

INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNOLÓGICO

PD-1/PD-L1

INHIBITORS OF THE IMMUNE CONTROL POINT

PD-1/PD-L1

ALUMNO: Javier González Rodríguez

DIRECTOR PONENTE: Joaquín Soria Navarro

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

ÍNDICE

Resumen abstract _____	3
1.- Introducción_____	4
2.- Cáncer de pulmón_____	6
3.- Fundamentos de inmunoterapia _____	18
4.- Complejo control inmunológico PD-1/PD-L1_____	20
5.- Tratamiento inmunoterapia PD-L1_____	21
6.- Conclusión del trabajo_____	26
7.- Bibliografía _____	28

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

RESUMEN

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. La resección quirúrgica con intención curativa es el tratamiento de elección hoy en día, sin embargo, la mayoría de casos se diagnostican en estadios avanzados, por lo que el pronóstico es sombrío. Dentro del tratamiento no quirúrgico del cáncer de pulmón, que se basa fundamentalmente en quimioterapia y radioterapia, las técnicas de inmunoterapia están ganando protagonismo en los últimos años. Los inhibidores del complejo PD-1/PD-L1, son unos fármacos recientes, tipo anticuerpos monoclonales humanizados, con resultados prometedores, cuyo mecanismo de acción se basa en inhibir dicho complejo, en especial el receptor PD-1, que es utilizado por las células tumorales para escapar del ataque del sistema inmune y así evitar ser eliminadas. Para que estos fármacos sean eficaces frente al tumor, las células tumorales deben expresar la proteína PD-1 en su membrana en un porcentaje suficiente, ya que si esto no sucede así los fármacos carecen de diana y el tumor escapa a los controles del organismo por otras vías, aún desconocidas. El papel del anatomopatólogo es fundamental para determinar si las células tumorales de la muestra expresan o no dicha proteína y en qué porcentaje (Score de expresión del receptor: alta y baja expresión), constituyendo así el pilar fundamental para el inicio del tratamiento con este tipo de fármacos, que han demostrado un aumento de la supervivencia global, de la tasa de respuesta objetiva y de la supervivencia libre de progresión, en comparación con las terapias convencionales hasta la fecha.

ABSTRACT

Lung cancer is the main death cause due to cancer all over the world. Although surgical resection is nowadays the prevalent treatment, the majority of the cases are diagnosed in an advanced stage, which makes the forecast quite dark. Within the non-surgical treatment of lung cancer, which is based mainly on chemotherapy and radiotherapy, immunotherapy techniques are becoming more popular in recent years. The inhibitors of the PD-1/PD-L1 complex are fairly new drugs similar to monoclonal humanized antibodies, which results seem particularly promising. Their mechanism of action consists of inhibiting such complex, and more specifically, the PD-1 since it is employed by tumor cells to get rid of the attack made by the immune system and to avoid being eliminated. In order for these drugs to be effective against the tumor, tumor cells need to express the protein PD-L1 in their membrane in a high percentage. If not, these drugs will not reach their goal and the tumor will manage to escape from the organism's control by some other ways which are still unknown. The role played by the anatomopathologist is crucial to determine whether tumor cells from the sample express the protein or not and in which percentage —expression score of the receiver: high and low expression— being therefore the mainstay for starting the treatment with this sort of drugs.

PALABRAS CLAVE

Cáncer, pulmón, Inmunoterapia, PD-L1, nivolumab, pembrolizumab

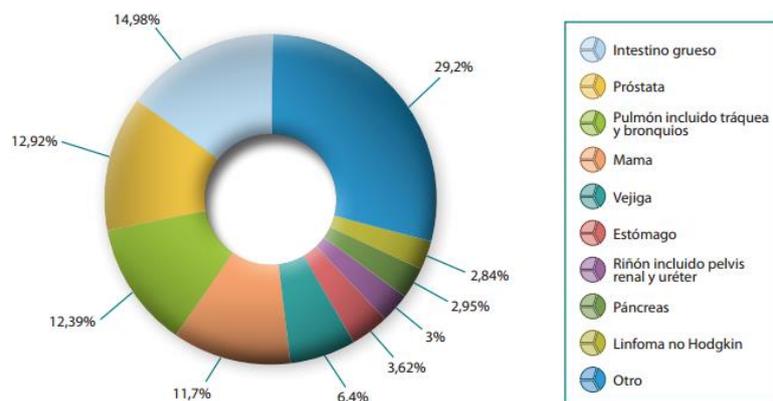
Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

1.- INTRODUCCIÓN:

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Actualmente, la resección quirúrgica con intención curativa es el tratamiento de elección, sin embargo, la gran mayoría de los casos se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que la única opción terapéutica disponible es la terapia médica. El pronóstico general de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón es sombrío, con una supervivencia global a los cinco años inferior al 15%. Esto se debe a unos métodos poco eficaces para la detección precoz y a la falta de un tratamiento curativo para la enfermedad avanzada.

Existen ya actualmente fármacos con mecanismos de acción diferentes a la quimioterapia clásica que son aplicados de manera rutinaria. Sin embargo este nuevo arsenal terapéutico muestra una novedad respecto a los anteriores como es que su aplicación debe ir precedida de un estudio morfológico y molecular exhaustivo, que estratifique a los pacientes de acuerdo a un diagnóstico histológico preciso y a unas características moleculares predictivas de respuesta. Este es el camino a seguir, la aplicación de tratamientos individualizados, pero este camino debe ir asociado a la creación de equipos de profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. En este equipo multidisciplinar el patólogo deberá ser consciente del alcance de sus diagnósticos y el neumólogo y el oncólogo deberán conocer las limitaciones del análisis morfológico o molecular.⁽¹⁵⁾

En el año 2016, se diagnosticaron en España 215. 534 casos nuevos de cáncer (excluyendo tumores cutáneos no melanoma). De los cuales, 26.715 casos (12,39%) corresponden a cáncer de pulmón, ocupando el tercer lugar detrás de los de colon y próstata. (Tabla 1)



Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.

Tabla 1: Distribución porcentual de los diferentes tumores diagnosticados en España en 2016.

INCIDENCIA POR TUMORES

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Colon	Pulmón	Mama
2º	Próstata	Próstata	Colorrectal
3º	Pulmón	Colorrectal	Pulmón
4º	Mama	Estómago	Cérvix
5º	Vejiga	Hígado	Estómago

Tabla 2: Incidencia de tumores. Distribución por sexo. 2016

La estrategia para combatir el cáncer se basa en tres pilares fundamentales:

- Prevención primaria: Actuaciones dirigidas a identificar y prevenir los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir un determinado tipo de cáncer.
- Prevención secundaria: Programas de cribado a población de riesgo, que están muy buenos resultados en el diagnóstico precoz de ciertos tipos de tumores, a saber, cáncer de mama o colorrectal por ejemplo.
- Tratamiento: El tratamiento del cáncer engloba los siguientes aspectos:
 - o Cirugía: Pilar fundamental en el tratamiento de los tumores sólidos. La resección del tumor con márgenes amplios de seguridad mejora el pronóstico.
 - o Radioterapia: Uso de radiaciones ionizantes para eliminar las células tumorales, impidiendo su crecimiento y reproducción, ya que bloquea directamente su ciclo celular. Esta acción también puede ejercerse sobre los tejidos normales; sin embargo, los tejidos tumorales son más sensibles a la radiación y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido sano.
 - o Quimioterapia: Uso de fármacos cuya diana generalmente son los mecanismos de regulación alterados del ciclo celular tumoral, impidiendo su multiplicación, persiguiendo así una disminución o desaparición del tumor.
 - o Inmunoterapia: Tratamientos que apoyan al sistema inmunitario a combatir el tumor.
 - o Hormonoterapia: Actúa impidiendo la acción de algunas hormonas sobre cierto tipo de tumores, a los que se les conoce como tumores hormonodependientes (sobretudo mama y próstata), eliminando la acción de dichas hormonas sobre el crecimiento tumoral.
 - o Terapias locales: Usadas en tumores superficiales, como terapias con láser, con gases, crioterapia, etc.
 - o Terapia con células madre: Muy extendido su uso en los tumores de hematología. ^(2,4)

2.- CANCER DE PULMÓN:

2.1 DEFINICIÓN:

En el pulmón se pueden desarrollar diversos tumores benignos y malignos, pero la gran mayoría son carcinomas, seguidos por carcinoides bronquiales, tumores mesenquimales y otras neoplasias diversas.

