



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Utilización, Efectividad y Toxicidad de los Inhibidores de los Puntos de Control Inmunitario, empleados para el Tratamiento del Cáncer, en Condiciones de Práctica Clínica

D.^a Juana Inés García Soler
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Utilización, Efectividad y Toxicidad de los Inhibidores de los Puntos de Control
Inmunitario, empleados para el Tratamiento del Cáncer,
en Condiciones de Práctica Clínica

Autor: D.^a Juana Inés García Soler

Director/es: José Luis Alonso Romero
M^a del Santísimo Sacramento Díaz Carrasco



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Juana Inés García Soler

doctorando del Programa de Doctorado en

Oncología Clínica y Traslacional

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Utilización, Efectividad y Toxicidad de los Inhibidores de los Puntos de Control Inmunitario, empleados para el Tratamiento del Cáncer, en Condiciones de Práctica Clínica

y dirigida por,

D./Dña. José Luis Alonso Romero

D./Dña. M^a del Santísimo Sacramento Díaz Carrasco

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 19 de Julio de 2023

Fdo.: Juana Inés García Soler

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

*“Nada en la vida llega fácilmente,
por lo que no debemos tener miedo a trabajar duro”*

Gertrude Belle Elion

**UTILIZACIÓN, EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD
DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE
CONTROL INMUNITARIO, EMPLEADOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER, EN CONDICIONES DE
PRÁCTICA CLÍNICA**

Memoria presentada por Juana Inés García Soler, para optar al grado
de Doctora en Farmacia

Fdo: Juana Inés García Soler

V° B°

El director

José Luis Alonso Romero

V° B°

La directora

María del Santísimo Sacramento

Díaz Carrasco

A mi familia



Doña María del Santísimo Sacramento Díaz Carrasco, facultativo especialista de área del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “UTILIZACIÓN, EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO, EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, EN CONDICIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA”, realizada por Doña Juana Inés García Soler, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Farmacología y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de Mayo de 2023



Don José Luis Alonso Romero, profesor asociado del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “UTILIZACIÓN, EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO, EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, EN CONDICIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA”, realizada por Doña Juana Inés García Soler, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Farmacología y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de Mayo de 2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero transmitir mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que, de una forma u otra, han contribuido al desarrollo de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar quiero agradecer a los directores la dedicación y colaboración que han prestado en todo momento.

Mari Sacra, gracias por darme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo, enseñarme y además, acompañarme. El desarrollo de esta Tesis ha sido una experiencia muy enriquecedora y en él han sido claves tu experiencia, implicación y el tesón que pones en todo lo que haces. Es todo un privilegio poder aprender y trabajar a tu lado.

A José Luis, por tu supervisión y seguimiento, por poner a mi disposición los recursos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca necesarios para este proyecto.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el que realicé la residencia y comencé este trabajo. A todos aquellos compañeros y amigos que conocí en esta etapa y que habéis continuado estando presentes, tanto dentro como fuera del Hospital.

A todos los compañeros de trabajo con los que he coincidido posteriormente. Me gustaría destacar desde la Dirección de Atención Primaria de Lleida a Quim Sol y Esther Ribes. A Quim, su disponibilidad y colaboración en la resolución de cualquier duda que pudiese surgir en el análisis estadístico, y a Esther, su amistad, apoyo y motivación de manera constante.

De forma especial, quiero mostrar el mayor de los agradecimientos a mi familia.

A mis padres, Andrés y Maribel. Por brindarme continuamente vuestra confianza e inculcarme la importancia de la honestidad y perseverancia en todo aquello que se haga.

A mi hermano Juan Alfonso, por su carácter de hermano mayor, actuar siempre como guía y llenarnos de alegría e ilusión con Nuria.

Y por supuesto a Ximo, que ha sido el pilar fundamental. Gracias por cederme tu tiempo y hacerlo todo tan fácil. Por ser compañero y confidente y aportarme templanza y comprensión cuando más lo he necesitado.

ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotropa
 AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
 Anti-CTLA-4: Inhibidor del receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico
 Anti-PD-1: Inhibidor del receptor de muerte celular programada 1
 Anti-PD-L1: Inhibidor del ligando del receptor de muerte celular programada 1
 BCG: Bacilo de Calmette-Guerin
 CBDCA: Carboplatino
 CCC: Cáncer de cabeza y cuello
 CCR: Carcinoma de células renales
 CDDP: Cisplatino
 CI: Células inmunitarias infiltrantes
 CPM: Cáncer de pulmón microcítico
 CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico
 CPS: Puntuación positiva combinada
 CPT-11: Irinotecán
 CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia
 CTCAE v5.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events. Versión 5.0.
 CTLA-4: Receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico
 CU: Carcinoma urotelial
 dNLR Ratio neutrófilo–linfocito derivado, *Derived neutrophil to lymphocyte ratio*
 DILIN: *Drug-Induced Liver Injury Network*
 DM1: Diabetes mellitus tipo 1
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
 EA: Evento adverso
 EC: Ensayo clínico
 EE: Enfermedad estable
 EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico, epidermal growth factor receptor
 EMA: Agencia Europea del Medicamento, *European Medicines Agency*
 EPA-OD: Estudio Post-autorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo
 FDA: *Food and drug administration*, Estados Unidos
 FDR: *False discovery Rate*
 FOLFOX: Folinato cálcico, 5-fluorouracilo y oxaliplatino
 FOLFIRI: Folinato cálcico, 5-fluorouracilo e irinotecán
 HR: *Hazard-ratio*
 IBP: Inhibidores de la bomba de protones
 ICI: Inhibidores de los puntos de control inmunitario
 ICOS: Agonista del coestimulador inducible de linfocitos
 IFN- α : Interferón alfa
 IFN- γ : Interferón gamma
 ICAT: Índice de consumo acumulado de tabaco
 IMC: Índice de masa corporal
 IMS: Inestabilidad de microsatélites
 INR: Índice Internacional Normalizado

IRECIST: Criterios evaluación de respuesta inmunitaria en tumores sólidos, *Immune response evaluation criteria in solid tumors*.

LDH: Lactato deshidrogenasa

LH: Linfoma de Hodgkin

LIPi: Índice pronóstico inmunológico de respuesta a la inmunoterapia en pacientes con CPNM, *Lung Immune Prognostic Index*

LSN: Límite superior de normalidad

NA: No alcanzada

NGS: Tecnología de secuenciación masiva, *Next Generation Sequency*

NK: Natural killers

NLR: Relation neutrófilo–linfocito, *Neutrophil to lymphocyte ratio*

MMC: Mitomicina C

MMRD: Deficiencia en los enzimas de reparación de errores de apareamiento de bases, *mismatch repair deficiency*

OR: *Odds ratio*

PD-L1: Ligando del receptor de muerte celular programada 1

PD-L2: Ligando del receptor de muerte celular programada 2

PD-1: Receptor de muerte celular programada 1

PTX: Paclitaxel

PVL: Precio de venta de laboratorio

RANO: *Response Assessment in Neuro-Oncology Group*

RAL: Recuento absoluto de linfocitos

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

RC: Respuesta completa

RECIST: Criterios evaluación de respuesta en tumores sólidos, *Response evaluation criteria in solid tumors*.

RP: Respuesta parcial

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

SPF: Sin petición de financiación

SNS: Sistema Nacional de Salud

TSH: Hormona estimulante del tiroides

TFT: Tiempo hasta fallo de tratamiento

TAPH: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TPS: Proporción de marcador tumoral

T3: Triyodotironina

T4: Tiroxina

UGE: Unión gastroesofágica.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, *vascular endothelial growth factor*

VNR: Vinorelbina

VP16: Etopósido.

5FU: 5-fluorouracilo

COMUNICACIONES

A la fecha del depósito de esta tesis, algunos de sus resultados han sido presentados en 11 comunicaciones a distintos congresos a nivel nacional e internacional:

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Fernández Ávila, Juan José; Espuny Miró, Alberto. Characterization of skin toxicity with anti-PD-1/PD-L1 treatment. XXI Symposium of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Marzo 2023.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Laorden Carrasco, Ana; Espuny Miró, Alberto. Influence of brain metastases on the effectiveness of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. Symposium of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Marzo 2023.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Olmos Jiménez, Raquel; Espuny Miró, Alberto. Impact of the administration of prior targeted treatment for the BRAF V600 mutation on overall survival of patients with advanced melanoma treated with immunotherapy. Symposium of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Marzo 2023.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Olmos Jiménez, Raquel; Valderrey Pulido, Manuel; Espuny Miró, Alberto. Influencia de la administración de corticoides en la efectividad de nivolumab y pembrolizumab en líneas avanzadas de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. I Congreso de la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria. Mayo 2022.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Vicente Sánchez, Sergio; Espuny Miró, Alberto. Utilización de inhibidores de la bomba de protones y efectividad de los inhibidores de los puntos de control inmunitario en melanoma. 9^o Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2021.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Cano Molina, José Ángel; Espuny Miró, Alberto. Efectividad de la inmunoterapia del cáncer de pulmón no microcítico según el uso de inhibidores de la bomba de protones. 9^o Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2021.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Fernández Ávila, Juan José; Ramírez Roig, Cristina; Espuny Miró, Alberto. Impacto del consumo de antibióticos en la supervivencia global de los pacientes tratados con inmunoterapia en segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. 9^o Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2021.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, M^a Sacramento; Alonso Romero, Jose Luis; Laorden Carrasco, Ana; Espuny Miró, Alberto. Efectividad de nivolumab y pembrolizumab en primera línea de melanoma según la aparición de toxicidad grave. 66 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Octubre 2021.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, María Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Laorden Carrasco, Ana; Espuny Miró, Alberto. Reacciones adversas graves secundarias a pembrolizumab. 8^o Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2020.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, María Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Cano Molina, José Ángel; Espuny Miró, Alberto. Efectividad de los inhibidores de los puntos de control inmunitario en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico según el uso previo de antibióticos. 8º Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2020.

García Soler, Juana Inés; Díaz Carrasco, María Sacramento; Alonso Romero, José Luis; Ruiz Jiménez, Mª Mar; Laorden Carrasco, Ana; Espuny Miró, Alberto. Efectividad de los inhibidores de los puntos de control inmunitario en el tratamiento del melanoma avanzado. 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Octubre 2020.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	13
COMUNICACIONES	15
ÍNDICE DE TABLAS	23
I. RESUMEN	27
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y ANTECEDENTES	31
III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	33
1. PRINCIPIOS DE LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER	34
2. EL CICLO DE INMUNIDAD Y CÁNCER	35
3. BLOQUEO DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	36
4. EVIDENCIA DE LA EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN SUS PRIMERAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO.....	37
4.1. Cáncer de pulmón no microcítico.....	37
4.2. Melanoma avanzado	38
4.3. Melanoma localizado	39
4.4. Carcinoma de células renales	39
4.5. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello	39
4.6. Carcinoma arterial	40
4.7. Carcinoma de células de Merkel.....	40
4.8. Tumores con inestabilidad de microsatélites	41
5. SITUACIÓN EN TERAPÉUTICA DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO	42
6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO	46
7. FACTORES CONDICIONANTES DE LA RESPUESTA	47
7.1. Perfiles inmunitarios en el microambiente tumoral	47
7.2. Biomarcadores de respuesta	48
7.3. Características sociodemográficas	52
7.4. Características clínicas	53
7.5. Administración de otros tratamientos.....	54
8. RESPUESTA INMUNITARIA Y TOXICIDAD	57
8.1. Toxicidad gastrointestinal	59
8.2. Toxicidad cutánea	60
8.3. Toxicidad a nivel endocrino.....	61
8.4. Toxicidad pulmonar.....	61
8.5. Toxicidad musculoesquelética.....	62
8.6. Toxicidad cardíaca.....	62
8.7. Toxicidad renal.....	63
8.8. Toxicidad hematológica	63

8.9. Toxicidad neurológica	63
8.10. Toxicidad ocular.....	63
9. MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LOS EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS.....	64
IV. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	67
V. OBJETIVOS	67
1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	67
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	67
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	69
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	70
2. SUJETOS Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	70
3. PERIODO DE ESTUDIO	70
4. VARIABLES REGISTRADAS EN EL ESTUDIO. FUENTES DE DATOS	70
4.1. Variables de caracterización del paciente:	70
4.2. Variables relacionadas con la enfermedad y biomarcadores según la indicación	72
4.3. Variables relacionadas con el tratamiento	75
4.4. Variables relacionadas con otros tratamientos	76
4.5. Variables resultado	76
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
5.1. Análisis descriptivo	81
5.2. Estadística inferencial	81
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	83
6.1. Confidencialidad de los datos	83
VII. RESULTADOS	85
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES, DE LA ENFERMEDAD Y DEL TRATAMIENTO	86
1.1. Características demográficas, antropométricas y antecedentes de los pacientes.....	86
1.2. Características de la enfermedad.....	88
1.3. Caracterización del tratamiento.....	91
1.4. Otros tratamientos.....	93
2. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	95
2.1. Respuesta al tratamiento	95
2.2. Análisis de supervivencia	96
3. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE PACIENTES.....	103
3.1. Cáncer de pulmón no microcítico.....	103
3.2. Melanoma avanzado	109
4. EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	117
4.1. Características de los eventos adversos registrados.....	117
4.2. Pacientes afectados por eventos adversos.....	119
4.3. Caracterización de los eventos adversos con anti-PD-1/PD-L1.	125
4.4. Caracterización de los eventos adversos con anti-CTLA-4.	127

