toxicidad en los dos subgrupos de pacientes analizados.

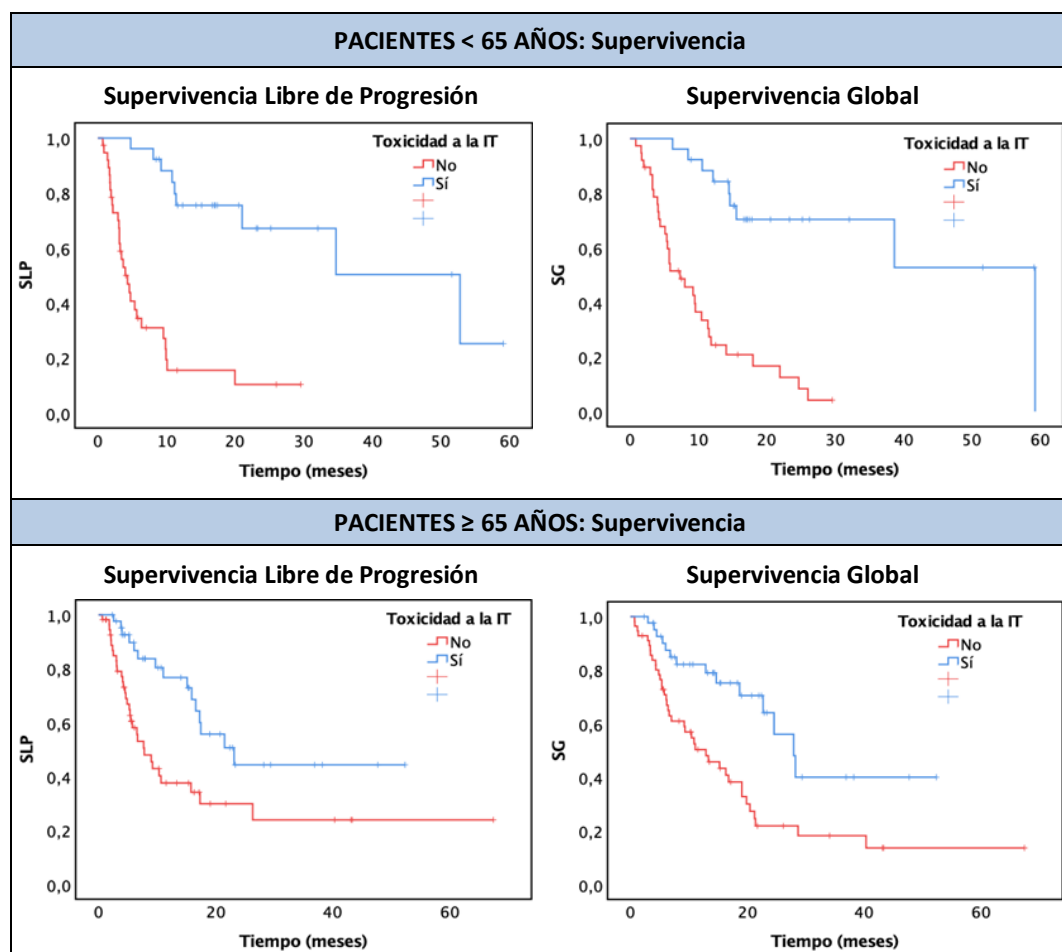


Figura V.8. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de la toxicidad a la inmunoterapia y edad de los pacientes. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de edad < 65 años (n=64), la respuesta al tratamiento fue estadísticamente superior cuando presentaron toxicidad a la IT: la DCR fue del 96,2% vs. 47,2% ($p < 0,001$); OR 27,94 (IC95% 3,41-48,89) y lo mismo ocurrió con la ORR (69,2% vs. 19,4%; $p < 0,001$); OR 9,32 (IC95% 2,89-30,11) (Tabla V.18). Respecto a la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron una mediana de SLP de 52,8 vs. 4,0 meses en los pacientes sin irAEs ($p < 0,001$). La SG también fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT: 59,2 vs. 7,3 meses ($p < 0,001$) (Figura V.8 y Tabla V.18).

Por otra parte, en el subgrupo de edad ≥ 65 años (n=99), la respuesta al tratamiento también fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT: DCR 88,1% vs. 65,3% (p=0,011); OR 3,93 (IC95% 1,30-11,85) y ORR 64,3% vs. 36,7% (p=0,009); OR 3,10 (IC95% 1,32-7,31) (Tabla V.18). Respecto a la supervivencia, la mediana de SLP fue 23,1 meses en el grupo con toxicidad vs. 7,8 meses en el grupo sin toxicidad (p=0,002). La SG también fue estadísticamente superior cuando presentaron toxicidad a la IT: 27,9 vs. 12,9 meses (p<0,001) (Figura V.8 y Tabla V.18).

Tabla V.18. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y OR) y la supervivencia (SLP y SG) por subgrupos de edad.

Pacientes < 65 AÑOS (n = 64)			
Toxicidad	SI (n = 26)	NO (n = 38)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	96,2%	47,2%	27,94 (3,41-48,89)
ORR (%)	69,2%	19,4%	9,32 (2,89-30,11)
SLP (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 1,9)	4,0 (RIQ 0,8)	0,13 (0,06-0,30)
SG (RIQ) (meses)	59,2 (RIQ 3,1)	7,3 (RIQ 1,8)	0,14 (0,06-0,33)
Pacientes ≥ 65 AÑOS (n = 99)			
Toxicidad	SI (n = 43)	NO (n = 56)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	88,1%	65,3%	3,93 (1,30-11,85)
ORR (%)	64,3%	36,7%	3,10 (1,32-7,31)
SLP (RIQ) (meses)	23,1 (RIQ 2,4)	7,8 (RIQ 1,6)	0,40 (0,21-0,73)
SG (RIQ) (meses)	27,9 (RIQ 2,1)	12,9 (RIQ 3,1)	0,37 (0,20-0,68)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en < 65 años la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 87% (HR 0,13) y la SG un 86% (HR 0,14). Respecto al subgrupo ≥ 65 años, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 60% (HR 0,40) y la SG un 63% (HR 0,37) (Tabla V.18).

En resumen, en el subgrupo de < 65 años, la presencia de irAEs se asoció a un aumento de la respuesta a la IT de casi 28 veces en términos de DCR y 9 veces en ORR y, en supervivencia, del 87% en SLP y del 86% en SG, respecto a los pacientes sin irAEs. En el subgrupo de ≥ 65 años, la presencia de irAEs se asoció a un incremento de la respuesta casi 4 veces más en DCR y 3 veces más en ORR; y en supervivencia, a un aumento del 60% de la SLP y del 63% la SG, respecto a los pacientes que no expresaron toxicidad.

No existen estudios publicados en la bibliografía revisada que discriminen la influencia de la toxicidad inmunorelacionada en la respuesta al tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes en función de la edad.

Solo hemos encontrado una publicación realizada en 210 pacientes ≥ 65 años con diversos tipos de cáncer tratados con IT, donde los pacientes con irAEs presentaron un beneficio en la supervivencia vs. los que no presentaron toxicidad. En concreto, los resultados mostraron un incremento del 69% en SLP: HR 0,31 (IC95% 0,21-0,45) y del 59% en SG: HR 0,41 (IC95% 0,28-0,60) (Hayashi-Tanner Y 2022). Estos resultados son del orden de los encontrados en el presente trabajo (60% en SLP y 63% en SG).

La limitada bibliografía existente sobre pacientes oncológicos geriátricos, representativos de un porcentaje muy significativo de la población real en tratamiento con IT, ya justifica la necesidad de realizar estudios centrados en este subgrupo de población. Además, sería interesante disponer de futuras investigaciones que analizaran el impacto de la toxicidad inmunorelacionada sobre los resultados clínicos y la supervivencia en este grupo de edad y sus diferencias con el adulto joven.

V.4.2.3. Toxicidad y resultados clínicos en función del hábito tabáquico

El paciente fumador con CPNM presenta unas características tumorales específicas que podrían afectar a la respuesta al tratamiento con IT. La exposición al tabaco produce una acumulación de mutaciones somáticas que provocan una mayor carga de neoantígenos tumorales y esta mayor carga mutacional podría incrementar la respuesta a la IT. Sin embargo, existen estudios donde no se confirma este beneficio, probablemente porque la elevada carga mutacional produce un microambiente tumoral inmunosupresor que dificulta la acción de la IT (Kim J 2022 y Dai L 2021).

Por este motivo, en el presente trabajo se realizó un análisis de subgrupos en función del hábito tabáquico de los pacientes, agrupándolos en: grandes fumadores (carga tabáquica > 40 paquetes-año), pequeños fumadores (carga tabáquica $\leq$ 40 paquetes-año) y no fumadores (Del Barco Morillo E 2018). El 76,9% (n=116) fueron grandes fumadores, el 23,2% (n=35) pequeños fumadores y el 7,4% (n=12) no fumadores.

La respuesta a la IT y la supervivencia de los pacientes en función del hábito tabáquico se muestra en la Tabla V.19. En la muestra analizada, no existieron diferencias significativas en función del hábito tabáquico en la respuesta a la IT ni tampoco en la supervivencia de los pacientes. La ORR fue del 43,1% vs. 50% vs. 60% y DCR del 72,5% vs. 76,5% vs. 60%, en los grupos: grandes fumadores, pequeños fumadores y no fumadores, respectivamente. La DCR tendió a ser superior en lo pequeños fumadores y la ORR en los no fumadores. Respecto a la supervivencia, las medianas de SLP fueron de 10,1 vs. 11,4 y 10,6 meses, y la SG de 14,7 vs. 28,7 vs. 15,6 meses, respectivamente. El grupo de pequeños fumadores presentaron una tendencia a alcanzar SLP y SG más prolongadas.

Tabla V.19. Respuesta a la inmunoterapia (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG) de los pacientes, en función del hábito tabáquico.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Hábito tabáquico					
Grandes fumadores (> 40 paq-año)	116	72,5%	43,1%	10,1 (RIQ 2,3)	14,7 (RIQ 2,1)
Pequeños fumadores (≤ 40 paq-año)	35	76,5%	50,0%	11,4 (RIQ 2,7)	28,7 (RIQ 2,4)
No fumadores	12	60,0%	60,0%	10,6 (RIQ 1,9)	15,6 (RIQ 2,6)
<i>p-valor</i>		p = 0,591	p = 0,504	p = 0,167	p = 0,112

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

En el año 2021, un metaanálisis evaluó el impacto del hábito tabáquico sobre la respuesta a la IT en pacientes con CPNM. Los resultados agrupados de 7 estudios en vida real con IT en diferentes líneas de tratamiento mostraron mayor SG: HR 0,86 (IC95% 0,75–0,99) y mayor SLP: HR 0,69 (IC95% 0,60–0,81) en el subgrupo de fumadores, así como una tendencia no significativa a superiores tasas de ORR, en comparación el subgrupo de no fumadores (Zhao W 2021).

Otros estudios analizaron el beneficio en SLP de la IT frente a QT en los subgrupos de fumadores y no fumadores de los ensayos clínicos en CPNM publicados, resaltando que el beneficio en SLP fue superior en fumadores: HR 0,79 (IC95% 0,64–0,98) en comparación con los no fumadores HR 1,81 (IC95% 1,27–2,57), tanto en primera línea de IT (HR 0,79 vs. 2,30) como en segunda línea (HR 0,79 vs. 1,70) (Li X 2021).

En línea con estos autores, otra revisión de los resultados obtenidos en ensayos clínicos con IT en CPNM en función del hábito tabáquico, constató que los pacientes con antecedentes de tabaquismo se beneficiaron más del tratamiento con ICIs en comparación con aquellos que nunca habían fumado. Los resultados mostraron un

beneficio en supervivencia tanto en primera línea de tratamiento (SG: HR 0,82 IC95% 0,69-0,97) como en líneas posteriores (SG: HR 0,79 IC95% 0,70-0,90). Además, los exfumadores mostraron una tendencia hacia un mayor beneficio con la terapia ICI (SG: HR 0,78 IC95% 0,59-1,01), respecto a los fumadores actuales (Corke LK 2022).

Nuestros resultados mostraron una tendencia en la misma dirección que las publicaciones mencionadas anteriormente. En concreto, una mayor respuesta (en términos de DCR) y mayor supervivencia (SLP y SG) en fumadores, especialmente en pequeños fumadores (≤ 40 paquetes-año), aunque las diferencias no llegaron a la significación estadística.

En relación con este comportamiento, la expresión de PD-L1 es un biomarcador de respuesta reconocido al tratamiento con IT y existen publicaciones que han evidenciado que el hábito tabáquico se asocia con un incremento de más de 5 veces en la expresión de este biomarcador (OR 5,48 IC95% 2,8-10,4) (Petrelli F 2018). En este contexto, analizamos el nivel de PD-L1 en los pacientes incluidos en el presente trabajo en función del hábito tabáquico, encontrando que el porcentaje de pacientes con PD-L1 $> 1\%$ fue del 60,3% en el subgrupo de grandes fumadores, del 74,3% en pequeños fumadores y del 41,7% en no fumadores ($p=0,106$). Es decir, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, otra vez el grupo de pequeños fumadores presentó una tendencia a mayor incidencia de pacientes con PD-L1 $> 1\%$, lo que podría estar relacionado con la tendencia a mayor respuesta y supervivencia.

Respecto a la presencia de irAEs en la muestra analizada, la incidencia de toxicidad no presentó diferencias significativas en los subgrupos analizados en función del hábito tabáquico. No obstante, de forma paralela como sucedió con la respuesta al tratamiento y la supervivencia, es destacable que en el grupo de pequeños fumadores se detectó una tendencia a presentar mayor toxicidad global, toxicidad grado 1-2 y toxicidad grado ≥ 3 . La toxicidad global fue del 42,2%, 48,6% y 25% en el grupo de grandes fumadores, pequeños fumadores y no fumadores, respectivamente. De la misma forma, la toxicidad

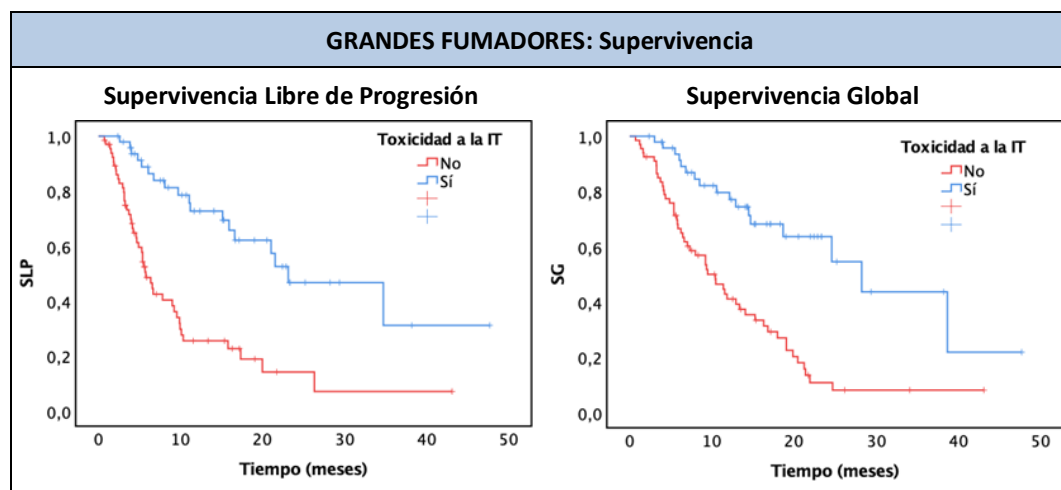
grado 1-2 fue del 36,2%, 40,0% y 16,7% y la toxicidad grado ≥ 3 del 6%, 8,6% y 8,3%, respectivamente (Tabla V.20).

Tabla V.20. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3), en función del hábito tabáquico.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Hábito tabáquico	Grandes fumadores (> 40 paq-año)	42,2%	36,2%	6,0%
	Pequeños fumadores (≤ 40 paq-año)	48,6%	40,0%	8,6%
	No fumadores	25,0%	16,7%	8,3%
	<i>p-valor</i>	0,361	0,334	0,849

No hemos encontrado ninguna publicación en la bibliografía consultada que analice la incidencia de irAEs asociada a IT en función del hábito tabáquico.

A continuación, se analiza la influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia en función del hábito tabáquico.



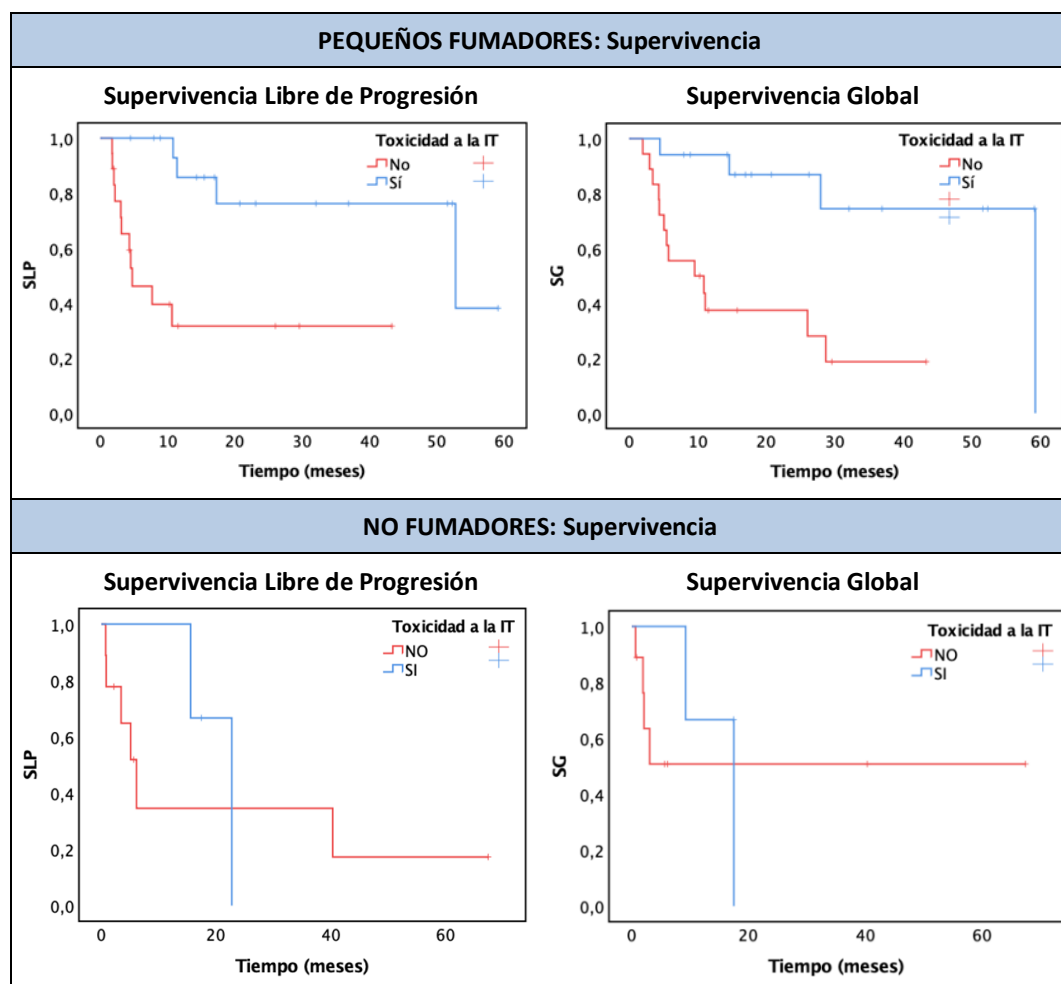


Figura V.9. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y el hábito tabáquico de los pacientes. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de grandes fumadores (n=116), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad: DCR 87,5% vs. 60,7% (p=0,002); OR 4,54 (IC95% 1,67-12,32) y ORR 62,5% vs. 27,9% (p<0,001); OR 4,31 (IC95% 1,92-9,69) (Tabla V.21). Asimismo, respecto a la supervivencia, los grandes fumadores que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron medianas de supervivencia superiores en comparación con los grandes

fumadores que no manifestaron toxicidad: SLP 23,1 vs. 5,8 meses ($p < 0,001$) y SG: NA vs. 10,4 meses ($p < 0,001$) (Figura V.9 y Tabla V.21).

En relación con el subgrupo de pequeños fumadores ($n=35$), la influencia de la toxicidad a la IT se manifestó de la misma forma. La respuesta al tratamiento fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad: DCR 100% vs. 52,9% ($p=0,001$); OR 1,89 (IC95% 1,21-2,96) y ORR 70,6% vs. 29,4% ($p=0,016$); OR 5,76 (IC95% 1,32-25,19) (Tabla V.21). En cuanto a la supervivencia, la mediana de SLP fue de 52,8 meses en el grupo de pequeños fumadores con toxicidad vs. 4,8 meses en el grupo sin toxicidad ($p=0,001$) y la SG también fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT: 59,2 vs. 9,6 meses ($p = 0,001$) (Figura V.9 y Tabla V.21).

Respecto al subgrupo de no fumadores ($n=12$), los pacientes que presentaron toxicidad a la IT obtuvieron tasas de respuesta al tratamiento superiores (aunque no de forma significativa): DCR 100% vs. 42,9% ($p=0,091$) y ORR 100% vs. 42,9% ($p=0,091$) (Tabla V.21). En el análisis de supervivencia, los pacientes no fumadores que presentaron toxicidad a la IT obtuvieron medianas de supervivencia superiores, aunque no de forma significativa. La mediana de SLP fue de 17,5 meses en el grupo con toxicidad vs. 4,3 meses en el grupo sin toxicidad ($p=0,396$) y la SG fue de 22,7 vs. 6,1 meses ($p=0,274$) (Figura V.9 y Tabla V.21).

En ambos subgrupos de fumadores (grandes fumadores y pequeños fumadores), la presencia de toxicidad a la IT se relacionó con un aumento significativo de la supervivencia. El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en grandes fumadores la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 73% (HR 0,27) y la SG un 70% (HR 0,30) (Tabla V.21). Respecto al subgrupo de pequeños fumadores, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 85% (HR 0,15) y la SG un 85% (HR 0,15).

Tabla V.21. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del hábito tabáquico.

GRANDES FUMADORES (n = 116)			
Toxicidad	SI (n = 49)	NO (n = 67)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	87,5%	60,7%	4,54 (1,67-12,32)
ORR (%)	62,5%	27,9%	4,31 (1,92-9,69)
SLP (RIQ) (meses)	23,1 (RIQ 5,2)	5,8 (RIQ 0,6)	0,27 (0,16-0,47)
SG (RIQ) (meses)	NA	10,4 (RIQ 1,8)	0,30 (0,17-0,52)
PEQUEÑOS FUMADORES (n = 35)			
Toxicidad	SI (n = 17)	NO (n = 18)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	52,9%	1,89 (1,21-2,96)
ORR (%)	70,6%	29,4%	5,76 (1,32-25,19)
SLP (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 2,0)	4,8 (RIQ 2,1)	0,15 (0,04-0,54)
SG (RIQ) (meses)	59,2 (RIQ 4,2)	9,6 (RIQ 1,5)	0,15 (0,04-0,54)
NO FUMADORES (n = 12)			
Toxicidad	SI (n = 3)	NO (n = 8)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	42,9%	ns
ORR (%)	100%	42,9%	ns
SLP (RIQ) (meses)	17,5 (RIQ 1,6)	4,3 (RIQ 0,6)	ns
SG (RIQ) (meses)	22,7 (RIQ 1,9)	6,1 (RIQ 1,1)	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas, NA: no alcanzada.

V.4.2.4. Toxicidad y resultados clínicos en función de la presencia de enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes representan una familia de al menos 80 afecciones que comparten una patogénesis común: una activación inadecuada del sistema inmunológico que ataca los propios órganos del cuerpo. De forma semejante, los ICIs, al incrementar la actividad del sistema inmunológico, pueden provocar irAEs cuyas manifestaciones son muy similares a la de las enfermedades autoinmunes. Por ello, es esperable que los pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamiento con IT tengan más probabilidades de sufrir una exacerbación como consecuencia de una hiperactivación del sistema inmunitario.

En este sentido, en el presente trabajo los pacientes se estratificaron en función de la presencia de enfermedades autoinmunes previos al inicio de tratamiento con IT, el 7,45% (n=12) tenía antecedentes de enfermedades autoinmunes frente al 92,6% (n=151) que no los tuvo (Tabla V.22).

Tabla V.22. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función de la presencia o no de enfermedades autoinmunes.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Presencia de enfermedades autoinmunes					
Sí	12	66,7%	41,7%	6,7 (RIQ 1,1)	18,0 (RIQ 8,3)
No	151	73,0%	46,1%	15,1 (RIQ 0,8)	17,3 (RIQ 1,3)
<i>p-valor</i>		p = 0,634	p = 0,767	p = 0,442	p = 0,849

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

La respuesta al tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes no presentaron diferencias significativas en función de la presencia o no de enfermedades autoinmunes previas. La tasa de respuesta, así como la SLP, tendió a ser inferior en el grupo que presentaba enfermedades autoinmunes pero la SG tendió a ser superior. No obstante, el tamaño de muestra fue muy limitado para extraer resultados concluyentes Tabla V.22.

En la bibliografía consultada, encontramos un estudio prospectivo que comparó dos cohortes de pacientes en tratamiento con IT en función de la presencia (n=45) o no de antecedentes de enfermedades autoinmunes (n=352) diagnosticados de diferentes neoplasias, fundamentalmente melanoma. En el grupo con enfermedades autoinmunes, la incidencia de irAEs fue superior (44,4% vs. 23,8%) y la SLP fue inferior (5,4 meses vs. 13 meses), pero no existieron diferencias significativas en ORR ni en SG (Danlos FX 2018).

En el mismo sentido, otro estudio retrospectivo realizado en 83 pacientes con CPNM avanzado en tratamiento con anti PD-1 contrastó que la positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) no tuvo un efecto significativo en la incidencia de irAEs (33,3% vs. 32,3%), ni en la ORR (27,8% vs. 29,2%), respecto a los pacientes negativos para ANA. Sin embargo, la SLP y la SG fueron significativamente inferiores. Los autores concluyen que los inhibidores de PD-1 pueden administrarse con seguridad en pacientes con CPNM avanzado positivos para ANA sin exacerbación evidente de la enfermedad autoinmune, aunque la presencia de anticuerpos podría asociarse peores resultados clínicos (Yoneshima Y 2019).

Respecto a los datos obtenidos en el presente trabajo sobre la incidencia de toxicidad inmunorelacionada en los pacientes con y sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, los resultados fueron muy similares en los dos subgrupos de pacientes: toxicidad global del 41,7% vs. 42,4%, toxicidad grado 1-2 del 33,3% vs. 35,8% y toxicidad grado ≥ 3 del 8,3% vs. 6,6%, respectivamente, en los pacientes con enfermedades

autoinmunes y sin ellas. Sin embargo, el tamaño de muestra del grupo de antecedentes con enfermedades autoinmunes fue muy limitado Tabla V.23.

Tabla V.23. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3), en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Enfermedades autoinmunes	Sí (n = 12)	41,7%	33,3%	8,3%
	No (n = 151)	42,4%	35,8%	6,6%
	p-valor	0,961	0,866	0,820

Existen publicaciones que señalan que la eficacia de los ICIs en pacientes con enfermedades autoinmunes es comparable a la de la población general y que la incidencia de irAEs es superior, pero manejable. Una revisión sistemática de 17 estudios retrospectivos de pacientes con diversos tipos de cáncer y antecedentes de enfermedades autoinmunes que recibieron tratamiento con IT, reveló que la incidencia de pacientes con enfermedad autoinmune fue del 14-25% (superior al 7,4% de nuestro estudio). En melanoma, la incidencia de irAEs fue superior en los pacientes con enfermedades autoinmunes, 44% vs. 29% en los pacientes sin estos antecedentes, pero no se relacionaron con mayores tasas de interrupción del tratamiento (21%), en línea con los obtenidos en nuestro estudio (20%). Además, en pacientes con CPNM, los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes presentaron una tasa de ORR del 22% y una incidencia de irAEs del 55%, comparables con la población general (Tang H 2021).

Posteriormente, un metaanálisis publicado en 2023 analizó la eficacia y seguridad de los ICIs en pacientes con CPNM y enfermedades autoinmunes, demostrando que estos pacientes tienen un riesgo superior de sufrir nuevos irAEs (RR 1,51 IC 95% 1,12-2,03). Además, la presencia de una enfermedad autoinmune se asoció con un riesgo 2 veces mayor de nuevos irAEs grado ≥ 3 (RR 1,95 IC 95% 1,01-3,75) (Aung WY 2023).

A continuación, se presentan los resultados de la influencia de la toxicidad IT en la respuesta clínica y supervivencia en estos subgrupos de pacientes.

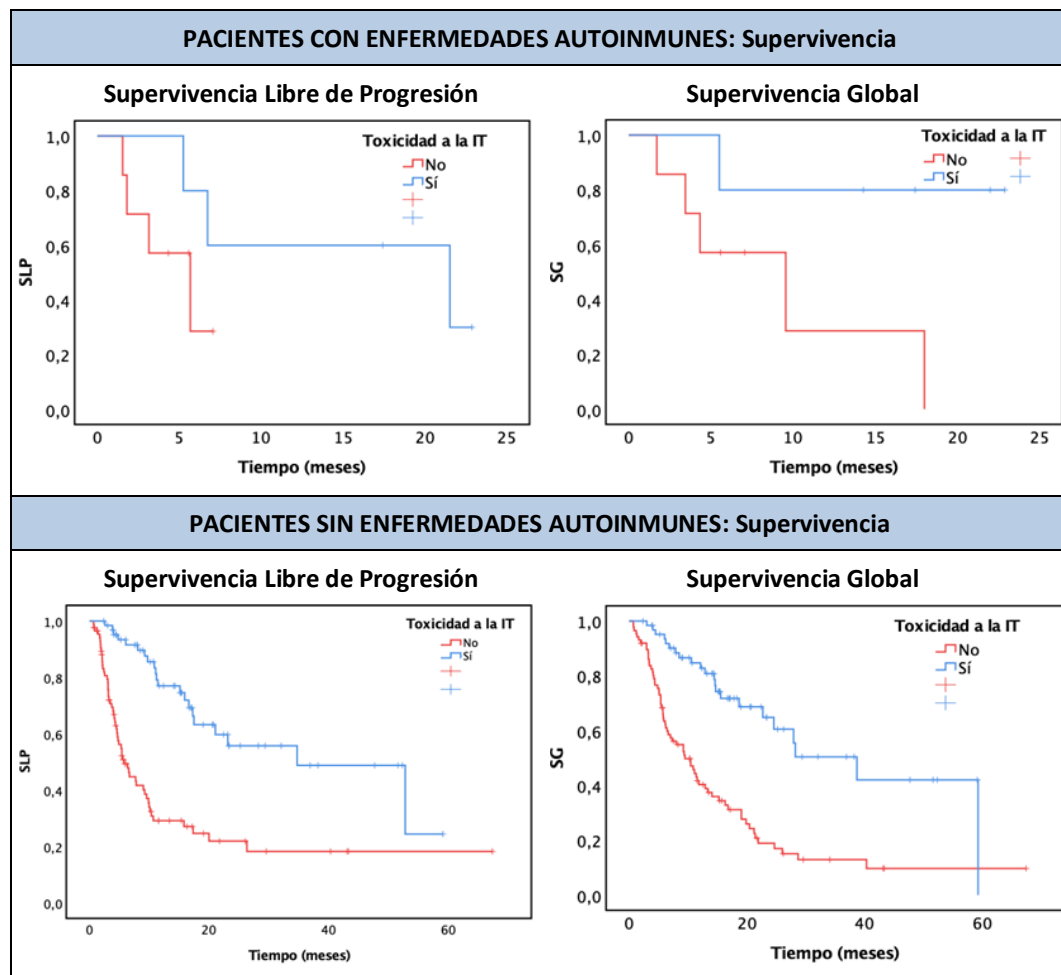


Figura V.10. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y la presencia/ausencia de enfermedades autoinmunes. Método Kaplan-Meier.

En los pacientes con enfermedades autoinmunes (n=12), la presencia de irAEs se asoció con una tendencia no significativa hacia una mayor DCR (80,0% vs. 57,1%) y a un aumento significativo en ORR (80,0% vs. 14,3%); OR 24,00 (IC95% 1,14-50,19) (Tabla V.24). Adicionalmente, la toxicidad también se relacionó con una tendencia a medianas de

supervivencias más prolongadas en los pacientes con enfermedades autoinmunes, pero sin llegar a la significación estadística; SLP 21,5 vs. 5,7 meses y SG NA vs. 9,6 meses, respectivamente, frente a los pacientes sin toxicidad (Figura V.10 y Tabla V.24).

Tabla V.24. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la SLP y SG en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedades autoinmunes.

PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES (n = 12)			
Toxicidad	SI (n = 5)	NO (n = 7)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	80,0%	57,1%	ns
ORR (%)	80,0%	14,3%	24,00 (1,14-50,19)
SLP (RIQ) (meses)	21,5 (RIQ 3,8)	5,7 (RIQ 1,7)	ns
SG (RIQ) (meses)	NA	9,6 (RIQ 2,1)	ns
PACIENTES SIN ENFERMEDADES AUTOINMUNES (n = 151)			
Toxicidad	SI (n = 64)	NO (n = 87)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	92,1%	57,7%	8,51 (3,07-23,54)
ORR (%)	65,1%	30,8%	4,19 (2,07-8,50)
SLP (RIQ) (meses)	34,7 (RIQ 1,5)	5,8 (RIQ 0,9)	0,27 (0,16-0,44)
SG (RIQ) (meses)	38,7 (RIQ 2,4)	9,5 (RIQ 1,8)	0,29 (0,18-0,48)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas, NA: no alcanzada.

En el subgrupo de pacientes sin enfermedades autoinmunes (n = 151), la respuesta al tratamiento fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT: DCR 92,1% vs. 57,7% (p < 0,001); OR 8,51 (IC95% 3,07-23,54) y ORR 65,1% vs. 30,8% (p < 0,001); OR 4,19 (IC95% 2,07-8,50) (Tabla V.24). Asimismo, la toxicidad a la IT también se asoció con un incremento de la supervivencia en los pacientes sin antecedentes de enfermedades

autoinmunes: SLP 34,7 vs. 5,8 meses ($p < 0,001$) y SG 38,7 vs. 9,5 meses ($p < 0,001$), en comparación con los pacientes que no manifestaron toxicidad (Figura V.10 y Tabla V.24).

En el subgrupo de pacientes sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, el análisis de las funciones de supervivencia mediante la Regresión de Cox demostró que la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 73% (HR 0,27 IC95% 0,16-0,44) y la SG un 71% (HR 0,29 IC95% 0,18-0,48) (Tabla V.24).

En resumen, en el subgrupo de pacientes con enfermedades autoinmunes, con un limitado tamaño de muestra, la presencia de irAEs se asoció a un aumento en ORR y una tendencia no significativa a mejor DCR, SLP y SG. En el grupo de pacientes sin enfermedades autoinmunes, la presencia de irAEs se asoció con un beneficio en la respuesta al tratamiento: 8,5 veces superior en DCR y 4,2 veces superior en ORR; y en el caso de la supervivencia, con un aumento del 73% en SLP y del 71% en SG.

Únicamente hemos encontrado una publicación en la bibliografía consultada que analice la influencia de la toxicidad inmunorelacionada en los resultados clínicos de los pacientes en tratamiento con IT y antecedentes de enfermedades autoinmunes. Se trata del metaanálisis anteriormente comentado de Aung et al., que demostró que la presencia de irAEs en esta población se asoció con un aumento de la ORR (RR 1,56 IC 95% 1,19-2,04), resultados en línea a los obtenidos en nuestro estudio (Aung WY 2023).

Los resultados de nuestro estudio no evidenciaron ninguna influencia de la toxicidad inmunorelacionada sobre la respuesta al tratamiento o supervivencia en los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, pero el tamaño de muestra fue muy limitado. Además, tampoco encontramos en la bibliografía suficiente información, probablemente debido a que este grupo de pacientes ha sido excluido de forma general de los ensayos clínicos. En nuestra opinión, siguen siendo necesarios estudios futuros para esclarecer esta cuestión.

V.4.2.5. Toxicidad y resultados clínicos en función de la histología del CPNM

La IT ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento del CPNM, pero existen diferencias significativas en función de la histología del tumor. La histología escamosa tiende a mostrar una respuesta clínica más limitada a la IT que la histología no escamosa, como el adenocarcinoma, donde los ensayos clínicos han evidenciado mejores resultados y supervivencias más prolongadas, especialmente cuando se combina la IT con QT.