La clasificación de los tumores es importante para la orientación del tratamiento, distinguiéndose cuatro tipos principales de tumor.

- Adenocarcinoma (el más frecuente).
- Carcinoma escamoso.
- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma de células grandes. ⁽¹³⁾

2.2 FACTORES DE RIESGO:

Es bien conocido que el humo del cigarrillo es el principal agente causal del cáncer de pulmón. Sin embargo, se ha identificado la existencia de otros factores como parte integrante de la etiología del cáncer de pulmón que pueden actuar, incluso sinérgicamente, con el humo del cigarrillo dando lugar a un incremento de la prevalencia del cáncer de pulmón.

- Humo del cigarrillo: se trata del agente responsable del desarrollo de cáncer de pulmón en un 90% de los casos, ampliamente avalado por diversos estudios epidemiológicos.
- Dieta: Según diversos estudios se puede concluir que los individuos que ingieren mayores cantidades de frutas y vegetales, con elevado contenido en antioxidantes, estarían más protegidos para el desarrollo de cáncer de pulmón.
- Actividad física: los individuos con mayor actividad física tienen un riesgo más bajo para el desarrollo de cáncer de pulmón que los sedentarios, incluso tras ajustar por consumo de cigarrillos.
- Exposiciones ocupacionales: la exposición continuada a diferentes agentes ambientales domésticos o industriales incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en las personas expuestas, al margen del humo del cigarrillo, en el caso de que también sean fumadoras.
- Radiaciones: La exposición continuada a radiaciones ionizantes aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón.
- Polución ambiental: Especialmente importante en zonas urbanas donde el grado de contaminación ambiental es más elevado.
- Factores relacionados con el huésped: Sobretudo la susceptibilidad genética, habiéndose descrito la existencia de agregación familiar para el desarrollo de cáncer de pulmón.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

- Existencia de enfermedad pulmonar adquirida: La susceptibilidad al desarrollo de cáncer de pulmón se ve incrementada en los sujetos que padecen una enfermedad respiratoria subyacente, sobretodo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (más concretamente el tipo enfisema) y enfermedades fibróticas del tipo neumoconiosis, no habiéndose podido establecer relación con el resto de enfermedades pulmonares.

2.3PREVENCIÓN PRIMARIA:

El tabaquismo es la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en todo el mundo. Uno de cada 2 fumadores fallecerá prematuramente por una causa relacionada con el tabaquismo, fundamentalmente cáncer de pulmón, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, y perderán al menos una década de expectativa de vida al compararlos con los que nunca han fumado. Dejar de fumar tiene una repercusión considerable en cuanto a la esperanza de vida, la reducción de la morbilidad y la disminución de los costes de asistencia sanitaria asociados al tratamiento de las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco. La deshabituación tabáquica es el pilar fundamental en la prevención del cáncer de pulmón, las intervenciones terapéuticas para ayudar a los fumadores a dejar de fumar deben combinar el asesoramiento psicológico con la farmacoterapia.

2.4PREVENCIÓN SECUNDARIA:

Desafortunadamente no existe en la actualidad un sistema de cribado que haya demostrado de forma clara una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón. Por el contrario, con un grado de recomendación 1A, se puede afirmar que la radiografía de tórax en pacientes de alto riesgo no es eficaz.

En algunos estudios, el cribado anual mediante TC de tórax con baja dosis de radiación ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de pulmón, pero los criterios de inclusión de pacientes en este tipo de cribado no están bien definidos.

2.5DIAGNÓSTICO:

2.5.1 Diagnóstico clínico:

La sospecha clínica de cáncer de pulmón se basa en la presencia en la historia clínica de diferentes factores de riesgo. Los síntomas y signos de debut más frecuentes son tos (8-75%), dolor torácico (20-49%), disnea (3-60%), expectoración hemoptoica (6-35%), síndrome constitucional (0-68%), acropaquias (0-20%) y fiebre de origen desconocido (0-20%).

La extensión locorregional puede dar lugar a un síndrome de Pancoast, hombro doloroso, disfonía por infiltración del nervio recurrente, parálisis frénica, derrame pleural, síndrome de la vena cava superior, etc. La extensión extratorácica puede ocasionar afectación ósea con dolor y fracturas patológicas, adenopatías supraclaviculares, hepatomegalia o trastornos neurológicos.

Por último, hasta un 10% de los pacientes pueden presentar síndromes paraneoplásicos producidos por sustancias fabricadas por el propio tumor, siendo los más

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

habituales hipercalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, anemia, trombocitosis, SIADH y Cushing, etc.

2.5.2 Marcadores tumorales:

Aunque los marcadores tumorales no son útiles en el cribado y diagnóstico, en la evaluación inicial del cáncer de pulmón, los marcadores tumorales séricos, particularmente CEA y CYFRA 21-1, pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico.⁽⁴⁾(Figura 3)

Subtipo histológico de cáncer de pulmón	Marcador
Adenocarcinoma	CYFRA 21-1 y CEA
Carcinoma de células grandes	
Carcinoma escamoso	CYFRA 21-1
Carcinoma microcítico	CYFRA 21-1 y NSE

Figura 3. Marcadores séricos recomendados por el European Group on Tumor Markers en la etapa de estudio de diagnóstico inicial de un tumor pulmonar.⁽⁴⁾

2.5.3 Diagnóstico Anatomopatológico:

a) Técnicas de abordaje

- PAAF transtorácica bajo control de TAC: Técnica de punción más utilizada en lesiones periféricas. Permite la obtención directa de muestras citológicas y/o pequeñas biopsias de pulmón de forma percutánea a través del tórax y bajo control de TAC. Las complicaciones más frecuentes, que limitan su uso, son el desarrollo de neumotórax y la hemorragia pulmonar.
- PAAF transbronquial y broncoscopia: La punción transbronquial (PTB) se ha consolidado como una técnica extremadamente útil en el abordaje diagnóstico del mediastino y de lesiones endobronquiales accesibles al broncoscopio. Las indicaciones principales de esta técnica incluyen el diagnóstico de adenopatías mediastínicas, patología submucosa, afectación endobronquial e incluso nódulos pulmonares periféricos. La rentabilidad diagnóstica de la PTB es muy alta, sobre todo en el caso de afectación neoplásica de la región subcarinal o paratraqueal derecha. Una variación de esta técnica, ya en aplicación en algunos centros, es el uso de navegación electromagnética con PAAF transbronquial, aumenta significativamente la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia en el abordaje de nódulos pulmonares periféricos, siendo muy útil en el diagnóstico de nódulos pulmonares de difícil abordaje en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Esta técnica se basa en tres pilares:
 - o Planificación virtual previa mediante TAC.
 - o Navegación empleando conceptos de GPS.
 - o Una sonda electromagnética dirijible que permite navegar en tiempo real hasta una lesión alejada y biopsiarla utilizando una pinza o una aguja de punción citológica.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

Otra variante es la Ultrasonografía endobronquial (EBUS), similar a la ultrasonografía endoscópica. Permite la visualización a tiempo real de los ganglios a estudio. Combina la broncoscopia tradicional con la ecografía, de forma que permite obtener imágenes ecográficas de las estructuras que se encuentran en contacto con la pared bronquial, especialmente ganglios linfáticos mediastínicos^(5,6)(Figura 4)