4.5. Caracterización de los eventos adversos con la combinación anti-PD-1 y anti-CTLA-4.	128
4.6. Retrasos en el tratamiento.....	130
4.7. Motivos de suspensión.....	133
5. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.	133
5.1. Análisis univariante.....	133
5.2. Análisis multivariante.....	138
VIII. DISCUSIÓN	139
1. PERFIL DE UTILIZACIÓN	140
2. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN CONDICIONES DE PRÁCTICA ASISTENCIAL.....	142
2.1. Cáncer de pulmón no microcítico.....	143
2.2. Melanoma avanzado	148
2.3. Otras indicaciones de tratamiento	151
3. FACTORES PREDICTIVOS DE EFECTIVIDAD AL TRATAMIENTO.....	152
3.1. Cáncer de pulmón no microcítico.....	152
3.2. Melanoma.....	156
4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO... ..	157
4.1. Prevalencia de los distintos EA.....	158
4.2. Características de los eventos adversos	167
4.3. Eventos adversos potencialmente mortales.....	169
4.4. Retrasos en el tratamiento.....	169
4.5. Motivos de suspensión.....	170
5. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	171
IX. CONCLUSIONES	173
X. BIBLIOGRAFÍA	175
ANEXO I.	205
I.1. CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	206
1.1.1. Nivolumab.....	206
1.1.2. Pembrolizumab.....	210
1.1.3. Atezolizumab	211
I.2. MELANOMA LOCALIZADO	211
1.2.1. Nivolumab en adyuvancia	211
1.2.2. Pembrolizumab en adyuvancia.....	212
I.1. MELANOMA AVANZADO	212
1.1.1. Ipilimumab.....	212
1.1.2. Ipilimumab-nivolumab	214
1.1.3. Nivolumab.....	214
1.1.4. Pembrolizumab.....	215
I.2. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	216
1.2.1. Nivolumab.....	216

I.3. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	217
I.3.1. Nivolumab.....	217
I.4. CARCINOMA UROTELIAL	218
I.4.1. Atezolizumab en segunda línea de tratamiento	218
I.4.2. Nivolumab en segunda línea de tratamiento.....	218
I.4.3. Pembrolizumab.....	218
I.5. CANAL ANAL	219
I.5.1. Nivolumab en tercera línea de tratamiento	219
I.6. GLIOMA	219
I.6.1. Nivolumab en primera línea de tratamiento	219
I.7. CÁNCER DE COLON	220
I.7.1. Pembrolizumab en sexta línea de tratamiento.....	220
I.8. CÁNCER DE ESÓFAGO	220
I.8.1. Nivolumab en tercera línea de tratamiento	220
I.9. CÁNCER DE ESTÓMAGO	221
I.9.1. Pembrolizumab en quinta línea de tratamiento	221
I.10. CÁNCER DE CÉLULAS DE MERKEL.....	221
I.10.1. Avelumab en primera línea de tratamiento.....	221
ANEXO II.	223
II.1. FRECUENCIA Y GRADO DE EVENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTI-PD-1/PD-L1.....	224
II.2. FRECUENCIA Y GRADO DE EVENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTI-CTLA-4.....	232
II.3. FRECUENCIA Y GRADO DE EVENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTI-PD-1 JUNTO A ANTI-CTLA-4.....	234
II.4. EVENTOS ADVERSOS RESPONSABLES DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO	235