Esta diferencia se explica en parte por las diferencias en la biología tumoral. Aunque los tumores de histología escamosa presentan una mayor carga mutacional, lo que teóricamente debería mejorar la respuesta a la IT, en la práctica, estos tumores responden peor porque suelen desarrollar mecanismos inmunosupresores en su microambiente tumoral. Además, presentan mayor heterogeneidad inmunológica (muchas de las mutaciones que presentan no generan neoantígenos inmunológicamente relevantes) y suelen tener una menor expresión de PD-L1. En cambio, los tumores de histología no escamosa, principalmente el adenocarcinoma, suelen presentar una mayor expresión de PD-L1, menos heterogeneidad inmunológica y una carga mutacional intermedia, suficiente para generar neoantígenos inmunogénicos pero con menor infiltración de células inmunosupresoras en el microambiente tumoral (Pu X 2018).

De forma similar a los ensayos clínicos, los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron estratificados en 2 subgrupos diferentes en función del tipo histológico de CPNM que presentaron: escamoso (35,0%) y no escamoso (65,0%), siendo mayoritariamente adenocarcinomas.

La respuesta global alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función del tipo histológico del CPNM, se resume en la Tabla V.25.

La respuesta al tratamiento no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a la histología tumoral, con tasas de DCR 76,0% vs. 66,0% y de ORR 51,0% vs. 35,8%, en histología no escamosa vs. escamosa, respectivamente. Tampoco existieron

diferencias en SLP: 11,4 vs. 14,7 meses, ni en SG: 16,8 vs. 16,7 meses, respectivamente. No obstante, a pesar de no existir diferencias significativas, sí que existió una tendencia hacia unas mayores tasas de respuesta al tratamiento y mejor SG en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa.

Tabla V.25. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función del tipo histológico del CPNM.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Histología					
No escamosa	106	76,0%	51,0%	11,4 (RIQ 2,5)	16,8 (RIQ 2,0)
Escamosa	57	66,0%	35,8%	14,7 (RIQ 0,4)	16,7 (RIQ 1,1)
<i>p-valor</i>		<i>p</i> = 0,189	<i>p</i> = 0,073	<i>p</i> = 0,353	<i>p</i> = 0,431

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

La revisión bibliográfica realizada confirma que, de forma general, el CPNM de tipo no escamoso suele presentar mejor pronóstico en comparación con la histología escamosa.

Por ejemplo, los ensayos pivotaes que permitieron la aprobación de pembrolizumab en combinación con QT en primera línea de tratamiento de CPNM metastásico, obtuvieron, en comparación con QT, una SG de 22,9 meses en histología no escamosa vs. 10,6 meses en histología escamosa (KEYNOTE-189) y una SG de 17,1 meses en histología no escamosa vs. 11,6 meses en histología escamosa (KEYNOTE-407) (Waterhouse 2021). En el caso de nivolumab en segunda línea de tratamiento de CPNM avanzado, comparado con QT (docetaxel), presentó una SG de 12,2 vs. 9,4 meses (CheckMate 057) y una SG de 9,2 vs. 6,0 meses a favor de la histología no escamosa (CheckMate 017) (Borghaei H 2021).

En un metaanálisis realizado en pacientes con CPNM estadio III-IV en tratamiento con IT en monoterapia o en combinación con QT, los autores estratificaron los pacientes en

función de la histología del CPNM en escamoso y no escamoso. En el subgrupo de pacientes con histología no escamosa, la mediana de SG con IT en monoterapia fue de 14,1 meses (IC95% 12,4-15,8) y 12,0 meses (IC95% 11,3-12,8) en la combinación IT+QT. En el subgrupo de histología escamosa, la SG fue de 11,3 meses (IC95% 9,8-12,8) con IT y 10,6 meses (IC95% 9,3-11,8) con IT + QT (Waterhouse D 2021). En la muestra analizada en nuestro trabajo, los pacientes con histología no escamosa presentaron una mediana de SG de 16,8 meses y 16,7 meses en la histología escamosa, valores ligeramente más elevados que los del estudio de Waterhouse et al., pero en la misma dirección.

Respecto a la toxicidad inmunorelacionada que presentaron los pacientes incluidos en el presente estudio, el porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad a la IT fue del 43,4% (n=46) en el grupo de histología no escamosa y el 40,4% (n=23) en el grupo de histología escamosa. No hubo diferencias estadísticamente significativas en función de la histología, ni en toxicidad global, ni cuando se diferenció en función de la severidad de la toxicidad: la toxicidad grado 1-2 fue del 37,7% vs. 31,6% y la toxicidad grado ≥ 3 del 5,7% vs. 8,8%, en histología no escamosa vs. escamosa, respectivamente (Tabla V.26).

Tabla V.26. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3), en función de la histología.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Histología	No escamosa	43,4%	37,7%	5,7%
	Escamosa	40,4%	31,6%	8,8%
	<i>p-valor</i>	0,879	0,434	0,450

A continuación, se resumen los datos de respuesta clínica y supervivencia en función de la presencia de toxicidad a la IT, en las diferentes histologías del CPNM.

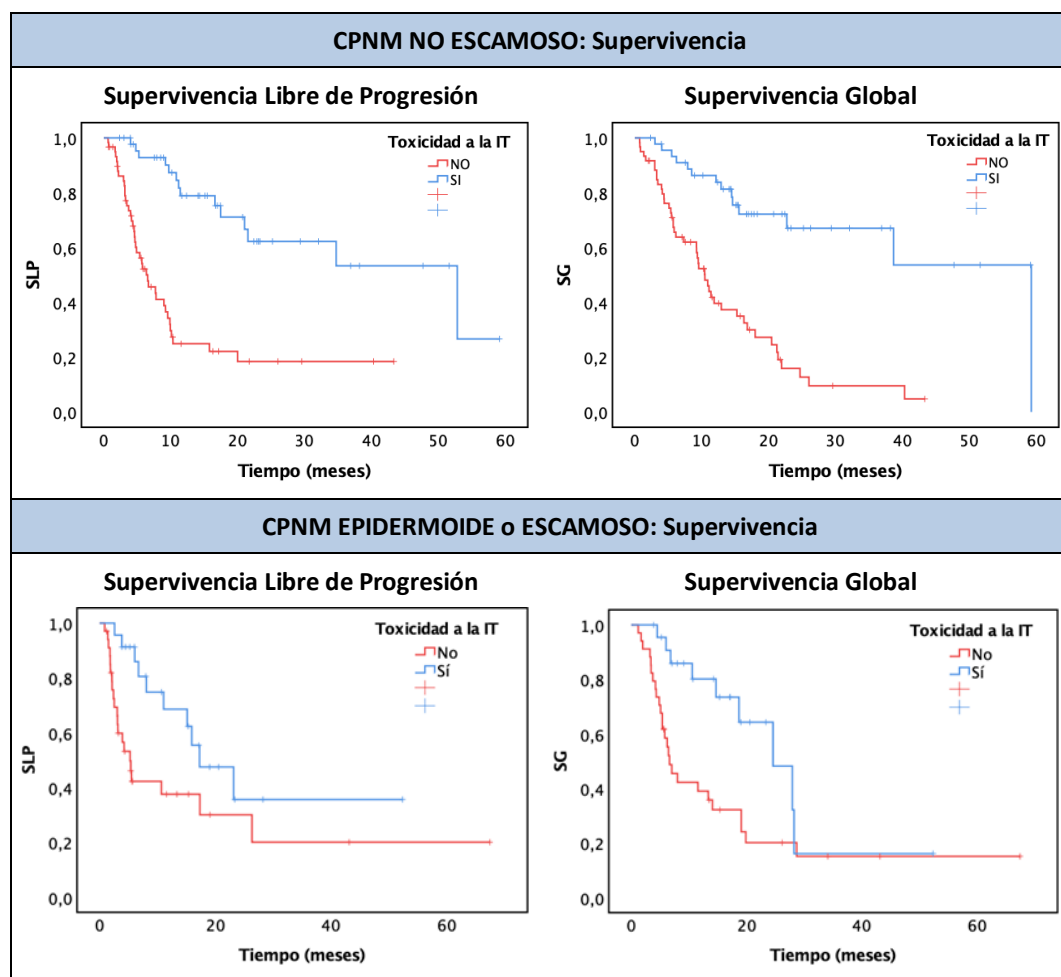


Figura V.11. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y la histología del CPNM. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de no escamoso (n=106), la respuesta al tratamiento fue estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT: la DCR fue del 93,3% vs. 61,8% en los pacientes sin toxicidad ($p<0,001$); OR 8,65 (IC95% 2,38-31,46) y la ORR 75,6% vs. 24,4% ($p<0,001$); OR 6,91 (IC95% 2,84-16,80) (Tabla V.27). En el mismo sentido, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 52,8 vs. 6,4 meses en los pacientes

sin irAEs ($p<0,001$), siendo la SG también estadísticamente superior en presencia de toxicidad a la IT: 59,2 vs. 10,5 meses ($p<0,001$) (Figura V.11 y Tabla V.27).

Tabla V.27. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y OR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del tipo histológico.

CPNM NO ESCAMOSO (n = 106)			
Toxicidad	SI (n = 46)	NO (n = 60)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	93,3%	61,8%	8,65 (2,38-31,46)
ORR (%)	75,6%	24,4%	6,91 (2,84-16,80)
SLP (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 3,0)	6,4 (RIQ 1,3)	0,20 (0,11-0,39)
SG (RIQ) (meses)	59,2 (RIQ 3,1)	10,5 (RIQ 1,0)	0,22 (0,12-0,41)
CPNM EPIDERMOIDE O ESCAMOSO (n = 57)			
Toxicidad	SI (n = 23)	NO (n = 34)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	87,0%	50,0%	6,67 (1,63-27,27)
ORR (%)	47,8%	26,7%	ns
SLP (RIQ) (meses)	17,3 (RIQ 3,4)	5,3 (RIQ 0,4)	0,42 (0,20-0,89)
SG (RIQ) (meses)	24,6 (RIQ 3,8)	6,6 (RIQ 0,6)	0,39 (0,18-0,83)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

En el subgrupo epidermoide o escamoso (n=57) solo la DCR fue estadísticamente superior en los pacientes con toxicidad: 87,0% vs. 50,0% ($p=0,005$); OR 6,67 (IC95% 1,63-27,27), mientras que las diferencias no fueron significativas en la ORR: 47,8% vs. 26,7% ($p=0,136$), parámetro que no incluye la estabilización de la enfermedad y que en esta histología fue el mejor resultado en gran parte de los pacientes (Tabla V.27). Sin embargo, ambas

variables de supervivencia fueron superiores en presencia de toxicidad: SLP 17,3 vs. 5,3 meses ($p = 0,021$) y SG 24,6 vs. 6,6 meses ($p = 0,011$) (Figura V.11 y Tabla V.27).

En ambas histologías, la presencia de toxicidad a la IT se relacionó con un aumento de la SLP y la SG. El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en histología no escamosa la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 80% (HR 0,20) y la SG un 78% (HR 0,22). Respecto al subgrupo de epidermoide o escamoso, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 58% (HR 0,42) y la un 61% (HR 0,39) (Tabla V.27).

En síntesis, la presencia de irAEs en los pacientes de histología no escamosa, mejoró 8,7 veces la respuesta en DCR y casi 7 veces en ORR; el beneficio en supervivencia fue del 80% en la SLP y del 78% en la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad a la IT. En la histología escamosa, la presencia de irAEs aumentó 6,6 veces la DCR, pero no tuvo repercusión significativa sobre la ORR. No obstante, la supervivencia presentó un beneficio del 58% en SLP y del 61% en SG, respecto a los pacientes sin toxicidad inmunorelacionada.

Solo se ha encontrado en la bibliografía consultada una publicación relacionada con la influencia de la toxicidad a la IT en la respuesta clínica de los pacientes con CPNM, en función de la histología tumoral. El metaanálisis de Lin et al. de 2023 analizó la influencia de la toxicidad inmunorelacionada con la supervivencia en CPNM en dos subgrupos de pacientes en función de la histología del tumor. Los autores no encontraron diferencias en la influencia de los irAEs y la SG entre las histologías escamosa y no escamosa (HR 1,08 IC95% 0,96-1,12) (Lin L 2023). En los resultados del presente trabajo, el beneficio en SLP y SG parece superior en la histología no escamosa, en comparación con la escamosa, pero este análisis no estuvo previsto en los objetivos del trabajo.

V.4.2.6. Toxicidad y resultados clínicos en función del nivel de expresión de PD-L1

La expresión de PD-L1 es un marcador de respuesta al tratamiento con IT incorporado en la práctica clínica habitual. Sin embargo, es un biomarcador imperfecto ya que una mayor expresión se correlaciona, en general, con mayor probabilidad de respuesta o beneficio clínico pero su expresión elevada no garantiza la respuesta. Del mismo modo, la falta de expresión no garantiza la ausencia de beneficio, no pudiéndose utilizar, por tanto, para excluir pacientes del tratamiento con estos fármacos, excepto en situaciones asociadas al diseño de los ensayos clínicos pivotaes.

En nuestro estudio, los pacientes fueron clasificados en tres subgrupos en función del nivel de expresión PD-L1: PD-L1 < 1% (35,6%, n=58), PD-L1 1-49% (27,0%, n=44) y PD-L1 ≥ 50% (35,0%, n=57).

La respuesta global alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función del nivel de expresión de PD-L1, se resume en la Tabla V.28.

Tabla V.28. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función del nivel de expresión de PD-L1.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Nivel de expresión PD-L1					
< 1%	58	71,4%	33,9%	10,3 (RIQ 1,3)	12,9 (RIQ 1,1)
1-49%	44	67,5%	47,5%	7,7 (RIQ 2,5)	14,1 (RIQ 2,6)
≥ 50%	57	77,4%	54,7%	15,8 (RIQ 2,6)	21,4 (RIQ 2,7)
<i>p-valor</i>		p = 0,759	p = 0,098	p = 0,428	p = 0,107

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

La respuesta al tratamiento con IT no presentó diferencias significativas respecto al nivel de expresión de PD-L1 del tumor. No obstante, la ORR presentó una tendencia ascendente

con el incremento de la expresión de PD-L1: 33,9% vs. 47,5% vs. 54,7% en PDL-1 <1%, 1-49% y $\geq$ 50%, respectivamente.

En el mismo sentido, la supervivencia no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de diferente nivel de expresión de PD-L1, pero la tendencia, especialmente en términos de SG, fue a alcanzar medianas de supervivencia superiores en los grupos de mayor expresión de PD-L1: SG 12,9 vs. 14,1 vs. 21,4 meses, en los pacientes con un nivel de expresión PD-L1 < 1%, PD-L1 1-49% y PD-L1 $\geq$ 50%, respectivamente.

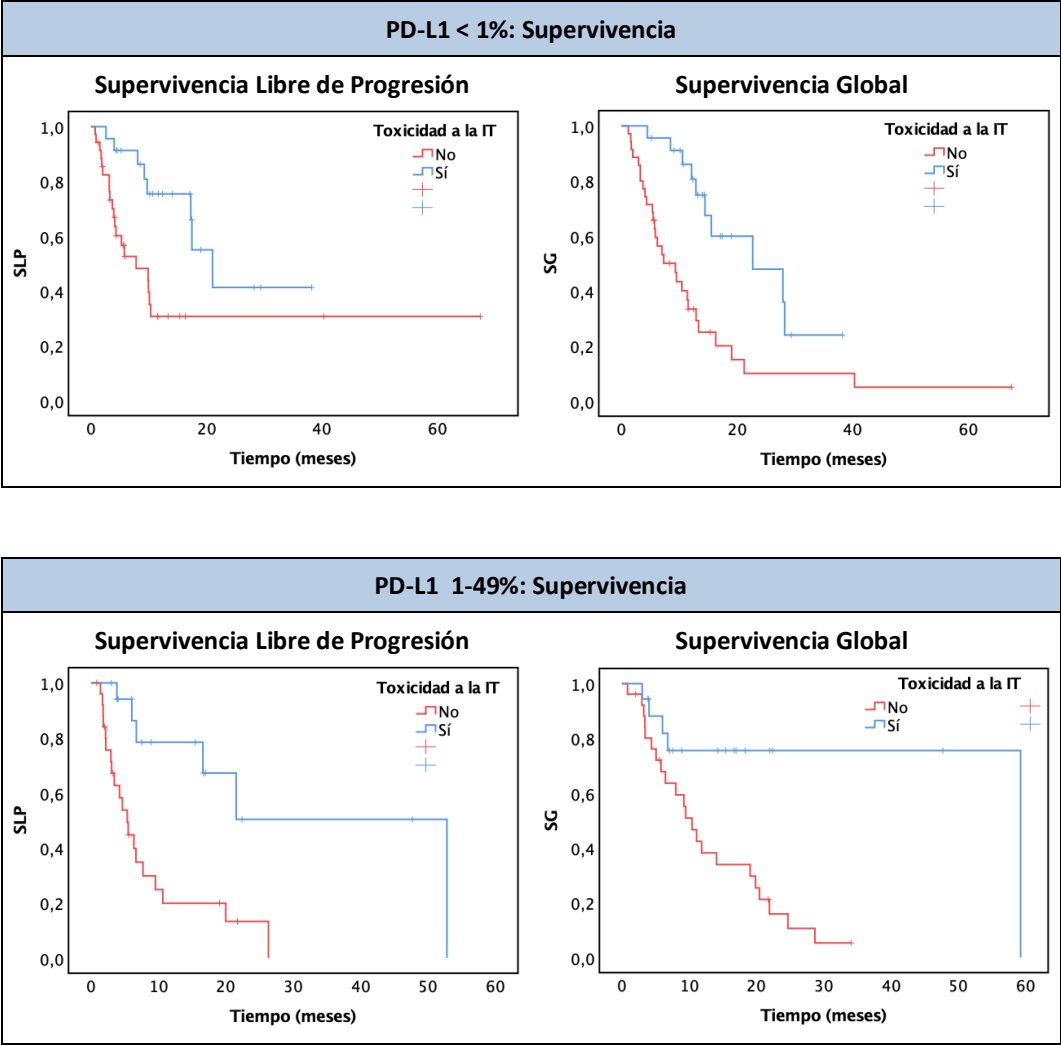
En este contexto, un metaanálisis publicado en 2023 que analizó 28 ensayos clínicos controlados con IT en CPNM avanzado o metastásico, mostró que los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq$ 50% se beneficiaron más con la IT que los pacientes con menor expresión de PD-L1 (Xu Z 2023), coincidiendo con el metaanálisis de Li Y et al. (Li Y 2023). De forma similar, los resultados obtenidos en el presente trabajo presentaron la misma tendencia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Respecto a la toxicidad, la aparición de irAEs en los diferentes subgrupos de expresión PD-L1 (< 1%, 1-49% y $\geq$ 50%) tuvo una incidencia del 39,7%, 40,9% y 43,9%, respectivamente, sin diferencias significativas. Igualmente, las toxicidades grado 1-2: 34,5%, 36,4% y 33,3%, así como las de grado $\geq$ 3: 5,2%, 4,5% y 10,5%, respectivamente, tampoco presentaron diferencias significativas en función del nivel de expresión de PD-L1 (Tabla V.29).

Tabla V.29. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado $\geq$ 3), en función del nivel de expresión de PD-L1.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado $\geq$ 3
Nivel de expresión de PD-L1	< 1%	39,7%	34,5%	5,2%
	1-49%	40,9%	36,4%	4,5%
	$\geq$ 50%	43,9%	33,3%	10,5%
	<i>p-valor</i>	0,570	0,411	0,542

A continuación, se resumen los datos de respuesta clínica y supervivencia en función de la presencia de toxicidad a la IT, en los tres subgrupos de pacientes.



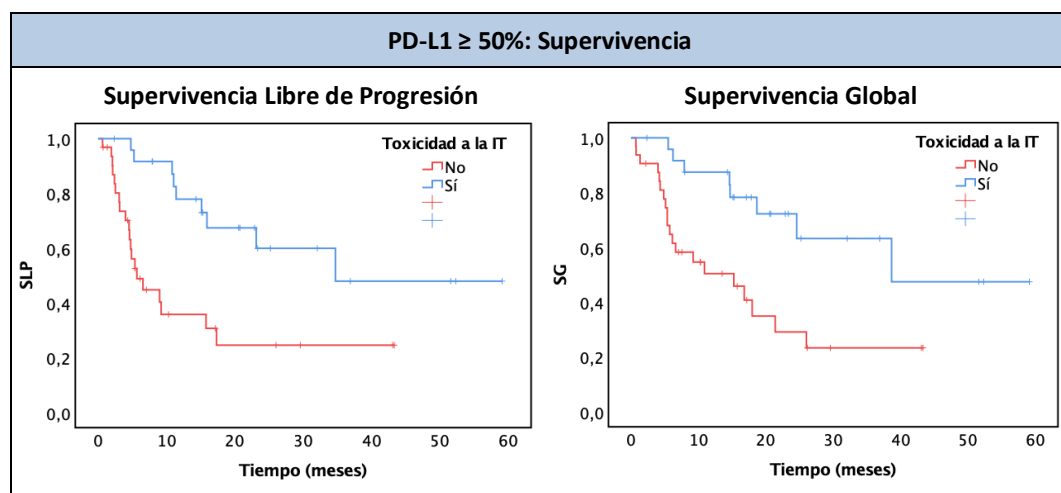


Figura V.12. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y el nivel de expresión de PD-L1. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de PD-L1 $< 1\%$ (n=58), la respuesta al tratamiento tendió a ser superior en presencia de toxicidad, pero no llegó a la significación estadística: la DCR fue del 82,6% vs. 63,6% (p=0,122) y lo mismo ocurrió con la ORR: 47,8% vs. 24,2% (p=0,067) (Tabla V.30). Asimismo, respecto a la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 21,0 vs. 7,8 meses en los pacientes sin irAE (p=0,007) y mayor SG: 22,7 vs. 9,4 meses (p=0,001) (Figura V.12 y Tabla V.30).

Respecto al subgrupo PD-L1 1-49% (n=44), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad: la DCR fue 88,2% vs. 52,2% (p=0,016); OR 6,88 (IC95% 1,27-37,15) y lo mismo ocurrió con la ORR: 70,6% vs. 30,4% (p=0,012); OR 5,49 (IC95% 1,39-21,59) (Tabla V.30). De forma semejante, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 52,8 vs. 5,4 meses en los pacientes sin irAEs (p=0,001) y mayor SG: 59,2 vs. 10,4 meses (p=0,004) (Figura V.12 y Tabla V.30).

Tabla V.30. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y OR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del nivel de expresión PD-L1.

PD-L1 < 1% (n = 58)			
Toxicidad	SI (n = 23)	NO (n = 35)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	82,6%	63,6%	ns
ORR (%)	47,8%	24,2%	ns
SLP (RIQ) (meses)	21,0 (RIQ 0,7)	7,8 (RIQ 0,4)	0,33 (0,14-0,77)
SG (RIQ) (meses)	22,7 (RIQ 0,8)	9,4 (RIQ 0,7)	0,31 (0,15-0,64)
PD-L1 1-49% (n = 44)			
Toxicidad	SI (n = 18)	NO (n = 26)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	88,2%	52,2%	6,88 (1,27-37,15)
ORR (%)	70,6%	30,4%	5,49 (1,39-21,59)
SLP (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 3,1)	5,4 (RIQ 1,0)	0,21 (0,08-0,56)
SG (RIQ) (meses)	59,2 (RIQ 3,2)	10,4 (RIQ 1,5)	0,24 (0,08-0,69)
PD-L1 ≥ 50% (n = 57)			
Toxicidad	SI (n = 25)	NO (n = 32)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100,0%	57,1%	1,75 (1,27-2,41)
ORR (%)	76,0%	35,7%	5,70 (1,72-18,93)
SLP (RIQ) (meses)	34,7 (RIQ 1,9)	5,7 (RIQ 1,4)	0,29 (0,13-0,65)
SG (RIQ) (meses)	38,7 (RIQ 2,0)	15,3 (RIQ 5,5)	0,32 (0,14-0,73)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

En relación con el subgrupo $\text{PD-L1} \geq 50\%$ ($n=57$), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad: la DCR fue 100,0% vs. 57,1% ($p<0,001$); OR 1,75 (IC95% 1,27-2,41) y lo mismo ocurrió con la ORR: 76,0% vs. 35,7% ($p=0,003$); OR 5,70 (IC95% 1,72-18,93) (Tabla V.30). En cuanto a la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 34,7 vs. 5,7 meses en los pacientes sin irAEs ($p=0,001$) y mayor SG: 38,7 vs. 15,3 meses ($p=0,004$) (Figura V.12 y Tabla V.30).

En resumen, para cualquier nivel de expresión PD-L1, la presencia de toxicidad a la IT se relacionó con un aumento significativo de la SLP y la SG. El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en aquellos pacientes con nivel de expresión PD-L1 $<1\%$ la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 67% (HR 0,33) y la SG un 69% (HR 0,31). Respecto al subgrupo pacientes con nivel de expresión PD-L1 1-49%, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 79% (HR 0,21) y la SG un 76% (HR 0,24). Por último, en pacientes con nivel de expresión PD-L1 $\geq 50\%$ la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 71% (HR 0,29) y la SG un 68% (HR 0,32) (Tabla V.30).

Sintetizando, la influencia de la presencia de irAEs sobre la respuesta al tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes se manifestó en todos los niveles de expresión de PD-L1. En el subgrupo de PD-L1 $<1\%$, la respuesta tendió a ser superior en presencia de toxicidad, pero sin llegar a la significación estadística. Sin embargo, los irAEs se asociaron a un beneficio del 67% en SLP y del 69% en SG. En el subgrupo de PD-L1 1-49%, los irAEs se asociaron a un aumento casi 7 veces en DCR y más de 5 veces en ORR, así como un 79% de beneficio en SLP y un 76% en SG. En el subgrupo de PD-L1 $\geq 50\%$, la toxicidad inmunorelacionada aumentó 1,75 veces la DCR y casi 6 veces la ORR, un 71% la SLP y un 68% la SG.

La única publicación encontrada en la bibliografía consultada que analiza la influencia de la toxicidad inmunorelacionada y su relación con la eficacia del tratamiento con IT, en función del nivel de expresión de PD-L1, es el metaanálisis de Huang et al. de 2024. Los

autores analizaron esta relación en un subgrupo de pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$, constatando que el desarrollo de irAEs predecía un aumento de la respuesta al tratamiento, ORR: RR 1,50 (IC95% 1,31-1,71), un aumento del 39% en la SLP: HR 0,61 (IC95% 0,39-0,94) y del 56% en la SG: HR 0,44 (IC95% 0,36-0,55) (Huang Y 2024).

En nuestro caso, el aumento de la supervivencia asociado a la presencia de irAEs fue consistente en todos los grupos de expresión de PD-L1, con beneficios superiores y de rango similar para los diferentes niveles de PD-L1.

V.4.2.7. Toxicidad y resultados clínicos en función de la presencia de metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales representan la forma más común de neoplasias malignas intracraneales en adultos y se asocian con un mal pronóstico. Se estima que un 20% de los pacientes con CPNM presentan metástasis del SNC en el momento del diagnóstico y hasta el 57% las desarrollan durante el período de la enfermedad (Rios-Hoyo 2023).

La presencia de metástasis en el SNC plantea desafíos específicos en la efectividad y toxicidad del tratamiento con IT. La efectividad de la IT en esta población es menos evidente debido a la escasa representación que tienen en los ensayos clínicos pivotaes, donde suelen excluirse los pacientes con metástasis cerebrales activas.

Por este motivo, en el presente estudio se analizó la influencia de la toxicidad inmunorelacionada discriminando los pacientes en función de la presencia o no de metástasis cerebrales. El 7,4% de los pacientes (n=12) presentaron metástasis cerebrales previo al inicio del tratamiento con IT.

La respuesta alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función de la presencia de metástasis cerebrales se resume en la Tabla V.31.

La respuesta al tratamiento con IT no presentó diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales (DCR 75,0% vs. 72,3% y ORR 66,7% vs. 44%, respectivamente), ni tampoco la supervivencia (SLP 17,5 vs. 11,4 meses y SG 22,7 vs. 15,6 meses, respectivamente), pero los resultados pueden estar condicionados por el pequeño tamaño de muestra del grupo de pacientes con metástasis cerebrales.

Tabla V.31. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función de la presencia de metástasis cerebrales.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Metástasis cerebrales					
Sí	12	75,0%	66,7%	17,5 (RIQ 2,2)	22,7 (RIQ 2,6)
No	151	72,3%	44,0%	11,4 (RIQ 1,6)	15,6 (RIQ 2,1)
<i>p-valor</i>		p = 0,843	p = 0,130	p = 0,682	p = 0,111

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

Los resultados del presente trabajo coinciden con los publicados por Hu H et al. en 2021, en un metaanálisis que incluyó 14 ensayos clínicos fase III realizados en CP (78,6% CPNM). Estos autores contrastaron que la IT incrementó la supervivencia de los pacientes, frente al estándar de tratamiento, de forma independiente a la presencia o ausencia de metástasis cerebrales. En pacientes con metástasis cerebrales, la IT mejoró la SG: HR 0,72 (IC95% 0,58-0,90) y la SLP: HR 0,68 (IC95% 0,52-0,87) sin diferencias significativas con los pacientes sin metástasis cerebrales, SG: HR 0,76 (IC95% 0,71-0,80) y SLP: HR 0,68 (0,56-0,82) (Hu H 2021).

Sin embargo, el metaanálisis de Chen H et al., realizado con 33 estudios de CPNM, la mayoría retrospectivos, también evaluó la efectividad de la IT en función de la presencia de metástasis cerebrales. En este estudio, la ORR en el grupo de pacientes con metástasis

cerebrales fue del 22% (IC95% 15-30%), sin diferencias significativas entre los pacientes con y sin metástasis cerebrales. No obstante, los pacientes con metástasis cerebrales presentaron menor SLP y menor SG que el grupo sin metástasis (Chen H 2022), al contrario que en nuestro trabajo, en el que no hubo diferencias en supervivencia.

Respecto a la incidencia de irAEs, en la muestra analizada de este estudio, el grupo de pacientes con metástasis cerebrales presentó una incidencia de toxicidad global del 50,0%, de grado 1-2 del 41,7% y grado ≥ 3 del 8,3%, frente al 41,7%, 35,1% y 6,6%, respectivamente, en el grupo sin metástasis cerebrales. Las diferencias no fueron significativas (Tabla V.32).

Tabla V.32. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3), en función de la presencia o no de metástasis cerebrales.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Metástasis cerebrales	Sí	50,0%	41,7%	8,3%
	No	41,7%	35,1%	6,6%
	<i>p-valor</i>	0,576	0,647	0,820

Existen publicaciones que indican que los pacientes con metástasis cerebrales pueden presentar una incidencia mayor de toxicidad a nivel del SNC relacionada con la IT, principalmente cefalea, ataxia, disfunción cognitiva, epilepsia... pero la mayoría de ellas son de grado 1-2. El análisis agrupado de la toxicidad en este grupo de pacientes, procedente de ensayos clínicos con nivolumab y pembrolizumab en monoterapia, mostraron que la toxicidad en SNC fue grado 1-2 y no necesitó suspender el tratamiento. Respecto a atezolizumab, el ensayo clínico OAK, que incluyó un 10% de pacientes con metástasis cerebrales, puso de manifiesto que la toxicidad no fue superior en este grupo de pacientes, aunque un 3% presentó toxicidad ≥ 3 a nivel de SNC (Yan X 2023).

A continuación, se analiza la influencia de la toxicidad inmunorelacionada en la respuesta clínica y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT, en función de la presencia o no de metástasis cerebrales.

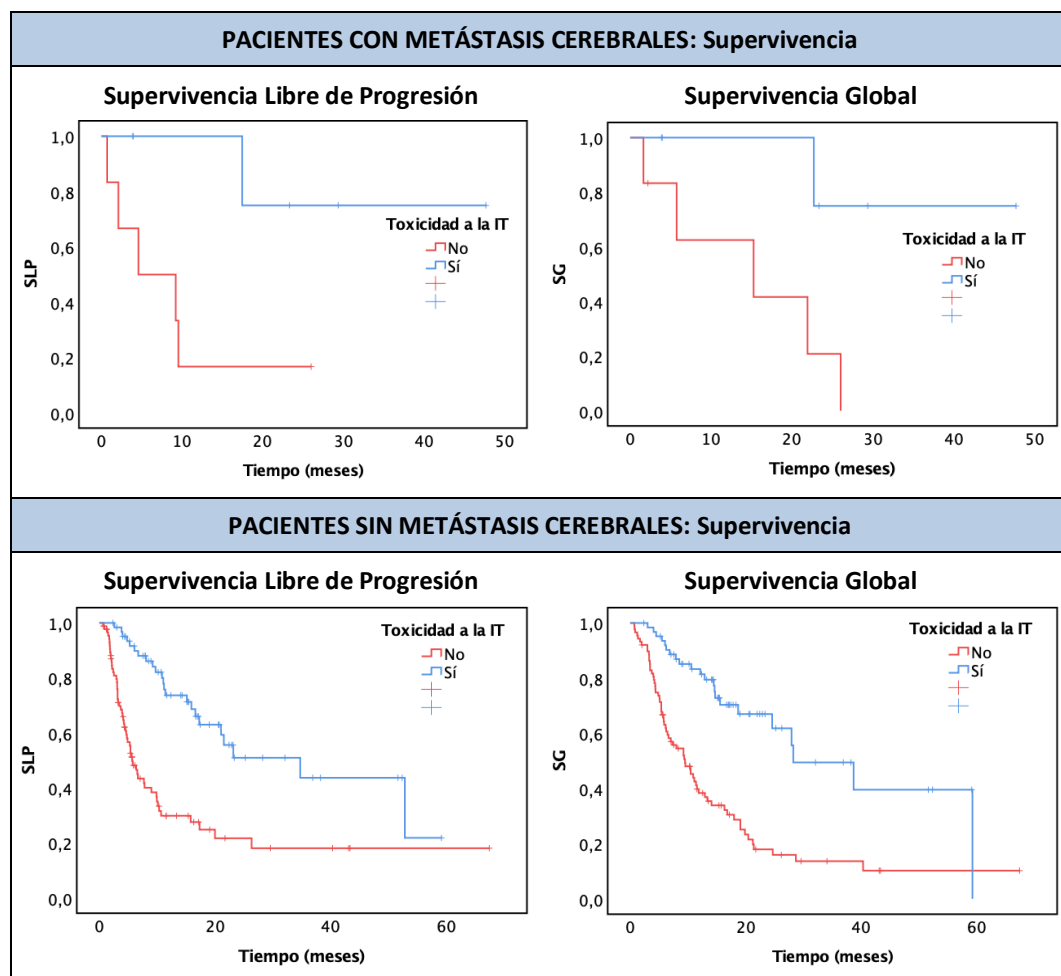


Figura V.13. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y la presencia/ausencia de metástasis cerebrales. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales (n=12), la presencia de irAEs se asoció con un aumento en DCR: 100% vs. 50,0%; OR 2,00 (IC95% 1,06-4,45) respecto a los pacientes sin toxicidad. La ORR presentó una tendencia superior (83,3% vs. 50,0%), pero

no de forma estadísticamente significativa (Tabla V.33). En el análisis de la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron un beneficio en supervivencia en el límite de la significación estadística respecto a los que no presentaron toxicidad: SLP NA vs. 4,6 meses ($p=0,059$) y mayor SG: NA vs. 15,3 meses ($p=0,051$) (Figura V.13 y Tabla V.33).

Tabla V.33. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG) en función de la presencia de metástasis cerebrales.

PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES (n = 12)			
Toxicidad	SI (n = 6)	NO (n = 6)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	50,0%	2,00 (1,06-4,45)
ORR (%)	83,3%	50,0%	ns
SLP (RIQ) (meses)	NA	4,6 (RIQ 2,4)	ns
SG (RIQ) (meses)	NA	15,3 (RIQ 5,1)	ns
PACIENTES SIN METÁSTASIS CEREBRALES (n = 151)			
Toxicidad	SI (n = 63)	NO (n = 88)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	90,3%	58,2%	6,70 (2,58-17,37)
ORR (%)	64,5%	27,8%	4,71 (2,30-9,64)
SLP (RIQ) (meses)	28,2 (RIQ 2,8)	5,7 (RIQ 0,7)	0,30 (0,18 - 0,49)
SG (RIQ) (meses)	34,7 (RIQ 3,1)	9,5 (RIQ 1,7)	0,30 (0,18 - 0,49)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas, NA: no alcanzada, RIQ: rango intercuartílico.