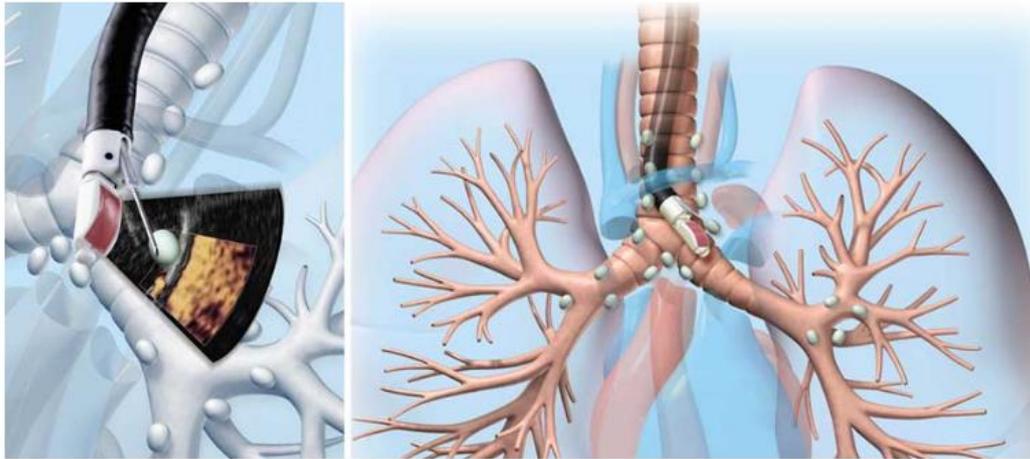


Figura 4: PAAF mediante Ultrasonografía endobronquial (EBUS)⁽⁷⁾

- PAAF transesofágica y ecoendoscopio: La ultrasonografía endoscópica (USE) combina la endoscopia con la ecografía para conseguir imágenes ecográficas de 360º desde el interior del tubo digestivo. La USEPAAF juega un papel muy importante en el diagnóstico y la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Tiene un fácil acceso a la mayoría de las estaciones ganglionares implicadas en el cáncer de pulmón y especialmente a aquellas en las que las demás técnicas tienen dificultades (ventana aortopulmonar, subcarinales, paraesofágicas). Comparada con TAC, PET, mediastinoscopia y PAAF-TB, la USE-PAAF es la técnica más adecuada para la estadificación del cáncer de pulmón. Datos relativamente recientes demuestran que el uso combinado de la ultrasonografía endoscópica con punción (USE-PAAF) y la PAAF-EBUS podrá reemplazar definitivamente a métodos más invasivos en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. (Figura 5)^(5,8)

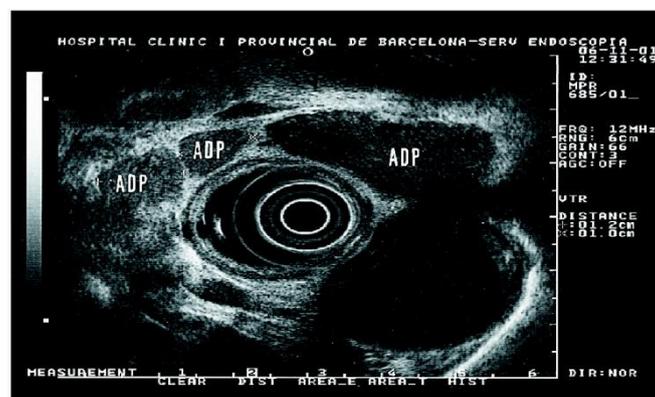


Figura 5: PAAF por ultrasonografía endoscópica USEPAAF⁽⁸⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

b) Manejo del material citológico para estudios moleculares

Un aspecto esencial en cualquier tipo de abordaje es el control in situ de las muestras por un patólogo con experiencia durante el procedimiento de punción, lo que se conoce como ROSE: “Rapid on site evaluation”. En la medida de lo posible se recomienda este abordaje que, además de asegurar la calidad y cantidad óptimas de la muestra, permite prever los estudios complementarios necesarios y adecuar el material obtenido para asegurar un diagnóstico completo del cáncer de pulmón que incluye morfología, inmunocitoquímica y estudios moleculares. Este protocolo de trabajo representa el manejo más adecuado de los pacientes evitando procedimientos invasivos innecesarios, y optimiza recursos y costes sanitarios. Los mismos estudios complementarios de inmunocitoquímica, molecular y citometría de flujo que tradicionalmente se realizan en material fresco o parafinado se pueden realizar en material citológico. La clave es el correcto manejo de la muestra desde su obtención.

- *Inmunocitoquímica*: Cualquier anticuerpo puede ser analizado en muestras citológicas. La realización de bloques celulares en la medida de lo posible facilita estos estudios en el sentido de que al poder efectuar varios cortes se pueden testar varios anticuerpos. Sin embargo, en ausencia de bloque celular, estas técnicas se pueden realizar en extensiones citológicas fijadas en alcohol y teñidas con Papanicolau. NO se recomienda desteñir las extensiones y más bien tener en cuenta el tratamiento de recuperación antigénica que en general es un poco más corto. La limitación obvia en casos en que no se dispone de bloque celular es el número de extensiones disponibles para estudios inmunocitoquímicos. Se recomiendan dos: TTF-1 y p40 / p63.

- *Estudios moleculares*: Cualquier muestra citológica correctamente obtenida y procesada es válida para estudios moleculares convencionales (extensiones teñidas, líquidos, bloques celulares, citología líquida, etc.). Un aspecto importante son las técnicas de FISH, en concreto la determinación de la presencia de las alteraciones de EML4/ALK y ROS1 en adenocarcinomas de pulmón. Estos estudios pueden realizarse en cortes de bloque celular, en material de citología líquida monocapa y en extensiones citológicas teñidas. En estas últimas es necesario delimitar una zona de la preparación donde las células no estén superpuestas para visualizar correctamente las señales nucleares y optimizar la cantidad de sonda. Una ventaja importante es que analizamos núcleos enteros sin pérdida de señales por efecto del corte.

c) Informe citopatológico:

Al igual que en el informe de biopsia / pieza quirúrgica, mencionar:

1. Tipo de muestra: Especificar en qué material se realiza cada prueba -extensión, bloque, líquido, etc. En las PAAF, especificar la vía de obtención de la muestra.

2. Diagnóstico

3. Si procede: inmunocitoquímica, pruebas moleculares (PCR, FISH)*

4. Otras pruebas (Ej.: citometría)

- PCR:

1. Tipo de muestra (extensión, bloque, etc.)
2. Especificar si se realiza microdissección manual. Método de extracción de ADN y cantidad. Tipo de técnica (pirosecuenciación, tiempo real, etc.)
3. Resultado

- IHQ:

1. Tipo de muestra (extensión, bloque, etc.)
2. Anticuerpos utilizados y controles
3. Resultado

- FISH:

1. Tipo de muestra (extensión, bloque, líquida, etc.)
2. Tipo de sonda
3. Resultado⁽⁵⁾

d) Clasificación y estudio anatomopatológico:

Hace unos años, una subclasificación histológica de los diferentes tipos de cáncer de pulmón era considerada poco importante para el tratamiento y pronóstico de estos. Básicamente, solo se consideraba necesario diferenciar entre el CPCP y el resto. Hoy día es indispensable establecer la diferenciación patológica entre adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y otros tipos histológicos. Esto se debe, entre otros factores, a los avances producidos en el conocimiento de rutas moleculares específicas con nuevas vías de tratamiento, así como a la caracterización de los pacientes con adenocarcinoma, que hace dirigir las terapias diana (elección de inhibidores de tirosinasa [ITK]) en los adenocarcinomas con ciertas mutaciones genéticas; también lo imponen los avances en el tratamiento de los CPCNP, con medicamentos mucho más eficaces en un tipo determinado de tumores frente a la toxicidad de algunos fármacos en otros tipos tumorales¹. Además, en muchos casos se trata una enfermedad avanzada, no susceptible de cirugía, por lo que el diagnóstico ha de hacerse, en un porcentaje elevado de casos, en muestras pequeñas y/o citológicas.⁽⁴⁾

Adenocarcinoma

- Lepídico, acinar, papilar, micropapilar, sólido
- Mucinoso invasivo
 - Mixto, mucinoso y no mucinoso
- Coloide, fetal, entérico, mínimamente invasivo
- Lesiones preinvasivas
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Adenocarcinoma in situ