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento y su financiación a cargo del Sistema Nacional de Salud.....	45
Tabla 2. Tratamientos empleados en el manejo de eventos adversos inmunorrelacionados graves(184,185)...	65
Tabla 3. Índice de comorbilidad de Charlson	71
Tabla 4. Escala ECOG	73
Tabla 5. Expresión de PD-L1 en células tumorales.....	73
Tabla 6. Criterios RECIST versión 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para la evaluación de la respuesta al tratamiento en tumores de órgano sólido mediante pruebas de imagen(189,190).....	77
Tabla 7. Criterios IRECIST (Immune–Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para la evaluación de la respuesta al tratamiento que contempla las respuestas inmunomediadas(57).....	77
Tabla 8. Criterios RANO (Response Assessment In Neuro–Oncology Working Group) para la evaluación de la respuesta en gliomas según la imagen en RMN y factores clínicos(191).....	77
Tabla 9: Variables incluidas en el análisis multivariante de Cox.	82
Tabla 10. Características demográficas, antropométricas y antecedentes de los pacientes con tumores más frecuentes.....	87
Tabla 11. Subtipo histológico de los tumores tratados.....	88
Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con los tumores más frecuentes.....	90
Tabla 13. Características del tratamiento con el ICI en los tumores mayoritarios.	92
Tabla 14. Otros tratamientos administrados de forma previa al inicio o durante el tratamiento con el ICI en los tumores más frecuentes.	94
Tabla 15. Evaluación de la respuesta al tratamiento.	96
Tabla 16. Características y antecedentes de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.....	103
Tabla 17. Características de la enfermedad, biomarcadores y variables analíticas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.....	104
Tabla 18. Tratamiento con el ICI en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.....	105
Tabla 19. Otros tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.	105
Tabla 20. Respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.	106
Tabla 21. Características y antecedentes de los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1. .	109
Tabla 22. Características de la enfermedad, biomarcadores y variables analíticas en los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.....	110
Tabla 23. Tratamiento con el ICI en los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.....	110

Tabla 24. Otros tratamientos en pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.	111
Tabla 25. Respuesta al tratamiento en pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.	112
Tabla 26. Grados de los EA según el sistema implicado.	118
Tabla 27. Eventos adversos de grado 4.	119
Tabla 28. Frecuencia de los eventos adversos al tratamiento en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 en monoterapia.	120
Tabla 29. Frecuencia de los eventos adversos al tratamiento en cada tumor.	120
Tabla 30. Pacientes afectados por eventos adversos según sistema y tipo de anticuerpo administrado.	122
Tabla 31. Presencia de EA característicos de la inmunoterapia en según el anticuerpo administrado.	123
Tabla 32. Presencia de eventos adversos característicos de la inmunoterapia según el tipo de tumor.	124
Tabla 33. Características de los eventos adversos secundarios a anti-PD-1/PD-L1 según sistema implicado. ...	126
Tabla 34. Caracterización de los eventos adversos secundarios a anti-CTLA-4 según sistema implicado.	129
Tabla 35. Caracterización de los eventos adversos secundarios a anti-PD-1/PD-L1 junto a anti-CTLA-4 según sistema implicado.	129
Tabla 36. Características retrasos en la administración de algún ciclo durante el tratamiento con el ICI.	130
Tabla 37. Eventos adversos que concurren con los retrasos de tratamiento en los pacientes tratados con un anti-CTLA-4.	131
Tabla 38. Eventos adversos que concurren con los retrasos de tratamiento en los pacientes tratados con un anti-PD-1/PD-L1.	132
Tabla 39. Motivos de suspensión del tratamiento.	133
Tabla 40. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Características del paciente.	134
Tabla 41. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Características de la enfermedad.	135
Tabla 42. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Tratamiento con el ICI y otros tratamientos recibidos.	136
Tabla 43. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Respuesta al tratamiento y aparición de EA durante el tratamiento.	137
Tabla 44. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario.	138
Tabla 45. Variables predictoras de SG en pacientes de melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario.	138

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de inmunidad y cáncer. <i>Adaptado de Graciotti y col(10).</i>	35
Figura 2. Interacción ligando – receptor: Inhibición de PD-1/PD-L1 y CTLA-4. <i>Adaptada de Young Kwang Chae y col.(13).</i>	36
Figura 3. Tiempo hasta fallo de tratamiento en pacientes con CPNM.....	97
Figura 4. Supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM.....	97
Figura 5. Supervivencia global en pacientes con CPNM.....	97
Figura 6. Tiempo hasta fallo de tratamiento en pacientes con melanoma localizado.	98
Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma localizado.	98
Figura 8. Tiempo hasta fallo de tratamiento con pacientes con melanoma avanzado.	99
Figura 9. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado.	99
Figura 10. Supervivencia global en pacientes con melanoma en tratamiento avanzado.....	99
Figura 11. Tiempo hasta fallo de tratamiento en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma urotelial.	100
Figura 12. Supervivencia libre de progresión en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma urotelial.	101
Figura 13. Supervivencia global en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma urotelial.....	101
Figura 14. Subgrupos establecidos para el análisis bivariado.	103
Figura 15. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con un anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 en primera, segunda o tercera línea de tratamiento o posterior.....	107
Figura 16. Supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con un anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 en primera, segunda o tercera línea de tratamiento o posterior.	107
Figura 17. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en función de la presencia de metástasis cerebrales.....	108
Figura 18. Supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico según la presencia de metástasis cerebrales.	108
Figura 19. Subgrupos establecidos para el análisis bivariado.	109
Figura 20. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con un anti-PD-1 en primera línea de tratamiento frente a tratados en segunda línea o posteriores.	112
Figura 21. Supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con un anti-PD-1 en primera línea de tratamiento frente a tratados en segunda línea o posteriores.	113