En el subgrupo de pacientes sin metástasis cerebrales (n=151), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad, con diferencias en DCR del 90,3% vs. 58,2%; OR 6,70 (IC95% 2,58-17,37) y ORR del 64,5% vs. 27,8%; OR 4,71 (IC95% 2,30-9,64), respecto

a los pacientes sin toxicidad (Tabla V.33). En términos de supervivencia, la presencia de irAEs se relacionó con mayor SLP 28,2 vs. 5,7 meses ($p < 0,001$) y mayor SG 34,7 vs. 9,5 meses ($p < 0,001$) (Figura V.13 y Tabla V.33).

El análisis de las curvas de supervivencia mediante la Regresión de Cox demostró que la toxicidad inmunorelacionada se asoció a un beneficio del 70% en SLP (HR 0,30) y del 70% en SG (HR 0,30) en el subgrupo de pacientes sin metástasis cerebrales, pero las diferencias no fueron significativas en el subgrupo que presentaron metástasis cerebrales, probablemente por el limitado tamaño muestral (Tabla V.33).

En resumen, en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales, con un limitado tamaño de muestra, la presencia de irAEs se asoció a un aumento de DCR y una tendencia no significativa a mejores ORR, SLP y SG. En el grupo de pacientes sin metástasis cerebrales, la presencia de irAEs se asoció con un beneficio en respuesta: 6,7 veces superior DCR y 4,7 veces superior ORR; y en supervivencia, con un incremento del 70% en SLP y SG.

En la revisión bibliográfica realizada solo se ha encontrado un artículo con el que comparar nuestros resultados. Zhang M et al. analizó la influencia de la toxicidad inmunorelacionada con la respuesta y supervivencia de una cohorte de 63 pacientes diagnosticados de CPNM con metástasis cerebrales en tratamiento con IT. Los autores reflejaron una incidencia de irAEs del 38,1%, inferior al 50,0% de nuestro estudio, que se asoció con un incremento significativo de la SG, frente a los pacientes que no expresaron toxicidad (21 vs. 10 meses). La mejora en SG se relacionó tanto con los irAEs grado 1-2, como irAEs severos (Zhang M 2021).

En este contexto, consideramos que no se pueden extraer conclusiones acerca de la influencia en la toxicidad inmunorelacionada sobre la efectividad del tratamiento con ICIs, en pacientes con CPNM y metástasis cerebrales, siendo necesarios estudios futuros centrados en esta población.

V.4.3. TOXICIDAD A LA IT Y RESULTADOS CLÍNICOS: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

V.4.3.1. Toxicidad y resultados clínicos en función de la línea de tratamiento con inmunoterapia

En pacientes con CPNM avanzado o metastásico, la IT en primera línea ha mostrado superioridad en términos de respuesta y supervivencia en comparación con la QT. Sin embargo, en segunda línea, la eficacia de la IT puede verse reducida debido a la acumulación de mutaciones tumorales y al posible agotamiento del sistema inmunitario. Además, la toxicidad de la IT en este contexto puede ser más compleja, interaccionando con efectos adversos acumulativos de tratamientos previos.

Por este motivo, en el presente trabajo se realizó un análisis de subgrupos estratificando a los pacientes en función de la línea de tratamiento en la que recibieron la IT: primera línea, que incluyó al 50,3% (n=82) de los pacientes y segunda o posteriores líneas, con el 49,7% (n=81) de pacientes.

La respuesta alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función de la línea de tratamiento con IT, se resume en la Tabla V.34. En relación con la respuesta al tratamiento, los pacientes que recibieron la IT en segunda línea o posterior, tuvieron una DCR significativamente inferior respecto a los pacientes que recibieron IT en primera línea (80,8% vs. 64,0%) y la ORR presentó la misma tendencia (51,3% vs. 40,0%), aunque las diferencias no llegaron a la significación. Respecto a la supervivencia, no existieron diferencias significativas entre las líneas de tratamiento; la SLP presentó una tendencia a ser superior en segunda o posterior línea (11,2 vs. 17,3 meses, respectivamente) y las medianas de SG fueron muy similares (16,8 vs. 16,3 meses, respectivamente).

Tabla V.34. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función de la línea de tratamiento con inmunoterapia.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Línea de tratamiento					
Primera línea	82	80,8%	51,3%	11,2 (RIQ 1,9)	16,8 (RIQ 2,0)
≥ Segunda línea	81	64,0%	40,0%	12,3 (RIQ 2,0)	16,3 (RIQ 1,4)
<i>p-valor</i>		0,020	0,161	0,753	0,944

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

La comparación y síntesis de los datos bibliográficos sobre la respuesta y supervivencia obtenidos con la IT en primera y segunda línea de tratamiento resulta compleja, dado que los resultados están influenciados por múltiples variables, tales como el tipo de fármaco utilizado, la expresión de PD-L1, la combinación con QT, y la histología tumoral, entre otros. En el análisis realizado en este estudio, no se discriminaron estas variables en los subgrupos evaluados. Sin embargo, las Tablas V.6, V.7 y V.8 recogen los resultados globales obtenidos con estos agentes en distintos ensayos clínicos, tanto en primera línea como en sucesivas líneas de tratamiento.

Para situar los resultados encontrados en el presente trabajo hemos analizado diversos ensayos clínicos (Wagner G 2020):

- **En primera línea:**

En el estudio Keynote-042, el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ mostró una mediana de SG de 20 meses y una mediana de SLP de 7,1 meses. En aquellos con PD-L1 $\geq 1\%$, la SG fue de 16,7 meses y la SLP de 5,4 meses. En el estudio Keynote-407, la combinación de pembrolizumab con QT resultó en una SG de 15,9 meses y una SLP de 6,4 meses.

Por su parte, en el estudio CheckMate 026, la combinación de nivolumab con QT en pacientes con PD-L1 $\geq 5\%$ mostró una SG de 14,4 meses y una SLP de 4,2 meses. En el estudio CheckMate 227, en pacientes con PD-L1 $< 1\%$, la SG fue de 15,2 meses y la SLP de 5,6 meses. Finalmente, en el ensayo IMpower 130, el tratamiento con atezolizumab más QT en pacientes con histología no escamosa reportó una SG de 18,6 meses y una SLP de 7 meses.

- **En segunda línea:**

En el estudio Keynote-010, el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ resultó en una mediana de SG de 14,9 meses y una SLP de 5 meses.

En cuanto a nivolumab, el estudio CheckMate 078 mostró una SG de 12 meses, mientras que en el estudio CheckMate 057 la SG fue de 12,2 meses.

Por último, en el ensayo OAK con atezolizumab, se observó una SG de 13,8 meses en la población general, aumentando a 15,7 meses en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$.

Los resultados obtenidos en las publicaciones analizadas permiten confirmar que los resultados del presente estudio muestran unas medianas de SG coherentes con la bibliografía, pero con unas medianas de SLP superiores: primera línea (SLP 11,2 meses y SG 16,8 meses) y segunda línea (SLP 12,3 meses y SG 16,3 meses).

Con respecto a la frecuencia de aparición de irAEs en la muestra estudiada, tampoco existieron diferencias significativas entre las líneas de tratamiento con IT. Las incidencias reportadas en primera línea, versus segunda o posterior línea fueron: toxicidad global: 45,1% vs. 39,5%, toxicidad grado 1-2: 39,0% vs. 32,1% y toxicidad grado ≥ 3 : 6,1% vs. 7,4%, respectivamente. En la segunda línea de tratamiento y posteriores, los pacientes tendieron a presentar menor toxicidad global y toxicidad grado 1-2, mientras que la toxicidad grado ≥ 3 tendió a ser superior (Tabla V.35).

Tabla V.35. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3), en función de la línea de tratamiento con IT.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Línea de tratamiento de IT	Primera línea	45,1%	39,0%	6,1%
	Segunda línea o superior	39,5%	32,1%	7,4%
	<i>p-valor</i>	0,468	0,356	0,739

Como se discutió en el apartado del análisis global de efectividad y toxicidad, la incidencia de toxicidad de la IT es variable. Como ejemplo, se muestran los resultados de toxicidad global, toxicidad grado 1-2, y toxicidad grado ≥ 3 , de algunos de los ensayos publicados con IT en monoterapia:

- En primera línea: pembrolizumab (Keynote 024): 73,4% - 48,3% - 26,6%, respectivamente. Nivolumab (CheckMate 026): 71% - 46% - 18%, respectivamente. Atezolizumab (IMpower 110): 90,2% (toxicidad global) - 30,1% (grado ≥ 3).
- En segunda línea: pembrolizumab (Keynote 010): 63% - 45% - 13%, respectivamente. Nivolumab (CheckMate 017): 58,3% - 42,2% - 10,5%, respectivamente. Atezolizumab (OAK): 64% - 38% - 15%, respectivamente.

La incidencia de toxicidad encontrada en el presente trabajo está por debajo de los publicados en los ensayos clínicos, en todos los grados analizados, probablemente porque en este trabajo solo se registraron los irAEs inmunorelacionados, mientras en los ensayos clínicos se registran todos los efectos adversos.

A continuación, se resumen los datos de respuesta clínica y supervivencia en función de la presencia de toxicidad a la IT, en los dos subgrupos de pacientes.

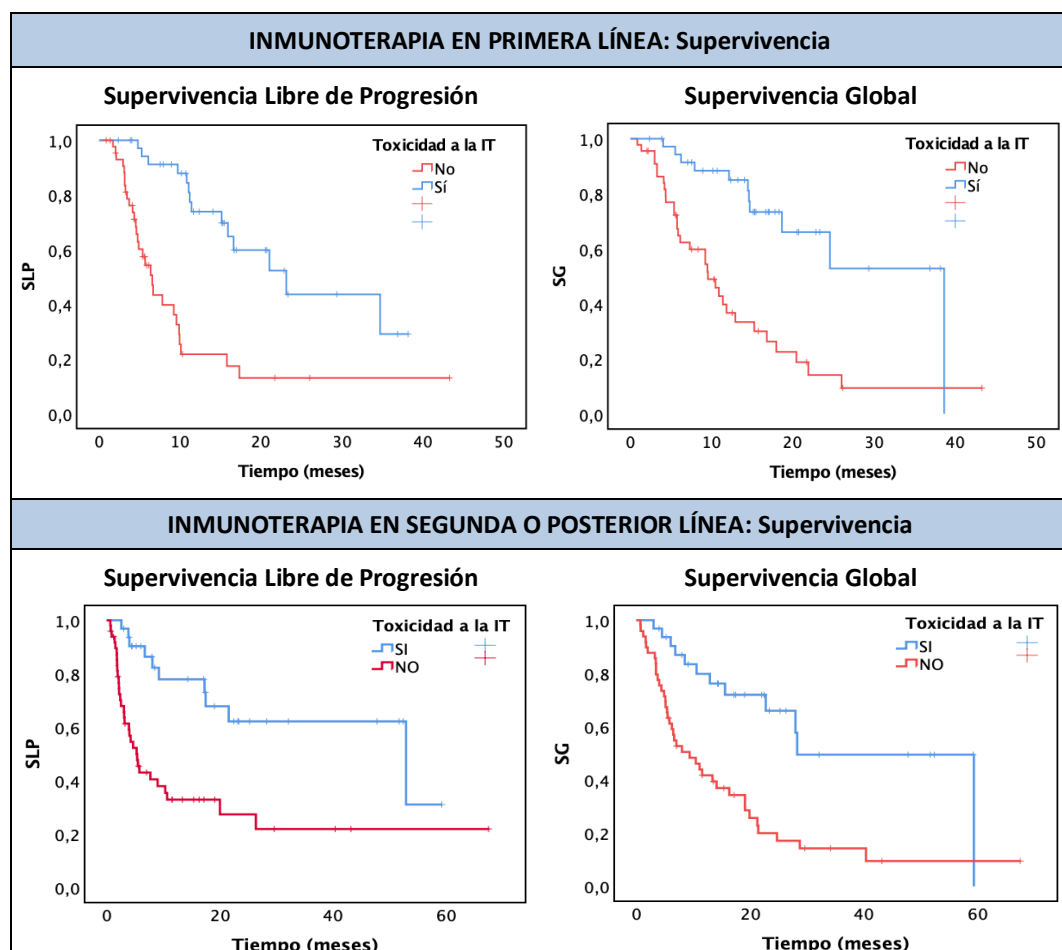


Figura V.14. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la IT y la línea de tratamiento. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de IT en primera línea (n=82), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad: la DCR fue del 97,3% vs. 65,9% ($p<0,001$); OR 18,68 (IC95% 2,31-50,80) y lo mismo ocurrió con la ORR: 78,4% vs. 26,8% ($p<0,001$); OR 9,89 (IC95% 3,48-28,08) (Tabla V.36). En cuanto a la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 23,1 vs. 6,6 meses en los pacientes sin irAEs ($p<0,001$) y mayor SG: 38,7 vs. 9,6 meses ($p<0,001$) (Figura V.14 y Tabla V.36).

En el subgrupo de IT en segunda línea o posterior (n=81), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad, aunque únicamente significativa en el caso de la DCR: 83,9% vs. 50,0% ($p = 0,003$); OR 5,20 (IC95% 1,69-16,02), no pudiéndose confirmar una significación estadística en el caso de la ORR: 51,6% vs. 31,8% ($p = 0,085$) (Tabla V.36). Además, respecto a la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 28,2 vs. 5,4 meses en los pacientes sin irAEs ($p < 0,001$) y mayor SG: 35,8 vs. 9,4 meses ($p < 0,001$) (Figura V.14 y Tabla V.36).

Tabla V.36. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) en función de la línea de tratamiento de IT.

INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA (n = 82)			
Toxicidad	SI (n = 37)	NO (n = 45)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	97,3%	65,9%	18,68 (2,31-50,80)
ORR (%)	78,4%	26,8%	9,89 (3,48-28,08)
SLP (RIQ) (meses)	16,6 (RIQ 2,9)	6,4 (RIQ 1,1)	0,23 (0,12-0,45)
SG (RIQ) (meses)	38,7 (RIQ 3,0)	9,6 (RIQ 1,7)	0,26 (0,13-0,51)
INMUNOTERAPIA EN SEGUNDA O POSTERIOR LÍNEA (n=81)			
Toxicidad	SI (n = 32)	NO (n = 49)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	83,9%	50,0%	5,20 (1,69-16,02)
ORR (%)	51,6%	31,8%	ns
SLP (RIQ) (meses)	27,5 (RIQ 2,7)	5,5 (RIQ 1,2)	0,27 (0,13-0,56)
SG (RIQ) (meses)	35,8 (RIQ 3,6)	9,4 (RIQ 2,4)	0,28 (0,18-0,45)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en pacientes que recibieron IT en primera línea, la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 77% (HR 0,23) y la SG un 74% (HR 0,26). Respecto al subgrupo de pacientes que recibieron IT en segunda línea o posterior, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 73% (HR 0,27) y la SG un 72% (HR 0,28) (Tabla V.36).

Sintetizando, la presencia de toxicidad inmunorelacionada se asoció en primera línea de tratamiento con IT a un beneficio en respuesta, de más de 18 veces la DCR y casi 10 veces la ORR y, en supervivencia, con un aumento del 77% la SLP y del 74% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad. En segunda línea de tratamiento y posterior, la toxicidad inmunorelacionada se asoció con un aumento de 5 veces la DCR y una tendencia no significativa a aumentar la ORR. Respecto a la supervivencia, aumentó un 73% la SLP y un 72% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.

El metaanálisis de Huang et al. de 2024, analizó el beneficio de los irAEs sobre la respuesta en función de la línea de tratamiento en la que se administró la IT. Los pacientes con irAEs presentaron una mejora de la ORR en todas las líneas de tratamiento, con un RR 1,48 (IC95% 1,24-1,76) en primera línea y un RR 1,79 (IC 95% 1,48-2,17) en segunda y posterior línea. No obstante, el beneficio en DCR solo fue significativo en segunda línea y posterior, con un RR 1,49 (IC95% 1,33-1,63). Respecto a la supervivencia, la presencia de irAEs también se asoció con beneficio en supervivencia en todas las líneas de tratamiento: en primera línea el beneficio en SLP fue del 36% (HR 0,64 IC95% 0,52-0,80) y en SG del 41% HR 0,59 (IC95% 0,45-0,77). En segunda línea o posterior, el beneficio en SLP fue del 39% (HR 0,61 IC95% 0,48-0,76) y en SG del 35% (HR 0,65 IC95% 0,57-0,75) (Huang Y 2024).

Los resultados evidenciados en el presente trabajo fueron diferentes en términos de respuesta. La mejora asociada a la presencia de irAEs en ORR solo se constató en primera línea y sin embargo, la mejora en DCR fue en ambas líneas. Respecto a la supervivencia, nuestros resultados están en la misma línea que el metaanálisis, pero con beneficios

superiores. No hemos encontrado otros estudios publicados en la bibliografía consultada que analicen la influencia de la toxicidad inmunorelacionada sobre la supervivencia en función de la línea de tratamiento.

V.4.3.2. Toxicidad y resultados clínicos con IT en monoterapia o en combinación con quimioterapia

La IT en combinación con QT ofrece un beneficio clínico superior en términos de respuesta y supervivencia, en comparación con la IT en monoterapia, en determinados pacientes, pero a expensas de un mayor perfil de toxicidad.

En este contexto, un metaanálisis publicado en 2023, que incluyó 25 ensayos clínicos de pacientes con CPNM, evidenció que la IT en monoterapia, en comparación con la QT, se asoció a un beneficio en SG en el CPNM de histología escamosa, sexo masculino, fumador o exfumador, expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y una elevada carga mutacional tumoral (TMB), mientras que la IT en combinación con QT mejoró la supervivencia, frente a la IT en monoterapia, en mujeres, no fumadores, expresión de PD-L1 $< 50\%$ o baja TMB, así como en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (Di Federico A 2023).

Por este motivo, en el presente trabajo se ha analizado la influencia de la toxicidad a la IT en los resultados clínicos estratificando los pacientes en función del tipo de tratamiento; IT en monoterapia: 69,9% (n=114) o IT en combinación con QT: 30,1% (n=49).

La respuesta global alcanzada con el tratamiento con IT y la supervivencia de los pacientes, en función del tipo de tratamiento, se resume en la Tabla V.37.

En la muestra analizada, no se encontraron diferencias significativas en respuesta y supervivencia en función del tipo de tratamiento, aunque las respuestas tendieron a ser superiores en el grupo de IT en combinación con QT (IT+QT): la DCR fue del 68,2% vs. 82,6% y la ORR del 43,0% vs. el 52,2%, en los grupos de IT en monoterapia vs. IT+QT. En

cuanto a la supervivencia, la SLP fue muy similar en ambos grupos de tratamientos (11,4 vs. 11,2 meses, IT vs. IT + QT, respectivamente) y la SG tendió a ser inferior en el grupo de la combinación (16,8 vs. 13,9 meses), aunque las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

Tabla V.37. Respuesta y supervivencia de los pacientes en función del tipo de tratamiento: IT en monoterapia o IT en combinación con quimioterapia (IT+QT).

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Tipo de tratamiento					
IT en monoterapia	114	68,2%	43,0%	11,4 (RIQ 1,6)	16,8 (RIQ 2,0)
IT + QT	49	82,6%	52,2%	11,2 (RIQ 1,1)	13,9 (RIQ 1,2)
<i>p-valor</i>		p = 0,068	p = 0,296	p = 0,668	p = 0,961

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

En cuanto a la frecuencia de aparición de irAEs en la muestra analizada, tampoco se evidenciaron diferencias significativas en función del tipo de tratamiento con IT (en monoterapia o en combinación con QT). La incidencia de toxicidad global fue del 43,0% vs. 40,8%, respectivamente. La toxicidad grado 1-2 del 36,0% vs. 34,7%, y la toxicidad grado ≥ 3 del 7,0% vs. 6,1%, respectivamente (Tabla V.38).

Tabla V.38. Incidencia de la toxicidad global, grado 1-2 y grado ≥ 3 , en función del tipo de tratamiento (IT en monoterapia o IT en combinación con quimioterapia – IT+QT).

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Tipo de tratamiento	IT en monoterapia	43,0%	36,0%	7,0%
	IT + QT	40,8%	34,7%	6,1%
	<i>p-valor</i>	0,797	0,876	0,835

En la Tabla V.39 se resumen los datos de eficacia y toxicidad de algunos de los ensayos clínicos publicados con IT en monoterapia e IT en combinación con QT, para situar nuestros resultados.

Tabla V.39. Eficacia y toxicidad de la inmunoterapia en monoterapia o en combinación con quimioterapia en algunos de los ensayos clínicos publicados.

Medicamento	Tipo de Tratamiento	Características del CPNM	SG	SLP	Toxicidad Global	Toxicidad Grado ≥ 3
Nivolumab	Monoterapia (CheckMate-026)	Avanzado, segunda línea	16,8 meses	5,2 meses	66%	10%
	Combinación con QT (CheckMate-9LA)	Avanzado, primera línea, nivolumab + ipilimumab + QT	22,8 meses	9,7 meses	73%	20%
Pembrolizumab	Monoterapia (KEYNOTE-024)	Avanzado, PD-L1 $\geq 50\%$, primera línea	26,3 meses	8,0 meses	69%	13%
	Combinación con QT (KEYNOTE-189)	No escamoso, primera línea, pembrolizumab+QT	23,0 meses	8,8 meses	74%	22%
Atezolizumab	Monoterapia (OAK)	Avanzado, segunda línea	13,8 meses	5,6 meses	60%	14%
	Combinación con QT (IMpower150)	No escamoso, primera línea, atezolizumab + QT	19,2 meses	8,3 meses	67%	16%

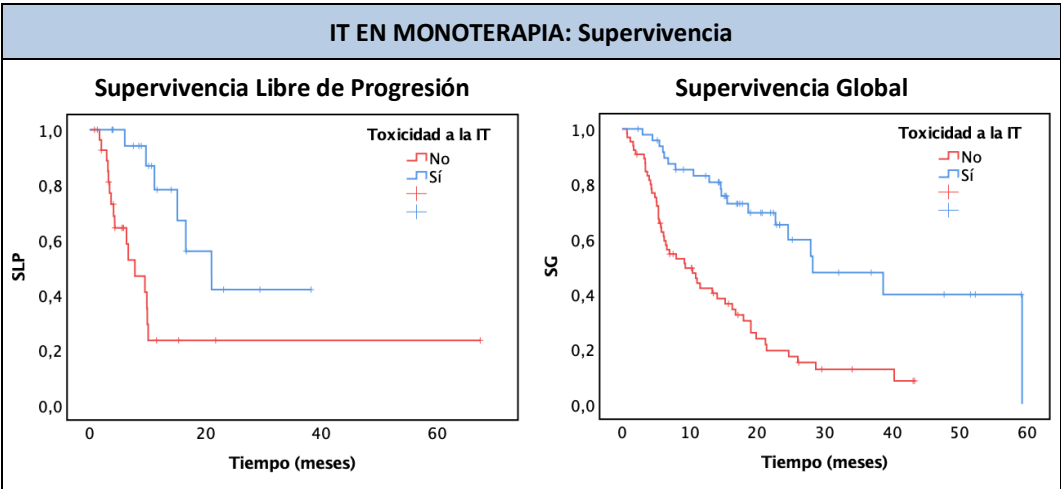
CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, QT: quimioterapia.

En relación con la supervivencia, los ensayos clínicos resumidos en la tabla anterior sitúan a la IT en monoterapia en valores de SLP entre 5,2 y 8,0 meses y de SG entre 13,8 y 26,3 meses. En cuanto a la combinación IT + QT, reportan valores de SLP entre 8,3 y 9,7 meses y SG entre 19,2 y 23 meses. En los datos obtenidos en el presente trabajo, los valores obtenidos en monoterapia (SLP 11,4 meses y SG 16,8 meses) y en combinación (SLP 11,2 meses y SG 13,9 meses), destacan por ser superiores en términos de SLP a los publicados.

Respecto a la toxicidad, en los ensayos clínicos referenciados, la toxicidad global de los tratamientos con IT en monoterapia tuvo una incidencia entre el 60-69% y la de grado ≥ 3 entre el 10-14%. En IT + QT, la toxicidad global fue del 67-74% y la de grado ≥ 3 del 16-22%. En este contexto, un estudio publicado en 2023 que evaluó el tratamiento con atezolizumab asociado a QT de tres ensayos clínicos pivotaes, reveló una incidencia de irAEs globales del 48% y del 11% de irAE grado ≥ 3 (Socinski Ma 2023).

La toxicidad encontrada en el presente trabajo (en monoterapia, 43% toxicidad global y 7% grado ≥ 3 ; en IT + QT, 40,8% toxicidad global y 6,1% grado ≥ 3) fue inferior a la reportada en la bibliografía consultada.

A continuación, se presentan los resultados encontrados al analizar la influencia de la toxicidad a la IT en la respuesta y supervivencia de los pacientes, en función del tipo de tratamiento utilizado (IT en monoterapia o IT + QT).



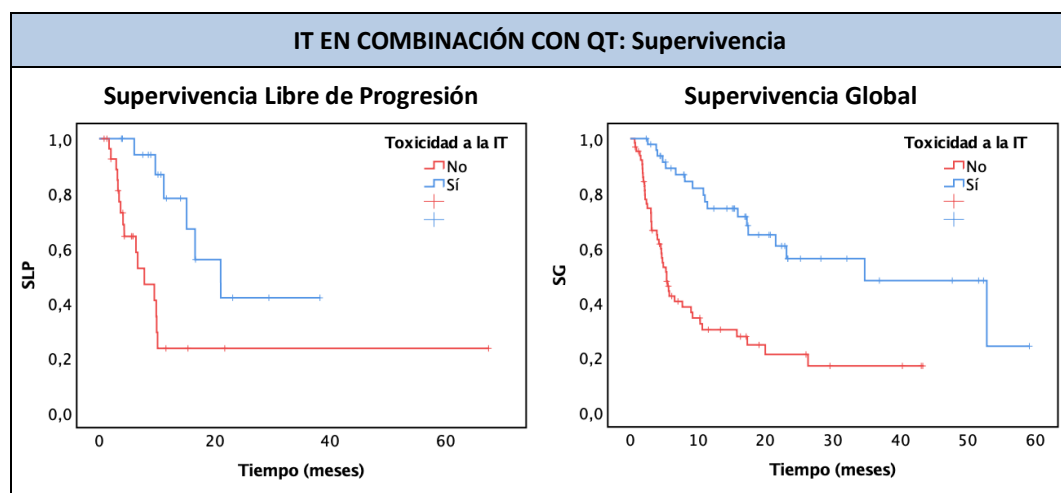


Figura V.15. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia en IT y el esquema de tratamiento recibido. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de IT en monoterapia (n=114), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad: la DCR fue del 89,6% vs. 50,8% ($p < 0,001$); OR 8,31 (IC95% 2,89-23,93) y lo mismo ocurrió con la ORR 60,4% vs. 28,8% ($p = 0,001$); OR 3,77 (IC95% 1,68-8,46) (Tabla V.40). Asimismo, respecto a la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 28,2 vs. 5,4 meses en los pacientes sin irAEs ($p < 0,001$) y mayor SG: 34,7 vs. 9,4 meses ($p < 0,001$) (Figura V.15 y Tabla V.40).

Respecto al subgrupo de IT en combinación con QT (n = 49), la presencia de toxicidad se asoció a una tendencia hacia mejor DCR 95,0% vs. 73,1% ($p = 0,052$), en el límite de la significación estadística y claramente a una ORR superior: 80,0% vs. 30,8% ($p = 0,001$); OR 9,00 (IC95% 2,27-35,64) (Tabla V.40). Adicionalmente, en términos de supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 21,0 vs. 7,8 meses en los pacientes sin irAEs ($p = 0,003$) y mayor SG: NA vs. 9,4 meses ($p = 0,001$) (Figura V.15 y Tabla V.40).

En ambos esquemas de tratamiento, la presencia de toxicidad a la IT se relacionó con un aumento de la SLP y la SG. El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox demostraron que, en pacientes que recibieron tratamiento con IT en monoterapia, la presencia de toxicidad aumentó la SLP un 73% (HR 0,27) y la SG un 71% (HR 0,29). Con respecto a los pacientes que recibieron IT en combinación con QT, la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 75% (HR 0,25) y la SG un 80% (HR 0,20).

Tabla V.40. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del tipo de tratamiento (IT en monoterapia o IT en combinación con QT).

IT EN MONOTERAPIA (n = 114)			
Toxicidad	SI (n = 49)	NO (n = 65)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	89,6%	50,8%	8,31 (2,89-23,93)
ORR (%)	60,4%	28,8%	3,77 (1,68-8,46)
SLP (RIQ) (meses)	28,2 (RIQ 2,4)	5,4 (RIQ 0,5)	0,27 (0,15-0,47)
SG (RIQ) (meses)	34,7 (RIQ 3,9)	9,4 (RIQ 2,3)	0,29 (0,17-0,50)
IT EN COMBINACIÓN CON QT (n = 49)			
Toxicidad	SI (n = 20)	NO (n = 29)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	95,0%	73,1%	P = 0,052
ORR (%)	80,0%	30,8%	9,00 (2,27-35,64)
SLP (RIQ) (meses)	21,0 (RIQ 5,3)	7,8 (RIQ 0,7)	0,25 (0,10-0,66)
SG (RIQ) (meses)	NA	9,6 (RIQ 1,0)	0,20 (0,07-0,58)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, NA: no alcanzada.

Resumiendo, la presencia de irAEs en los pacientes tratados con IT en monoterapia, aumentó 8 veces la DCR y casi 4 veces la ORR y mejoró un 73% la SLP y un 71% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad. En el grupo de pacientes tratados con IT en combinación con QT, la presencia de irAEs se asoció a una tendencia no significativa de mejor DCR, pero a una ORR 9 veces superior; asimismo, mostraron un beneficio del 75% en SLP y del 80% en SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.

En la revisión bibliográfica realizada para contrastar los resultados anteriores, un estudio publicado en 2023 evaluó la influencia de la toxicidad inmunorelacionada en la supervivencia de pacientes con CPNM metastásico en tratamiento con atezolizumab en combinación con QT, analizando los resultados de tres ensayos clínicos pivotaes. La mediana de SG del grupo de pacientes con irAEs fue de 25,7 meses (IC95% 23,9-29,1), versus 13,0 meses (11,7-13,9) en los pacientes sin toxicidad. El beneficio de la presencia de irAEs en la combinación IT+QT fue del 31% en SG (HR 0,69 IC95% 0,60-0,78) (Socinski Ma 2023). En nuestra muestra analizada el beneficio en supervivencia con la presencia de irAEs en la combinación IT+QT fue muy superior (80%).

El metaanálisis de Huang et al. de 2024, que analizó el beneficio de los irAEs sobre la respuesta al tratamiento con IT en CP (mayoritariamente CPNM) también estratificó a los pacientes en función de si habían recibido IT monoterapia o en combinación con QT. El impacto de la presencia de irAEs en el subgrupo que recibió ICIs en monoterapia fue favorable en la respuesta al tratamiento, tanto en DCR: RR 1,56 (IC95% 1,30-1,86) como en ORR: RR 2,41 (IC95% 1,87-3,09), así como en supervivencia, SLP: HR 0,52 (IC95% 0,45-0,59) y SG: HR 0,58 (IC95% 0,52-0,65) (Huang Y 2024).

Nuestros resultados están en la misma dirección que los encontrados por estos autores, pero el beneficio de la toxicidad inmunorelacionada en nuestro estudio fue superior (mejora en DCR de 1,56 vs. 8,31 veces y ORR de 2,41 vs. 3,77, respectivamente), así como

en supervivencia (beneficio en SLP del 48% vs. 73% y en SG del 42% vs. 71%, respectivamente).

En relación con el subgrupo de IT+QT, el metaanálisis de Huang et al. solo contrastó una asociación entre toxicidad inmunorelacionada con la respuesta al tratamiento en términos de ORR: RR 1,64 (IC95% 1,48-1,82), pero no en SLP ni en SG. (Huang Y 2024). En nuestro caso, el beneficio de la presencia de irAEs se mostró en ORR, SLP y SG.

Concluyendo, podemos afirmar que, de forma independiente al esquema de tratamiento recibido, la mayoría de publicaciones consultadas afirman que la presencia de irAEs se correlaciona con un incremento en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CPNM que reciben IT.

V.4.3.3. Toxicidad y resultados clínicos en función del fármaco

El tratamiento con IT incluye diferentes fármacos: anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) y anti CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), que a menudo comparten indicaciones terapéuticas y perfiles de toxicidad.

El beneficio en supervivencia de los diferentes fármacos utilizados en la IT fue analizado en un metaanálisis publicado en 2023, que comparó siete combinaciones de IT utilizadas en primera línea del CPNM. Los autores confirmaron que en CPNM no selectivo para PD-L1, nivolumab + ipilimumab tuvo una buena SLP y ORR, pembrolizumab prolongó la SG y nivolumab presentó el menor número de irAEs. En pacientes PD-L1 positivos, nivolumab prolongó notablemente la SG y, en pacientes con PD-L1 negativo, nivolumab + ipilimumab también mostró una ventaja. Además, nivolumab + ipilimumab prolongó significativamente la SLP tanto en los pacientes PD-L1 negativos como en los positivos. En pacientes con expresión de PD-L1 1-49%, atezolizumab + QT prolongó notablemente la SLP y la SG y, en aquellos con PD-L1 $\geq 50\%$, pembrolizumab prolongó la SG y atezolizumab

+ QT prolongó significativamente la SLP. Adicionalmente, nivolumab + ipilimumab mostró ventajas en SG, SLP y ORR en la mayoría de los pacientes en primera línea de tratamiento (Lu Y 2023).

En este contexto, los pacientes incluidos en el presente estudio recibieron la posología descrita en la ficha técnica y fueron estratificados en cuatro subgrupos en función del fármaco anti PD-1/PD-L1 recibido: pembrolizumab en el 66,3% (n=108) de los casos, nivolumab en el 18,4% (n=30), atezolizumab en el 13,5% (n=22) y cemiplimab en el 1,8% (n=3).

En relación con la respuesta al tratamiento, existió una tendencia hacia tasas de respuesta superiores en los pacientes que recibieron tratamiento con pembrolizumab en comparación con los que recibieron nivolumab y atezolizumab (DCR 77,5% vs. 60,7% y 65,0% y ORR 52,0% vs. 28,6% y 35,0%, respectivamente), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco existieron diferencias significativas entre los fármacos en supervivencia. La SLP fue de 14,4 vs. 12,0 y 10,3 meses y la SG de 18,0 vs. 19,1 y 12,9 meses, para pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab, respectivamente. Cemiplimab no se incluyó en el análisis porque solo se utilizó en tres pacientes (Tabla V.41).

Tabla V.41. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función del fármaco

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Tipo de fármaco					
Pembrolizumab	108	77,5%	52,0%	14,4 (RIQ 1,7)	18,0 (RIQ 1,8)
Nivolumab	30	60,7%	28,6%	12,0 (RIQ 2,7)	19,1 (RIQ 2,1)
Atezolizumab	22	65,0%	35,0%	10,3 (RIQ 1,6)	12,9 (RIQ 0,9)
<i>p-valor</i>		p = 0,281	p = 0,095	p = 0,557	p = 0,212

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

En el mismo sentido que nuestros resultados, el metaanálisis realizado en primera línea de tratamiento del CPNM localmente avanzado por Chen J et al., no encontró diferencias en SLP o SG entre los fármacos pembrolizumab, atezolizumab y nivolumab (Chen J 2021). Sin embargo, en nuestro caso, solo el 50,3% de los pacientes recibieron la IT en primera línea.

En cuanto a la incidencia de toxicidad inmunorelacionada en la muestra estudiada, fue similar para los diferentes fármacos: 40,7% (pembrolizumab), 43,3% (nivolumab), 50,0% (atezolizumab) y 33,3% (cemiplimab), sin diferencias significativas en ninguno de los grados. La toxicidad grado 1-2 fue del 32,4%; 40,0%; 45,5% y 33,3%, respectivamente, y la toxicidad grado ≥ 3 del 8,3%; 3,3%; 4,5% y 0%, respectivamente (Tabla V.42).

Tabla V.42. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3), en función del fármaco.