Carcinoma de células escamosas

- Queratinizante, no queratinizante, basaloide
- Lesión preinvasiva; carcinoma de células escamosas in situ

Tumores neuroendocrinos

- Carcinoma de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Tumor carcinoide, hiperplasia difusa de células neuroendocrinas

Carcinoma de células grandes

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma sarcomatoide

- Pleomórfico, de células fusiformes, de células gigantes
- Carcinosarcoma, blastoma pulmonar

Carcinomas inclasificables y otros

- Carcinoma NUT, carcinoma linfopitelioma-like
- Tumores tipo glándula salival

Figura 6. Clasificación de tumores epiteliales malignos invasivos de pulmón. Organización Mundial de la Salud 2015(12)

Carcinoma de células escamosas: histológicamente son tumores constituidos por células de tamaño grande y citoplasma abundante. En las formas bien diferenciadas hay queratinización del citoplasma y puentes intercelulares. Se reconocen 3 variantes: queratinizante, no queratinizante y basaloide. Asimismo, se incluye el carcinoma de células escamosas in situ (lesión preinvasiva). Inmunohistoquímicamente expresan citoqueratinas de alto peso molecular y CEA. El marcador más importante, aunque no muy específico, es la P63, también P40 y las citoqueratinas 5/6 (CK5/6). También pueden expresar el factor de transcripción tiroideo (TTF-1) en un porcentaje muy pequeño de casos.

Adenocarcinoma: actualmente es el tipo histológico más frecuente. Como los carcinomas escamosos, los adenocarcinomas están constituidos por células de tamaño grande. Los núcleos son vesiculosos y claros, con nucléolo; el citoplasma es amplio, con formación de vacuolas de moco. Este tipo de tumores muestra una gran heterogeneidad, con más de un patrón morfológico dentro del mismo tumor. Según la clasificación de la IASLC, referida a piezas de resección quirúrgica, se describen 5 patrones predominantes para el

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

adenocarcinoma invasivo (lepidico, acinar, papilar, micropapilar y solido) y 4 variantes (adenocarcinoma invasivo mucinoso, coloide, fetal y entérico). Algunos de estos tienen implicaciones pronósticas. En el informe anatomopatológico hay que hacer constar el porcentaje aproximado de cada uno de los patrones predominantes que existan en cada uno de los tumores. Por otro lado, en esta clasificación del adenocarcinoma, y solo en piezas de resección quirúrgica, también se contemplan una serie de lesiones preinvasivas: hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), adenocarcinoma in situ (AIS), con sus variantes mucinoso y no mucinoso, y adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA), generalmente no mucinoso. Se recomienda distinguir los AIS y los MIA de los adenocarcinomas invasivos. Con IHQ, la expresión de TTF-1 es el mejor marcador para el adenocarcinoma (cerca del 85% de positividad), independientemente del tipo de muestra. También son positivos para citoqueratina 7 (CK 7) y napsina A. En los adenocarcinomas, además, se describen varias alteraciones moleculares con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Las más importantes son las mutaciones EGFR, que se encuentran en alrededor del 13% de los casos; estas mutaciones son predictoras de sensibilidad al tratamiento con ITK4 y son más frecuentes en mujeres no fumadoras. Otro tipo de alteración genética, también con implicación terapéutica, es la translocación del gen de la cinasa del linfoma anaplásico EML4-ALK (que se encuentra entre un 1-4%), también con la posibilidad de utilización de un fármaco diana (crizotinib), autorizado recientemente. Sin embargo, son más frecuentes las mutaciones de KRAS (hasta el 40%), aunque todavía no hay fármacos diana para su tratamiento y no responden a ITK. Son de mal pronóstico. Asimismo se han encontrado mutaciones de ROS1, BRAF y HER2 (3 y 2%, respectivamente) con terapias diana en estudio. Todas estas mutaciones son excluyentes entre sí.⁽⁴⁾

Carcinoma de células pequeñas: Altamente maligno. Las células epiteliales son pequeñas, con citoplasma escaso, bordes mal definidos, cromatina nuclear granular fina (patrón en sal y pimienta) y nucléolos ausentes o poco apreciables. En general son menores que los linfocitos en reposo. Existe un número de mitosis elevado. Las células crecen en unos grupos que no exhiben organización glandular ni escamosa. La necrosis es común y con frecuencia extensa. La gradación no tiene utilidad, puesto que todos los microcíticos son de alto grado. La ocurrencia de gránulos neurosecretorios, la capacidad de algunos de estos tumores para segregar hormonas polipeptídicas y la presencia de marcadores neuroendocrinos, como cromogranina, sinaptofisina y Leu-7, y sustancia similar a la parathormona y otros productos con actividad hormonal, hace que se les trate como tumores neuroendocrinos.

Carcinoma de células grandes: Tumor epitelial maligno indiferenciado que carece de las características citológicas del carcinoma de células pequeñas, y de diferenciación glandular o escamosa. Las células tienen núcleos grandes, nucléolos prominentes y una cantidad moderada de citoplasma. Es probable que los carcinomas de células grandes representen carcinomas escamosos y adenocarcinomas tan indiferenciados que no pueden ser reconocidos por la microscopia óptica.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

2.5.4 Técnicas de imagen:

a) Radiografía de tórax:

Una radiografía simple de tórax de alta calidad en proyección posteroanterior (no se requiere en la actualidad la proyección lateral de forma habitual) es esencial para iniciar el estudio ante la sospecha clínica de un cáncer de pulmón. Cabe destacar que el no diagnóstico de un cáncer de pulmón es una de las causas más frecuentes de mala praxis en radiología, con su consecuente implicación legal.



Figura 6. Nódulo en Rx tórax, sugestivo de Carcinoma Broncopulmonar. ⁽⁹⁾

Cuando se identifica un nódulo de características indeterminadas por radiografía de tórax se recomienda revisar los estudios radiológicos previos y realizar una TC de tórax (preferiblemente con cortes finos incluyendo el nódulo), para determinar la naturaleza de dicho nódulo.(Figura 6)

b) Tomografía computarizada:

El TC es la técnica fundamental para el estudio de nódulos pulmonares, así como para el estudio de extensión del tumor y ganglios afectados y, por tanto, la estadificación TNM del mismo. (Figura 7)



Figura 7. Carcinoma pulmonar del lóbulo superior derecho, tumor primario con estribaciones radiales⁽¹⁰⁾

c) 18-fluorodesoxiglucosa, combinación de tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones.

El uso combinado de la TC con la PET utilizando la 18-fluorodesoxiglucosa(18-FDG) como marcador y el *standard uptake value* (SUV) como unidad de valoración representa una importante herramienta en el diagnóstico y planificación del tratamiento en el cáncer de pulmón, así como una aproximación a la caracterización del nódulo pulmonar. La PET modifica la indicación terapéutica hasta en un 24,4% de las ocasiones, evita toracotomías no curativas en el 5,2% y modifica el abordaje terapéutico en un 40% de candidatos a quimiorradioterapia (QT/RT) radical. (Figura 8)

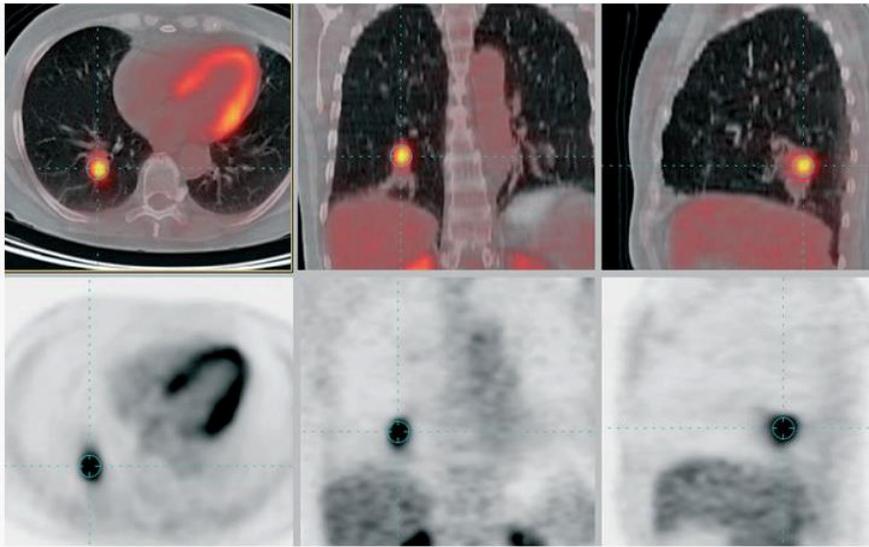


Figura 8: Caracterización de nódulo pulmonar derecho no filiado. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada: lesión nodular indicativa de neoplasia en el segmento X derecho.⁽¹¹⁾

d) Resonancia nuclear magnética:

Se han publicado múltiples estudios que comparan la resonancia magnética (RM) con la TC para la estadificación del CP. En general, la RM no ha mostrado suficientes ventajas como para sustituir a la TC con ese objetivo.⁽⁴⁾

2.6.- Estadiaje TNM del cáncer de pulmón:

<i>T (tumor primario)</i>	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir, no hay invasión en el bronquio principal)*
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro
T1b	Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm en su mayor diámetro
T2	Tumor > 3 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro o un tumor con cualquiera de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 o más cm de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero
T2a	Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm en su mayor diámetro
T2b	Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla, o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina, o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral
<i>N (ganglios linfáticos regionales)</i>	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares
<i>M (metástasis a distancia)</i>	
MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral, tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno ^a
M1b	Existen metástasis a distancia

Figura 9. Cáncer de pulmón. Clasificación TNM-estadios de la IASLC-2009. Descriptores TNM⁽⁴⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
T2b	N0	M0	
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Figura 10. Cáncer de pulmón. Clasificación TNM-estadios de la IASLC-2009. Agrupación de estadios⁽⁴⁾

2.7.- Tratamiento del cáncer de pulmón:

a) Cirugía:

La cirugía radical ofrece la mejor posibilidad de curación para pacientes operables por cáncer de pulmón en estadios I y II.

En pacientes con enfermedad mediastínica oculta, la resección del tumor y de las adenopatías está indicada si la resección pulmonar y mediastínica puede ser completa.

En los pacientes con cáncer de pulmón estadio IIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente se puede proponer terapia de inducción, evaluación posterior y cirugía radical si toda la enfermedad intratorácica es resecable.

La cirugía, dentro de un esquema multidisciplinar, puede ofrecerse a pacientes con cáncer de pulmón potencialmente resecables, sin afectación mediastínica y con metástasis suprarrenal y cerebral resecable.

b) Quimioterapia:

En pacientes candidatos a cirugía, se prefiere el tratamiento multimodal de quimioterapia adyuvante frente a QT/RT neoadyuvante.

En los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado estadio III irresecable, ECOG 0-1, se recomienda tratamiento con QT/RT, usando sobretodo cisplatino.

En pacientes con enfermedad diseminada Estadio IV, con buen estado general, no subsidiarios de tratamiento dirigido, la recomendación actual es utilizar una combinación de fármacos basada en platino, no recomendándose más de 4 a 6 ciclos como primera línea.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

La quimioterapia ha demostrado ampliamente un beneficio en cuanto a supervivencia y calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte.

c) Radioterapia:

Depende del estadio en que se encuentre la enfermedad.

En estadios I y II, la radioterapia estereotaxica hipofraccionada es una técnica de RT que permite administrar dosis muy elevadas (dosis biológica equivalente a ≥ 100 Gy) en un número pequeño de fracciones, de forma limitada exclusivamente a tumores pequeños, con mínima dosis en tejido sano adyacente. Está indicada en pacientes medicamente inoperables, de elevado riesgo quirúrgico o que rechazan cirugía, y que tengan estadio I (T1, oT2 ≤ 5 cm), localizados a más de 2 cm del árbol bronquial principal y al menos a 1,5 cm de aorta y arteria pulmonar principal. También se puede administrar radioterapia convencional y por supuesto postoperatoria en pacientes intervenidos.

En estadio III, pacientes con tumores potencialmente reversibles puede formar parte del tratamiento preoperatorio junto con la quimioterapia. En caso de irresecabilidad, el tratamiento estándar es QT/RT concurrente.

En estadio IV, la RT está indicada para paliación de síntomas, tanto locorregional(hemoptisis, síndrome de compresión de la vena cava superior) como en metástasis cerebrales y/u óseas (por dolor, compresión medular, fractura patológica).

Un tipo especial es la braquiterapia endobronquial que es un tratamiento paliativo dirigido a tratar el componente endoluminal del tumor o mitigar los síntomas derivados de la obstrucción generada por el.⁽⁴⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

3.- FUNDAMENTOS DE INMUNOTERAPIA:

La inmunoterapia, bioterapia, terapia biológica, terapia modificadora de la respuesta biológica o terapia MRB, en medicina, se refiere al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades así como para aminorar los efectos secundarios de tratamientos muy agresivos usados contra el cáncer. El objetivo puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los denominados factores de crecimiento.⁽¹⁴⁾

Dentro de la terapia inmunológica, el primer paso es el diagnóstico, usando técnicas que en conjunto reciben el nombre de inmunohistoquímica.

3.1 Inmunohistoquímica:

Todas las células en general y las neoplásicas en particular son dependientes de factores de crecimiento extracelulares y de receptores citoplasmáticos con los que interactúan. La diferencia entre las células normales y las neoplásicas es que las tumorales se hacen “dependientes” de tipos específicos de receptores y no son capaces de contrarrestar la actividad desencadenada por su activación con la contrapartida de que si se inhibe su actividad se actúa sobre una parte fundamental de esa célula. Existen tres grandes clases de receptores de superficie celular según su estructura molecular, los canales iónicos unidos a ligando; los receptores unidos a proteínas G heterotriméricas y los receptores unidos a moléculas con actividad protein-kinasas.⁽¹⁵⁾

La disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos ha facilitado, en gran medida, identificación de productos celulares o marcadores de superficie.

Por ejemplo, en la clasificación de tumores malignos indiferenciados, ya que en ocasiones tumores malignos de diverso origen se parecen unos a otros debido a su escasa diferenciación (con las tinciones habituales de hematoxilina eosina). Se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra filamentos intermedios característicos de su origen celular, así, por ejemplo, la presencia de citoqueratinas detectadas por inmunohistoquímica señala un origen epitelial, o la desmina un origen muscular. En otras ocasiones, anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversas células linfoides hematopoyéticas pueden ayudar a la identificación y clasificación de los tumores derivados de los linfocitos T y B y de las células mononucleares-fagocíticas. Así mismo, esta técnica también es útil para la determinación del lugar de origen de tumores metastásicos en los que el origen es incierto.