Figura 22. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado según la presencia de metástasis cerebrales.	114
Figura 23. Supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado según la presencia de metástasis cerebrales.	114
Figura 24. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con melanoma avanzado según la mutación BRAFV600.	115
Figura 25. Supervivencia global en los pacientes con melanoma avanzado según la mutación BRAFV600.	115
Figura 26. Supervivencia global desde el inicio del tratamiento para la enfermedad avanzada en los pacientes portadores de la mutación BRAFV600 en función de la administración de tratamiento dirigido previo a la inmunoterapia.	116
Figura 27. Grado de los eventos adversos secundarios al tratamiento.	117
Figura 28. Pacientes afectados por los eventos adversos según sistemas y tipo de anticuerpo administrado.	121
Figura 29. Grado de los eventos adversos con anti-PD-1/PD-L1.	125
Figura 30. Grado de los eventos adversos con anti-CTLA-4.	127
Figura 31. Grado de los eventos adversos con anti-CTLA-4 junto a anti-PD-1.	128
Figura 32. Motivos de retrasos en la administración de algún ciclo de tratamiento con el ICI.	130

I. RESUMEN

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) han supuesto un cambio en la estrategia de tratamiento de múltiples neoplasias. Su uso se ha asociado a la aparición de respuestas duraderas y una mayor supervivencia, aunque estos beneficios se restringen a un limitado número de pacientes. Estos tratamientos pueden ser bien tolerados, sin embargo, es frecuente la aparición de toxicidad inmunomediada con eventos adversos (EA) graves que pueden llegar a ser mortales. Además, estos fármacos suponen un alto impacto económico al Sistema Nacional de Salud y son utilizados en condiciones de práctica clínica en pacientes cuyas características difieren de aquellos incluidos en los ensayos clínicos (EC) que evaluaron su uso.

Los objetivos del presente estudio son describir el perfil de utilización de los ICI en condiciones de práctica clínica asistencial, analizar su efectividad en las distintas indicaciones oncológicas y describir los EA asociados al tratamiento con ICI. De forma secundaria, definir la presencia de factores relevantes que puedan influir en la respuesta y, en las indicaciones mayoritarias, analizar el impacto de estos factores en los resultados obtenidos.

Para ello, se diseñó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo que incluyó a todos los pacientes que iniciaron tratamiento con un ICI con indicación oncológica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca hasta diciembre de 2018. A través de los distintos diagnósticos se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas, clínicas y de otros tratamientos recibidos, así como también, del fármaco en concreto utilizado, la respuesta alcanzada y los EA. El tiempo hasta fallo de tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (SG) fueron analizados a través de curvas de Kaplan-Meier. Para la identificación de factores predictivos de SG se utilizó el modelo de regresión de Cox con la corrección de Benjamini & Hochberg.