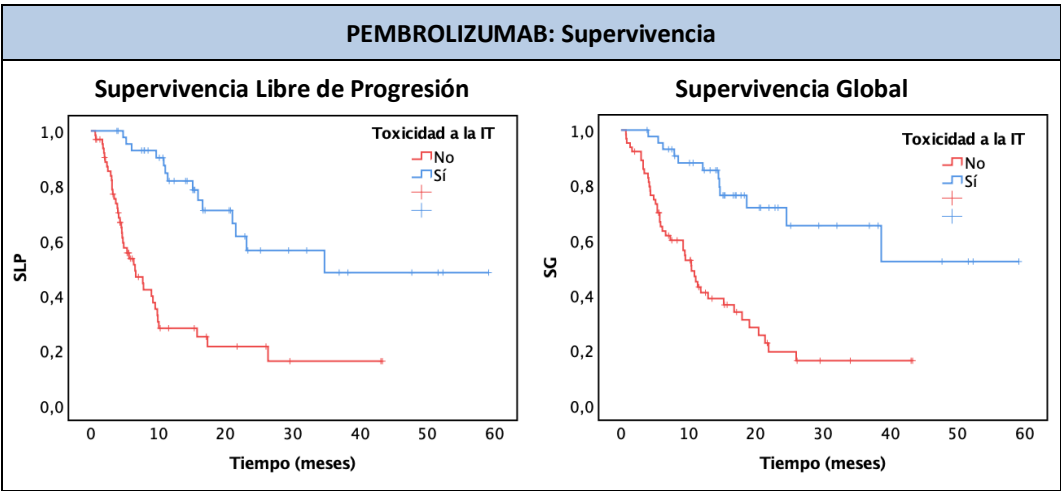
		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Tipo de fármaco	Pembrolizumab	40,7%	32,4%	8,3%
	Nivolumab	43,3%	40,0%	3,3%
	Atezolizumab	50,0%	45,5%	4,5%
	Cemiplimab	33,3%	33,3%	0,0%
	<i>p-valor</i>	0,860	0,643	0,712

Un metaanálisis publicado en 2021 analizó 16 ensayos clínicos realizados en CP tratado con IT. Los autores certificaron que pembrolizumab presentó con menor frecuencia irAEs de cualquier grado, seguido de durvalumab, atezolizumab y nivolumab. El RR de presentar irAEs de cualquier grado de pembrolizumab fue significativamente inferior en comparación con durvalumab (RR 0,73 IC95% 0,66-0,81), atezolizumab (RR 0,56 IC95% 0,51-0,61) y nivolumab (RR 0,48 IC95% 0,42-0,53). Respecto a irAEs grado ≥ 3 , nivolumab tuvo el RR más bajo en comparación con durvalumab (RR 0,53 IC95% 0,31-0,91), atezolizumab (RR 0,43 IC95% 0,25-0,72) y pembrolizumab (RR 0,41 IC95% 0,25-0,68) (Berti

A 2021). Estos resultados parecen estar en la misma dirección que los presentados en nuestro trabajo, donde la incidencia de toxicidad global tendió a ser inferior para pembrolizumab y los irAEs grado ≥ 3 tendieron a ser menores para nivolumab (cemiplimab no se incluyó en el análisis ya que únicamente se utilizó en tres pacientes).

Sin embargo, el metaanálisis de Cook et al. realizado en 803 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico no encontró diferencias en la frecuencia de irAEs entre nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab (Cook S 2024).

A continuación, se resume la influencia de la presencia de toxicidad a la IT en la respuesta clínica y supervivencia de los pacientes, en función del tipo de fármaco utilizado.



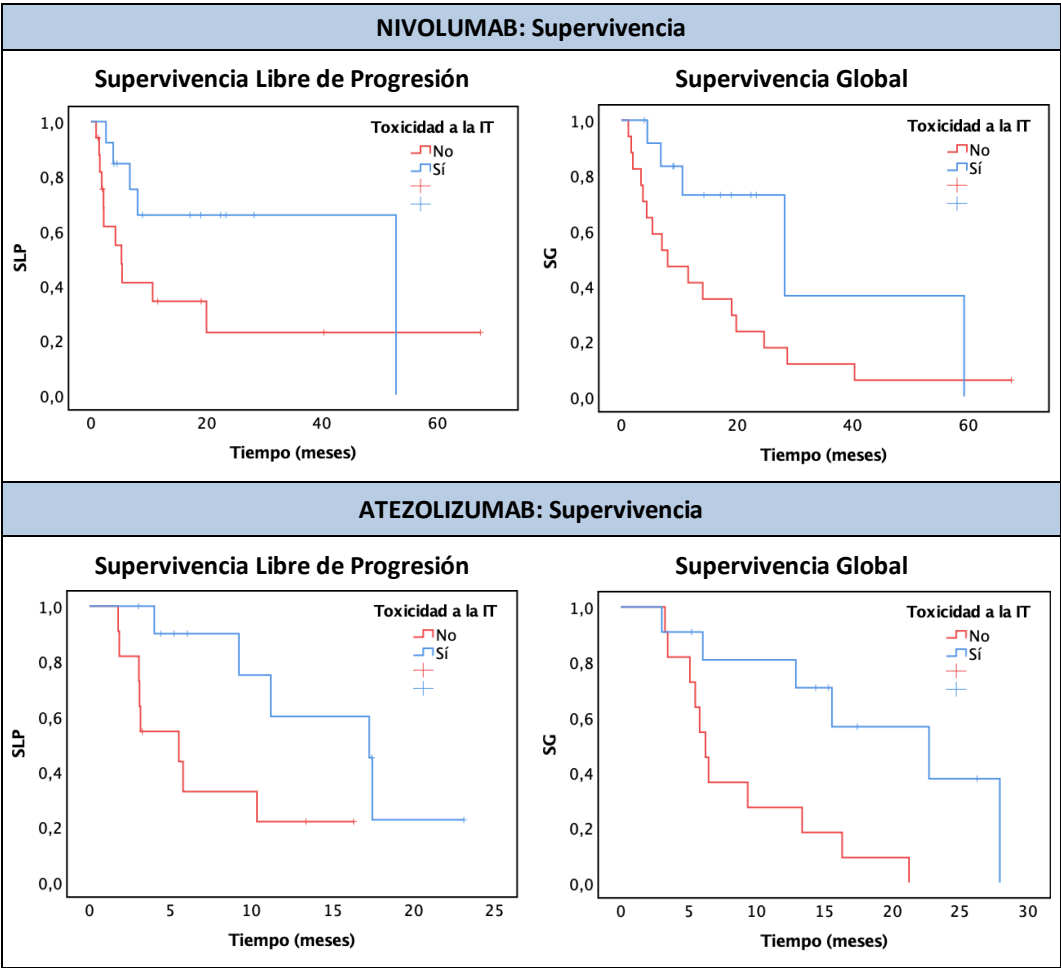


Figura V.16. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad a la inmunoterapia y el fármaco empleado. Método Kaplan-Meier.

En el subgrupo de pembrolizumab (n=108), la respuesta al tratamiento fue superior en presencia de toxicidad: la DCR fue del 97,7% vs. 62,1% ($p<0,001$); OR 26,28 (IC95% 3,38-44,60) y lo mismo ocurrió con la ORR: 79,5% vs. 31,0% ($p<0,001$); OR 8,64 (IC95% 3,45-21,68) (Tabla V.43). En el análisis de la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: NA vs. 6,5 meses en los pacientes sin irAEs ($p < 0,001$) y mayor SG: NA vs. 10,5 meses ($p < 0,001$) (Figura V.16 y Tabla V.43).

Tabla V.43. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del fármaco empleado.

PEMBROLIZUMAB (n = 108)			
Toxicidad	SI (n = 44)	NO (n = 64)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	97,7%	62,1%	26,28 (3,38-44,60)
ORR (%)	79,5%	31,0%	8,64 (3,45-21,68)
SLP (RIQ) (meses)	NA	6,5 (RIQ 1,6)	0,23 (0,12-0,42)
SG (RIQ) (meses)	NA	10,5 (RIQ 1,1)	0,24 (0,13-0,45)
NIVOLUMAB (n = 30)			
Toxicidad	SI (n = 13)	NO (n = 17)	OR/HR (I C95%)
DCR (%)	76,9%	46,7%	ns
ORR (%)	30,8%	26,7%	ns
SLP (RIQ) (meses)	14,6 (RIQ 2,6)	5,3 (RIQ 1,1)	ns
SG (RIQ) (meses)	28,2 (RIQ 2,9)	8,0 (RIQ 1,4)	0,37 (0,14-0,96)
ATEZOLIZUMAB (n = 22)			
Toxicidad	SI (n = 11)	NO (n = 11)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	80,0%	50,0%	ns
ORR (%)	50,0%	20,0%	ns
SLP (RIQ) (meses)	17,3 (RIQ 2,3)	3,2 (RIQ 1,9)	0,20 (0,05-0,76)
SG (RIQ) (meses)	22,7 (RIQ 2,6)	6,2 (RIQ 0,5)	0,22 (0,07-0,72)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas, NA: no alcanzada.

Respecto a los pacientes en tratamiento con nivolumab (n=30), la presencia de irAEs se asoció con una tendencia hacia una mayor tasa de DCR (76,9% vs. 46,7%), pero sin llegar a la significación estadística, mientras la ORR fue muy similar (30,8% vs. 26,7%) (Tabla V.43). Asimismo, en supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 14,6 vs. 5,3 meses en los pacientes sin irAEs ($p = 0,077$) y mayor SG: 28,2 vs. 8,0 meses ($p = 0,045$) (Figura V.16 y Tabla V.43).

En relación con el subgrupo de atezolizumab (n = 22), la respuesta al tratamiento tendió a ser superior en presencia de toxicidad, aunque no de forma significativa: la DCR fue del 80,0% vs. 50,0% y ORR del 50,0% vs. 20,0%, en ausencia de toxicidad (Tabla V.43). En el análisis de supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad a la IT presentaron mayor SLP: 17,3 vs. 3,2 meses en los pacientes sin irAEs ($p = 0,026$) y mayor SG: 22,7 vs. 6,2 meses ($p = 0,006$) (Figura V.16 y Tabla V.43).

Así pues, de forma independiente al fármaco empleado, la presencia de toxicidad a la IT se relacionó con un aumento de la SLP y la SG. El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con pembrolizumab la presencia de toxicidad a la IT aumentó la SLP un 77% (HR 0,23) y la SG un 76% (HR 0,24). Respecto al subgrupo de atezolizumab, la toxicidad a la IT aumentó la SLP un 80% (HR 0,20) y la SG un 78% (HR 0,22). Por último, el subgrupo de nivolumab, que presentó toxicidad a la IT, aumentó la SG en un 63% (HR 0,37) (Tabla V.43).

En resumen, la presencia de irAEs en pacientes tratados con pembrolizumab se asoció con un aumento de 26 veces la DCR y 8,6 veces la ORR, así como un beneficio del 77% en SLP y 76% en SG. En los pacientes que recibieron tratamiento con nivolumab, los irAEs se asociaron con una tendencia hacia una mayor tasa de DCR (no significativa) y un beneficio del 63% en SG. En relación a los pacientes que recibieron tratamiento con atezolizumab,

los irAEs se asociaron a una tendencia superior, pero no significativa en términos de DCR y ORR; y a un beneficio significativo en SLP (80%) y SG (78%).

La bibliografía consultada muestra trabajos con resultados dispares. Hemos encontrado en la bibliografía tres metaanálisis que analizaran el beneficio de los irAEs sobre la respuesta al tratamiento con IT en CP en función del fármaco recibido.

En el metaanálisis de Huang et al. de 2024, los fármacos más utilizados fueron nivolumab y pembrolizumab. En el grupo de nivolumab, los irAEs se asociaron con un aumento de la respuesta al tratamiento, con un RR para la ORR de 2,80 (IC95% 1,80-4,36) y aumento en supervivencia, tanto en SLP (HR 0,55 IC95% 0,45-0,69), como en SG (HR 0,62 IC95% 0,55-0,70). En el grupo de pembrolizumab, la presencia de irAEs tuvo también impacto sobre el aumento de la respuesta en términos de ORR (RR 2,00 IC95% 1,48-2,71), SLP (HR 0,60 IC95% 0,47-0,77) y SG (HR 0,47 IC95% 0,30-0,73). En el grupo de atezolizumab, la presencia de irAEs se relacionó con un aumento de la SG (HR 0,70 IC95% 0,63-0,78), pero el aumento de SLP no fue significativo (Huang Y 2024).

En el metaanálisis de Liang et al. de 2024, realizado en 22 estudios de CPNM, se encontró que la presencia de irAEs de todos los grados aumentó la supervivencia de pembrolizumab en un 27% (HR 0,73 IC95% 0,55-0,97), mientras que en el caso de nivolumab el beneficio en supervivencia fue del 54% (HR 0,46 IC95% 0,35-0,60). No obstante, los autores justifican estas diferencias como consecuencia de la heterogeneidad de los estudios causada por el pequeño tamaño de muestra de pembrolizumab (Liang Y 2024).

El metaanálisis de Wang D et al. de 2021, contrastó que la presencia de irAEs en el grupo de nivolumab en monoterapia aumentó la SG en un 43% (HR 0,57 IC95% 0,45-0,72), pero la asociación no fue significativa con pembrolizumab en monoterapia (Wang D 2021). Sin embargo, este metaanálisis solo incluyó dos estudios con pembrolizumab que, de forma individual, sí obtuvieron beneficio en SG relacionada con la toxicidad: HR 0,75 (IC 95% 0,58-0,96) (Lisberg A 2018) y HR 0,29 (IC95% 0,09-0,94) (Osorio JC 2017).

En la siguiente tabla se resumen los beneficios asociados a la presencia de irAEs en la respuesta y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT en CPNM localmente avanzado o metastásico, y la comparación con nuestros resultados.

Tabla V.44. Beneficio en respuesta y supervivencia de la presencia de irAEs en los tratamientos con pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab. Comparación con los metaanálisis publicados

Beneficio asociado a irAEs	OR/HR (IC 95%)			
	Liang Y 2024	Huang Y 2024	Wang D 2021	Valcuende A 2024
PEMBROLIZUMAB				
ORR		RR 2,0 (1,48-2,71)	-	OR 8,64 (3,45-21,68)
SLP		HR 0,60 (0,47-0,77)	-	HR 0,23 (0,12-0,42)
SG	HR 0,73 (0,55-0,97)	HR 0,47 (0,30-0,73)	ns (*)	HR 0,24 (0,13-0,45)
NIVOLUMAB				
ORR		RR 2,8 (1,8-4,3)	-	ns
SLP		HR 0,55 (0,45-0,69)	-	ns
SG	HR 0,46 (0,35-0,60)	HR 0,62 (0,55-0,70)	HR 0,57 (0,45-0,72)	HR 0,37 (0,14-0,96)
ATEZOLIZUMAB				
ORR	-	-	-	ns
SLP	-	ns	-	HR 0,20 (0,05-0,76)
SG	-	HR 0,70 (0,63-0,78)	-	HR 0,22 (0,07-0,72)

ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, RR: riesgo relativo, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas, (*) HR 0,75 (IC95% 0,58-0,96) en Lisberg A 2018 y HR 0,29 (IC95% 0,09-0,94) en Osorio JC 2017.

Por ello, podemos afirmar que, de forma independiente al fármaco empleado, la mayoría de publicaciones descritas en la bibliografía manifiestan que la presencia de irAEs se relaciona con un incremento en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes.

V.5. INFLUENCIA DEL TIPO DE TOXICIDAD A LA INMUNOTERAPIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

Los resultados en vida real presentados hasta ahora en este trabajo han confirmado que la presencia de toxicidad inmunomediada tiene un beneficio sobre la respuesta clínica y la supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT, de tal forma que podría plantearse la presencia de toxicidad como una variable subrogada de efectividad y supervivencia.

Sin embargo, dada la importancia clínica de este hallazgo, es necesario profundizar en el análisis de esta relación para conocer si todos los tipos de toxicidad inmunomediada se comportan en el mismo sentido y se asocian con beneficio clínico o por el contrario, existe algún tipo de toxicidad inmunomediada que produce directamente un efecto deletéreo sobre el paciente y se asocia con un resultado clínico negativo.

En este contexto, se presentan a continuación los resultados encontrados al analizar la influencia de cada tipo de toxicidad inmunomediada sobre el resultado clínico del paciente, comparado con el resto de toxicidades y con la ausencia de toxicidad, con intención de discriminar el efecto aislado de cada tipo de toxicidad sobre la respuesta y la supervivencia de los pacientes.

Para este análisis, los pacientes que expresaron toxicidad inmunomediada (n=69) se dividieron en función del tipo de toxicidad en los siguientes subgrupos: toxicidad endocrina 47,8% (n=33), toxicidad dermatológica 23,2% (n=16), toxicidad pulmonar 23,2% (n=16), toxicidad hepática 15,9% (n=11), toxicidad reumatológica 13,0% (n=9), toxicidad gastrointestinal 11,6% (n=8) y otras toxicidades (renal y pericárdica) 4,3% (n=3).

V.5.1. TOXICIDAD ENDOCRINA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, la toxicidad endocrina inmunomediada se produjo en el 22,7% (n=37) de los pacientes: 27 pacientes (73,0%) experimentaron alteraciones tiroideas, 8 pacientes insuficiencia adrenal (21,63%), 1 paciente sialoadenitis (2,7%) y 1 paciente cetoacidosis diabética (2,7%). En referencia a la gravedad de la toxicidad endocrina, 36 pacientes manifestaron irAEs de grado 1-2 y 1 paciente grado ≥ 3 .

La respuesta terapéutica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con toxicidad endocrina (irAEs endocrinos) (n=37) respecto al grupo que no manifestaron toxicidad inmunomediada (No irAEs) (n=94): DCR 87,5% vs. 57,6% (p=0,002); OR 5,14 (IC95% 1,66-15,96) y ORR 68,8% vs. 29,4% (p<0,001); OR 5,28 (IC95% 2,19-12,74).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con toxicidad endocrina (irAEs endocrinos) (n=37) y los pacientes con otras toxicidades inmunomediadas (otros irAEs) (n=32): DCR 94,4% vs. 87,5% (p=0,314) y ORR 63,9% vs. 68,8% (p=0,672) (Tabla V.45).

Asimismo, la presencia de toxicidad endocrina se relacionó con un aumento de la supervivencia respecto a los pacientes sin toxicidad: mediana SLP 23,1 vs. 5,7 meses (p=0,001) y mediana SG 38,7 vs. 9,5 meses (p<0,001). En el mismo sentido que con la respuesta al tratamiento, las diferencias en supervivencia no fueron significativas cuando se comparó el grupo de pacientes con toxicidad endocrina versus el grupo de pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas: SLP 23,1 vs. 28,2 meses (p=0,219) y SG 38,7 vs. 52,8 meses (p=0,986).

Tabla V.45. Influencia de la toxicidad endocrina sobre la respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG). Análisis comparativo con subgrupos de pacientes sin toxicidad y pacientes con otras toxicidades.

TOXICIDAD ENDOCRINA versus SIN TOXICIDAD			
	Toxicidad Endocrina (n = 37)	Sin Toxicidad (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	87,5%	57,6%	5,14 (1,66-15,96)
ORR (%)	68,8%	29,4%	5,28 (2,19-12,74)
SLP (RIQ) (meses)	23,1 (RIQ 5,2)	5,7 (RIQ 0,8)	0,35 (0,19-0,63)
SG (RIQ) (meses)	38,7 (RIQ 4,6)	9,5 (RIQ 1,7)	0,26 (0,13-0,53)
TOXICIDAD ENDOCRINA versus RESTO DE TOXICIDADES			
	Toxicidad Endocrina (n = 37)	Otras Toxicidades (n = 32)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	87,5%	94,4%	ns
ORR (%)	68,8%	63,9%	ns
SLP (RIQ) (meses)	23,1 (RIQ 5,2)	28,2 (RIQ 6,8)	ns
SG (RIQ) (meses)	38,7 (RIQ 4,6)	52,8 (RIQ 12,7)	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que la presencia de toxicidad endocrina aumentó la SLP un 65% (HR 0,35) y la SG un 74% (HR 0,26) respecto a los pacientes sin toxicidad (Figura V.17 y Tabla V.45).

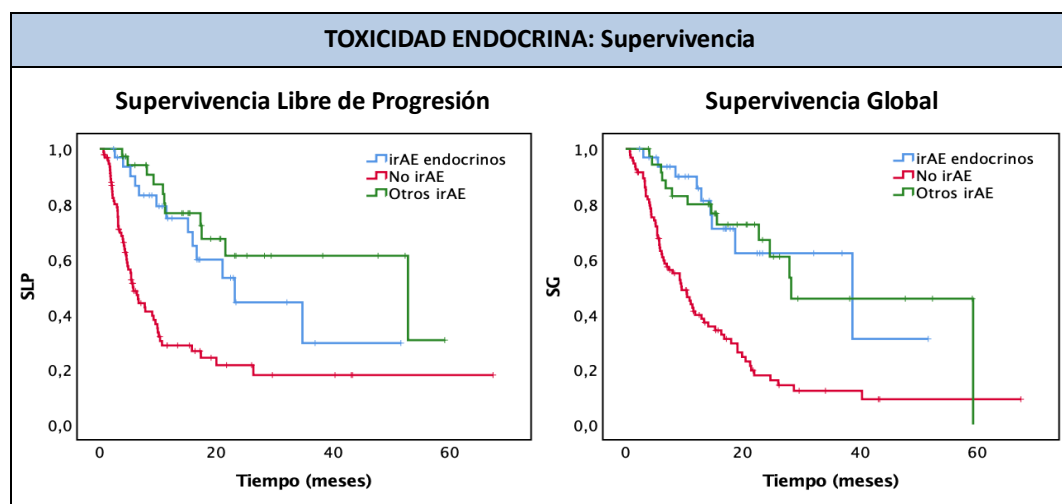


Figura V.17. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Subgrupos de pacientes con toxicidad endocrina (irAEs endocrino), pacientes sin toxicidad (No irAEs) y pacientes con otras toxicidades (Otros irAEs). Método Kaplan-Meier.

Dentro de la toxicidad endocrina, los irAEs de mayor incidencia fueron tiroideos (n=27 pacientes), todos ellos de grado 1-2.

La **toxicidad tiroidea** se asoció con una mayor respuesta al tratamiento, frente a la obtenida en los pacientes sin ningún tipo de toxicidad: DCR 84,6% vs. 57,6% ($p=0,012$) y ORR 69,2% vs. 29,4% ($p<0,001$), siendo las diferencias no significativas vs. los pacientes con otros tipos de toxicidad.

Respecto a la supervivencia, la SLP en los pacientes con toxicidad tiroidea también fue superior a los pacientes sin ningún tipo de toxicidad: mediana SLP de 21 (RIQ 5,5) vs. 5,7 (RIQ 0,8) meses, con un HR 0,35 (IC95% 0,18-0,69), del mismo modo que la SG: mediana NA vs. 9,5 (RIQ 1,7) meses, con un HR 0,23 (IC95% 0,10-0,53). La toxicidad tiroidea tampoco presentó diferencias en supervivencia respecto al resto de toxicidades.

Respecto a la **insuficiencia adrenal** como manifestación de la toxicidad endocrina, se produjo en 8 pacientes, todos de grado 1-2 y no se asoció con mayor respuesta al tratamiento, frente a los pacientes sin ningún tipo de toxicidad: DCR 87,5% vs. 57,6%

($p=0,099$) y ORR 62,5% vs. 29,4% ($p=0,056$). Además, tampoco existieron diferencias al comparar la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes frente al global de pacientes con otros tipos de toxicidad.

Sin embargo, la supervivencia sí fue superior en los pacientes con insuficiencia adrenal, versus los que no tuvieron toxicidad, con SLP 23,1 (RIQ 2,1) vs. 5,7 (RIQ 0,8) meses, con un HR 0,27 (IC95% 0,08-0,86), así como la SG NA vs. 9,5 (RIQ 1,7) meses, con un HR 0,20 (IC95% 0,05-0,80). La supervivencia en el grupo de pacientes con insuficiencia adrenal tampoco presentó diferencias respecto al global de pacientes con otros tipos de toxicidad.

Un único paciente expresó **sialoadenitis** grado 1-2 como irAE endocrino, obteniendo una RP como mejor respuesta al tratamiento, una SLP de 15,9 meses y una SG de 18,7 meses. Otro paciente presentó **cetoacidosis diabética** grado 1-2, obteniendo una RP como mejor respuesta a tratamiento, una SLP de 34,8 meses y una SG de 38,8 meses. El tamaño de muestra no fue suficiente para realizar un análisis estadístico valorable.

En síntesis, los irAEs endocrinos aumentaron cinco veces la respuesta al tratamiento con IT tanto en DCR como en ORR y en términos de supervivencia, un 65% la SLP y un 74% la SG. Del mismo modo, la toxicidad tiroidea se relacionó con un aumento en la respuesta y en la supervivencia (65% en SLP y 77% en SG), mientras la toxicidad adrenal solo se relacionó con aumento en supervivencia (73% en SLP y del 80% en SG) (Tabla V.45).

Estos resultados están en línea con diversas publicaciones que analizaron específicamente la toxicidad inmunomediada endocrina y su repercusión en la supervivencia de los pacientes tratados con IT. En el año 2020, un estudio prospectivo que incluyó 160 pacientes (67,5% con CPNM) presentó una incidencia de irAEs endocrinos del 12,0%, porcentaje inferior al 20,3% obtenido en nuestros resultados. Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la mediana de SG fue significativamente más prolongada en el subgrupo de pacientes con irAEs endocrinos en comparación con el subgrupo de pacientes que no los expresaron (NA vs. 401 días IC95% 240-562; $p<0,01$). Respecto a las

alteraciones tiroideas, se describieron en el 9,9% de los pacientes (16,6% en nuestro estudio) y se asociaron también con un aumento en la mediana de SG (NA vs. 378 días IC95% 317-565; $p < 0,05$) (Kobayashi T 2020).

Un estudio posterior incluyó a 35 pacientes con CPNM tratados con nivolumab. El 34,3% de pacientes presentaron irAEs endocrinos (20,3% en nuestro estudio) y se asoció a una mejora en la supervivencia respecto a los que no presentaron toxicidad, tanto en SLP HR 0,42 (IC95% 0,20-0,88) como en SG HR 0,52 (IC95% 0,24-1,12) (Chmielewska I 2021).

Finalmente, en línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio, los resultados de los metaanálisis descritos en la bibliografía confirmaron que la toxicidad endocrina asociada al tratamiento con IT se relacionó consistentemente con una mejoría en la SLP y en la SG. Específicamente, los pacientes con toxicidad endocrina presentaron una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad entre un 39% y un 50% (HR agrupados entre 0,50 y 0,61) y una reducción del riesgo de muerte entre un 44% y un 50% (HR agrupados entre 0,50 y 0,56) en función del metaanálisis consultado (Wang D 2021, Zhang Q 2022, Zhou Y 2023, Lin L 2023, Huang Y 2024, Liang Y 2024, Ma 2024).

Los beneficios agrupados en supervivencia obtenidos en los metaanálisis fueron inferiores a los obtenidos en nuestro estudio, con una reducción del riesgo de progresión de enfermedad del 65% (HR 0,35 IC95% 0,19-0,63) y una reducción del riesgo de muerte del 74% (HR 0,26 IC95% 0,13-0,53). Sin embargo, algunos de los estudios incluidos en los metaanálisis anteriores, reportaron beneficios similares a los nuestros, como por ejemplo el de Ahn et al. publicado en 2019, que reportaron una reducción del riesgo de progresión de enfermedad del 63% (HR 0,37 IC95% 0,13-1,03) y de reducción del riesgo de muerte del 75% (HR 0,25 IC95% 0,05-1,28) (Ahn BCh 2019), semejantes a los obtenidos en nuestro estudio.

En nuestro estudio, el 73% de los irAEs endocrinos se correspondieron con disfunciones tiroideas, posicionándose como el subtipo de irAE más frecuente. Al comparar nuestros

resultados de respuesta al tratamiento y supervivencia en pacientes que presentaron irAEs tiroideos frente a otros estudios publicados en la bibliografía centrados en este tipo de toxicidad, se observaron asociaciones similares.

Un estudio retrospectivo realizado en 105 pacientes con CPNM que recibieron tratamiento con IT, mostró una incidencia de irAEs tiroideos del 14,3%, porcentaje similar al 16,6% obtenido en nuestro estudio. Los resultados mostraron una disminución significativa en el porcentaje de pacientes que presentaron progresión de la enfermedad (46,7% vs. 61,1%) (Campredon P 2019).

En otro estudio realizado en 191 pacientes diagnosticados de CPNM que recibieron tratamiento con fármacos anti PD-1, el 20,9% de los pacientes manifestaron irAEs tiroideos y presentaron medianas de supervivencia significativamente superiores en comparación a los pacientes sin toxicidad (SLP 10,4 vs. 5,5 meses y SG 16,8 vs. 11,1 meses) (Zhou Y 2021).

En línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio, los resultados de los metaanálisis descritos en la bibliografía indicaron que la toxicidad tiroidea asociada al tratamiento con IT se relacionó consistentemente con una mejora en la SG y en la SLP, con reducciones agrupadas del riesgo de progresión de la enfermedad del 38-44% (HR 0,56-0,62) y del 44-56% del riesgo de muerte (HR 0,44-0,56) en función del metaanálisis consultado (Lin 2023, Huang Y 2024).

A pesar de mostrar una clara mejoría en la supervivencia de aquellos pacientes que presentan irAEs tiroideos, se trata de resultados inferiores a los obtenidos en nuestro estudio, en donde se produjo una reducción del riesgo de progresión de enfermedad del 65% (HR 0,35 IC95% 0,18-0,69) y una reducción del riesgo de muerte del 77% (HR 0,23 IC95% 0,10-0,53). No obstante, estudios incluidos en los metaanálisis anteriores encontraron beneficios similares a los de nuestra muestra analizada como, por ejemplo, disminución del riesgo de progresión de enfermedad del 62% (HR 0,38 IC95% 0,17-0,85)

(Kim HI 2017) y del 64% (HR 0,36 IC95% 0,21-0,62), y reducción del riesgo de muerte del 68% (HR 0,32 IC95% 0,16-0,64) (Thuillier P 2021).

De forma semejante al resto de toxicidades endocrinas, la presencia de insuficiencia adrenal se correlacionó con mejores respuestas al tratamiento con IT y medianas de supervivencia superiores. Concretamente, con una reducción del riesgo de progresión de enfermedad del 73% (HR 0,27 IC95% 0,08-0,86) y una reducción del riesgo de muerte del 80% (HR 0,20 IC95% 0,05-0,80).

Respecto a la presencia de insuficiencia adrenal y su relación con el beneficio en SLP y SG en nuestra muestra, no se han encontrado estudios publicados que relacionen específicamente este tipo de irAE endocrino con el resultado clínico del tratamiento con IT, incluyéndose en la bibliografía dentro de la toxicidad endocrina global. Lo mismo ocurre con la sialoadenitis y la cetoacidosis diabética.

Finalmente, en la muestra analizada en el presente trabajo no se han encontrado diferencias entre el impacto de la toxicidad endocrina y el resto de toxicidades en términos de respuesta al tratamiento y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT. Tampoco hemos encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.

V.5.2. TOXICIDAD DERMATOLÓGICA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, el 9,8% (n=16) presentó toxicidad dermatológica inmunorelacionada como consecuencia del tratamiento con IT: 15 pacientes (93,8%) experimentaron dermatitis y 1 paciente (6,2%) presentó reacción liquenoide. En referencia a la gravedad de la toxicidad, 15 pacientes expresaron irAEs de grado 1-2 y 1 paciente grado ≥ 3 .

La respuesta terapéutica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con toxicidad dermatológica (irAEs dermatológicos) (n=16) respecto al grupo de pacientes que

no manifestaron toxicidad inmunomediada (No irAEs) (n=94): DCR 81,3% vs. 57,6% (p=0,075); OR 3,18 (IC95% 1,01-9,49) y ORR 62,5% vs. 29,4% (p=0,011); OR 4,0 (IC95% 1,49-11,32).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con toxicidad dermatológica (irAEs dermatológicos) (n=16) y los pacientes con otras toxicidades inmunomediadas (otros irAEs) (n=53): DCR 81,3% vs. 94,2% (p=0,109) y ORR 62,5% vs. 67,3% (p=0,772) (Tabla V.46).

Tabla V.46. Influencia de la toxicidad dermatológica sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG). Análisis comparativo con subgrupos de pacientes sin toxicidad y pacientes con otras toxicidades.

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA versus SIN TOXICIDAD			
	Toxic. Dermatológica (n = 16)	Sin Toxicidad (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	81,3%	57,6%	3,18 (1,01-9,49)
ORR (%)	62,5%	29,4%	4,00 (1,49-11,32)
SLP (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 3,2)	5,7 (RIQ 0,8)	0,16 (0,05-0,50)
SG (RIQ) (meses)	59,2 (RIQ 2,5)	9,5 (RIQ 1,7)	0,20 (0,07-0,54)
TOXICIDAD DERMATOLÓGICA versus RESTO DE TOXICIDADES			
	Toxic. Dermatológica (n = 16)	Otras Toxicidades (n = 53)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	81,3%	94,2%	ns
ORR (%)	62,5%	67,3%	ns
SLP (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 3,2)	21,5 (RIQ 2,3)	ns
SG (RIQ) (meses)	59,2 (RIQ 2,5)	27,9 (RIQ 3,0)	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

Asimismo, la presencia de toxicidad dermatológica se relacionó con un aumento de la supervivencia respecto a los pacientes sin toxicidad: SLP 52,8 vs. 5,7 meses ($p=0,002$) y SG 59,2 vs. 9,5 meses ($p=0,001$). No obstante, las diferencias en supervivencia no fueron significativas cuando se comparó el grupo de pacientes con toxicidad dermatológica versus el grupo de pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas: SLP 52,8 vs. 21,5 meses ($p=0,120$) y SG 59,2 vs. 27,9 meses ($p=0,198$).

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que la presencia de toxicidad dermatológica aumentó la SLP un 84% (HR 0,16) y la SG un 80% (HR 0,20) respecto a los pacientes sin toxicidad (Figura V.18 y Tabla V.46).

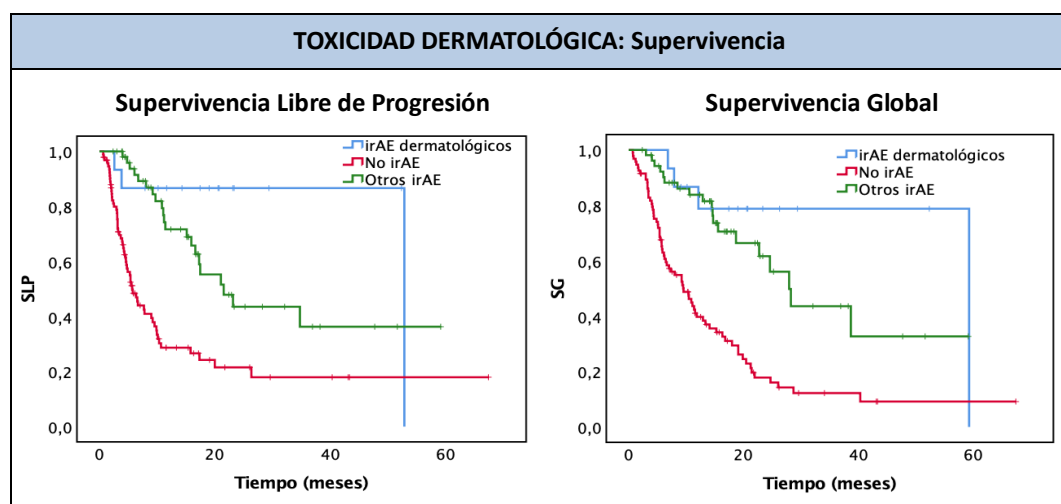


Figura V.18. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Subgrupos de pacientes con toxicidad dermatológica (irAEs dermatológicos), pacientes sin toxicidad (No irAEs) y pacientes con otras toxicidades (Otros irAEs). Método Kaplan-Meier.

En síntesis, los irAEs dermatológicos aumentaron tres veces la tasa de control de la enfermedad y cuatro veces la tasa de respuesta global al tratamiento con IT, así como un 84% la SLP y un 80% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio están en línea con diversas publicaciones analizadas centradas en este tipo de toxicidad. En un estudio retrospectivo realizado en

155 pacientes con CPNM avanzado, los pacientes recibieron nivolumab o pembrolizumab en monoterapia y se objetivó una incidencia del 32,9% de irAEs cutáneos (superior a la obtenida en nuestro estudio: 9,8%). Los irAEs cutáneos se asociaron a un aumento significativo en la respuesta: ORR (57% vs. 19%) y DCR (94% vs. 55%), así como en la supervivencia, tanto en SLP (HR 0,38 IC95% 0,25-0,58), como en SG (HR 0,34 IC95% 0,20-0,60) (Aso M 2020).