Una utilidad de la inmunohistoquímica es también la identificación de moléculas que tienen significado pronóstico o terapéutico, como en el caso del cáncer de mama con los receptores de hormona o productos proteicos de los oncogenes como ERBB2.⁽¹³⁾

En cuanto al cáncer de pulmón, los biomarcadores de importancia son:

- a) El *Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)* regula varios procesos celulares fundamentales como son la proliferación, angiogénesis o invasividad y se encuentra sobreexpresado en un porcentaje variable de carcinomas pulmonares.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

Su importancia radica en el hecho de que actualmente existen varias pautas que usan fármacos inhibidores de la actividad tirosin-quinasa específica de EGFR como Gefitinib, Erlotinib o anticuerpos frente a la porción externa de EGFR como Cetuximab para tratar a los pacientes con cáncer de pulmón en los casos en los que existe una alteración molecular detectable en EGFR.⁽¹⁵⁾

- b) *Reordenamientos de ALK (translocaciones)*. ALK es un receptor tirosina quinasa. Estos pacientes tienden a ser jóvenes sin diferencias de género y sin relación con el tabaquismo. Se trata en su mayoría de adenocarcinomas, con frecuencia asociados a determinadas características morfológicas, por ejemplo células «en anillo de sello» o patrón cribiforme. Los reordenamientos de ALK no suelen coexistir con las mutaciones de EGFR. Existen diferentes inhibidores de ALK en desarrollo clínico, si bien en Europa de momento solo está autorizado crizotinib.⁽¹⁶⁾
- c) *PD-L1 Programmed cell death ligand-1*: Es una proteína transmembrana tipo 1, . Se expresa en un amplio rango de tumores, en especial cáncer de pulmón de célula no pequeña. Los tumores que sobreexpresan PD-L1 inhiben la señal de los linfocitos T, protegiéndose así del sistema inmune del paciente.⁽¹⁵⁾

3.2 Inmunoterapia en el cáncer:

El sistema inmunológico funciona como un sistema adaptable y específico que distingue al yo del no-mismo y ataca a los patógenos extraños ya los tejidos infectados. El sistema inmune innato actúa como una primera línea de defensa inespecífica e incluye una amplia gama de componentes, incluyendo las células presentadoras de antígeno (APCs). Por el contrario, la respuesta inmune adaptativa da como resultado el desarrollo de células T CD8 + citotóxicas, células T CD4 + auxiliares y células plasmáticas productoras de anticuerpos. El sistema inmune adaptativo es impulsado por una multitud de receptores de antígeno altamente específicos en células T (receptor de células T) y células B (receptor de células B). La unión cognada de un antígeno al receptor de células B o T promueve el desarrollo de una respuesta inmune específica de antígeno vigorosa y el desarrollo de células de memoria de larga vida. Después de la erradicación del cáncer, la presencia de células de memoria impide potencialmente el rebrote del tumor, disminuye la diseminación metastásica y puede limitar la inducción de novo de una segunda neoplasia.

En las respuestas inmunitarias antitumorales, las células T CD8 + y las células T CD4 + reconocen los antígenos tumorales en el contexto de las moléculas de complejo de histocompatibilidad principal I y clase II, respectivamente. Tras la activación inicial dirigida por APC, las células T CD8 + llevan a cabo la citotoxicidad mediada por células y tienen la capacidad de matar células que se reconocen como células no autónomas o células con antígenos autógenos alterados. Se piensa que las células T CD8 + juegan un rol clave en la respuesta inmune antitumoral. Por el contrario, las células T CD4 + se diferencian en varios tipos de células T CD4 + auxiliares, entre las que destacan las células T reguladoras. Estas células son capaces de inhibir la respuesta inmune antitumoral del huésped, ya que son importantes reguladores negativos del sistema inmunológico. Debido a esto, las células T CD4+ se consideran como un buen objetivo para la inmunoterapia del cáncer.⁽¹⁷⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

4.- COMPLEJO PD-1/PD-L1:

El complejo PD-1 / PD-L1 es uno de los sistemas de control de la respuesta inmune del organismo.

El *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) es una proteína transmembrana que se une a la proteína que se expresa habitualmente en todas las células del organismo. El PD-L1 se une al *Programmed death-1 receptor* (PD-1), que es un receptor que se expresa normalmente en los linfocitos T citotóxicos (aunque no es exclusivo de estos).

Las células propias del organismo utilizan la interacción PD-1 / PD-L1 como mecanismo de protección contra el reconocimiento inmunológico, inhibiendo así la acción de las linfocitos T sobre ellas. Se evita de esta forma que las células del sistema inmune reconozcan a las propias como extrañas y las eliminen, crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.



Figura 11: Inactivación de célula T por célula de tejido normal. ⁽¹⁸⁾

La inactivación de las células T citotóxicas reduce en última instancia la respuesta inmune, ya que finalmente el linfocito T inactivo se agota, deja de dividirse y, en ocasiones, muere por muerte celular programada.

Ciertas células tumorales son capaces de alterar la expresión del PD-L1 como un mecanismo para evadir al sistema inmune. Los linfocitos T reconocen el PD-L1 que expresan las células tumorales, que al ser similar al que expresan las células sanas del organismo, hace que la célula T se inactive, por lo que la célula tumoral escapa a la agresión del sistema inmune, siendo capaz de proliferar. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

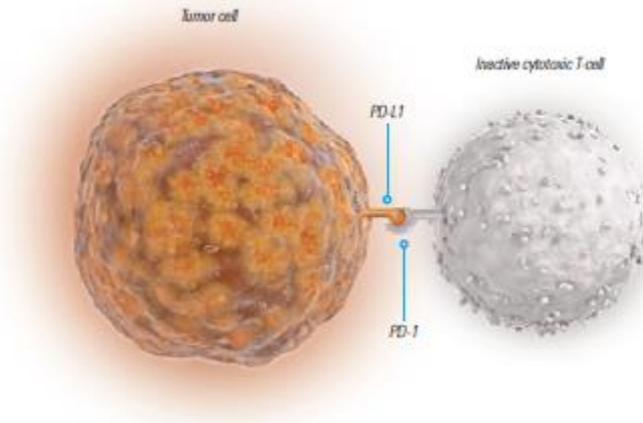


Figura 12: Inactivación de célula T por una célula tumoral. ⁽¹⁸⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

5.- TRATAMIENTO INMUNOTERAPIA PD-L1:

5.1.- Inmunohistoquímica del tumor:

Para conocer si el tumor expresa PD-L1 es necesario realizar una prueba inmunohistoquímica con una muestra en la que al menos haya 100 células tumorales viables. Se considera que un tumor expresa PD-L1 si al menos un 1% de las células de la muestra se tiñen con los reactivos del kit. Aún así, se ha establecido un Score de expresión del receptor, dividiendo a los positivos en alta y baja expresión en función del porcentaje de células teñidas por los reactivos:^(18,19,20)

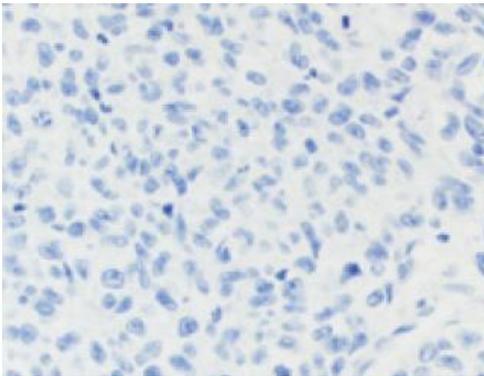


Figura 13: Muestra Sin expresión PD-L1 (TPS <1%)⁽¹⁸⁾

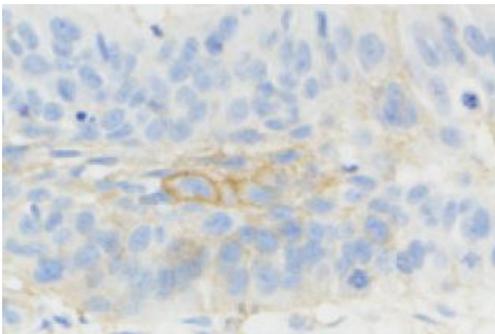


Figura 14: Muestra Baja expresión PD-L1 (TPS 1-49%)⁽¹⁸⁾

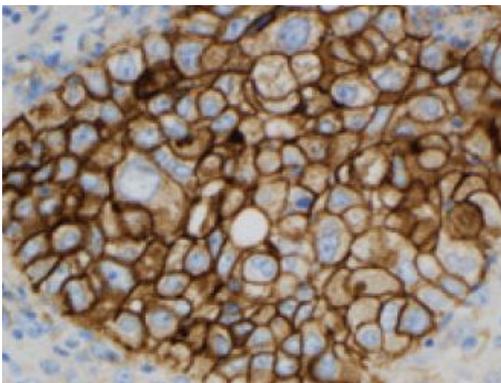


Figura 15: Muestra Alta expresión PD-L1 (TPS ≥ 50%)⁽¹⁸⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

5.2.- Inmunoterapia en el cáncer de pulmón:

Actualmente en España están autorizados dos fármacos para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas que tienen como diana terapéutica el complejo PD-1/PD-L1, estos son el Nivolumab y el Pembrolizumab. Ambos presentan una eficacia similar, diferenciándose básicamente en sus efectos secundarios.