Durante el periodo de estudio fueron tratados un total de 262 pacientes diagnosticados mayoritariamente de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (61,5%) y melanoma avanzado (17,2%) aunque también se incluyeron otros diagnósticos como melanoma localizado, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, carcinoma de células renales, y urotelial (CU) entre otros. La mayoría de estos pacientes recibieron con fármacos anti-PD-1 en monoterapia (92,4%). Entre ellos, hubo un elevado porcentaje de pacientes tratados en indicaciones pendientes de financiación (36,6%). Un porcentaje significativo de ellos presentaba metástasis cerebrales, enfermedades autoinmunes y ECOG 2. Entre las distintas indicaciones de tratamiento se obtuvieron unos resultados en SG similares a los descritos en los EC que evaluaron el uso de estos fármacos a excepción de la primera línea de CPNM y líneas avanzadas de melanoma avanzado en las que fueron inferiores a los descritos. Entre los pacientes con CPNM, la presencia de un ECOG 3, la histología epidermoide e indiferenciada y la administración de corticoides se asociaron de manera independiente a una menor SG, mientras que la administración de radioterapia simultánea, la mayor duración de respuesta y los EA fueron predictivos de mayor SG. En los pacientes con melanoma avanzado, únicamente la presencia de respuesta objetiva fue predictiva de una mayor SG. En otras indicaciones, cabe destacar la alta tasa de respuesta objetiva y la SG obtenida en los pacientes con CU, así como la respuesta duradera observada en una paciente con glioma de alto grado e inestabilidad de microsatélites.

A nivel de seguridad, la aparición de EA fue similar en general a la descrita en los EC y otros estudios en vida real, aunque cabe destacar la aparición de eventos poco frecuentes, como un caso de gangrena de Fournier u otro de osteonecrosis mandibular, si bien no puede realizarse una atribución directa de causalidad al tratamiento estudiado.

Immune checkpoints inhibitors (CPI) have triggered a change in treatment strategy for multiple neoplasms. Its use has been associated with durable responses and longer survival although these benefits are restricted to a limited number of treated patients. These treatments can be well tolerated, however, the occurrence of immune-related toxicity entailing serious adverse events (AE) is common, and these may be fatal. These drugs also involve a high economic impact on the National Health System and patients characteristics of those in which they are used in clinical practice conditions differ from those who were included in the clinical trials (CT) that evaluated their use.

The objectives of this study are to describe the usage profile of CPI in clinical practice conditions, to analyze their effectiveness within different oncological treatment indications, and to describe which AE are associated with CPI treatment. Secondly, to define the presence of relevant factors that may influence the response and analyze the impact of these factors on the results obtained in main indications.

To this end, it was designed an observational, descriptive and retrospective study that included all patients who started a treatment with an CPI for oncological indications at the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital up to December 2018. Across different diagnoses, it was performed a descriptive analysis of the demographic and clinical characteristics, other treatments received, as well as specific drug used, achieved response, and appearance of AE. Time to treatment failure, progression-free survival, and overall survival (OS) were analyzed through Kaplan-Meier curves. In order to identify variables as predictors of OS, it was applied The Cox regression model with Benjamini & Hochberg correction.

During the study period 262 patients were treated, most of whom were previously diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) (61.5%) and advanced melanoma (17.2%). Other minority diagnoses were also included, such as localized melanoma, squamous cell head and neck cancer, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma (UC). Most of patients were treated with anti-PD-1 drugs as monotherapy (92.4%). Among them, there was a high percentage of patients treated in treatment indications subject to reimbursement decision (36.6%). A significant percentage of them showed brain metastases, autoimmune diseases and ECOG 2. Among different treatment indications, OS results obtained were similar to those described in CT that had previously evaluated these drugs, with the exception of first-line NSCLC and advanced-lines treatment of advanced melanoma, in which their results were lower than those described in CT. Among NSCLC patients, the presence of an ECOG value 3, a squamous and undifferentiated histology, and the corticosteroid administration were independently associated with decreased OS, while concomitant radiation therapy, longer response duration and AE were predictive of higher OS. In patients with advanced melanoma, an objective response was the only predictive variable of higher OS. In other indications, it is worth noting the high objective response rate and the OS obtained in patients with UC, as well as the durable response observed in a patient with high-grade glioma and microsatellite instability.

In terms of safety, the occurrence of AE was generally similar to that described in CT and real-world data studies, although it is remarkable as infrequent events a case of Fournier's gangrene or another of osteonecrosis of the jaw. However, no direct causality attribution to studied drugs can be made.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y ANTECEDENTES

La introducción de los nuevos enfoques de tratamiento con inmunoterapia en el campo de la Oncología, en particular el uso de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI), ha supuesto en los últimos años un cambio de paradigma en el tratamiento de múltiples neoplasias, en particular aquellas más refractarias al tratamiento quimioterápico y con mayor implicación del sistema inmunitario, como melanoma o carcinoma de células renales.

Los nuevos fármacos han conseguido resultados espectaculares en neoplasias previamente refractarias al tratamiento convencional, mejorando la supervivencia global (SG) y la tolerancia. Sin embargo, los beneficios de estas terapias se circunscriben a un grupo reducido de pacientes (20-25%), difícilmente identificable a priori ya que no contamos con biomarcadores predictivos suficientemente fiables(1,2).