Aunque la incidencia de irAEs cutáneos reportados en el trabajo de Aso et al. fueron superiores a las de nuestra muestra analizada (9,8%), las tasas de ORR y DCR fueron similares a las reportadas en nuestro estudio (ORR 62,5% vs. 29,4% y DCR 81,3% vs. 57,6%).

Tang K et al., en 2022, analizó retrospectivamente la supervivencia a los 6 meses de tratamiento con fármacos anti PD-1 y anti PD-L1 en una cohorte de 7008 pacientes con cáncer (56,9% CP). Los resultados mostraron los siguientes irAEs cutáneos como factores protectores de mortalidad: prurito (HR 0,70), erupción (HR 0,76), xerosis (HR 0,63) y la aparición de cualquier irAEs cutáneo (HR 0,79). Además de la aparición de psoriasis (HR 0,70), liquen plano (HR 0,51), dermatitis eccematosa (HR 0,61), vitíligo (HR 0,53), penfigoide ampolloso (HR 0,52) y enfermedad de Grover (HR 0,47) (Tang K 2022).

Posteriormente, en un metaanálisis publicado en 2023 que incluyó 23 estudios de pacientes tratados con ICI y diagnosticados de diferentes neoplasias, el CPNM fue analizado en 7 de ellos. Los datos agrupados en CPNM demostraron que la presencia de irAEs dermatológicos se asoció con un incremento del 40% en la SLP (HR 0,61 IC95% 0,46-0,80) y un incremento del 50% en la SG (HR 0,50 IC95% 0,33-0,77) (Du Y 2023).

Asimismo, en línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio, los resultados de los metaanálisis analizados de pacientes con CPNM también confirmaron que la toxicidad cutánea asociada al tratamiento con IT se asoció con una mejora en la SG y SLP. Los pacientes con irAEs dermatológicos presentaron un beneficio en la SLP del 44-53% (HR

0,47-0,56) y un beneficio en SG del 47-58% (HR 0,42-0,53) (Wang D 2021, Zhang Q 2022, Zhou Y 2023, Lin L 2023, Huang Y 2024, Liang Y 2024, Ma S 2024).

Del mismo modo que en el análisis de la toxicidad endocrina, el beneficio agrupado de la toxicidad cutánea sobre la supervivencia es inferior al encontrado en nuestra muestra analizada (beneficio en SLP del 84% y en SG del 80%), pero también se incluyeron estudios en los metaanálisis anteriores que, de forma individual, encontraron beneficios en SLP y SG similares a los nuestros. Por ejemplo, el estudio de Berner et al. evidenció un aumento de la SLP del 78% (HR 0,22 IC95% 0,09-0,54) y de la SG del 71% (HR 0,29 IC95% 0,12-0,70) (Berner F 2019).

Finalmente, en nuestra muestra analizada no hemos encontrado diferencias entre el impacto de la toxicidad dermatológica y el resto de toxicidades sobre la respuesta y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT. Tampoco hemos encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.

V.5.3. TOXICIDAD PULMONAR Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, el 9,8% (n=16) presentó toxicidad pulmonar inmunomediada como consecuencia del tratamiento con IT. En referencia a la gravedad de la toxicidad, 13 pacientes expresaron irAEs de grado 1-2 y 3 pacientes grado ≥ 3 .

La respuesta terapéutica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con toxicidad pulmonar (irAEs pulmonares) (n=16) respecto al grupo de pacientes que no manifestaron toxicidad inmunomediada (No irAEs) (n=94): DCR 93,3% vs. 57,6% (p=0,008); OR 10,29 (IC95% 1,29-81,83) y ORR 66,7% vs. 29,4% (p=0,005); OR 4,80 (IC95% 1,49-15,47).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con toxicidad pulmonar (irAEs pulmonares) (n=16) y los pacientes con otras toxicidades inmunomediadas (otros irAEs) (n=53): DCR 93,3% vs. 90,6% (p=0,739) y ORR 66,7% vs. 66,0% (p=0,964) (Tabla V.47).

Tabla V.47. Influencia de la toxicidad pulmonar sobre la respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG). Análisis comparativo con subgrupos de pacientes sin toxicidad y con otras toxicidades.

TOXICIDAD PULMONAR versus SIN TOXICIDAD			
	Toxicidad Pulmonar (n = 16)	Sin Toxicidad (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	93,3%	57,6%	10,29 (1,29-81,83)
ORR (%)	66,7%	29,4%	4,80 (1,49-15,47)
SLP (RIQ) (meses)	NA	5,7 (RIQ 0,8)	0,32 (0,14-0,74)
SG (RIQ) (meses)	NA	9,5 (RIQ 1,7)	0,26 (0,10-0,64)
TOXICIDAD PULMONAR versus RESTO DE TOXICIDADES			
	Toxicidad Pulmonar (n = 16)	Otras Toxicidades (n = 53)	OR/HR (I C95%)
DCR (%)	93,3%	90,6%	ns
ORR (%)	66,7%	66,0%	ns
SLP (RIQ) (meses)	NA	28,2 (RIQ 2,8)	ns
SG (RIQ) (meses)	NA	34,7 (RIQ 3,4)	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, NA: no alcanzada, ns: diferencias no significativas.

Asimismo, la presencia de toxicidad pulmonar se relacionó con un aumento de la supervivencia respecto a los pacientes sin toxicidad: SLP NA vs. 5,7 meses (p=0,008) y SG NA vs. 9,5 meses (p=0,003). Sin embargo, las diferencias en supervivencia no fueron significativas cuando se comparó el grupo de pacientes con toxicidad pulmonar versus el

grupo de pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas: SLP NA vs. 28,2 meses ($p=0,945$) y SG NA vs. 34,7 meses ($p=0,858$).

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que la presencia de toxicidad pulmonar aumentó la SLP un 68% (HR 0,32) y la SG un 74% (HR 0,26) respecto a los pacientes sin toxicidad (Figura V.19 y Tabla V.47).

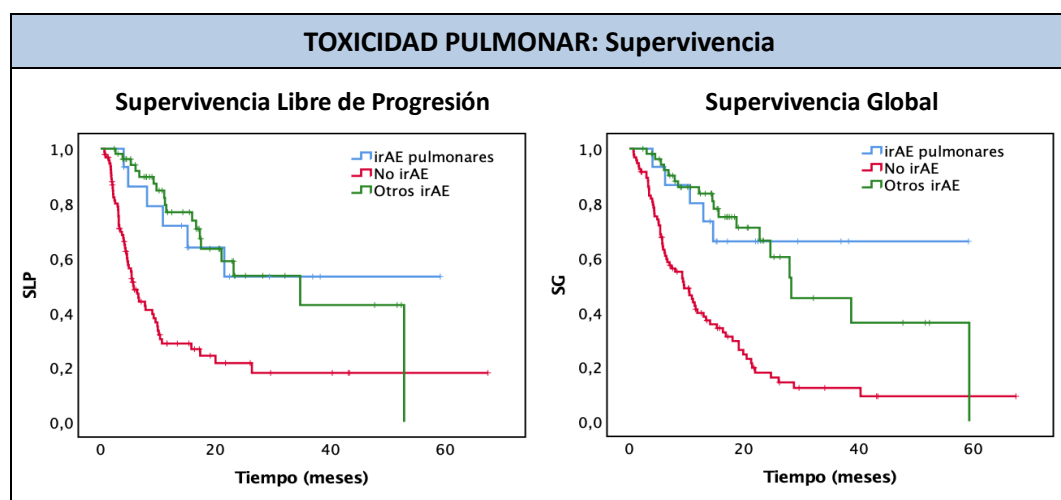


Figura V.19. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Subgrupos de pacientes con toxicidad pulmonar (irAEs pulmonares), pacientes sin toxicidad (No irAEs) y pacientes con otras toxicidades (Otros irAEs). Método Kaplan-Meier.

En síntesis, los irAEs pulmonares aumentaron diez veces la tasa de control de la enfermedad y casi cinco veces la tasa de respuesta global al tratamiento con IT, así como un 68% la SLP y un 74% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad (Tabla V.47).

Nuestros resultados están respaldados por algunos estudios publicados que estudiaron específicamente la relación de la toxicidad pulmonar y los resultados clínicos de pacientes con CPNM en tratamiento con ICIs.

Un estudio retrospectivo realizado en 613 pacientes con CPNM en tratamiento con nivolumab mostró una incidencia de neumonitis del 10% (6,8% en nuestro estudio). Los pacientes que desarrollaron neumonitis tuvieron tasas de respuesta significativamente

más elevadas (DCR: 71% vs. 41%, ORR: 37% vs. 18%) y una SLP más prolongada (5,8 meses frente a 2,1 meses; $p=0,002$) en comparación con los pacientes sin neumonitis (Fujimoto D 2018).

En 2020 se publicó un estudio que incluyó 130 pacientes con CPNM avanzado que fueron tratados con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab. La incidencia de irAEs pulmonares fue del 12,3%, de rango similar al 9,8% obtenido en nuestro estudio. Los pacientes con irAEs pulmonares obtuvieron una ORR superior en comparación con los pacientes sin irAEs (63% vs. 22%), semejantes a nuestros resultados (66,7% vs. 29,4%). En cuanto a la supervivencia, la mediana de SLP fue significativamente superior en el grupo de toxicidad pulmonar, respecto a los que no presentaron toxicidad (SLP 15,9 vs. 3,3 meses) (Sugano T 2020).

Otro trabajo publicado también en 2020 analizó 276 pacientes diagnosticados de CPNM que recibieron tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1, mostrando una incidencia de irAEs pulmonares del 15,2%. La respuesta al tratamiento fue significativamente superior en presencia de irAEs pulmonares, con ORR del 61,9% vs. 29,9% en los pacientes sin toxicidad, similares también a los obtenidos en nuestra muestra analizada (66,7% vs. 29,4%). Además, en la misma línea, el desarrollo de irAEs pulmonares se asoció significativamente con mayor SLP (45,8 semanas vs. 21,2 semanas) (Cui P 2020).

Sin embargo, existen publicaciones que arrojan resultados contrarios, considerando la toxicidad pulmonar, como un factor de riesgo asociado a la disminución de la supervivencia de los pacientes.

Un estudio retrospectivo de 2023 evaluó la incidencia de neumonitis asociada al tratamiento con anti PD-1/PD-L1 en CPNM, comprobando que el desarrollo de neumonitis inmunorelacionada incrementó el riesgo de mortalidad 2,34 veces (Tiu BC 2022).

Los metaanálisis publicados (y analizados a lo largo de todo el documento) que cuantifican la asociación entre los diferentes tipos de toxicidad y su relación con la respuesta clínica

de los pacientes con CPNM en tratamiento con IT, mostraron que la toxicidad pulmonar no se asoció de forma significativa a un aumento de la SLP y la SG.

Al contrario, el metaanálisis de Huang et al. evidenció que la toxicidad pulmonar produjo un aumento significativo de la respuesta al tratamiento en términos de ORR: RR 1,75 (IC95% 1,37-2,25) y en términos de DCR: RR 1,75 (IC95% 1,27-1,77), pero no aumentó de forma significativa la SLP: HR 0,94 (IC95% 0,75-1,17) ($p=0,58$), y se asoció a una disminución significativa (1,3 veces) de la SG: HR 1,31 (IC95% 1,06-1,61) (Huang Y 2024).

En el resto de metaanálisis, los resultados fueron también similares: la toxicidad pulmonar asociada al tratamiento con IT presentó tendencia a aumentar la SLP, pero sin demostrar significación estadística en ninguno de ellos: HR 0,87 IC 95% 0,50-1,51) (Wang D 2021), HR 0,85 (IC95% 0,71-1,01) (Zhang Q 2022), HR 0,99 (IC95% 0,64-1,52) (Zhou Y 2023), HR 0,90 (IC95% 0,65-1,23) (Lin L 2023), HR 0,81 (IC 95% 0,54-1,22) (Liang Y 2024) y HR 0,95 (IC95% 0,76-1,18) (Ma S 2024).

Respecto a la SG, en todos los metaanálisis la toxicidad pulmonar presentó una tendencia a aumentar la mortalidad, aunque de forma no significativa: HR 1,28 (IC95% 0,58-2,85) (Wang D 2021), HR 1,09 (IC95% 0,85-1,40) (Zhang Q 2022), HR 1,72 (IC95% 0,75-3,99) (Zhou Y 2023), HR 1,24 (IC95% 0,76-2,02) (Lin L 2023), HR 1,01 (IC95% 0,66-1,55) (Liang Y 2024) y HR 1,01 (IC95% 0,79-1,29) (Ma S 2024).

En este sentido, la discrepancia en los hallazgos resalta la necesidad de realizar futuras investigaciones para comprender completamente el impacto de la toxicidad pulmonar en la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes con CPNM tratados con IT.

Finalmente, en nuestra muestra analizada no hemos encontrado diferencias entre el impacto de la toxicidad pulmonar y el resto de toxicidades sobre la respuesta y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT. Tampoco hemos encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.

V.5.4. TOXICIDAD HEPÁTICA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, el 6,7% (n=11) presentó toxicidad hepática inmunomediada como consecuencia del tratamiento con IT. En referencia a la gravedad de la toxicidad, 9 pacientes expresaron irAEs de grado 1-2 y 2 pacientes grado ≥ 3 .

La respuesta terapéutica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con toxicidad hepática (irAEs hepáticos) (n=11) respecto al grupo de pacientes que no manifestaron toxicidad inmunomediada (No irAEs) (n=94): DCR 100% vs. 57,6% (p=0,006); OR 1,74 (IC95% 1,24-2,08) y ORR 72,7% vs. 29,4% (p=0,004); OR 6,40 (IC95% 1,57-26,12).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con toxicidad hepática (irAEs hepáticos) (n=11) y los pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas (otros irAEs) (n=58): DCR 100% vs. 89,5% (p=0,260) y ORR 72,7% vs. 64,9% (p=0,616) (Tabla V.48).

Asimismo, la presencia de toxicidad hepática se relacionó con un aumento de la supervivencia respecto a los pacientes sin toxicidad: SLP NA vs. 5,7 meses (p=0,010) y SG NA vs. 9,5 meses (p=0,013). No obstante, las diferencias en supervivencia no fueron significativas cuando se compararon el grupo de pacientes con toxicidad hepática versus el grupo de pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas: SLP NA vs. 28,2 meses (p=0,382) y SG NA vs. 34,7 meses (p=0,539).

Tabla V.48. Influencia de la toxicidad hepática sobre la respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG). Análisis comparativo con subgrupos de pacientes sin toxicidad y con otras toxicidades.

TOXICIDAD HEPÁTICA versus SIN TOXICIDAD			
	Toxicidad Hepática (n = 11)	Sin Toxicidad (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	57,6%	1,74 (1,24-2,08)
ORR (%)	72,7%	29,4%	6,40 (1,57-26,12)
SLP (RIQ) (meses)	NA	5,7 (RIQ 0,8)	0,16 (0,04-0,65)
SG (RIQ) (meses)	NA	9,5 (RIQ 1,7)	0,17 (0,04-0,69)
TOXICIDAD HEPÁTICA versus RESTO DE TOXICIDADES			
	Toxicidad Hepática (n = 11)	Otras Toxicidades (n = 58)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	89,5%	ns
ORR (%)	72,7%	64,9%	ns
SLP (RIQ) (meses)	NA	28,2 (RIQ 2,7)	ns
SG (RIQ) (meses)	NA	34,7 (RIQ 3,6)	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, NA: no alcanzada, ns: diferencias no significativas.

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que la presencia de toxicidad hepática aumentó la SLP un 84% (HR 0,16) y la SG un 83% (HR 0,17) respecto a los pacientes sin toxicidad (Figura V.20 y Tabla V.48).

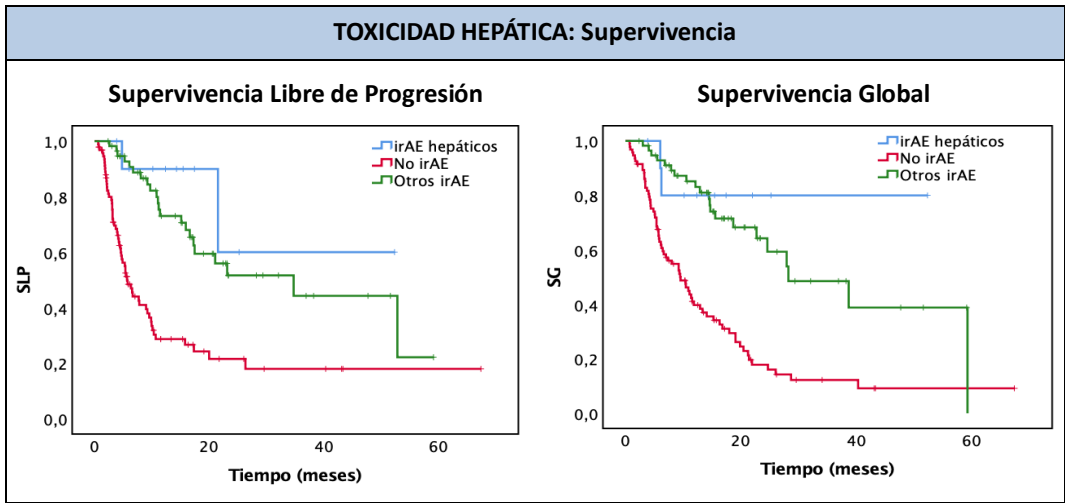


Figura V.20. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Subgrupos de pacientes con toxicidad hepática (irAEs hepáticos), pacientes sin toxicidad (No irAEs) y pacientes con otras toxicidades (Otros irAEs). Método Kaplan-Meier.

En síntesis, los irAEs hepáticos aumentaron casi dos veces la tasa de control de la enfermedad y más de seis veces la tasa de respuesta global al tratamiento con IT, así como un 84% la SLP y un 83% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad (Tabla V.48).

De forma semejante a como ocurre con la toxicidad pulmonar, en la literatura científica existen discrepancias sobre si la presencia de toxicidad hepática asociada a la IT aporta beneficios en términos respuesta al tratamiento y de supervivencia.

En referencia a las publicaciones cuyos resultados están en línea con los presentados en nuestro estudio, en el año 2020, Romanski et al., estudió en 521 pacientes diagnosticados de melanoma la asociación entre la aparición de irAEs hepáticos y la respuesta a los ICIs. La hepatitis derivada del tratamiento con IT tuvo lugar en el 6,8% de los pacientes, mismo porcentaje respecto de nuestros resultados. En referencia a la respuesta al tratamiento, la ORR de los pacientes con irAEs hepáticos fue superior respecto de los pacientes que no presentaron toxicidad (34,9% vs. 27,4%), resultados muy inferiores respecto de los obtenidos en nuestro estudio (72,7% vs. 29,4%), no obstante, es necesario tener en

cuenta que se trata de pacientes diagnosticados de melanoma y no de CPNM por lo que los resultados no pueden considerarse extrapolables. Al realizar un análisis de supervivencia, la SLP de los pacientes con irAEs hepáticos presentó una tendencia a ser superior frente a los que no presentaron toxicidad, pero sin diferencias significativas (4,6 vs. 4,2 meses) (Romanski NA 2020).

En 2023 se publicó un estudio que incluyó a 1096 pacientes tratados con ICIs, con un 20,4% diagnosticados de CPNM. La hepatotoxicidad derivada del tratamiento con IT se produjo en un 6% de los pacientes y los pacientes con irAEs hepáticos presentaron una SG más prolongada en comparación con los pacientes sin toxicidad, resultados que se encuentran en línea con los obtenidos en nuestro estudio (Miah A 2023).

En el mismo año, otro estudio realizado en una cohorte de 262 pacientes con CPNM con expresión de PD-L1 > 50% que recibieron tratamiento de primera línea con pembrolizumab en monoterapia, encontró que los irAEs hepáticos se asociaron un beneficio en SLP (HR 0,34 (IC95% 0,15-0,78)) y en SG (HR 0,27 (IC95% 0,11-0,67)) (Raynes G 2023).

Sin embargo, en ninguno de los metaanálisis publicados en CPNM se evidenció beneficio en respuesta o supervivencia en relación con los irAEs hepáticos. Respecto a la supervivencia, todos los metaanálisis analizados mostraron una tendencia hacia un beneficio en términos de SLP, sin llegar a la significación: HR 0,88 (IC95% 0,65-1,21) (Wang D 2021), HR 1,06 (IC95% 0,83-1,35) (Zhang Q 2022), HR 0,87 (IC95% 0,64-1,19) (Lin L 2023), HR 0,84 (IC95% 0,58-1,24) (Huang Y 2024) y HR 0,90 (IC 95% 0,67-1,21) (Liang Y 2024).

Respecto a la SG, la toxicidad hepática no se asoció con un beneficio en SG. Sin embargo, en función del metaanálisis analizado, existió una tendencia hacia un beneficio: HR 0,74 (IC95% 0,49-1,12) (Huang Y 2024), HR 0,95 (IC95% 0,76-1,19) (Liang Y 2024) y HR 0,99 (IC95% 0,73-1,35) (Zhang Q 2022), o hacia aumento de mortalidad: HR 1,06 (IC 95% 0,76-1,48) (Wang D 2021) y HR 1,04 (IC95% 0,73-1,49) (Lin L 2023).

Del mismo modo que en la toxicidad pulmonar, la diferencia entre los estudios publicados subraya la importancia de seguir investigando en este tipo de irAE con el objetivo de establecer una posible repercusión sobre la respuesta y supervivencia de los pacientes con CPNM en tratamiento con IT.

Finalmente, y como en el resto de toxicidades analizadas en nuestra muestra, no hemos encontrado diferencias entre el comportamiento de la toxicidad hepática y el resto de toxicidades en relación a la respuesta y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT. Tampoco hemos encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.

V.5.5. TOXICIDAD REUMATOLÓGICA Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, el 5,5% (n=9) presentó toxicidad reumatológica inmunomediada como consecuencia del tratamiento con IT (artralgias y mialgias). En referencia a la gravedad de la toxicidad, 8 pacientes expresaron irAEs de grado 1-2 y 1 paciente grado ≥ 3 .

La respuesta terapéutica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con toxicidad reumatológica (irAEs reumatológicos) (n=9) respecto al grupo de pacientes que no manifestaron toxicidad inmunomediada (No irAEs) (n=94): DCR 100% vs. 57,6% (p=0,013); OR 1,71 (IC95% 1,42-2,10) y ORR 88,9% vs. 29,4% (p<0,001); OR 1,78 (IC95% 1,46-2,15).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con toxicidad reumatológica (irAEs reumatológicos) (n=9) y los pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas (otros irAEs) (n=60): DCR 100% vs. 89,8% (p=0,316) y ORR 88,9% vs. 62,7% (p=0,122) (Tabla V.49).

En relación con la supervivencia, la presencia de toxicidad reumatológica se relacionó con un aumento de la supervivencia respecto a los pacientes sin toxicidad: SLP NA vs. 5,7

meses ($p=0,007$) y SG NA vs. 9,5 meses ($p=0,005$). No obstante, las diferencias en supervivencia tampoco fueron significativas cuando se comparó el grupo de pacientes con toxicidad reumatológica versus el grupo de pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas: SLP NA vs. 34,7 meses ($p=0,175$) y SG NA vs. 38,7 meses ($p=0,223$).

Tabla V.49. Influencia de la toxicidad reumatológica sobre la respuesta (DRC y ORR) y supevivencia (SLP y SG). Análisis comparativo con subgrupos de pacientes sin toxicidad y pacientes con otras toxicidades.

TOXICIDAD REUMATOLÓGICA versus SIN TOXICIDAD			
	Toxic. Reumatológica (n = 9)	Sin Toxicidad (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	57,6%	1,71 (1,42-2,10)
ORR (%)	88,9%	29,4%	1,78 (1,46-2,15)
SLP (RIQ) (meses)	NA	5,7 (RIQ 0,8)	0,14 (0,04-0,59)
SG (RIQ) (meses)	NA	9,5 (RIQ 1,7)	0,13 (0,03-0,53)
TOXICIDAD REUMATOLÓGICA versus RESTO DE TOXICIDADES			
	Toxic. Reumatológica (n = 9)	Otras Toxicidades (n = 60)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	89,8%	ns
ORR (%)	88,9%	62,7%	ns
SLP (RIQ) (meses)	NA	34,7 (RIQ 1,9)	ns
SG (RIQ) (meses)	NA	38,7 (RIQ 2,0)	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, NA: no alcanzada, ns: diferencias no significativas.

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostraron que la presencia de toxicidad reumatológica aumentó la SLP un 86% (HR 0,14) y la SG un 87% (HR 0,13) respecto a los pacientes sin toxicidad (Figura V.21 y Tabla V.49).

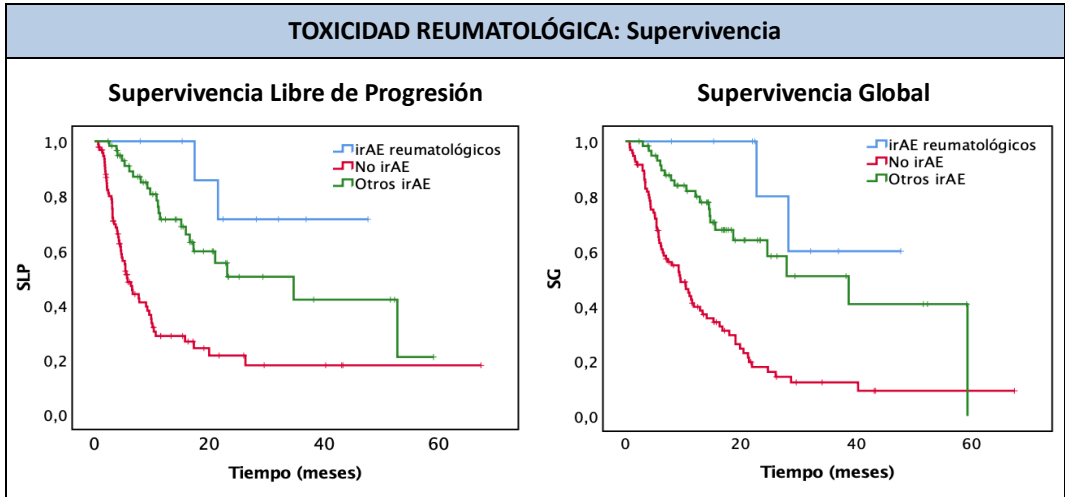


Figura V.21. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Subgrupos de pacientes con toxicidad reumatológica (irAEs reumatológicos), pacientes sin toxicidad (No irAEs) y pacientes con otras toxicidades (Otros irAEs). Método Kaplan-Meier.

En síntesis, los irAEs reumatológicos aumentaron casi dos veces la tasa de control de la enfermedad y la tasa de respuesta global al tratamiento con IT, así como un 86% la SLP y un 87% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.

No existen muchos estudios específicos que relacionen la presencia de irAEs reumáticos con el resultado clínico de los pacientes en tratamiento con IT. Además, de forma general, incluyen a pacientes diagnosticados de diversos tipos de cáncer y solo evalúan la respuesta al tratamiento.

En 2018, se publicó un estudio que incluyó 524 pacientes en tratamiento con ICIs para diversos tipos de cáncer (24,5% CPNM). De ellos, un 6,6% (porcentaje similar a nuestro estudio) fueron remitidos al servicio de reumatología como consecuencia del desarrollo de artralgias/mialgias. En referencia a la respuesta al tratamiento, los resultados mostraron una ORR superior en aquellos pacientes con irAEs reumáticos, en comparación de los pacientes sin toxicidad (85,7% vs. 35,3%), resultados muy similares a los obtenidos en nuestro estudio (88,9% vs. 29,4%). Asimismo, y en línea con nuestra muestra analizada,

los autores no encontraron diferencias significativas al comparar la ORR en el grupo de pacientes con irAEs reumáticos frente a los que presentaron otros irAEs (irAEs no reumáticos): ORR 85,7% vs. 75,1%; $p=0,18$, resultados en línea con los encontrados en nuestro estudio (ORR 88,9% vs. 62,7%; $p=0,122$) (Kostine M 2018).

Posteriormente, en 2020 se publicó un estudio realizado en 117 pacientes (25,6% CPNM) en tratamiento con ICIs. El 18,8% de los pacientes desarrollaron irAEs reumáticos. La ORR global antes del desarrollo de irAEs reumáticos fue del 63% y aumentó al 70% a los 18 meses de iniciar tratamiento para los irAEs reumáticos. Los autores concluyen que el desarrollo de irAEs reumáticos puede estar relacionado con mejor respuesta a la IT y que el tratamiento de los irAEs reumáticos parece no impactar negativamente en la respuesta al tratamiento (Roberts J 2020).

En 2023 un estudio retrospectivo realizado en 262 pacientes tratados con pembrolizumab en primera línea de CPNM con expresión PD-L1 > 50%, encontró que los irAEs reumatológicos (musculoesqueléticos) se asociaron con un aumento de la SLP del 58%: HR 0,42 (IC95% 0,19-0,96), pero la asociación no fue positiva en SG (Raynes G 2023).

Finalmente, dentro de los metanálisis analizados, solo el de Huang et al. incluyó dos estudios que analizaron la toxicidad reumatológica (musculoesquelética). El análisis agregado de los datos mostró que los irAEs reumatológicos se asociaron a una reducción del 60% del tiempo a la progresión de la enfermedad (HR 0,40 IC95% 0,19-0,85) y una reducción del riesgo de muerte del 55% (HR 0,45 IC95% 0,23-0,87), beneficio de magnitud inferior al encontrado en nuestro estudio (86% y 85%, respectivamente) (Huang Y 2024).

Por otra parte, y como en el resto de toxicidades analizadas en nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias entre el impacto de la toxicidad reumatológica y el resto de toxicidades en relación a la respuesta y supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT. Tampoco hemos encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.

V.5.6. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

De los 163 pacientes con CPNM incluidos en el estudio, el 4,9% (n=8) presentó toxicidad gastrointestinal inmunomediada como consecuencia del tratamiento con IT: 6 pacientes (75,0%) experimentaron colitis y 2 pacientes disgeusia (25,0%). Respecto a la gravedad de la toxicidad, 6 pacientes expresaron irAEs de grado 1-2 y 2 pacientes grado ≥ 3 .

La respuesta terapéutica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con toxicidad gastrointestinal (irAEs gastrointestinales) (n=8) respecto al grupo de pacientes que no manifestaron toxicidad inmunomediada (No irAEs) (n=94) en DCR 100% vs. 57,6% (p=0,019); OR 1,82 (IC95% 1,52-2,23), pero no existieron diferencias significativas en ORR 62,5% vs. 29,4% (p=0,056) (Tabla V.50).

Tabla V.50. Influencia de la toxicidad gastrointestinal sobre la respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG). Análisis con subgrupos de pacientes sin toxicidad y con otras toxicidades.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL versus SIN TOXICIDAD			
	Toxic. Gastrointestinal (n = 8)	Sin Toxicidad (n = 94)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	57,6%	1,82 (1,52-2,23)
ORR (%)	62,5%	29,4%	ns
SLP (RIQ) (meses)	17,3 (RIQ 3,1)	5,7 (RIQ 0,8)	ns
SG (RIQ) (meses)	27,9 (RIQ 4,2)	9,5 (RIQ 1,7)	ns
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL versus RESTO DE TOXICIDADES			
	Toxic. Gastrointestinal (n = 8)	Otras Toxicidades (n = 61)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	100%	90,0%	ns
ORR (%)	62,5%	66,7%	ns
SLP (RIQ) (meses)	17,3 (RIQ 3,1)	NA	ns
SG (RIQ) (meses)	27,9 (RIQ 4,2)	NA	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, NA: no alcanzada, ns: diferencias no significativas.

Asimismo, la respuesta al tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con toxicidad gastrointestinal (irAEs gastrointestinales) ($n=8$) y los pacientes con otras toxicidades inmunomediadas (otros irAEs) ($n=61$): DCR 100% vs. 90,0% ($p=0,349$) y ORR 62,5% vs. 66,7% ($p=0,815$) (Tabla V.50).

Adicionalmente, la presencia de toxicidad gastrointestinal se relacionó con una tendencia al aumento de la supervivencia, pero no de forma significativa, respecto a los pacientes sin toxicidad: SLP 17,3 vs. 5,7 meses ($p=0,097$) y SG 27,9 vs. 9,5 meses ($p=0,066$). Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon el grupo de pacientes con toxicidad gastrointestinal versus el grupo de pacientes con el resto de toxicidades inmunomediadas: SLP 17,3 vs. NA ($p=0,388$) y SG 27,9 vs. NA ($p=0,747$) (Figura V.22 y Tabla V.50).

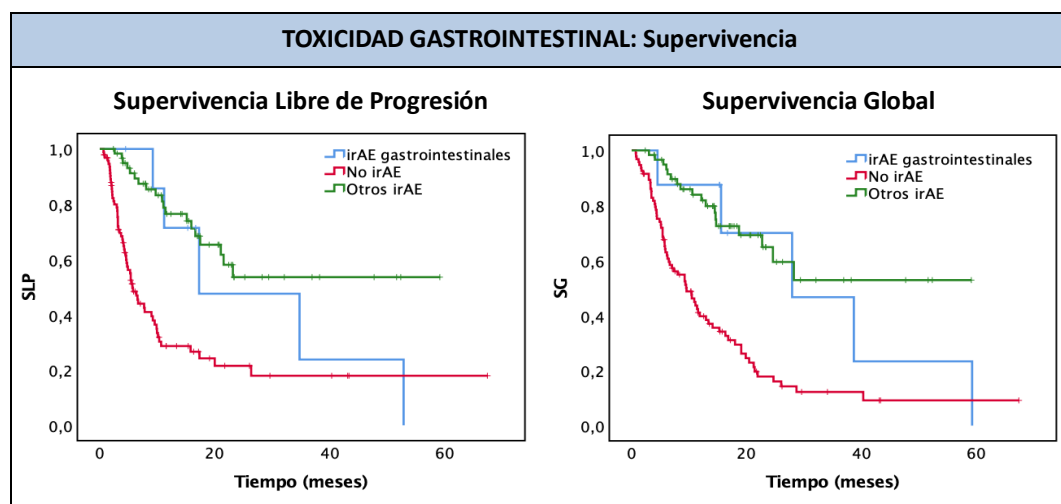


Figura V.22. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Subgrupos de pacientes con toxicidad gastrointestinal (irAEs gastrointestinales), pacientes sin toxicidad (No irAEs) y pacientes con otras toxicidades (Otros irAEs). Método Kaplan-Meier.

Dentro de la toxicidad gastrointestinal, el subtipo de toxicidad más frecuente fue la colitis ($n=6$). En referencia a la gravedad de la toxicidad, 4 pacientes expresaron irAEs de grado 1-2 y 2 pacientes irAEs de grado ≥ 3 .

La toxicidad en forma de colitis se asoció con una mayor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes sin ningún tipo de toxicidad solo en términos de DCR: 100% vs. 57,6% ($p=0,040$), pero no en ORR: 66,7% vs. 29,4% ($p=0,058$). Adicionalmente, las diferencias tampoco fueron significativas al comparar la respuesta al tratamiento con los pacientes que presentaron otros tipos de toxicidad.

En cuanto a la supervivencia, existió una tendencia hacia medianas de supervivencia superiores en los pacientes con colitis frente a los pacientes que no presentaron toxicidad, sin poder demostrar una significación estadística. En concreto, SLP 34,7 (RIQ 1,6) vs. 5,7 (RIQ 0,8) meses; $p=0,090$ y SG 38,7 (RIQ 2,1) vs. 9,5 (RIQ 1,7) meses; $p=0,134$. La toxicidad en forma de colitis tampoco presentó diferencias en supervivencia respecto al global de otras toxicidades.

Dos pacientes expresaron disgeusia grado 1-2 como irAE. Un paciente obtuvo RP como respuesta al tratamiento con una SLP 11,2 meses y una SG 15,3 meses. El segundo paciente obtuvo EE como respuesta al tratamiento con una SLP 17,3 meses y una SG 27,9 meses. Debido al pequeño tamaño muestral no es posible establecer conclusiones con una potencia estadística suficiente.