Ambos fármacos son anticuerpos monoclonales humanizados de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1, potenciando así la respuesta antitumoral por parte de los linfocitos T, ya que estos no se inactivan antes las células tumorales. ^(19,20)

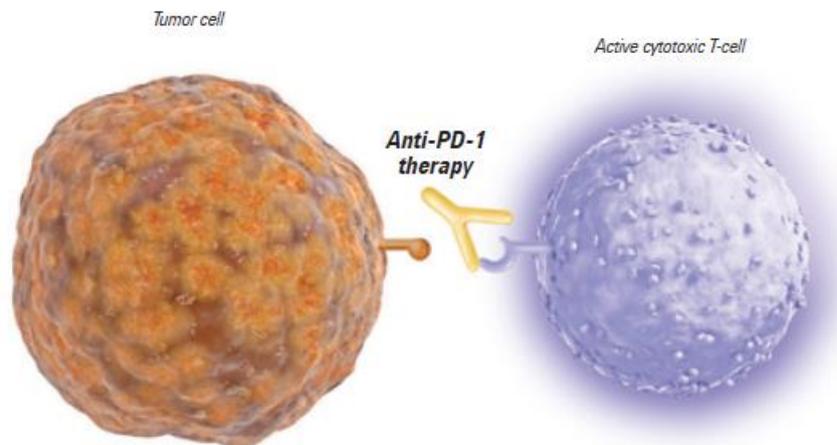


Figura 16: El HuMAb bloquea la unión PD-1/PD-L1 ⁽¹⁸⁾

5.3.- Discusión:

Las terapias de elección en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino), demostrando una ganancia hasta ahora modesta en supervivencia global, calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional. Hasta ahora, las alternativas de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que progresan tras una primera línea de tratamiento incluyen docetaxel como tratamiento estándar. ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ Docetaxel es un tratamiento de quimioterapia, alcaloide vegetal taxano, que actúa inhibiendo las estructuras microtubulares dentro de la célula, evitando así la división celular. ⁽²¹⁾

Varios ensayos comparan la eficacia de Nivolumab y Pembrolizumab frente a Docetaxel.

La eficacia de nivolumab en el tratamiento del CPNM no escamoso avanzado se basa principalmente en un ensayo pivotal de fase IIIb (Estudio CA209057, CheckMate 057), en el que incluyeron pacientes adultos que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y con un

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Los pacientes se incluyeron independientemente de su expresión de PD-L1. Se aleatorizaron un total de 582 pacientes a recibir nivolumab 3 mg/ kg cada dos semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/ m² cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. La variable principal fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias fueron Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y supervivencia libre de progresión (SLP). También se evaluaron SG y TRO en función de la expresión PD-L1 basal (análisis de subgrupos pre-especificados). En este estudio, el tratamiento con nivolumab resultó en una ganancia en SG de 2,83 meses (mediana) y una tasa de SG a los 12 meses del 50,5% para nivolumab, frente al 39,0% para docetaxel. Se puso además de manifiesto una mayor actividad antitumoral, con un 19,2% de los pacientes tratados con nivolumab en los que se observó una reducción del tamaño del tumor, frente a un 12,4% de los tratados con docetaxel. No se encontraron diferencias con respecto a la SLP, sin embargo este hallazgo no es inesperado para tratamientos basados en inmunoterapia. Si bien los resultados para la población global fueron positivos, en los primeros 6 meses de tratamiento se observó una mayor frecuencia de muertes en el grupo tratado con nivolumab. Niveles bajos de expresión PD-L1 junto con ECOG 1 parecen asociarse con un mayor riesgo de muerte temprana. Otro factor a tener en cuenta es el tiempo de latencia hasta la aparición del efecto de los tratamientos basados en inmunoterapia. Por lo tanto, parece razonable pensar que pacientes con factores de mal pronóstico o con enfermedad de evolución agresiva, podrían beneficiarse en menor medida de la inmunoterapia, debido a la lenta aparición del efecto. Parece haber cierta asociación entre el grado de expresión de PD-L1 basal y el beneficio observado para nivolumab. Los pacientes con mayor nivel de expresión PD-L1 ($\geq 10\%$), experimentaron tanto una TRO (37,2%) como una SG (19,4 meses [IC95% 15,2, NA]) mayores, en comparación con docetaxel (12,7%, 7,95 meses [IC95% 6,3-10], respectivamente). Por otro lado, en aquellos pacientes con bajo o nulo nivel de expresión PD-L1 ($< 1\%$), no se observaron diferencias en SG respecto a docetaxel. (10,4 meses [IC95% 7,2-14,1] y 10,9 meses [IC95% 7,4-11,9], respectivamente). En estos pacientes con baja o nula expresión PD-L1, podría considerarse que nivolumab representa una alternativa de tratamiento con un perfil de seguridad cualitativamente distinto y probablemente mejor tolerado. En consecuencia, sería recomendable determinar la expresión PD-L1 en los pacientes candidatos al tratamiento con nivolumab. ⁽²⁰⁾

Los datos de eficacia de pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico proceden de un ensayo clínico fase III (KEYNOTE-010). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados. Entre los criterios de inclusión destacan: pacientes que hubieran experimentado progresión tras tratamiento con al menos dos ciclos de quimioterapia basada en doblete de platino; expresión positiva de PD-L1 y un estado funcional ≤ 1 según la escala ECOG. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 en tres brazos de tratamiento: pembrolizumab 2m/ kg, pembrolizumab 10 mg/ kg o docetaxel 75 mg/ m². El tratamiento se mantuvo hasta dos años o menos en caso de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otra circunstancia que obligara a la retirada de paciente del ensayo (por decisión del investigador, embarazo, retirada del consentimiento...). La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 (débil: $\geq 1\%$ - 49% vs. fuerte: $\geq 50\%$), estado ECOG (0 vs. 1) y

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

el área geográfica (Este de Asia vs. resto). Las variables principales del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR). También se evaluó la calidad de vida mediante tres tipos de cuestionarios. Todas las variables se estudiaron por un lado en el total de pacientes con expresión positiva de PD-L1 ($\geq 1\%$) y por otro lado en aquellos con expresión fuertemente positiva [proporción de marcador tumoral (TPS, de sus siglas en inglés) $\geq 50\%$]. Los pacientes fueron evaluados cada 9 semanas. Un total de 1.033 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 2 mg/ kg ($n=344$), 10 mg/ kg ($n=346$) o docetaxel ($n=343$). En el total de la población (pacientes con TPS $\geq 1\%$), se encontraron resultados de SG favorables a pembrolizumab 2 mg/ kg (dosis establecida en ficha técnica): HR 0,71 (IC95% 0,58-0,88), $p=0,00076$, siendo la mediana de SG de 10,4 meses, frente a 8,5 meses con docetaxel. En el grupo de pacientes con TPS $\geq 50\%$ la SG con pembrolizumab 2 mg/ kg también mostró un resultado superior, con HR 0,54 (IC95% 0,38-0,77); $p=0,00024$, siendo la mediana de SG 14,9 meses, frente a 8,2 meses con docetaxel. La dosis de 10 mg/ Kg (no aprobada) también presentó resultados favorables, con HR 0,61 (IC95% 0,49-0,75) para el global de pacientes, y HR 0,50 (IC95% 0,36-0,70) en pacientes con TPS $\geq 50\%$. En consecuencia, pembrolizumab muestra un beneficio modesto en la SG sobre docetaxel en la población general de estudio que presenta expresión de PD-L1 del 1% o superior. Sin embargo, considerando que pembrolizumab presenta un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia con docetaxel, representaría una opción de tratamiento preferible a quimioterapia en aquellos pacientes que expresen PD-L1 $\geq 1\%$. Dicho beneficio resulta claramente relevante en pacientes con TPS $\geq 50\%$, mientras que los resultados de supervivencia no llegan a ser estadísticamente significativos en pacientes con expresión de PD-L1 entre 1% y 49%.⁽¹⁹⁾