En resumen, los irAEs gastrointestinales aumentaron casi 1,7 veces la tasa de control de la enfermedad pero no tuvieron efecto significativo sobre la tasa de respuesta global al tratamiento con IT. Respecto a la supervivencia, los pacientes con irAEs gastrointestinales tendieron hacia una mayor SLP y SG, pero las diferencias no fueron significativas respecto a los pacientes sin toxicidad. Los pacientes con colitis presentaron diferencias significativas en DCR, pero no en ORR, SLP ni SG. No obstante, estos resultados están condicionados por el pequeño tamaño de muestra.

Al realizar una búsqueda de publicaciones con las que comparar nuestros resultados, encontramos un estudio que analizó la colitis o diarrea inmunomediada como predictor de respuesta al tratamiento con ICIs en 1983 pacientes con melanoma metastásico. El

8,7% de los pacientes presentaron colitis o diarrea (4,9% irAEs gastrointestinales y 3,7% colitis en el nuestro), con un beneficio en SLP (HR 0,56 IC95% 0,41-0,76) y en SG (HR 0,53 IC95% 0,41-0,76) (Abu-Sbeih H 2019).

Otro estudio realizado en 314 pacientes con diversas neoplasias (9,4% CPNM) evaluó la relación entre colitis y supervivencia. La incidencia de colitis fue del 20,4% y se asoció con un beneficio en el porcentaje de supervivencia al año del tratamiento (HR 0,52 IC95% 0,31-0,88). Sin embargo, no se relacionó con beneficio en términos de SLP (Weingarden AR 2022).

En 2023, en una cohorte de pacientes con CPNM PD-L1 > 50% en tratamiento con pembrolizumab, también se referenció que los irAEs gastrointestinales produjeron un beneficio en SLP (HR 0,23 IC95% 0,10-0,52) y en SG (HR 0,21 IC95% 0,09-0,52) (Raynes G 2023).

En el mismo sentido, los metaanálisis analizados confirmaron que la toxicidad gastrointestinal inmunorelacionada se asocia con beneficio en supervivencia, con una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad que varía entre 28-42% (HR 0,58-0,72) y una reducción en el riesgo de muerte entre un 26% y un 47% (HR 0,53-0,74) (Wang D 2021, Zhang Q 2022, Lin L 2023, Huang Y 2024, Liang Y 2024, Ma S 2024)

En cuanto a la disgeusia, se trata de una toxicidad más frecuente en los fármacos anti-PD-L1 y PD-1 en comparación con los fármacos anti CTLA-4 (Vigarios E 2017), hecho que coincide con nuestros resultados ya que los pacientes con disgeusia recibieron tratamiento con atezolizumab.

Tras revisar la literatura científica, no hemos encontrado publicaciones que relacionen concretamente la disgeusia con la supervivencia y la respuesta al tratamiento con IT. No obstante, podría estar incluida dentro de la toxicidad gastrointestinal.

Finalmente, como en el resto de toxicidades, en nuestra muestra analizada no hemos encontrado diferencias entre el impacto de la toxicidad gastrointestinal y el resto de toxicidades con relación a la respuesta y la supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT. Tampoco hemos encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.

V.5.7. OTRAS TOXICIDADES Y RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INMUNOTERAPIA

Otras toxicidades relacionadas con la IT que se presentaron con menor incidencia fueron la toxicidad renal y la cardíaca.

La **toxicidad renal** se presentó en 2 pacientes (1,6%), ambos con estabilización de la enfermedad como mejor respuesta al tratamiento. No obstante, existieron diferencias en cuanto a la gravedad de la toxicidad presentada y la supervivencia. El paciente que manifestó toxicidad renal grado 3 tuvo una SLP y SG inferiores en comparación con el paciente que manifestó toxicidad renal grado 2 (SLP 6,0 vs. 11,1 meses y SG 8,0 vs. 24,6 meses). Sin embargo, debido al pequeño tamaño de muestra no fue posible establecer conclusiones con una potencia estadística suficiente.

Las publicaciones encontradas en la bibliografía que analizan específicamente la influencia de los irAEs renales sobre la supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT no son exclusivas de CPNM.

En un estudio realizado con 309 pacientes diagnosticados de diferentes tipos de neoplasias (10% CPNM) en tratamiento con ICIs, el 16,5% desarrollaron irAEs renales, porcentaje muy superior al obtenido en nuestro estudio (1,2%). La presencia de irAEs renales no se relacionó con un aumento de la supervivencia (Meraz-Muñoz A 2020).

Asimismo, una revisión posterior realizada en 1664 pacientes con melanoma tratados con ICIs, evidenció que la toxicidad renal definida como un aumento absoluto de creatinina

sérica de $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas (3,5% pacientes) o un aumento $\geq 50\%$ en 7 días (4,33% pacientes) tampoco tuvo repercusión en la supervivencia (Abdelrahim M 2021).

Más recientemente, un metaanálisis de 2023 que incluyó siete estudios con diferentes neoplasias encontró un riesgo de muerte superior en los pacientes que desarrollaron irAEs renales durante el tratamiento con ICIs (HR 1,42 (IC95% 1,05-1,92)). Además, los pacientes con irAEs menos graves tendieron a presentar mayores supervivencias frente a los pacientes con irAEs graves y los pacientes con disfunción renal persistente tuvieron un mayor riesgo de mortalidad (HR 2,93 IC95% 1,41-6,08) (Kanbay M 2023).

En este contexto, la presencia de irAEs renales no parece ser un factor relacionado con un beneficio en el resultado clínico de los pacientes en tratamiento con ICIs, aunque son necesarios futuros estudios para dilucidar esta cuestión.

En referencia a la **toxicidad cardiovascular**, un único paciente (0,6%) presentó derrame pericárdico de grado 1-2. El paciente presentó una RP a la IT y, con un periodo de seguimiento de 7,9 meses, la SLP y SG no se había alcanzado a fecha fin de estudio.

Al analizar este tipo de toxicidad en la bibliografía disponible, existe un metaanálisis publicado en 2022 que analizó la toxicidad pericárdica en pacientes con CPNM en tratamiento con IT. Se incluyeron 18 estudios con una incidencia agrupada de derrame pericárdico del 0,63% evidenciando que la utilización de fármacos anti-PD-1/PD-L1 aumentó el riesgo de derrame pericárdico en casi tres veces (RR 2,72 IC95% 1,45-5,12) (Li H 2022).

Aunque la incidencia de la cardiotoxicidad por ICIs es baja, en muchos casos está infradiagnosticada como consecuencia de sus manifestaciones clínicas inespecíficas. Sin embargo, se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas que la convierten en un irAE de gran relevancia (Hu JR 2019, Patel RP 2021).

Respecto a la asociación de la toxicidad cardiovascular con el resultado clínico de los pacientes en tratamiento con IT, a fecha de publicación de la tesis doctoral, no hemos encontrado ninguna publicación en la bibliografía consultada.

Otras toxicidades poco frecuentes derivadas del tratamiento con IT como irAEs oculares, neurológicos y hematológicos, cuya incidencia en la bibliografía es inferior al 1% (Javaid A 2024), no se presentaron en nuestro trabajo.

Asimismo, no se pudo analizar el tiempo de aparición de las irAEs descritas y su relación con el resultado clínico como consecuencia de una calidad insuficiente de los registros temporales.

V.5.8. TABLA RESUMEN DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE TOXICIDAD SOBRE LA RESPUESTA A LA IT Y LA SUPERVIVENCIA

En la Tabla V.51 se sintetiza la influencia del tipo de toxicidad inmunorelacionada sobre el incremento de la respuesta al tratamiento (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) de los pacientes analizados.

Salvo la toxicidad gastrointestinal, el resto de toxicidades se relacionaron con respuestas a la IT y medianas de supervivencia superiores en comparación con el subgrupo de pacientes que no presentó toxicidad. La toxicidad gastrointestinal solo se relacionó con un aumento en términos de DCR. En la toxicidad renal y pericárdica no se realizó el análisis estadístico dado el limitado tamaño de muestra.

Tabla V.51. Beneficio en respuesta (DCR y ORR) y supervivencia (SLP y SG) asociados a la presencia de cada tipo de toxicidad inmunorelacionada en la muestra analizada.

Toxicidad vs. No toxicidad	DCR OR (IC 95%)	ORR OR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)
Global	7,59 (2,96-19,47)	4,70 (2,37-9,32)	0,27 (0,17-0,44)	0,28 (0,17-0,45)
Endocrina	5,14 (1,66-15,96)	5,28 (2,19-12,74)	0,35 (0,19-0,63)	0,26 (0,13-0,53)
Dermatológica	3,18 (1,01-9,49)	4,0 (1,49-11,32)	0,16 (0,05-0,50)	0,20 (0,07-0,54)
Pulmonar	10,29 (1,29-81,83)	4,8 (1,49-15,47)	0,32 (0,14-0,74)	0,26 (0,10-0,64)
Hepática	1,74 (1,24-2,08)	6,40 (1,57-26,12)	0,16 (0,04-0,65)	0,17 (0,04-0,69)
Reumatológica	1,71 (1,42-2,10)	1,78 (1,46-2,15)	0,14 (0,04-0,59)	0,13 (0,03-0,53)
Gastrointestinal	1,82 (1,52-2,23)	ns	ns	ns

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

Es de destacar que todos los tipos de toxicidad analizados, excepto la gastrointestinal, se asociaron con un aumento de la SLP entre el 65-85% y de la SG entre el 72-87%.

La comparación de cada tipo de toxicidad con el resto de toxicidades no mostró diferencias en respuesta ni en supervivencia. Es decir, ningún tipo de toxicidad específica presentó un comportamiento diferente al resto de toxicidades respecto a su repercusión sobre la respuesta y la supervivencia.

En las Tablas V.52 y V.53 se resume el beneficio agrupado en SLP y SG asociados a cada tipo de toxicidad inmunorelacionada en los metaanálisis analizados (Wang D 2021, Zhang Q 2022, Zhou Y 2023, Lin L 2023, Huang Y 2024, Liang Y 2024, Ma S 2024).

Tabla V.52. Beneficio agrupado en SLP asociado a la toxicidad inmunorelacionada en los metaanálisis analizados.

Tipo de Toxicidad	SLP: HR (IC95%)						
	Wang D 2021	Zhang Q 2022	Zhou Y 2023	Lin L 2023	Huang Y 2024	Liang Y 2024	Ma S 2024
Global	0,50 (0,44-0,57)	0,55 (0,51-,060)	0,48 (0,37-0,57)	0,64 (0,56-0,74)	0,54 (0,49-0,59)	0,55 (0,48-0,64)	0,48 (0,41-0,55)
Endocrina	0,61 (0,52-0,72)	0,59 (0,50-0,69)	0,60 (0,49-0,72)	0,57 (0,45-0,71)	0,56 (0,47-0,66)	0,50 (0,41-0,61)	0,58 (0,46-0,72)
Tiroidea	-	-	-	0,56 (0,39-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	-	
Dermato-lógica	0,51 (0,43-,061)	0,56 (0,46-,068)	0,49 (0,40-0,59)	0,49 (0,40-0,60)	0,50 (0,44-0,58)	0,47 (0,34-0,65)	0,53 (0,45-0,63)
Gastro-intestinal	0,67 (0,52-0,86)	0,62 (0,50-0,77)	-	0,64 (0,50-0,83)	0,58 (0,47-0,72)	0,72 (0,57-0,91)	0,67 (0,54-0,82)
Hepato-biliar	ns	ns	-	ns	ns	ns	ns
Pulmonar	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Grado ≥ 3	ns	0,76 (0,64-0,91)			ns		ns
≥ 2 irAEs vs. 1 irAEs				0,49 (0,30-0,79)	0,44 (0,25-0,75)		

SLP: supervivencia libre de progresión, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

Tabla V.53. Beneficio agrupado en SG asociado a la toxicidad inmunorelacionada en los metaanálisis publicados.

Tipo de Toxicidad	SG: HR (IC 95%)						
	Wang D 2021	Zhang Q 2022	Zhou Y 2023	Lin L 2023	Huang Y 2024	Liang Y 2024	Ma S 2024
Global	0,51 (0,43-0,61)	0,74 (0,68-0,81)	0,47 (0,41-0,54)	0,58 (0,47-0,71)	0,57 (0,51-0,63)	0,55 (0,46-0,65)	0,46 (0,42-0,52)
Endocrina	0,55 (0,45-0,67)	0,50 (0,41-0,62)	0,50 (0,39-0,63)	0,51 (0,38-0,67)	0,51 (0,41-0,62)	0,56 (0,47-0,67)	0,50 (0,40-0,63)
Tiroidea	-	-	-	0,44 (0,29-0,64)	0,56 (0,45-0,71)	-	-
Dermato- lógica	0,53 (0,42-0,65)	0,53 (0,42-0,67)	0,49 (0,36-0,67)	0,50 (0,37-0,68)	0,45 (0,38-0,53)	0,42 (0,31-0,57)	0,47 (0,37-0,60)
Gastro- intestinal	0,58 (0,42-0,80)	0,61 (0,47-0,79)	-	0,58 (0,42-0,80)	0,53 (0,41-0,68)	0,74 (0,64-0,86)	0,56 (0,43-0,73)
Hepato- biliar	ns	ns	-	ns	ns	ns	ns
Pulmonar	ns	ns	ns	ns	1,31 (1,06-0,61)	ns	ns
Grado ≥ 3	ns	ns			ns	ns	0,72 (0,56-0,92)
≥ 2 irAEs vs. 1 irAEs				ns	0,47 (0,38-0,59)		

SG: supervivencia global, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.

Los resultados obtenidos en este trabajo en vida real coinciden globalmente con los publicados en la bibliografía y demuestran la correlación entre la aparición de irAEs y el aumento de la respuesta al tratamiento y la supervivencia. En este sentido, se puede afirmar que la presencia de irAEs es un factor predictivo de buena respuesta.

Sin embargo, al discriminar por subtipo de irAEs, los resultados encontrados en el presente trabajo muestran alguna discrepancia con los publicados.

La presencia de irAEs endocrinos, dermatológicos, reumatológicos y gastrointestinales se asociaron a mejores resultados clínicos tanto en nuestra muestra analizada como en la bibliografía consultada y pueden ser considerados como factores de buen pronóstico.

Sin embargo, nuestros resultados también reflejan que los irAEs hepáticos y pulmonares se relacionan con respuestas al tratamiento y supervivencias más prolongadas, hecho que no ha podido ser demostrado en los metaanálisis mencionados anteriormente. No obstante, dado el limitado tamaño muestral y la escasa incidencia de estas toxicidades, los resultados obtenidos deben analizarse con precaución y serán necesarios futuros estudios que los confirmen.

V.6. INFLUENCIA DE OTROS PARÁMETROS DE TOXICIDAD EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA Y SUPERVIVENCIA

V.6.1. RESULTADOS CLÍNICOS EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE irAEs

En este estudio también nos planteamos si el número de irAEs podría impactar en la respuesta al tratamiento con IT y en la supervivencia de los pacientes. La aparición de múltiples irAEs podría estar relacionada con una mayor estimulación del sistema inmunitario, que podría correlacionarse con una mayor actividad sobre el tumor, aunque también podrían asociarse a la necesidad de abandono del tratamiento por toxicidad y disminuir la eficacia del mismo.

En este contexto, los pacientes que presentaron irAEs, se dividieron en dos subgrupos: pacientes con 1 irAE y pacientes con ≥ 2 irAEs. El 57,7% de los pacientes (n=94) no presentaron toxicidad y el 42,3% (n=69) sí la presentaron: el 30,1% (n=49) tuvieron solo un irAE y el 12,3% (n=20) dos o más irAEs.

A continuación, se resumen los datos de respuesta clínica y supervivencia en función del número de irAEs:

Tabla V.54. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función del número de irAEs presentados.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP	SG
Número de irAEs					
Cero	94	57,6%	29,4%	5,7 (RIQ 0,8)	9,5 (RIQ 1,7)
Uno	49	91,7%	64,6%	23,1 (RIQ 1,9)	27,9 (RIQ 2,6)
Dos o más	14	90,0%	70,0%	34,7 (RIQ 8,3)	59,2 (RIQ 4,9)
<i>p-valor</i>		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

La respuesta al tratamiento fue superior en los pacientes que presentaron algún irAEs, en comparación con los pacientes sin toxicidad (0 irAEs). La DCR fue del 57,6% en los pacientes sin irAEs vs. 91,7% en los que presentaron 1 irAE y 90,0% en los que presentaron ≥ 2 irAEs ($p<0,001$). De forma similar, la ORR fue del 29,4% vs. 64,6% y 70,0%, respectivamente ($p<0,001$) (Tabla V.54).

No existieron diferencias en la respuesta entre los grupos de pacientes que presentaron 1 irAE y los que presentaron ≥ 2 irAEs, ni en DCR ($p=0,825$), ni en ORR ($p=0,667$).

Asimismo, respecto a la supervivencia, los pacientes que presentaron algún irAEs tuvieron mayor SLP: 23,1 meses (1 irAE) y 34,7 meses (≥ 2 irAEs) vs. los pacientes sin toxicidad (5,7 meses) ($p<0,001$) y también mayor SG: 27,9 meses (1 irAE) y 59,2 meses (≥ 2 irAEs) vs. 9,5 meses en los pacientes sin toxicidad ($p<0,001$).

No existieron diferencias en supervivencia entre los pacientes con 1 irAE y los que presentaron ≥ 2 irAEs: SLP ($p=0,686$) y SG ($p=0,331$) (Figura V.23).

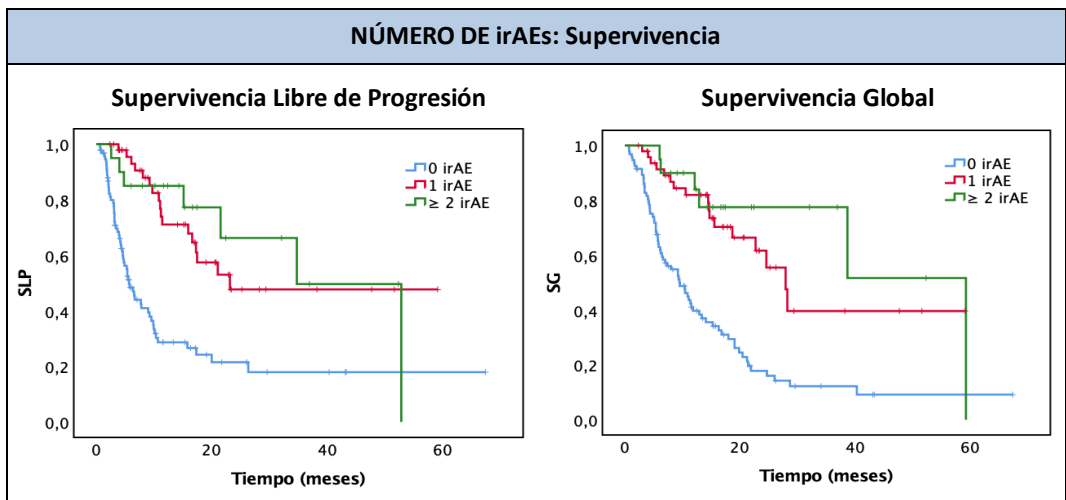


Figura V.23. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función del número de irAEs. Método Kaplan-Meier.

El análisis de las funciones de SLP y SG mediante la Regresión de Cox, demostró que, respecto a los pacientes sin toxicidad, la presencia de 1 irAE aumentó la SLP un 71% (HR 0,29) y la SG un 70% (HR 0,30). Asimismo, la presencia de 2 irAEs aumentó la SLP un 47% (HR 0,53) y la SG un 52% (HR 0,48).

Tabla V.55. Influencia de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y ORR) y la supervivencia (SLP y SG) en función del número de irAEs.

1 irAE			
	Sin Toxicidad (n = 94)	1 irAE (n = 49)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	57,6%	91,7%	8,08 (2,66-24,53)
ORR (%)	29,4%	64,6%	4,38 (2,06-9,30)
SLP (RIQ) (meses)	5,7 (RIQ 0,8)	23,1 (RIQ 1,9)	0,29 (0,17-0,49)
SG (RIQ) (meses)	9,5 (RIQ 1,7)	27,9 (RIQ 2,6)	0,30 (0,18-0,52)
≥ 2 irAEs			
	Sin Toxicidad (n = 94)	≥ 2 irAEs (n = 20)	OR/HR (IC 95%)
DCR (%)	57,6%	90,0%	6,61 (1,44-30,32)
ORR (%)	29,4%	70,0%	5,60 (1,93-16,23)
SLP (RIQ) (meses)	5,7 (RIQ 0,8)	34,7 (RIQ 8,3)	0,53 (0,36-0,78)
SG (RIQ) (meses)	9,5 (RIQ 1,7)	59,2 (RIQ 4,9)	0,48 (0,32-0,73)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En resumen, la presencia de 1 irAE aumentó 8 veces la DCR y 4 veces la ORR, un 71% la SLP y un 70% la SG en relación a los pacientes sin toxicidad. De la misma forma, el grupo de pacientes con ≥ 2 irAEs aumentó 6,6 veces la DCR y 5,6 veces la ORR, un 47% la SLP y

un 52% la SG. No existieron diferencias significativas en respuesta ni en supervivencia entre los grupos de pacientes que presentaron 1 irAE versus aquellos que presentaron ≥ 2 irAEs.

Las publicaciones encontradas en la bibliografía que analizan la relación entre el número de irAEs con la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT, muestran resultados en línea con los de nuestro estudio.

En un estudio retrospectivo realizado en 623 pacientes con CPNM en tratamiento con anti PD-1/PD-L1, el 24% de pacientes presentó 1 irAE y el 9% ≥ 2 irAEs. En comparación con el grupo de pacientes sin toxicidad, los pacientes con 1 irAE presentaron mejor SLP (HR 0,68 IC95% 0,55-0,85), pero las diferencias en SG no fueron significativas. Sin embargo, el grupo de ≥ 2 irAEs presentó beneficio en SLP (HR 0,39 IC95% 0,28-0,55) y beneficio en SG (HR 0,57 IC95% 0,38-0,85) (Shankar B 2020).

Otro estudio, realizado en 50 pacientes con CPNM en tratamiento con IT, reportó que la SLP fue significativamente superior en el grupo de ≥ 2 irAEs (11,8 meses) y en el grupo de 1 irAE (9,0 meses), respecto a los pacientes sin irAEs (2,1 meses). Sin embargo, las diferencias en SLP no fueron significativas entre los de 1 irAE y ≥ 2 irAEs (Hata H 2022).

Respecto a los metaanálisis analizados, Lin et al., contrastó que el beneficio en la SLP fue un 51% superior en los pacientes con ≥ 2 irAEs en comparación con los que manifestaron 1 irAE (HR 0,49 IC95% 0,30-0,79) pero no encontraron diferencias asociadas al número de irAEs en el aumento de la SG (Lin L 2023).

En el metaanálisis de Huang et al., de 2024, tanto la aparición de 1 irAE como ≥ 2 irAEs predijeron beneficios en los resultados clínicos de pacientes con CPNM tratados con ICIs, con mayor SLP (1 irAE: HR 0,63 IC95% 0,49-0,81 y ≥ 2 irAEs: HR 0,44 IC95% 0,25-0,75) y mayor SG (1 irAE: HR 0,57 IC95% 0,44-0,74 y ≥ 2 irAEs: HR 0,47 IC95% 0,38-0,59), así como una mayor tasa de respuesta, ORR (1 irAE: RR 1,65 IC95% 1,48-1,85 y ≥ 2 irAEs: RR 2,18 IC95% 1,36-3,48).

Además, los pacientes con ≥ 2 irAEs obtuvieron un 33% más de beneficio en supervivencia en comparación con los que presentaron 1 irAE o no presentaron toxicidad, tanto en SLP (HR 0,67 IC95% 0,49-0,92) como en SG (HR 0,67 IC95% 0,53-0,84). Este metaanálisis es el que más coincide con nuestros datos, en los que la aparición de un único irAEs o múltiples irAEs se asocian con aumentos de respuesta (mayor en nuestro caso) y supervivencia (mayor en nuestro caso). No obstante, en nuestros resultados no encontramos diferencias entre el número de irAEs y la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

V.6.2. RESULTADOS CLÍNICOS EN FUNCIÓN DE LA SEVERIDAD DE LOS irAEs

En el mismo sentido que el epígrafe anterior, analizamos si la severidad de los irAEs podría impactar en la respuesta al tratamiento con IT y en la supervivencia de los pacientes con CPNM.

Los 69 pacientes que presentaron irAEs como consecuencia del tratamiento con IT fueron clasificados en 2 subgrupos en función del grado de severidad: leve-moderada (grado 1-2): 35,6% (n=58) y severa (grado ≥ 3): 6,8% (n=11). La respuesta global alcanzada y la supervivencia, en función de la severidad de la toxicidad, se resume en la Tabla V.56.

Tabla V.56. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función del número de la severidad de los irAEs presentados.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP	SG
Gravedad de la toxicidad					
Grado 1-2	58	89,5%	63,2%	28,2 (RIQ 6,0)	52,8 (RIQ 5,5)
Grado ≥ 3	11	100,0%	81,8%	21,5 (RIQ 4,7)	38,7 (RIQ 8,0)
<i>p-valor</i>		p = 0,260	p = 0,231	p = 0,348	p = 0,757

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En el subgrupo de pacientes con toxicidad grado ≥ 3 , la respuesta al tratamiento presentó una tendencia a ser superior, pero sin significación estadística, en comparación con aquellos pacientes con toxicidad grado 1-2: la DCR fue del 100% vs. 89,5% ($p=0,260$) y lo mismo ocurrió con la ORR (81,8% vs. 63,2%); $p=0,231$ (Tabla V.57).

Tabla V.57. Influencia de la severidad de la toxicidad a la IT sobre la respuesta (DCR y OR) y la supervivencia (SLP y SG) de los pacientes.

SEVERIDAD DE LOS irAEs			
	Grado 1-2 (n = 58)	Grado ≥ 3 (n = 11)	p-valor
DCR (%)	89,5%	100%	0,260
ORR (%)	63,2%	81,8%	0,231
SLP (RIQ) (meses)	28,2 (RIQ 6,0)	21,5 (RIQ 4,7)	0,348
SG (RIQ) (meses)	52,8 (RIQ 5,5)	38,7 (RIQ 8,0)	0,757

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En relación con la supervivencia, los pacientes que desarrollaron toxicidad severa tendieron a presentar menor supervivencia; menor SLP: 21,5 vs. 28,2 meses ($p=0,348$) y menor SG: 38,7 vs. 52,8 meses ($p=0,757$), que los pacientes con toxicidad leve-moderada, sin llegar a la significación estadística (Figura V.24).

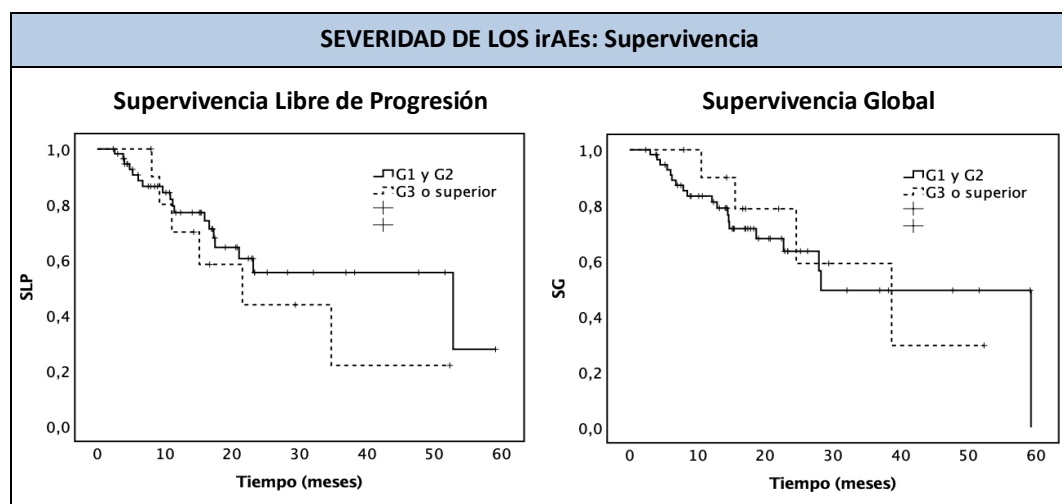


Figura V.24. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la severidad de la toxicidad a la IT. Método Kaplan-Meier.

En resumen, los pacientes con toxicidad grado ≥ 3 presentaron una tendencia a obtener mayor respuesta al tratamiento (en DCR y ORR), pero menor supervivencia (tanto SLP como SG), en comparación con la toxicidad grado 1-2, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Al analizar la bibliografía disponible, encontramos diversas publicaciones que compararon la influencia del grado de severidad de la toxicidad con la respuesta y supervivencia al tratamiento con IT.

Un estudio retrospectivo que evaluó el impacto de la severidad de la toxicidad en 222 pacientes con CPNM avanzado tratados con IT, encontró una incidencia de irAEs de cualquier grado del 35,6%, un 26,6% de irAEs grado 1-2 y un 9,0% de irAEs grado ≥ 3 (en nuestro estudio fue del 42%, 35,6% y 6,8%, respectivamente). La SG fue significativamente inferior en los pacientes con irAEs grado ≥ 3 , frente a los pacientes con irAEs grado 1-2: 17,3 meses vs. 34,3 meses (Wang W 2021). En nuestro estudio la tendencia en supervivencia fue la misma.

Posteriormente Song et al., en 2023, analizó la influencia de la severidad de la toxicidad inmunorelacionada en los resultados clínicos de la IT en 431 pacientes con neoplasias avanzadas (39,7% CPNM) en tratamiento con pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab. Los autores encontraron una incidencia del 45,2% de irAEs de cualquier grado, un 35,7% grado 1-2 y un 9,5% grado ≥ 3 , similares a los de nuestro estudio (42%, 35,6% y 6,8%, respectivamente). La SLP del grupo con toxicidad grado ≥ 3 (9,0 meses IC95% 7,4-17,2) tendió a ser inferior que la SLP del grupo con irAEs grado 1-2 (13,2 meses IC95% 9,1-NA), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Song SJ 2023). Nuestros resultados presentaron la misma tendencia.

En la misma línea, en el metaanálisis de Huang et al., la presencia de irAEs grado ≥ 3 no se asoció con aumento de la SLP y la SG respecto a los pacientes que tuvieron irAE grado 1-2 o que no presentaron toxicidad, aunque sí se relacionó con un aumento de la ORR (RR=1,37 IC 95%: 1,17-1,59) respecto al resto de pacientes (Huan Y 2024).

Al contrario que en nuestros resultados, el metaanálisis de Ma et al. encontró que los irAEs grado ≥ 3 no se asociaron con beneficio en SLP, pero sí en la SG, con un beneficio del 28% (HR 0,72 IC95% 0,56-0,92) (Ma S 2024).

En cambio, en el metaanálisis de Zhang Q et al., los irAEs de grado ≥ 3 se relacionaron con un aumento de la SLP del 24% (HR 0,76 IC95% 0,64-0,91), pero no tuvieron influencia sobre la SG (Zhang Q 2022).

Finalmente, el metaanálisis de Wang D et al. de 2021, en línea con nuestros resultados, demostró que la toxicidad grado ≥ 3 no se asoció de forma significativa con un beneficio en SLP ni en SG (Wang D 2021).

En este contexto, los resultados aportados en el presente estudio no son concluyentes ya que están influenciados por el menor tamaño de muestra de los pacientes con toxicidad severa y un grado de dispersión elevado de los estudios incluidos en los metaanálisis. En nuestra opinión, siguen siendo necesarios futuros estudios que determinen si la presencia

de toxicidad severa es un marcador pronóstico positivo o negativo sobre la supervivencia, y si las diferencias de severidad en la toxicidad tienen diferente comportamiento sobre el resultado clínico de los pacientes en tratamiento con IT.

V.6.3. RESULTADOS CLÍNICOS EN FUNCIÓN DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO POR TOXICIDAD

Parece contrastado que, en líneas generales, los pacientes que experimentan toxicidad a la IT responden mejor y presentan mejor supervivencia. Sin embargo, una cuestión muy interesante es conocer si la mejora de los resultados clínicos asociada a la toxicidad también se mantiene en los pacientes que presentaron toxicidad y fue necesario suspender el tratamiento.

En este sentido, dentro de los pacientes que expresaron toxicidad en nuestro estudio, analizamos el efecto de la suspensión del tratamiento sobre la respuesta y la supervivencia.

De los 163 pacientes incluidos, el 42,3% (n=69) presentaron algún irAE. De ellos, un 34,8% (n=24) suspendieron de forma temporal o definitiva el tratamiento con IT como consecuencia de toxicidad (grado ≥ 3 en 11 pacientes y toxicidad grado 1-2 junto a otros criterios clínicos en 13 pacientes), en comparación con un 65,3% (n=45) que lo mantuvieron. La suspensión del tratamiento por toxicidad fue temporal en el 25% de los pacientes (n=6) y definitiva en el 75% (n=18).

La respuesta alcanzada con la IT y la supervivencia de los pacientes, en función de la suspensión o no del tratamiento en los pacientes que presentaron irAEs, se muestran en la Tabla V.58.

Tabla V.58. Respuesta a la inmunoterapia y supervivencia de los pacientes en función de la suspensión o no del tratamiento por toxicidad.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP	SG
Suspensión del tratamiento por toxicidad					
Sí	24	91,7%	75,0%	34,7 (RIQ 2,1)	38,7 (RIQ 1,6)
No	45	90,9%	61,4%	23,1 (RIQ 2,4)	27,9 (RIQ 2,3)
<i>p</i> -valor		<i>p</i> = 0,916	<i>p</i> = 0,256	<i>p</i> = 0,645	<i>p</i> = 0,219

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

La respuesta al tratamiento tendió a ser inferior en los pacientes que suspendieron el tratamiento como consecuencia de la toxicidad frente a los pacientes que presentaron toxicidad pero no fue necesario suspender el tratamiento, pero las diferencias no fueron significativas: la DCR fue del 90,9% vs. 91,7% ($p=0,916$) y lo mismo ocurrió con la ORR (61,4% vs. 75,0%); $p=0,256$ (Tabla V.59).

Tabla V.59. Influencia de la suspensión de la IT por toxicidad sobre la respuesta (DCR y OR) y la supervivencia (SLP y SG) de los pacientes.

PACIENTES CON irAEs			
	Suspendieron el tratamiento (n = 24)	No suspendieron el tratamiento (n = 45)	<i>p</i> -valor
DCR (%)	90,9%	91,7%	0,916
ORR (%)	61,4%	75,0%	0,256
SLP (RIQ) (meses)	34,7 (RIQ 2,1)	23,1 (RIQ 2,4)	0,645
SG (RIQ) (meses)	38,7 (RIQ 1,6)	27,9 (RIQ 2,3)	0,219

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, NA: no alcanzada.

Sin embargo, a pesar de que la respuesta tendió a ser menor en los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad, la supervivencia tendió a ser superior, tanto en SLP como en SG, también sin diferencias significativas, con medianas de SLP: 34,7 vs. 23,1 ($p=0,645$) y medianas de SG: 38,7 vs. 27,9 meses ($p=0,219$), respectivamente (Figura V.25).

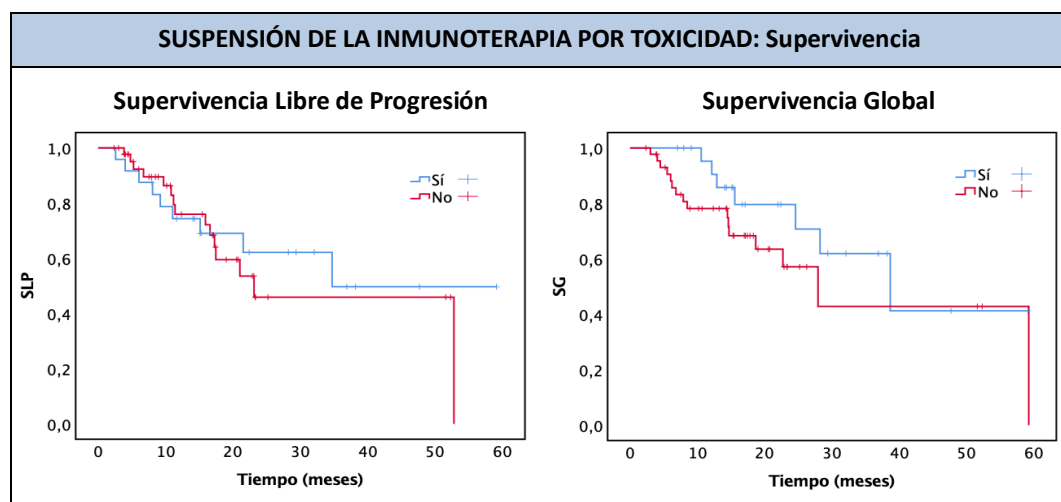


Figura V.25. Curvas de Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la suspensión o no del tratamiento en pacientes con irAEs. Método Kaplan-Meier.

En resumen, los pacientes que presentaron irAEs y suspendieron el tratamiento presentaron una tendencia, no significativa, a obtener peor respuesta, pero mejor supervivencia, respecto a los que presentaron irAEs pero no suspendieron el tratamiento.

Los resultados encontrados en la muestra analizada son realmente interesantes porque demuestran que la suspensión del tratamiento por toxicidad (de forma definitiva en el 75% de pacientes) presentó una tendencia a alcanzar peor respuesta pero superior supervivencia. Estos datos pueden aportar tranquilidad ante la necesidad de suspender el tratamiento con IT por irAEs.

En la bibliografía consultada no hemos encontrado ninguna publicación que evalúe los resultados clínicos de los pacientes con irAEs que suspenden el tratamiento versus los que no lo suspenden.

Solo se ha encontrado un trabajo que analizó las diferencias en respuesta y supervivencia de los pacientes que suspendieron el tratamiento a la IT por toxicidad frente a los que lo suspendieron por otros motivos. Komiya et al. analizó 61 pacientes con CPNM tratados con nivolumab y pembrolizumab en monoterapia en los que se suspendió el tratamiento por irAE o por otras razones (principalmente progresión de la enfermedad o deterioro físico). La respuesta al tratamiento fue muy superior en el grupo de pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad vs. otras causas, con diferencias en DCR de 94,4% vs. 37,8% y ORR de 50,0% vs. 8,1%.

La mediana de SLP también fue significativamente superior en el grupo de pacientes que suspendieron el tratamiento por irAEs: 9,3 meses vs. 1,9 meses, con una mejora en la SLP del 65% (HR 0,45 IC95% 0,20-0,89). La mediana de SG no se alcanzó en el grupo que suspendió la IT por toxicidad (IC95% 8,7-NA) y fue significativamente superior al grupo que suspendió la IT por otras causas: 8,7 meses (IC95% 2,4-11,3), con una mejora en SG del 77% (HR 0,33 IC95% 0,10-0,86) (Komiya K 2019). Parece razonable que los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad presenten mejor beneficio clínico frente a los que suspendieron el tratamiento por otras causas ya que la progresión de la enfermedad fue la causa más frecuente.

En nuestro trabajo, 121 pacientes suspendieron el tratamiento con IT, de los cuales el 62% fue por progresión de la enfermedad (n=75), el 14,9% por irAEs (n=18), el 3,3% por finalizar la duración máxima aprobada de tratamiento sin progresión (n=4) y el 24% por otras causas (n=24) (entre las cuales la pandemia COVID-19 tuvo un gran impacto).

Para comparar con los resultados de Komiya et al., analizamos si la suspensión del tratamiento por irAEs (n=18) se asoció a mayor respuesta y supervivencia, frente a la

suspensión del tratamiento por otras causas (n=99). Los pacientes que finalizaron el tratamiento por completar la duración máxima aprobada sin progresión no se evaluaron en este análisis (n=4).

Como era de esperar, el subgrupo de pacientes que suspendió el tratamiento por irAEs, presentó mejor respuesta y supervivencia frente a los pacientes que suspendieron el tratamiento por otras causas (donde la progresión de la enfermedad supuso el 75,8% de los casos). La respuesta fue superior en DCR: 82,4% vs. 57,6% ($p=0,045$) y ORR: 58,8% vs. 26,1% ($p=0,007$). Respecto a la supervivencia, tanto la SLP como la SG fueron superiores, con medianas de SLP: 21,5 (RIQ 2,3) vs. 5,8 (RIQ 0,7) meses ($p=0,003$) y de SG: 28,2 (RIQ 2,4) vs. 9,4 (RIQ 1,6) meses ($p=0,001$).

El aumento en SLP de los pacientes que suspendieron el tratamiento con IT por toxicidad fue del 65% (HR 0,35 IC95% 0,17-0,70) y en SG del 76% (HR 0,24 IC95% 0,11-0,56), respecto a los pacientes que suspendieron el tratamiento por otras causas.

Es decir, nuestra muestra analizada se comportó del mismo modo que la analizada por Komika et al., con beneficios similares en respuesta y casi idénticos en supervivencia (beneficio en SLP del 65% vs. 65% del grupo de Komiya K y beneficio en SG del 76% vs. 77%, respectivamente) para los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad frente a los que lo hicieron por otras causas.

En este contexto, una decisión complicada es el retratamiento de los pacientes con IT por su impacto en respuesta, supervivencia y toxicidad.

Zhao Q et al., realizaron en 2021 un metaanálisis que incluyó a 789 pacientes retratados con ICIs en diversos tipos de neoplasias. La ORR y DCR agrupadas conseguidas con el retratamiento fueron del 43,1% y 71,9%, respectivamente, sin diferencias significativas respecto a las obtenidas en el tratamiento inicial. Respecto a la toxicidad, la reexposición tuvo mayor incidencia de irAEs de todos los grados (OR 3,81 IC95% 2,15-6,74), pero la incidencia de irAEs de alto grado no presentó diferencias significativas. En el subgrupo de

pacientes con CPNM (n=105), el retratamiento con ICI's presentó mayor incidencia de irAEs de todos los grados, respecto al tratamiento inicial (OR 5,72 IC95% 3,46-9,45) pero tampoco hubo diferencias significativas en los irAE de alto grado (Zhao Q 2021).

El metaanálisis de Cai et al., de 2024, evaluó el retratamiento con ICI's en pacientes con CPNM tras la suspensión por cualquier causa. La ORR y DCR globales del retratamiento con ICI's fueron del 20% y el 54%, respectivamente, con una disminución significativa respecto al tratamiento inicial con IT; ORR (OR 0,29 IC95% 0,14-0,63) y DCR (OR 0,53 IC95% 0,28-0,99).

No obstante, cuando se discriminó a los pacientes en función de la causa de la suspensión del tratamiento inicial los resultados encontrados fueron muy diferentes. En el subgrupo de pacientes que suspendieron por progresión de la enfermedad, el retratamiento consiguió una ORR y DCR del 8% y 39%, respectivamente, muy inferiores a las conseguidas en el tratamiento inicial; ORR (OR 0,13 IC95% 0,06–0,29) y DCR (OR 0,33 IC95% 0,21–0,53). Sin embargo, cuando los pacientes discontinuaron el tratamiento inicial debido a irAEs (o por decisión clínica tras haber completado la duración recomendada del tratamiento (1-2 años) sin progresión), el retratamiento consiguió una ORR y DCR del 34% y 71%, mucho más elevadas y sin diferencias significativas respecto a las obtenidas en el tratamiento inicial.

La incidencia agrupada de irAEs en el retratamiento, sin tener en cuenta la causa de suspensión del tratamiento inicial, fue del 41% en irAEs de cualquier grado y del 13% en irAEs ≥ 3 (13%), sin diferencias significativas respecto a las detectadas en tratamiento inicial. Sobre esta base, los autores concluyen que el retratamiento con ICI's podría ser una opción terapéutica a explorar tras la interrupción por irAEs (Cai Z 2022).

Otro análisis retrospectivo en relación al retratamiento con fármacos anti-PD-1/PD-L1 en CPNM avanzado tras ≥ 12 semanas de discontinuación realizado en 144 pacientes, mostró que la SG conseguida con el retratamiento fue superior en los pacientes que habían

suspendido los ICIs por toxicidad: 2,1 años (IC95% 1,4-NA), frente a los que suspendieron por decisión clínica: 1,6 años (IC95% 0,5-NA) y los que suspendieron por progresión de la enfermedad: 1 año (IC95% 0,5-1,6); lo que sugiere un aumento de la SG a largo plazo con la reintroducción de ICIs por motivos distintos a la progresión de la enfermedad (Gobbini E 2020).

El metaanálisis de Tan et al., de 2024, revisó el impacto de la reintroducción de la IT en 326 pacientes que habían suspendido el tratamiento por toxicidad. El retratamiento con IT, frente a no readministrar IT, se relacionó con un incremento en la respuesta en términos de ORR (OR 2,36 IC95% 1,49-3,84), un beneficio del 40% en SLP (HR 0,60 IC95% 0,42-0,86) y un beneficio en SG el 35% (HR 0,65 IC95% 0,43-0,99) comparados con el no reinicio. No obstante, la incidencia de irAEs tras la reanudación del tratamiento fue superior (Tan K 2024).

Asimismo, tampoco hay un claro consenso sobre la relación entre los irAEs producidos en el tratamiento inicial con IT y la aparición de irAEs recurrentes/nuevos durante la reexposición. Las publicaciones parecen demostrar que cuando los irAEs iniciales presentan una mayor gravedad, la toxicidad producida dura más, requiere tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores y las tasas de recurrencia o incidencia de irAEs tienden a ser mayores durante la reexposición (Awidi M 2023).

En cualquier caso, la decisión del retratamiento con IT debe basarse en la gravedad de los irAEs previos, la disponibilidad de opciones de tratamiento alternativas, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento conseguida en el momento de la interrupción. Asimismo, deberá realizarse una monitorización cuidadosa de los síntomas recurrentes, especialmente en pacientes con aparición temprana de irAEs. Si reaparecen irAEs moderados, se sugiere interrumpir ese tipo de ICI y, en el caso de irAEs graves, la interrupción permanente (Vaddepally R 2022).

V.7 TOXICIDAD INMUNOMEDIADA COMO VARIABLE SUBROGADA DE EFICACIA A LA INMUNOTERAPIA

Los resultados encontrados en este trabajo y su validación con los disponibles en la bibliografía plantean la posibilidad de considerar la aparición de toxicidad inmunomediada como una variable subrogada de eficacia a la IT. La confirmación de esta variable subrogada supondría un avance clínico muy importante en la investigación de la IT porque permitiría acortar el tiempo necesario para demostrar el efecto del tratamiento en futuros ensayos clínicos (el tiempo necesario para la evaluación de la toxicidad es muy inferior al necesario para evaluar la supervivencia), con el consiguiente beneficio para los pacientes y económico para el sistema sanitario. Asimismo, esta variable subrogada permitiría un seguimiento de la respuesta individual del paciente al tratamiento más rápido e inmediato. Sin embargo, el planteamiento de la toxicidad como variable subrogada de eficacia necesita de futuras investigaciones y debe validarse en futuros ensayos clínicos controlados, incluyéndola como una nueva variable de respuesta.

Hasta el momento no se ha validado ninguna variable subrogada para la supervivencia a largo plazo en los ensayos clínicos de IT. Las variables clásicas intermedias de eficacia, como la SLP o la ORR, no han logrado demostrar una asociación con la SG en los estudios con IT. En este sentido, algunos autores establecen para los tratamientos con IT una muy débil asociación de las HR de la SLP y la SG de $R^2=0,130$, y entre la OR de la ORR y la HR de la SG una $R^2=0,128$ (Mushti SI 2018).

En línea con estos resultados, otros autores realizaron una revisión sistemática de los metaanálisis publicados que evaluaron la utilización de las variables subrogadas clásicas para la SG en ensayos clínicos oncológicos con IT. Estos autores también concluyen que la asociación entre las variables subrogadas tradicionales (SLP y ORR) y la SG fue muy débil. Sólo el 8% de los análisis cumplieron los criterios de asociación más altos ($R^2 \geq 0,60$) para la subrogación de variables en todos los estudios incluidos. La R^2 de la HR de SG y la HR

de SLP osciló entre 0,13 y 0,50, y la de la HR de SG y la ORR osciló entre -0,01 y 0,52, en los metaanálisis que incluyeron múltiples tipos de neoplasias. En los metaanálisis de CPNM, la R^2 que relacionó la SG y la SLP osciló entre 0,40-0,85 y la asociación entre de la SG y la ORR osciló entre 0,01 y 0,57 (Zhang J 2019).

El grupo de Amoroso et al. publicaron en 2023 un metaanálisis que analizó los irAEs como variable subrogada de la eficacia de la IT en tumores sólidos. Incluyeron 62 ensayos clínicos controlados versus placebo, QT/terapia dirigida o terapia con ICIs. La correlación entre la presencia de irAEs y la SG se evaluó mediante una regresión lineal y se puntuó la correlación como de potencia baja ($R \leq 0,70$), correlación de potencia media ($R > 0,7$ a $R < 0,85$) y correlación de potencia alta ($R \geq 0,85$). Los análisis no hallaron ninguna asociación significativa entre la SG y las tasas globales de irAEs, irAEs grado 1-2 o irAEs grado ≥ 3 , ni con las tasas de irAEs específicas cutáneas, gastrointestinales y endocrinas. En los ensayos clínicos de CPNM, se observó una correlación de potencia baja entre la SG y los irAEs grado 1-2 en los ensayos clínicos con pacientes PD-L1 positivos ($R^2 = 0,55$). En los ensayos clínicos de melanoma, se demostró una correlación entre SG y los irAEs gastrointestinales grado ≥ 3 ($R^2 = 0,77$) (Amoroso V 2023).

En definitiva, de forma similar a como ha ocurrido con las variables subrogadas clásicas de eficacia (ORR y SLP), los estudios llevados a cabo hasta ahora únicamente han podido demostrar correlaciones de baja intensidad entre la SG y los irAEs, por lo que, en el momento actual, no es posible apoyar la hipótesis de la utilización de los irAEs como variable subrogada de la SG en pacientes con cáncer en tratamiento con IT.

Los autores sugieren que el desarrollo de irAEs podría estar vinculado solo a una parte de la actividad de los ICIs por lo que otros factores como las características del tumor, la expresión de PD-L1, la carga mutacional tumoral, la presencia de linfocitos infiltrantes y firmas génicas específicas podrían influir en la eficacia de la IT (Amoroso V, 2023). Por ello,

se requieren estudios adicionales para esclarecer el valor de los irAEs como un posible marcador subrogado de supervivencia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como limitaciones del presente estudio, hay que señalar que se trata de un estudio realizado a partir de los datos registrados en la historia clínica, afectado por los sesgos propios de los estudios retrospectivos, como la pérdida de seguimiento y el sesgo de información u observación (error en la clasificación de resultados). Además, el tamaño de muestra de las cohortes (con y sin irAEs) en alguno de los subgrupos analizados no estuvo balanceado y pudo ser insuficiente para encontrar relaciones y generalizaciones significativas. Otra posible limitación del estudio fue que no se realizó un análisis inicial temprano para minimizar el sesgo de una posible asociación entre los pacientes con respuesta al tratamiento y un mayor tiempo de exposición al fármaco, lo que resultaría en más irAEs (sesgo de tiempo inmortal). Aunque diferentes autores han descartado la naturaleza dependiente del tiempo de los irAEs (Yu Y 2024). Finalmente, no se han encontrado estudios previos publicados con los que comparar algunos de los resultados presentados en este trabajo.

VI. CONCLUSIONES

Con el objetivo de optimizar el tratamiento con IT en los pacientes con CPNM avanzado, esta tesis doctoral analiza si la presencia de toxicidades inmunológicas se asocia con una mejor respuesta al tratamiento y una mayor supervivencia. Además, investiga si algún tipo específico de toxicidad asociada a la IT se relaciona en mayor medida con el beneficio clínico, o puede suponer un perjuicio para el paciente en términos de supervivencia. La investigación se ha realizado a través de un estudio observacional ambispectivo, que ha incluido 163 pacientes, en un periodo de estudio superior a tres años.

Los resultados del presente trabajo permiten concluir:

1. El 42,3% de los pacientes incluidos en el estudio presentó algún tipo de irAEs como consecuencia del tratamiento con IT. Respecto al grado de severidad, el 35,6% presentó toxicidad leve-moderada (grado 1-2) y el 6,7% toxicidad severa (grado $\geq$ 3). La suspensión del tratamiento con IT por irAEs se produjo en el 11% de los pacientes. No se produjo ninguna muerte por toxicidad inmunorelacionada.
2. En la muestra analizada, la aparición de toxicidad inmunorelacionada se asoció con un beneficio en la respuesta al tratamiento con IT y en la supervivencia de los pacientes con CPNM. En términos de respuesta, los pacientes que presentaron irAEs obtuvieron una DCR 7,6 veces superior y una ORR 4,7 veces superior en comparación con los pacientes que no presentaron toxicidad. Respecto a la supervivencia, los pacientes que expresaron toxicidad presentaron un beneficio en supervivencia en SLP del 73% y en SG del 72%.
3. La presencia de dos o más irAEs no supuso un incremento en la respuesta al tratamiento ni en la supervivencia respecto a los pacientes que presentaron un solo irAE.
4. Los pacientes con toxicidad grado 3 o superior presentaron una tendencia a obtener mayor respuesta al tratamiento pero menor supervivencia, en comparación con los que presentaron toxicidad grado 1-2, aunque las diferencias no fueron

estadísticamente significativas. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a irAEs mostraron una tendencia, no estadísticamente significativa, a obtener una menor respuesta al tratamiento pero mayor supervivencia en comparación con aquellos que continuaron con la terapia.

5. Los irAEs reumatológicos aumentaron casi 2 veces la DCR y ORR al tratamiento con IT, así como un 86% la SLP y un 87% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.
6. Los irAEs hepáticos aumentaron casi 2 veces la DCR y más de 7 veces la ORR al tratamiento con IT, así como un 84% la SLP y un 83% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.
7. Los irAEs dermatológicos aumentaron 3 veces la DCR y 4 veces la ORR al tratamiento con IT, así como un 84% la SLP y un 80% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.
8. Los irAEs pulmonares aumentaron 10 veces la DCR y casi 5 veces la ORR al tratamiento con IT, así como un 68% la SLP y un 74% la SG, respecto a los pacientes sin toxicidad.
9. Los irAEs endocrinos aumentaron 5 veces la respuesta al tratamiento con IT, tanto en DCR como en ORR, y en la supervivencia, un 65% la SLP y un 74% la SG, en comparación con los pacientes que no presentaron toxicidad.
10. Los irAEs gastrointestinales aumentaron 1,7 veces la DCR, pero no tuvieron efecto significativo sobre la ORR al tratamiento con IT. Los pacientes con irAEs gastrointestinales tendieron a mayor SLP y SG, pero las diferencias no fueron significativas respecto a los pacientes sin toxicidad.
11. Al comparar cada tipo de toxicidad con el grupo de toxicidades restantes, el análisis no mostró evidencia de que algún tipo específico de toxicidad (endocrina, dermatológica, pulmonar, hepática, reumatológica, gastrointestinal) fuera un

predictor independiente de respuesta al tratamiento o supervivencia en los pacientes con CPNM.

12. Los resultados del presente trabajo permiten confirmar que, en datos de vida real, la presencia de irAEs se relaciona con una mayor respuesta al tratamiento y medianas de supervivencias más prolongadas en pacientes con CPNM que reciben tratamiento con IT.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Abdelrahim M, Mamlouk O, Lin H, Lin J, Page V, Abdel-Wahab N, et al. Incidence, predictors, and survival impact of acute kidney injury in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors: a 10-year single-institution analysis. *Oncoimmunology*. 2021;10(1):1927313. doi: 10.1080/2162402X.2021.1927313.
- Abu-Sbeih H, Ali FS, Qiao W, Lu Y, Patel S, Diab A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis as a predictor of survival in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(4):553-61. doi: 10.1007/s00262-019-02303-1.
- Ahn BC, Pyo KH, Xin CF, Jung D, Shim HS, Lee CY, et al. Comprehensive analysis of the characteristics and treatment outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 therapy in real-world practice. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1613-23. doi: 10.1007/s00432-019-02899-y.
- Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(9):1075-81. doi: 10.1111/dme.14050.
- Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S. doi: 10.1378/chest.12-2345.
- Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol*. 2017;72(7):521-33. doi: 10.1016/j.crad.2017.04.003.
- American Cancer Society. Tasas de supervivencia para el cáncer de pulmón [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [citado 14 de septiembre de 2024].

Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>

- Amoroso V, Gallo F, Alberti A, Paloschi D, Ferrari Bravo W, Esposito A, et al. Immune-related adverse events as potential surrogates of immune checkpoint inhibitors' efficacy: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *ESMO Open*. 2023;8(2):100787. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100787.
- Anderson B, Morganstein DL. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy: clinical challenges. *Endocr Connect*. 2021;10(3):R116-24. doi: 10.1530/EC-20-0489
- Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2549-56. doi: 10.1200/JCO.2005.04.9866.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
- Aso M, Toi Y, Sugisaka J, Aiba T, Kawana S, Saito R, et al. Association Between Skin Reaction and Clinical Benefit in Patients Treated with Anti-Programmed Cell Death 1 Monotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2020;25(3):e536-44. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0550.
- Atci MM, Sakin A, Uysal E, Aksaray F, Selvi O, Can O. Survival and Prognostic Factors in Limited-stage Small-cell Lung Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(12):1433-7. doi: 10.29271/jcpsp.2021.12.1433.
- Aung WY, Lee CS, Morales J, Rahman H, Seetharamu N. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients and Preexisting Autoimmune Disease: A

Systematic Review and Meta-Analysis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2023;24(7):598-612. doi: 10.1016/j.clcc.2023.05.006.

- Awidi M, Connell B, Johnson D, Craven I, Ranjit R, Gil B, et al. Safety of sequential immune checkpoint inhibitors after prior immune therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* (2023) 149(6):2375–82. doi: 10.1007/s00432-022-04137-4.
- Barquín-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, Garcia-Palos D, Carrato A, Alonso-Gordoa T. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med*. 2019;66:1-8. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.020.
- Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaike T, Nghiem P, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1239-53. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.131.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:173–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115(2):202–10. doi: 10.14309/ajg.0000000000000497.
- Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12-25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.
- Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0402.

- Berti A, Bortolotti R, Dipasquale M, Kinspergher S, Prokop L, Grandi G, et al. Meta-analysis of immune-related adverse events in phase 3 clinical trials assessing immune checkpoint inhibitors for lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;162:103351. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103351.
- Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8.
- Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwah Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2022;41(1):73-90. doi: 10.1080/15569527.2022.2034842.
- Bishay K, Tandon P, Bourassa-Blanchette S, Laurie SA, McCurdy JD. The risk of diarrhea and colitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2020;27(5):e486-94. doi: 10.3747/co.27.6251.
- Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):e254-7. doi: 10.1111/jdv.14011.
- Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723-33. doi: 10.1200/JCO.20.01605.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.

- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714–68. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022 Aug; 11(8): 1555–66. doi: 10.21037/tlcr-22-140.
- Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3(1):e000412. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000412.
- Camacho Sosa K, Alonso Lemus L, Ramírez Rodríguez D, Carreño Rolando IE, Mendoza Jorge E, García Soto J. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Matanzas. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2021;43(1). Disponible en: [http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3902/5021​:contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3902/5021​:contentReference[oaicite:0]{index=0}).
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2091-108. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.035.
- Campredon P, Mouly C, Lusque A, Bigay-Game L, Bousquet E, Mazières J, et al. Incidence of thyroid dysfunctions during treatment with nivolumab for non- small cell lung cancer: Retrospective study of 105 patients. *Presse Medicale*. 2019;48:e199–207. doi: 10.1016/j.lpm.2018.10.019.

- Castillero F, Castillo-Fernández O, Jiménez-Jiménez G, Fallas-Ramírez J, Peralta-Álvarez MP, Arrieta O. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. *Future Oncol.* 2019;15(27):3159-69. doi: 10.2217/fon-2019-0101.
- Catalano M, Shabani S, Venturini J, Ottanelli C, Voltolini L, Roviello G. Lung Cancer Immunotherapy: Beyond Common Immune Checkpoints Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6145. doi: 10.3390/cancers14246145.
- Chan L, Hwang SJE, Byth K, Kyaw M, Carlino MS, Chou S, et al. Survival and prognosis of individuals receiving programmed cell death 1 inhibitor with and without immunologic cutaneous adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):311-6. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.035.
- Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocrine Rev.* 2018;40:17-65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
- Chen C, Wu B, Zhang C, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol.* 2021;95:107498. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107498.
- Chen H, Feng Y, Zhou Y, Tao Y, Tang L, Shi Y. Brain metastases and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(12):3071-85. doi: 10.1007/s00262-022-03224-2.
- Chen J, Wang J, Xu H. Comparison of atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, and nivolumab as first-line treatment in patients with extensive-stage small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25180. doi: 10.1097/MD.00000000000025180.

- Chen M, Li Q, Xu Y, Zhao J, Zhang L, Wei L, et al. Immunotherapy as second-line treatment and beyond for non-small cell lung cancer in a single center of China: Outcomes, toxicities, and clinical predictive factors from a real-world retrospective analysis. *Thorac Cancer*. 2020;11(7):1955-62. doi: 10.1111/1759-7714.13488.
- Chen YC, Jaffer M, Zhou L, Moslehi J, Forsyth PA, Fecher LA. A Brain, A Heart, and the Courage: Balancing Benefit and Toxicity of Immunotherapy in Melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390594. doi: 10.1200/EDBK_390594.
- Chera A, Stancu AL, Bucur O. Thyroid-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1010279. doi: 10.3389/fendo.2022.1010279.
- Chmielewska I, Dudzińska M, Szczurek M, Świrski J, Wojas-Krawczyk K, Zwolak A. Do endocrine adverse events predict longer progression-free survival among patients with non-small-cell lung cancer receiving nivolumab? *PLoS One*. 2021;16(9):e0257484. doi: 10.1371/journal.pone.0257484.
- Cho YA, Han JM, Kang SY, Kim DC, Youn YJ, Choi KH, et al. Analysis of Risk Factors for Hepatotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Immunother*. 2021;44(1):16–21. doi:10.1097/CJI.0000000000000347.
- Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 2017;9:207-13. doi: 10.2147/CMAR.S136818.
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):737-46. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.
- Cook S, Samuel V, Meyers DE, Stukalin I, Litt I, Sangha R, et al. Immune-Related Adverse Events and Survival Among Patients with Metastatic NSCLC Treated with Immune

- Checkpoint Inhibitors. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2352302. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52302.
- Corke LK, Li JJN, Leigh NB, Eng L. Tobacco Use and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Curr Oncol. 2022;29(9):6260-76. doi: 10.3390/curroncol29090492.
 - Cortijo-Cascajares S, Cercós-Lletí AC, Ortiz-Pérez S, Caro-Teller JM, Ferrari-Piquero JM. Analysis of immune-mediated reactions in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab and its association with effectiveness. J Oncol Pharm Pract. 2023;29(2):290-8. doi: 10.1177/10781552211067429.
 - Cui P, Huang D, Wu Z, Tao H, Zhang S, Ma J, et al. Association of immune-related pneumonitis with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920922033. doi: 10.1177/1758835920922033.
 - Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. J Cutan Pathol. 2017;44(2):158-76. doi: 10.1111/cup.12858.
 - Cutroneo P, Ingrassiotta Y, Isgrò V, Rullo EV, Berretta M, Fiorica F, et al. Psoriasis and psoriasiform reactions secondary to immune checkpoint inhibitors. Dermatol Ther. 2021;34(2):e14830. doi: 10.1111/dth.14830.
 - Cuzzubbo S, Carpentier AF. Neurological adverse events of immune checkpoint blockade: from pathophysiology to treatment. Curr Opin Neurol. 2022;35(6):814-22. doi: 10.1097/WCO.0000000000001113.
 - Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer. 2017;73:1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.

- D'Aiello A, Lin J, Gucalp R, Tabatabaie V, Cheng H, Bloomgarden NA, et al. Thyroid dysfunction in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs): Outcomes in a multiethnic urban cohort. *Cancers*. 2021;13:1464. doi: 10.3390/cancers13061464.
- Da Cunha T, Wu GY, Vaziri H. Immunotherapy-induced Hepatotoxicity: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1194-204. doi: 10.14218/JCTH.2022.00105.
- Dai L, Jin B, Liu T, Chen J, Li G, Dang J. The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;38:100990. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100990.
- Dang QM, Watanabe R, Shiomi M, Fukumoto K, Nobashi TW, Okano T, et al. Rheumatic Immune-Related Adverse Events due to Immune Checkpoint Inhibitors-A 2023 Update. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5643. doi: 10.3390/ijms24065643.
- Daniello L, Elshiaty M, Bozorgmehr F, Kuon J, Kazdal D, Schindler H, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of Immune-Related Adverse Events in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021 Jun 29;11:703893. doi: 10.3389/fonc.2021.703893.
- Danlos FX, Voisin AL, Dyeve V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer*. 2018;91:21-9. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.008.
- De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2018;10(2):190-7. doi: 10.1159/000491572.

- De Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Hormone Metab Res.* 2019;51:145–56. doi: 10.1055/a-0843-3366.
- De Lorenzi C, André R, Vuilleumier A, Kaya G, Abosaleh M. Bullous lichen planus and anti-programmed cell death-1 therapy: Case report and literature review. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147(3):221-7. doi: 10.1016/j.annder.2019.07.008.
- De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68(6):1181-90. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.033.
- Del Barco Morillo E, Bellido Hernández L. *Cáncer de pulmón. Oncología clínica.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p 149-59.
- Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of Pulmonary Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):190012. doi: 10.1183/16000617.0012-2019.
- Deligiorgi MV, Sagredou S, Vakkas L, Trafalis DT. The continuum of thyroid disorders related to immune checkpoint inhibitors: Still many pending queries. *Cancers.* 2021;13:5277. doi: 10.3390/cancers13215277.
- Di Federico A, De Giglio A, Gelsomino F, Sperandi F, Melotti B, Ardizzoni A. Predictors of survival to immunotherapy and chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(1):29-42. doi: 10.1093/jnci/djac205.
- Difoum F, Schernberg A, Vanquaethem H, Picchi H, Roy AL, Vuagnat P, et al. Prognostic factors of toxicity of immune checkpoint inhibitors in nonsmall cell lung cancer and

small cell lung cancer patients: The ToxImmune study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6(7):e1760. doi: 10.1002/cnr2.1760.

- Digkas E, Tabiim AJ, Smith D, Valachis A. Randomized Versus Real-World Evidence on the Efficacy and Toxicity of Checkpoint Inhibitors in Cancer in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma: A Meta-analysis. *Target Oncol*. 2022;17(5):507-15. doi: 10.1007/s11523-022-00901-1.
- Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR, Wolters PJ. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med*. 2015;13:245. doi: 10.1186/s12916-015-0487-0.
- Du Y, Wu W, Chen M, Dong Z, Wang F. Cutaneous Adverse Events and Cancer Survival Prognosis With Immune Checkpoint Inhibitor Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(10):1093-101. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.3003.
- Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ, Evers S, Driessen-Engels LJ, Hobo W, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunother*. 2012;35(2):169-78. doi: 10.1097/CJI.0b013e318247a4e7.
- Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, Hoversten KP, Reed CT, Sitek AN, et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *Oncologist*. 2019;24(11):e1148-55. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0094.
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.

- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55. doi: 10.1056/NEJMoa1611299.
- Escoín Perez C. Protocolo asistencial carcinoma no microcítico de pulmón. Hospital Universitario de la Ribera; 2022.
- European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines: Lung and Chest Tumours [Internet]. 2024 [citado 2024 Jul 31]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours>
- Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):211-9. doi: 10.1530/EJE-19-0238.
- Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016;19(1):82-92. doi: 10.1007/s11102-015-0671-4.
- Fattore D, Annunziata MC, Panariello L, Marasca C, Fabbrocini G. Successful treatment of psoriasis induced by immune checkpoint inhibitors with apremilast. *Eur J Cancer*. 2019;110:107-9. doi:10.1016/j.ejca.2019.01.010.
- Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 2018;119:14-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017.

- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
- Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):521-36. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30144-X.
- Garrett NFMDs, da Costa ACC, Damiani G, Vasques CI. Patients with lung cancer undergoing immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis of dermatological toxicities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:102983. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102983.
- Genestreti G, Di Battista M, Trisolini R, Denicolò F, Valli M, Lazzari-Agli LA, et al. A commentary on interstitial pneumonitis induced by docetaxel: clinical cases and systematic review of the literature. *Tumori*. 2015;101(3):e92-5. doi: 10.5301/tj.5000275.
- Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects from Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):pky021. doi: 10.1093/jncics/pky021.
- Gobbini E, Toffart AC, Pérol M, Assié JB, Duruisseaux M, Coupez D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors Rechallenge Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):e497-510. doi: 10.1016/j.clc.2020.04.013.
- Gomes F, Lorigan P, Woolley S, Foden P, Burns K, Yorke J, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients - the ELDERS study. *ESMO Open*. 2021;6(1):100042. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100042.

- González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: Review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016;21:804–16. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0509.
- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383.
- Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):201-7. doi: 10.1016/j.clcc.2018.10.002.
- Guezour N, Soussi G, Brosseau S, Abbar B, Naltet C, Vauchier C, et al. Grade 3-4 Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Are Correlated with Better Outcome: A Real-Life Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3878. doi: 10.3390/cancers14163878.
- Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, 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;18(5):599-610. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30240-1.
- Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:406-17. doi:10.1111/apt.13281.
- Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28:119-42. doi: 10.1093/annonc/mdx225.

- Hata H, Matsumura C, Chisaki Y, Nishioka K, Tokuda M, Miyagi K, et al. A Retrospective Cohort Study of Multiple Immune-Related Adverse Events and Clinical Outcomes Among Patients with Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Control*. 2022;29. doi: 10732748221130576.
- Hayashi-Tanner Y, Polewski PJ, Gaddam M, Fisher NR, Kovacs AJ, Marinier DE. Immune checkpoint inhibitor toxicity and associated outcomes in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2022;13(7):1011-6. doi: 10.1016/j.jgo.2022.05.007.
- He Y, Kong L, Ji X, Zhuo M, An T, Jia B, et al. Women patients with small-cell lung cancer using immunotherapy in a real-world cohort achieved long-term survival. *Thorac Cancer*. 2024;15(23):1727-38. doi: 10.1111/1759-7714.15393.
- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
- Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, 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;18(1):31-41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- 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(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.

- Hori J, Kunishige T, Nakano Y. Immune Checkpoints Contribute Corneal Immune Privilege: Implications for Dry Eye Associated with Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3962. doi: 10.3390/ijms21113962.
- Hu H, Xu ZY, Zhu Q, Liu X, Jiang SC, Zheng JH. Brain Metastases Status and Immunotherapy Efficacy in Advanced Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:669398. doi: 10.3389/fimmu.2021.669398.
- Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):854-68. doi: 10.1093/cvr/cvz026.
- Hua C, Boussemaert L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo with Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):45-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2707.
- Huang Y, Ma W, Wu D, Lyu M, Zheng Q, Wang T, et al. Prognostic relevance of immune-related adverse events in lung cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2024;13(7):1559-84. doi: 10.21037/tlcr-24-299.
- Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021;92:102134. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102134.
- Imfinzi 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. CIMA; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022 [citado 2024 Ago 20]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_34-2022-Libtayo.pdf
- Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (PDQ®) – Versión para pacientes [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2023 [citado 2024 Jul 29]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/tratamiento-pulmon-celulas-pequenas-pdq>
- Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Sex and Gender Influences on Cancer Immunotherapy Response. *Biomedicines*. 2020;8(7):232. doi: 10.3390/biomedicines8070232.
- Javaid A, Bennett C, Rao A, Spain L. Rare Immune-Related Adverse Events (irAEs): Approach to Diagnosis and Management. *Pharmaceut Med*. 2024;38(1):25-38. doi: 10.1007/s40290-023-00508-5.
- Jing Y, Zhang Y, Wang J, Li K, Chen X, Heng J, et al. Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1396-404. doi: 10.1093/jnci/djab035.
- Kanbay M, Copur S, Siriopol D, Yildiz AB, Berkkan M, Popa R, et al. The association between acute kidney injury and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2022;16(5):817-26. doi: 10.1093/ckj/sfac194.

- Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in Older Adults With Advanced Cancers: Implications for Clinical Decision-Making and Future Research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:400-14. doi: 10.1200/EDBK_201435.
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-85. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681-90. doi: 10.1093/annonc/mdu145.
- Kerr KM, Hirsch FR. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(4):326-31. doi: 10.5858/arpa.2015-0522-SA.
- Keytruda 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. CIMA; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
- Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017;152(2):271-81. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
- Kim HI, Kim M, Lee SH, Park SY, Kim YN, Kim H, et al. Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients

- with advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*. 2017;7(1):e1375642. doi: 10.1080/2162402X.2017.1375642.
- Kim J, Ha H, Park J, Cho J, Lim JH, Lee MH. Association of Smoking Status with Efficacy of First-line Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-small Cell Lung Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer*. 2022;13(2):364-72. doi: 10.7150/jca.65374.
 - Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e000779. doi: 10.1136/jitc-2020-000779.
 - Komiya K, Nakamura T, Abe T, Ogusu S, Nakashima C, Takahashi K, et al. Discontinuation due to immune-related adverse events is a possible predictive factor for immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(9):1798-804. doi: 10.1111/1759-7714.13149.
 - Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139.
 - Kostine M, Rouxel L, Barnette T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):393-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257.
 - Kostine M, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 7):vii68-74. doi: 10.1093/rheumatology/kez295.

- Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000591. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000591.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049.
- Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023;22(1):40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y.
- Lakhmiri M, Cavelier-Balloy B, Lacoste C, Cassius C, Baroudjian B, Delyon J, et al. Nivolumab-induced alopecia areata: A reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep*. 2018;4(8):761-5. doi: 10.1016/j.jdc.2018.05.022.
- Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, Rambert J, Thiolat D, Dousset L, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):863-70. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.044.
- Lasagna A, Sacchi P. The ABC of Immune-Mediated Hepatitis during Immunotherapy in Patients with Cancer: From Pathogenesis to Multidisciplinary Management. *Cancers (Basel)*. 2024;16(4):795. doi: 10.3390/cancers16040795.
- Lewis AM, Croughan WD, Aranibar N, Lee AG, Warrack B, Abu-Absi NR, et al. Understanding and Controlling Sialylation in a CHO Fc-Fusion Process. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157111. doi: 10.1371/journal.pone.0157111.

- Li H, Han D, Zhang L, Feng X, Li H, Yang F, et al. PD-1/L1 inhibitors may increase the risk of pericardial disease in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis and systematic review. *Immunotherapy*. 2022;14(7):577-92. doi: 10.2217/imt-2021-0223.
- Li M, Mok KKS, Mok TSK. Developments in targeted therapy & immunotherapy-how non-small cell lung cancer management will change in the next decade: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2023;11(10):358. doi: 10.21037/atm-22-4444.
- Li X, Huang C, Xie X, Wu Z, Tian X, Wu Y, et al. The impact of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients receiving molecularly target therapy or immunotherapy versus chemotherapy: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):256-66. doi: 10.1111/jcpt.13309.
- Li Y, Liang X, Li H, Chen X. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(18):2156-65. doi: 10.1097/CM9.0000000000002750.
- Li Z, Xia Y, Xia M, Liu C, Wang T, Liu Y, et al. Immune-related thyroid dysfunction is associated with improved long-term prognosis in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2023;15(2):690-700. doi: 10.21037/jtd-23-254.
- Liang Y, Xu H, Liu F, Li L, Lin Ch, Zhang Y, et al. Immune-related adverse events and their effects on survival outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024;14:1281645. doi: 10.3389/fonc.2024.1281645.
- Libtayo 350 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. CIMA; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html

- Lichtenstein M, Nipp RD, Muzikansky A, Goodwin K, Anderson D, Newcomb RA, et al. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):547-52. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.011.
- Lin L, Liu Y, Chen C, Wei A, Li W. Association between immune-related adverse events and immunotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1190001. doi: 10.3389/fphar.2023.1190001.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2013;15(4):415-53. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.
- Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):6958-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1595.
- Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A, et al. Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(3):288-94. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0063.

- Liu V, White DA, Zakowski MF, Travis W, Kris MG, Ginsberg MS, et al. Pulmonary toxicity associated with erlotinib. *Chest*. 2007;132(3):1042-4. doi: 10.1378/chest.07-0050.
- Logan IT, Zaman S, Hussein L, Perrett CM. Combination Therapy of Ipilimumab and Nivolumab-associated Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in a Patient With Metastatic Melanoma: A Case Report and Literature Review. *J Immunother*. 2020;43(3):89-92. doi: 10.1097/CJI.0000000000000302.
- López Gallego J, Ayala de Miguel P, Gorospe García I, René Rivera P, Posada Restrepo A, Aires Machado J, et al. Immune-related adverse events and outcomes during treatment with immune checkpoint inhibitors in nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 2020;38:e21662. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21662.
- Lu Y, Zhang X, Ning J, Zhang M. Immune checkpoint inhibitors as first-line therapy for non-small cell lung cancer: A systematic evaluation and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2169531. doi: 10.1080/21645515.2023.2169531.
- Ma S, Nie H, Wei C, Jin C, Wang L. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024;14:1402017. doi: 10.3389/fonc.2024.1402017.
- Majem M, García-Martínez E, Martínez M, Muñoz-Couselo E, Rodríguez-Abreu D, Álvarez R, et al. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):213-22. doi: 10.1007/s12094-019-02273-x.
- Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-

- Year Follow-Up from the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol*. 2023;18(6):755-68. doi: 10.1016/j.jtho.2023.03.008.
- Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, Bach DQ, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):e183-8. doi: 10.1111/ijd.14811.
 - Mamlouk O, Danesh FR. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Nephrotoxicity. *Nephron*. 2024;148(1):11-5. doi: 10.1159/000531297.
 - Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD001991. doi: 10.1002/14651858.CD001991.pub3.
 - Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-80. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
 - Matsumura N, Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T. Exacerbation of Psoriasis During Nivolumab Therapy for Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):259-60. doi: 10.2340/00015555-2212.
 - Mayer K, Briesse W, Blieninger J, Brossart P, Bisht S, Feldmann G. Development of Skin Rash Predicts Outcome of Anti-PD-1- and Anti-CTLA4-Based Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer or Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Single-Center Analysis. *Oncol Res Treat*. 2021;44(10):538-46. doi: 10.1159/000518449.
 - Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000467. doi: 10.1136/jitc-2019-000467.

- Miah A, Tinoco G, Zhao S, Wei L, Johns A, Patel S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis injury: risk factors, outcomes, and impact on survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(5):2235-42. doi: 10.1007/s00432-022-04340-3.
- Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):e121-8. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.963.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033.
- Moturi K, Sharma H, Hashemi-Sadraei N. Nephrotoxicity in the Age of Immune Checkpoint Inhibitors: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):414. doi: 10.3390/ijms25010414.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
- Mourad D, Azar NS, Eid AA, Azar ST. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Diabetes Mellitus: Potential Role of T Cells in the Underlying Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2093. doi: 10.3390/ijms22042093.
- Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68-76. doi: 10.1001/jama.2015.17703.
- Mucientes Rasilla J, Gutiérrez Sanz L. Criteria of metabolic response to immunotherapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2020;39(1):51-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.remnm.2019.10.002.

- Mushti SL, Mulkey F, Sridhara R. Evaluation of overall response rate and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in immunotherapy trials. *Clin Cancer Res*. 2018;24(10):2268–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1902.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated with Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
- Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato Set, al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol*. 2017;44(2):117-22. doi: 10.1111/1346-8138.13520.
- National Cancer Institute. Grado histológico. 2022 Apr 27 [cited 2024 Jul 31]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/grado-histologico>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2024 [citado 2024 Jul 31]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
- Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol*. 2018;19(1):10-9. doi: 10.1038/s41590-017-0006-x.
- Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8661. doi: 10.3390/ijms22168661.
- Ohtsuka M, Miura T, Mori T, Ishikawa M, Yamamoto T. Occurrence of psoriasiform eruption during nivolumab therapy for primary oral mucosal melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):797-9. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0249.

- Okada N, Kawazoe H, Takechi K, Matsudate Y, Utsunomiya R, Zamami Y, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Clinical Efficacy in Patients with Melanoma Treated with Nivolumab: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Ther.* 2019;41(1):59-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.004.
- Opdivo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. CIMA; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html
- Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* (2017) 28:583–9. doi:10.1093/annonc/mdw640
- Pala L, Conforti F. The effect of patient sex on the efficacy and safety of anticancer immunotherapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(12):1535-44. doi: 10.1080/14740338.2021.1939672.
- Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD011123. doi: 10.1002/14651858.CD011123.pub2.
- Patel NS, Oury A, Daniels GA, Bazhenova L, Patel SP. Incidence of Thyroid Function Test Abnormalities in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment. *Oncologist.* 2018;23(10):1236-41. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0375.
- Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(7):79. doi: 10.1007/s11912-021-01070-6.

- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
- Pérol M, Felip E, Dafni U, Polito L, Pal N, Tsourti Z, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol.* 2022;33(5):511-21. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.008.
- Perrinjaquet C, Desbaillets N, Hottinger AF. Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):500-10. doi: 10.1097/WCO.0000000000000686.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- Petrelli F, Maltese M, Tomasello G, Conti B, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Clinical and Molecular Predictors of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(4):315-22. doi: 10.1016/j.clcc.2018.02.006.
- Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, Postow MA, Rizvi NA, Freites-Martinez A, et al. Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2746-58. doi: 10.1200/JCO.18.02141.
- Picchi H, Mateus C, Chouaid C, Besse B, Marabelle A, Michot JM, et al. Infectious Complications Associated with the Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology:

- Reactivation of Tuberculosis After Anti PD-1 Treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(3):216–8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.003.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
 - Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer.* 2018;124(2):271-7. doi: 10.1002/cncr.31043.
 - Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
 - Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006-17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428.
 - Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
 - Pu X, Wu L, Su D, Mao W, Fang B. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1082. doi: 10.1186/s12885-018-4990-5.
 - Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2020;200(2):131-40. doi: 10.1111/cei.13424.

- Radulescu L, Crisan D, Grapa C, Radulescu D. Digestive Toxicities Secondary to Immune Checkpoint Inhibition Therapy - Reports of Rare Events. A Systematic Review. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2021;30(4):506-16. doi: 10.15403/jgld-3671.
- Rafiemanesh H, Mehtarpour M, Khani F, Hesami SM, Shamlou R, Towhidi F, et al. Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world. *J Thorac Dis.* 2016;8(6):1094-102. doi: 10.21037/jtd.2016.03.91
- Rami-Porta R, Bolejack V, Ball D, Kim J, Lyons G, Rice T, et al. "The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
- Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and Management of Pulmonary Toxicity Associated with Cancer Immunotherapy. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):472–8. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30172-3.
- Rawanduzy CA, Winkler-Schwartz A, Couldwell WT. Hypophysitis: Defining Histopathologic Variants and a Review of Emerging Clinical Causative Entities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5917. doi: 10.3390/ijms24065917.
- Raynes G, Stares M, Low S, Haron D, Sarwar H, Abhi D, et al. Immune-Related Adverse Events, Biomarkers of Systemic Inflammation, and Survival Outcomes in Patients Receiving Pembrolizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(23):5502. doi: 10.3390/cancers15235502.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.

- Rios-Hoyo A, Arriola E. Immunotherapy and brain metastasis in lung cancer: connecting bench side science to the clinic. *Front Immunol.* 2023;14:1221097. doi: 10.3389/fimmu.2023.1221097.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
- Roberts J, Ennis D, Hudson M, Ye C, Saltman A, Himmel M, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A nationwide multi-center cohort. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102595. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102595.
- Rogado J, Sánchez-Torres JM, Romero-Laorden N, Ballesteros AI, Pacheco-Barcia V, Ramos-Leví A, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2019;109:21-7. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.014.
- Romanski NA, Holmstroem RB, Ellebaek E, Svane IM. Characterization of risk factors and efficacy of medical management of immune-related hepatotoxicity in real-world patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2020;130:211-8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.041.
- Rose LM, DeBerg HA, Vishnu P, Frankel JK, Manjunath AB, Flores JPE, et al. Incidence of Skin and Respiratory Immune-Related Adverse Events Correlates With Specific

- Tumor Types in Patients Treated With Checkpoint Inhibitors. *Front Oncol.* 2021;10:570752. doi: 10.3389/fonc.2020.570752
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906.
 - Sabbagh R, Azar NS, Eid AA, Azar ST. Thyroid dysfunctions due to immune checkpoint inhibitors: A review. *Int J Gen Med.* 2020;13:1003–9. doi: 10.2147/IJGM.S261433.
 - Saleh K, Khalife-Saleh N, Kourie HR. Do immune-related adverse events correlate with response to immune checkpoint inhibitors? *Immunotherapy.* 2019;11(4):257-9. doi: 10.2217/imt-2018-0201.
 - Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA, Kim J, Cheung C, Srinivas S, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol.* 2016;43(4):339-46. doi: 10.1111/cup.12666.
 - Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
 - Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1952-6. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5012.
 - Sheng L, Gao J, Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, et al. Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211018537. doi: 10.1177/17588359211018537.

- Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345-61. doi:10.1007/s40257-017-0336-3.
- Simonsen AB, Kaae J, Ellebaek E, Svane IM, Zachariae C. Cutaneous adverse reactions to anti-PD-1 treatment-A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1415-24. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.058.
- Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity in Patients Treated for Non-Small Lung Cancer: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7195. doi: 10.3390/ijms21197195.
- Smith A, Boby JM, Benny SJ, Ghazali N, Vermeulen E, George M. Immunotherapy in Older Patients with Cancer: A Narrative Review. *Int J Gen Med.* 2024;17:305-13. doi: 10.2147/IJGM.S435001.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Nishio M, Mok TSK, Reck M, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Efficacy of Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Pooled Analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2023;9(4):527-35. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7711.
- Solinas C, Porcu M, De Silva P, Musi M, Aspeslagh S, Scartozzi M, et al. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. *Semin Oncol.* 2018;45(3):181-6. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.09.002.
- Song SJ, Song YK, Jang M, Shin E, Suh SY, Cho YS, et al. Prognostic Significance of the Severity of Immune-Related Adverse Events in Advanced Cancer Patients Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors: A Real-World Data Analysis. *Target Oncol.* 2023;18(1):147-58. doi: 10.1007/s11523-022-00936-4.

- Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennesy D, Hunt JD. Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Future Oncol.* 2021;17(19):2545-58. doi: 10.2217/fon-2020-1222.
- Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut.* 2018;67(11):2056-67. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316948.
- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44:51–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
- Spain L, Larkin J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab in the management of advanced melanoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):389-96. doi: 10.1517/14712598.2016.1141195.
- Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301-11. doi: 10.1200/JCO.21.01308.
- Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):453-4. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70134-2.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):561-70. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8015.
- Sugano T, Seike M, Saito Y, Kashiwada T, Terasaki Y, Takano N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(4):1052-60. doi: 10.1111/1759-7714.13364.

- Tagliamento M, Frelaut M, Baldini C, Naigeon M, Nencioni A, Chaput N, et al. The use of immunotherapy in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102394. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102394.
- Tan K, Wang A, Zheng Y, Wang S, Wang C, Li J, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients following immune-related adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol.* 2024. doi: 10.1007/s12094-024-03529-x.
- Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4.
- Tang H, Zhou J, Bai C. The Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease. *Front Oncol.* 2021;11:625872. doi: 10.3389/fonc.2021.625872.
- Tang K, Seo J, Tiu BC, Le TK, Pahalyants V, Raval NS, et al. Association of Cutaneous Immune-Related Adverse Events with Increased Survival in Patients Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Therapy. *JAMA Dermatol.* 2022;158(2):189-93. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5476.
- Tang L, Wang J, Lin N, Zhou Y, He W, Liu J, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis: From Mechanism to Management. *Front Immunol.* 2021;12:800879. doi: 10.3389/fimmu.2021.800879.
- Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1048-59. doi: 10.1093/ije/dym158.

- Tecentriq 1200 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. CIMA; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html
- Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P, et al. Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(2):121-9. doi: 10.1097/DAD.0000000000000688.
- Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773-81. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4756.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1.2019. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(3):255-88. doi: 10.6004/jnccn.2019.0013.
- Thuillier P, Joly C, Alavi Z, Crouzeix G, Descourt R, Quere G, et al. Thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with a better progression-free survival and overall survival in non-small cell lung cancer: an original cohort study. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(7):2023-33. doi: 10.1007/s00262-020-02802-6.
- Tiu BC, Zubiri L, Iheke J, Pahalyants V, Theodosakis N, Ugwu-Dike P, et al. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(6):e004670. doi: 10.1136/jitc-2022-004670.
- Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, Minasian LM, Gotay CC, et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy,

Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2022;40(13):1474-86. doi: 10.1200/JCO.21.02377.

- Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP, et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)-Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines.* 2022;10(4):790. doi: 10.3390/biomedicines10040790.
- Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713-39. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.
- Vucinic D, Skocilic I, Golcic M, Dobrila-Dintinjana R, Kolak M, Jerkovic I, et al. Effectiveness and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Cancer Patients. *J Pers Med.* 2024;14(3):278. doi: 10.3390/jpm14030278.
- Wagner G, Stollenwerk HK, Kleringsa I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1-16. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1774314>
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9. doi: 10.1159/000455014.
- Wang D, Chen C, Gu Y, Lu W, Zhan P, Liu H, et al. Immune-Related Adverse Events Predict the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:631949. doi: 10.3389/fonc.2021.631949.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

- Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730. doi: 10.3389/fphar.2017.00730.
- Wang W, Gu X, Wang L, Pu X, Feng H, Xu C, et al. The prognostic impact of mild and severe immune-related adverse events in non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter retrospective study. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(7):1693-703. doi: 10.1007/s00262-021-03115-y.
- Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2021;156:41-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.007.
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):785-92. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
- Weingarden AR, Gubatan J, Singh S, Balabanis TC, Patel A, Sharma A, et al. Immune checkpoint inhibitor-mediated colitis is associated with cancer overall survival. *World J Gastroenterol.* 2022;28(39):5750-63. doi: 10.3748/wjg.v28.i39.5750.

- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-56. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(4):412-41. doi: 10.6004/jnccn.2018.0020.
- Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:389-99. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3.
- Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Stamatouli A, Thomas JW, et al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(12):e150-1. doi: 10.2337/dc18-1465.
- Wu Y, Zhang J, Zhou W, Yuan Z, Wang H. Prognostic factors in extensive-stage small cell lung cancer patients with organ-specific metastasis: unveiling commonalities and disparities. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(2):74. doi: 10.1007/s00432-024-05621-9.
- Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4226. doi: 10.1136/bmj.k4226.
- Xu Z, Liang J, Fu R, Yang L, Xin Chen Y, Ren W, et al. Effect of PD-L1 Expression for the PD-1/L1 Inhibitors on Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis Based on Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023;35(10):640-51. doi: 10.1016/j.clon.2023.07.012.
- Xue C, Zheng S, Dong H, Lu X, Zhang X, Zhang J, et al. Association Between Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Sex: An Updated Meta-Analysis on 21 Trials and

- 12,675 Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol.* 2021;11:627016. doi: 10.3389/fonc.2021.627016.
- Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, Horio Y, Inaba Y, Yatabe Y, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2018;125:212-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.001.
 - Yan X, Qu F, Zhou Y. Progress of immune checkpoint inhibitors therapy for non-small cell lung cancer with brain metastases. *Lung Cancer.* 2023;184:107322. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107322.
 - Yervoy 5mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. CIMA; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
 - Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraishi Y, Hata K, Watanabe H, Harada T, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies. *Lung Cancer.* 2019;130:5-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.01.014.
 - Yu Y, Chen N, Yu S, Shen W, Zhai W, Li H et al. Association of Immune-Related Adverse Events and the Efficacy of Anti-PD-(L)1 Monotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Adjusting for Immortal-Time Bias. *Cancer Res Treat.* 2024 Jul;56(3):751-764. doi: 10.4143/crt.2023.1118.
 - Zhai X, Zhang J, Tian Y, Li J, Jing W, Guo H, et al. The Mechanism and Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitor Pneumonitis in non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Biol Med.* 2020;17(3):599–611. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0102.
 - Zhan L, Feng HF, Liu HQ, Guo LT, Chen C, Yao XL, et al. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Thyroid Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Possible

- Pathogenesis, and Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:649863. doi: 10.3389/fendo.2021.649863.
- Zhang L, Sun L, Yu J, Shan F, Zhang K, Pang X, et al. Comparison of Immune Checkpoint Inhibitors between Older and Younger Patients with Advanced or Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 9853701. doi: 10.1155/2019/9853701.
 - Zhang J, Liang W, Liang H, Wang X, He J. Endpoint surrogacy in oncological randomized controlled trials with immunotherapies: a systematic review of trial-level and arm-level meta-analyses. *Ann Transl Med*. 2019;7(11):244. doi: 10.21037/atm.2019.04.72.
 - Zhang M, Rodrigues AJ, Pollom EL, Gibbs IC, Soltys SG, Hancock SL, et al. Improved survival and disease control following pembrolizumab-induced immune-related adverse events in high PD-L1 expressing non-small cell lung cancer with brain metastases. *J Neurooncol*. 2021;152(1):125-34. doi: 10.1007/s11060-020-03686-3.
 - Zhang Q, Tang L, Zhou Y, He W, Li W. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2021;12:663986. doi: 10.3389/fimmu.2021.663986.
 - Zhang Q, Wang W, Yuan Qi, Li L, Wang YC, Chi CZ, et al. Correlation between immune-related adverse events and the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89(1):1-9. doi: 10.1007/s00280-021-04375-2.
 - Zhang Z, Pan Q, Lu M, Zhao B. Intermediate endpoints as surrogates for outcomes in cancer immunotherapy: a systematic review and meta-analysis of phase 3 trials. *EClinicalMedicine*. 2023;63:102156. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102156.

- Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:730320. doi: 10.3389/fimmu.2021.730320.
- Zhao W, Jiang W, Wang H, He J, Su C, Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:703143. doi: 10.3389/fonc.2021.703143.
- Zhou J, Wang H, Guo X, Wang Q, Duan L, Si X, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related rheumatic adverse events. *Thorac Cancer.* 2020;11(1):198-202. doi: 10.1111/1759-7714.13249.
- Zhou L, Wei X. Ocular Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer. *Front Immunol.* 2021;12:701951. doi: 10.3389/fimmu.2021.701951.
- Zhou Y, Chen H, Tang L, Feng Y, Tao Y, Huang L, et al. Association of immune-related adverse events and efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* 2023;15(3):209-20. doi: 10.2217/imt-2022-0028.
- Zhou Y, Xia R, Xiao H, Pu D, Long Y, Ding Z, et al. Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with non-small cell lung cancer. *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107296. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107296.



DEPARTAMENT DE SALUT DE
LA RIBERA

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. María Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta del investigador principal responsable local **Alejandro Valcuende Rosique** e investigador colaborador **Agustín Sánchez Alcaraz** para que se realice el proyecto de investigación titulado: **“Relación entre toxicidad y efectividad de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico”**.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de los investigadores.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por los investigadores **Alejandro Valcuende Rosique** y **Agustín Sánchez Alcaraz**

Lo que firmo en Alzira a 22 de febrero de 2022.

 **GENERALITAT VALENCIANA**
DEPARTAMENT DE SALUT DE LA RIBERA
Comisión de Investigación

Dra. MARIA CUENCA TORRES

Anexo 1. Certificado del Comité de Ética de la investigación.

Anexo 2. Respuesta y supervivencia al tratamiento con IT. Análisis de subgrupos en función de las características demográficas y clínicas de los pacientes.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Sexo					
Hombre	136	74,2%	47,7%	11,4 (RIQ 1,9)	16,3 (RIQ 2,1)
Mujer	27	64,0%	36,0%	16,0 (RIQ 2,0)	20,0 (RIQ 1,7)
<i>p-valor</i>		p = 0,295	p = 0,285	p = 0,831	p = 0,942
Edad					
< 65 años	64	67,7%	40,3%	9,9 (RIQ 0,8)	12,1 (RIQ 1,1)
≥ 65 años	99	75,8%	49,5%	15,9 (RIQ 2,0)	19,1 (RIQ 1,2)
<i>p-valor</i>		p = 0,271	p = 0,266	p = 0,255	p = 0,286
Hábito tabáquico					
Grandes fumadores (> 40 paq-año)	116	72,5%	43,1%	10,1 (RIQ 2,3)	14,7 (RIQ 2,1)
Pequeños fumadores (≤ 40 paq-año)	35	76,5%	50,0%	11,4 (RIQ 2,7)	28,7 (RIQ 2,4)
No fumadores	12	60,0%	60,0%	10,6 (RIQ 1,9)	15,6 (RIQ 2,6)
<i>p-valor</i>		p = 0,591	p = 0,504	p = 0,167	p = 0,112
Enfermedades autoinmunes					
Sí	12	66,7%	41,7%	6,7 (RIQ 1,1)	18,0 (RIQ 8,3)
No	151	73,0%	46,1%	15,1 (RIQ 0,8)	17,3 (RIQ 1,3)
<i>p-valor</i>		p = 0,634	p = 0,767	p = 0,442	p = 0,849
Histología					
No escamosa	106	76,0%	51,0%	11,4 (RIQ 2,5)	16,8 (RIQ 2,0)
Escamosa	57	66,0%	35,8%	14,7 (RIQ 0,4)	16,7 (RIQ 1,1)
<i>p-valor</i>		p = 0,189	p = 0,073	p = 0,353	p = 0,431
Nivel de expresión PD-L1					
< 1%	58	71,4%	33,9%	10,3 (RIQ 1,3)	12,9 (RIQ 1,1)
1-49%	44	67,5%	47,5%	7,7 (RIQ 2,5)	14,1 (RIQ 2,6)

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
> 50%	57	77,4%	54,7%	15,8 (RIQ 2,6)	21,4 (RIQ 2,7)
<i>p-valor</i>		$p = 0,759$	$p = 0,098$	$p = 0,428$	$p = 0,107$
Metástasis cerebrales					
Sí	12	75,0%	66,7%	17,5 (RIQ 2,2)	22,7 (RIQ 2,6)
No	151	72,3%	44,0%	11,4 (RIQ 1,6)	15,6 (RIQ 2,1)
<i>p-valor</i>		$p = 0,843$	$p = 0,130$	$p = 0,682$	$p = 0,111$

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

Anexo 3. Respuesta al tratamiento con IT y supervivencia. Análisis de subgrupos en función de las características del tratamiento.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Línea de tratamiento					
Primera línea	82	80,8%	51,3%	11,2 (RIQ 1,9)	16,8 (RIQ 2,0)
Segunda o posterior línea	81	64,0%	40,0%	12,3 (RIQ 2,0)	16,3 (RIQ 1,4)
<i>p-valor</i>		p = 0,020	p = 0,161	p = 0,753	p = 0,944
Tipo de tratamiento					
IT en monoterapia	114	68,2%	43,0%	11,4 (RIQ 1,6)	16,8 (RIQ 2,0)
IT + QT	49	82,6%	52,2%	11,2 (RIQ 1,1)	13,9 (RIQ 1,2)
<i>p-valor</i>		p = 0,068	p = 0,296	p = 0,668	p = 0,961
Fármaco					
Pembrolizumab	108	77,5%	52,0%	14,4 (RIQ 1,7)	18,0 (RIQ 1,8)
Nivolumab	30	60,7%	28,6%	12,0 (RIQ 2,7)	19,1 (RIQ 2,1)
Atezolizumab	22	65,0%	35,0%	10,3 (RIQ 1,6)	12,9 (RIQ 0,9)
<i>p-valor</i>		p = 0,281	p = 0,095	p = 0,557	p = 0,212

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

Anexo 4. Respuesta al tratamiento con IT y supervivencia. Análisis de subgrupos en función de las características de la toxicidad.

Subgrupo	N	DCR	ORR	SLP (meses)	SG (meses)
Número de irAE					
Cero	94	57,6%	29,4%	5,7 (RIQ 0,8)	9,5 (RIQ 1,7)
Uno	49	91,7%	64,6%	23,1 (RIQ 1,9)	27,9 (RIQ 2,6)
Dos o más	14	90,0%	70,0%	34,7 (RIQ 8,3)	59,2 (RIQ 4,9)
<i>p-valor</i>		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Severidad de la toxicidad					
Grado 1-2	58	89,5%	63,2%	28,2 (RIQ 6,0)	52,8 (RIQ 5,5)
Grado ≥ 3	11	100,0%	81,8%	21,5 (RIQ 4,7)	38,7 (RIQ 8,0)
<i>p-valor</i>		$p = 0,260$	$p = 0,231$	$p = 0,348$	$p = 0,757$
Suspensión del tratamiento por toxicidad					
Sí	24	91,7%	75,0%	34,7 (RIQ 2,1)	38,7 (RIQ 1,6)
No	45	90,9%	61,4%	23,1 (RIQ 2,4)	27,9 (RIQ 2,3)
<i>p-valor</i>		$p = 0,916$	$p = 0,256$	$p = 0,645$	$p = 0,219$

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RIQ: rango intercuartílico.

Anexo 5. Tipo de toxicidad y severidad. Incidencia global en la muestra analizada.

Toxicidad a la IT y grados de toxicidad		N	%
Toxicidad global (N=69; 42,3%)	Grado 1-2	58	35,6
	Grado ≥ 3	11	6,7
Toxicidad endocrina (N=37; 22,7%)	Grado 1-2	36	22,1
	Grado ≥ 3	1	0,6
<i>Hipo/hipertiroidismo</i> (N=27; 16,6%)	Grado 1-2	27	16,6
	Grado ≥ 3	-	-
<i>Insuficiencia adrenal</i> (N=8; 4,9%)	Grado 1-2	8	4,9
	Grado ≥ 3	-	-
<i>Sialoadenitis</i> (N=1; 0,6%)	Grado 1-2	1	0,6
	Grado ≥ 3	-	-
<i>Cetoacidosis diabética</i> (N=1; 0,6%)	Grado 1-2	-	-
	Grado ≥ 3	1	0,6
Toxicidad dermatológica (N=16; 9,8%)	Grado 1-2	15	9,2
	Grado ≥ 3	1	0,6
Toxicidad pulmonar (N=16; 9,8%)	Grado 1-2	12	7,4
	Grado ≥ 3	3	1,8
Toxicidad hepática (N=11; 6,7%)	Grado 1-2	9	5,5
	Grado ≥ 3	2	1,2
Toxicidad reumatológica (N=9; 5,5%)	Grado 1-2	8	4,9
	Grado ≥ 3	1	0,6
Toxicidad gastrointestinal (N=8; 4,9%)	Grado 1-2	6	3,7
	Grado ≥ 3	2	1,2
<i>Colitis</i> (N=6; 3,7%)	Grado 1-2	4	2,4
	Grado ≥ 3	2	1,2
<i>Disgeusia</i> (N=2; 1,2%)	Grado 1-2	2	1,2
	Grado ≥ 3	-	-
Toxicidad renal (N=2; 1,2%)	Grado 1-2	1	0,6
	Grado ≥ 3	1	0,6
Toxicidad cardíaca (N=1; 0,6%)	Grado 1-2	1	0,6
	Grado ≥ 3	-	-

Anexo 6. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3). Análisis por subgrupos en función de las características demográficas y clínicas de los pacientes.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Sexo	Hombre	44,1%	36,0%	8,1%
	Mujer	33,3%	33,3%	0,0%
	<i>p-valor</i>	0,300	0,789	0,126
Edad	< 65 años	40,6%	32,8%	7,8%
	≥ 65 años	43,4%	37,4%	6,1%
	<i>p-valor</i>	0,723	0,553	0,663
Hábito tabáquico	Grandes fumadores (> 40 paq-año)	42,2%	36,2%	6,0%
	Pequeños fumadores (≤ 40 paq-año)	48,6%	40,0%	8,6%
	No fumadores	25,0%	16,7%	8,3%
	<i>p-valor</i>	0,361	0,334	0,849
Enfermedades autoinmunes	Sí	41,7%	33,3%	8,3%
	No	42,4%	35,8%	6,6%
	<i>p-valor</i>	0,961	0,866	0,820
Histología	No escamosa	43,4%	37,7%	5,7%
	Escamosa	40,4%	31,6%	8,8%
	<i>p-valor</i>	0,879	0,434	0,450
Nivel de expresión de PD-L1	< 1%	39,7%	34,5%	5,2%
	1-49%	40,9%	36,4%	4,5%
	$\geq 50\%$	43,9%	33,3%	10,5%
	<i>p-valor</i>	0,570	0,411	0,542
Metástasis cerebrales	Sí	50,0%	41,7%	8,3%
	No	41,7%	35,1%	6,6%
	<i>p-valor</i>	0,576	0,647	0,820

Anexo 7. Incidencia de la toxicidad global, toxicidad leve moderada (grado 1-2) y toxicidad severa (grado ≥ 3). Análisis subgrupos en función de las características del tratamiento.

		Toxicidad global	Toxicidad Grado 1-2	Toxicidad Grado ≥ 3
Línea de tratamiento	Primera línea	45,1%	39,0%	6,1%
	Segunda línea	39,5%	32,1%	7,4%
	<i>p-valor</i>	0,468	0,356	0,739
Tipo de tratamiento	IT en monoterapia	43,0%	36,0%	7,0%
	IT + QT	40,8%	34,7%	6,1%
	<i>p-valor</i>	0,797	0,876	0,835
Fármaco	Pembrolizumab	40,7%	32,4%	8,3%
	Atezolizumab	50,0%	45,5%	4,5%
	Nivolumab	43,3%	40,0%	3,3%
	Cemiplimab	33,3%	33,3%	0,0%
	<i>p-valor</i>	0,860	0,643	0,712

IT: inmunoterapia, QT: quimioterapia.

Anexo 8. Influencia de la toxicidad inmunorelacionada sobre el incremento de la respuesta y la supervivencia de los pacientes en tratamiento con IT: muestra analizada y subgrupos analizados.

Toxicidad vs. No toxicidad	DCR OR (IC 95%)	ORR OR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)
Muestra analizada				
	7,59 (2,96-19,47)	4,70 (2,37-9,32)	0,27 (0,17-0,44)	0,28 (0,17-0,45)
Sexo				
Hombre	7,38 (2,62-20,75)	4,81 (2,28-10,18)	0,29 (0,17-0,48)	0,28 (0,17-0,46)
Mujer	ns	ns	0,10 (0,01-0,75)	0,11 (0,01-0,84)
Edad				
< 65 años	27,94 (3,41-48,89)	9,32 (2,89-30,11)	0,13 (0,06-0,30)	0,14 (0,06-0,33)
≥ 65 años	3,93 (1,30-11,85)	3,10 (1,32-7,31)	0,40 (0,21-0,73)	0,37 (0,20-0,68)
Hábito tabáquico				
Grandes fumadores (> 40 paq-año)	4,54 (1,67-12,32)	4,31 (1,92-9,69)	0,27 (0,16-0,47)	0,30 (0,17-0,52)
Pequeños fumadores (≤ 40 paq-año)	1,89 (1,21-2,96)	5,76 (1,32-25,19)	0,15 (0,04-0,54)	0,15 (0,04-0,54)
No fumadores	ns	ns	ns	ns
Presencia de enfermedades autoinmunes				
Sí	ns	24,00 (1,14-50,19)	ns	ns
No	8,51 (3,07-23,54)	4,19 (2,07-8,50)	0,27 (0,16-0,44)	0,29 (0,18-0,48)
Histología				
No escamosa	8,65 (2,38-31,46)	6,91 (2,84-16,80)	0,20 (0,11-0,39)	0,22 (0,12-0,41)
Escamosa	6,67 (1,63-27,27)	ns	0,42 (0,20-0,89)	0,39 (0,18-0,83)
Nivel de expresión PD-L1				
< 1%	ns	ns	0,33 (0,14-0,77)	0,31 (0,15-0,64)
1-49%	6,88 (1,27-37,15)	5,49 (1,39-21,59)	0,21 (0,08-0,56)	0,24 (0,08-0,69)

Toxicidad vs. No toxicidad	DCR OR (IC 95%)	ORR OR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)
> 50%	1,75 (1,27-2,41)	5,70 (1,72-18,93)	0,29 (0,13-0,65)	0,32 (0,14-0,73)
Metástasis cerebrales				
Sí	2,00 (1,06-4,45)	ns	ns	ns
No	6,70 (2,58-17,37)	4,71 (2,30-9,64)	0,30 (0,18-0,49)	0,30 (0,18-0,49)
Línea de tratamiento				
Primera línea	18,68 (2,31-50,80)	9,89 (3,48-28,08)	0,23 (0,12-0,45)	0,26 (0,13-0,51)
≥ segunda línea	5,20 (1,69-16,02)	ns	0,27 (0,13-0,56)	0,28 (0,18-0,45)
Tipo de tratamiento				
IT en monoterapia	8,31 (2,89-23,93)	3,77 (1,68-8,46)	0,27 (0,15-0,47)	0,29 (0,17-0,50)
IT + QT	ns	9,00 (2,27-35,64)	0,25 (0,10-0,66)	0,20 (0,07-0,58)
Tipo de fármaco				
Pembrolizumab	26,28 (3,38-44,60)	8,64 (3,45-21,68)	0,23 (0,12-0,42)	0,24 (0,13-0,45)
Nivolumab	ns	ns	ns	0,37 (0,14-0,96)
Atezolizumab	ns	ns	0,25 (0,06-0,93)	0,22 (0,07-0,72)

DCR: tasa de control de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, OR: odds ratio, HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ns: diferencias no significativas.