Un tercer fármaco, atezolizumab, cuya diana terapéutica es la proteína PD-L1, en vez de PD-1, ha sido aprobado por la FDA recientemente para el tratamiento de los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son candidatos a recibir quimioterapia con cisplatino. En España su uso todavía no ha sido aprobado.⁽²³⁾ Así mismo, Avelumab y Durvalumab, ambos comparten la misma diana terapéutica, han sido aprobados por la FDA para el cáncer de piel por células de Merckel el primero, y para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial vesical PD-L1 positivo irreseccable o metastásico cuyo tumor ha progresado durante o después de un régimen de referencia con base de platino, para el segundo. Al igual que atezolizumab, ninguno de estos fármacos tiene aprobado su uso en España.^(24,25)

Anticuerpos Monoclonales			
Inhibidores de puntos de control inmunológico			
Diana Terapéutica	Anticuerpo	Nombre comercial	Compañía
PD-1	Pembrolizumab	Keytruda	Merk
PD-1	Nivolumab	Opdivo	Bristol-Myers Squibb
PD-L1	Atezolizumab	Tecentriq	Roche
PD-L1	Avelumab	-	Merk/Pfizer
PD-L1	Durvalumab	-	AstraZeneca

Figura 17: Tabla resumen anticuerpos monoclonales Inhibidores de puntos de control inmunológico ⁽²²⁾

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

6.- CONCLUSIÓN DEL TRABAJO:

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, el tabaco es el factor de riesgo más importante, aunque no el único.

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CCP), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón; y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CPNM se distinguen a su vez tres subtipos histológicos: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma de células grandes (10-18%) y carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento del cáncer es multidisciplinar, basándose en la cirugía (condiciona el pronóstico actualmente), quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas.

Las terapias con los anticuerpos monoclonales humanizados nivolumab y pembrolizumab, están aprobadas para aquellos pacientes en estadio avanzado que no han respondido a las terapias, convencionales, habiéndose visto una clara ventaja de estas nuevas terapias, aunque los estudios diseñados hasta la fecha presentan importantes limitaciones.

Pembrolizumab, por ejemplo, presenta un claro aumento de la mediana de supervivencia de 14,9 meses (frente 8,2 docetaxel), pero dicho aumento es significativo en pacientes con TPS >50% y con una calidad de vida buena (ECOG<1). Nivolumab, en cambio, presenta un beneficio más discreto (mediana superior a 2.83 meses de supervivencia global), pero en un estudio en pacientes con peor estado general (ECOG>1). Nivolumab presenta un aumento de la mortalidad en los primeros meses de tratamientos en pacientes con TPS<50%.

Sin perjuicio de los beneficios anteriores, la otra gran ventaja a mi entender es la disminución de los efectos adversos asociados a la quimioterapia, ya que, aunque estos fármacos no están exentos de reacciones adversas, estas son mucho más tolerables que los de el tratamiento quimioterápico, independientemente de la expresión de PD-L1.

Por esto, a mi entender, se hace más que recomendable determinar la expresión de PD-L1 en el servicio de anatomía patológica en pacientes candidatos al tratamiento con estos fármacos.

Sin embargo, aún queda mucho por hacer. El camino de la inmunoterapia y terapias dirigidas prometen ser una alternativa efectiva en el tratamiento del cáncer de pulmón (y otros tumores), pero falta mucho por investigar.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Seom.org. (2017). El Cáncer en España 2016. [online] Available at: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana> [Accessed 2 Feb. 2017].
- 2.- Anon, (2017). [online] Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Paginas/Tratamientos.aspx> [Accessed 2 Feb. 2017].
- 3.- Harrison, T. and Braunwald, E. (2003). *Principios de medicina interna*. 1st ed. Madrid: Interamericana. McGraw-Hill.
- 4.- Muguruza Trueba, I. and Vilar Álvarez, F. et al (2016). Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Archivos de bronconeumonía. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 52 (Supl 1)(1), pp.2-62.
- 5.- Salas, C., Aranda, I., Conde, E., López-Román, J., López-Ríos, F., Lozano, M., Martín, L., Plaza, M., Saiz, M. and Toro, P. (2015). Recomendaciones del Club de Patología Pulmonar de la SEAP. In: I. Guerra Merino, ed., Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España, 4th ed. Madrid: Sociedad Española de Anatomía Patológica., pp.433-456.
- 6.- Tedde, M., Trindade, E. and Minamoto, H. (2012). Punción transbronquial con o sin EBUS: esta es la cuestión. Archivos de Bronconeumología, 48(1), p.32.
- 7.- Cpd.utoronto.ca. (2017). Endobronchial Ultrasound Training Course. [online] Available at: <http://www.cpd.utoronto.ca/ebus/> [Accessed 3 Feb. 2017].
- 8.- Pellisé Urquiza M, Ginès Gibert A, Fuenmayor R, Bordas Als JM. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica (USE) en Oncología. Rev Oncol 2002;4(7):358-69
- 9.- Tu rincón de radiología. (2017). RC TÓRAX CON CARCINOMA. [online] Available at: <https://turinconderadiologia.wordpress.com/2013/05/28/rc-torax-con-carcinoma/> [Accessed 3 Feb. 2017].
- 10.- GmbH, D. (2017). TAC de tórax (carcinoma pulmonar) - DocCheck Pictures. [online] DocCheck Pictures. Available at: <http://pictures.doccheck.com/es/photo/23703-tac-de-torax-carcinoma-pulmonar> [Accessed 3 Feb. 2017].
- 11.- Maldonado, A., González-Alenda, F., Alonso, M. and María Sierra, J. (2007). Utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) en neumología. Archivos de Bronconeumología, 43(10), pp.562-572.
- 12.- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO classification of tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; France: 2015.
- 13.- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., Robbins, S. and Cotran, R. (2005). Patología estructural y funcional. 1st ed. Madrid: Elsevier, pp.715-777.

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

14.- National Cancer Institute. (2017). *Diccionario de cáncer*. [online] Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?search=inmunoterapia> [Accessed 13 Feb. 2017].

15.- Gómez Román, J. (2010). Anatomía patológica y patología molecular del cáncer de pulmón. *Medicina Respiratoria*, 3(1), pp.36-41.

16.- López-Ríos, F., de Castro, J., Concha, Á., Garrido, P., Gómez-Román, J., Isla, D., Ramírez, J., Paz-Ares, L., Sanz, J. and Felip, E. (2015). Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología*, 48(2), pp.80-89.

17.- de Mello, R., Veloso, A., Esrom Catarina, P., Nadine, S. and Antoniou, G. (2016). Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *OncoTargets and Therapy*, Volume 10, pp.21-30.

18.- PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is FDA-approved. (2017). [online] www.agilent.es. Available at: http://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf [Accessed 19 Feb. 2017].

19.- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, (2017). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, pp.1-9.

20.- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, (2016). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, pp.1-6.

21.- Cáncer, C. (2017). *Docetaxel - Chemocare*. [online] Chemocare.com. Available at: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/docetaxel.aspx> [Accessed 21 Feb. 2017].

22.- Abyntek Biopharma. (2017). *Anticuerpos anti PD-1 y PD-L1 e Inmunoterapia - Abyntek Biopharma*. [online] Available at: <http://www.abynetek.com/anticuerpos-anti-pd-1-y-pd-l1-e-inmunoterapia/> [Accessed 14 May 2017].

23.- Fda.gov. (2017). *Atezolizumab (TECENTRIQ)*. [online] Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm525780.htm> [Accessed 14 May 2017].

24.- Fda.gov. (2017). *Avelumab (BAVENCIO)*. [online] Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm547965.htm> [Accessed 14 May 2017].

Inhibidores del punto control inmunológico PD-1/PD-L1

25.- Fda.gov. (2017). *Durvalumab (Imfinzi)*. [online] Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm555930.htm> [Accessed 14 May 2017].