Por otra parte, aunque la tolerancia global es aceptable, estos fármacos presentan un perfil de toxicidad nada desdeñable, con fatiga y reacciones inmunomediadas, que pueden ser graves o incluso mortales(3,4).

La aparición de beneficio muy relevante en un grupo reducido de pacientes ha llevado a que se estudien y se incorporen, en determinados escenarios, asociaciones de fármacos que aumentan la eficacia, pero también la toxicidad de los tratamientos(5).

El estudio de las condiciones de utilización de estos fármacos y los resultados de efectividad y toxicidad en práctica clínica nos permitirá comprobar los beneficios y riesgos en nuestro entorno inmediato, permitiendo además, identificar posibles ineficiencias. Estos estudios resultan fundamentales en un ámbito, donde también, existe el problema añadido del alto impacto económico para el Sistema Nacional de Salud (SNS) que supone la incorporación masiva de estas estrategias de tratamiento.

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. PRINCIPIOS DE LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER

Las alteraciones genéticas y epigenéticas que se producen durante el desarrollo de un tumor dan lugar al desarrollo de una gran variedad de antígenos que pueden ser utilizados por el sistema inmunitario para distinguir las células tumorales de las normales y ejecutar una respuesta frente a ellas. En condiciones normales, los puntos de control inmunitario son responsables de la prevención de la autoinmunidad o del daño que se puede producir en los tejidos en la respuesta del sistema inmunitario a una infección patógena, sin embargo, los tumores pueden alterar la expresión de algunas de las proteínas responsables de estos mecanismos. Esta desregulación de proteínas se convertiría en un mecanismo de resistencia inmunitaria para el tumor(6).

El objetivo de la inmunoterapia contra el cáncer es reestablecer esta inmunidad dependiente de linfocitos T específicos contra los antígenos cancerígenos, de forma que se pueda conseguir una respuesta ampliada y efectiva para destruir las células cancerosas, sin que esta respuesta llegue a ser exagerada y genere respuestas inflamatorias autoinmunes que dañen células y tejidos sanos(7,8).

En este punto, la inmunoterapia contra el cáncer persigue que se superen los mecanismos de retroalimentación negativa que impiden esta respuesta de una forma minuciosa, ya que la amplificación del ciclo completo puede proporcionar actividad anticancerígena, pero con el coste potencial de un daño indeseado a las células y tejidos normales. Aunque en cada paso se incorporan puntos de control inmunitario que pueden amortiguar o detener la respuesta tumoral, el enfoque más efectivo será aquel que incluya un punto de control clave en todos los pacientes. Estudios recientes sugieren que uno de estos puntos limitantes es la inmunosupresión que ocurre en el microambiente tumoral(7).

Las principales estrategias para restablecer la inmunidad antitumoral tienen como objetivo terapéutico las células T ya que presentan la capacidad de reconocer selectivamente a péptidos o células que presentan antígenos a las que pueden destruir mediante los linfocitos T CD8+ así como también de llevar a cabo respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T CD4+ como la adaptativa o mecanismos efectores innatos(6).

Dos vías principales se podrían emplear con este objetivo; la coestimulación de la inmunidad y la inhibición de aquellas señales que frenan la respuesta inmunitaria a través de los ICI. Este último grupo, que actúa amplificando la respuesta de los linfocitos T dependiente de antígeno, ha supuesto un cambio en el tratamiento de múltiples neoplasias(6).

El bacilo de Calmette-Guerin (BCG) como tratamiento del cáncer de vejiga superficial fue el primer antineoplásico que basaba su acción en la inmunoterapia. Posteriormente, se introdujeron en terapéutica el interferón alfa (IFN- α) e interleuquina-2 como tratamientos del melanoma y del carcinoma de células renales. Desde entonces, han aparecido distintas terapias dirigidas más específicas como los ICI que han convertido a la inmunoterapia en el cuarto gran bloque en el tratamiento de las distintas neoplasias junto con la cirugía, la quimioterapia citotóxica y la radioterapia(9).

2. EL CICLO DE INMUNIDAD Y CÁNCER

Chen y Mellan postularon que la respuesta inmunitaria contra el cáncer consistía en un proceso cíclico en el que se produce una acumulación de señales o factores que estimulan la respuesta de las células T (Figura 1)(7).

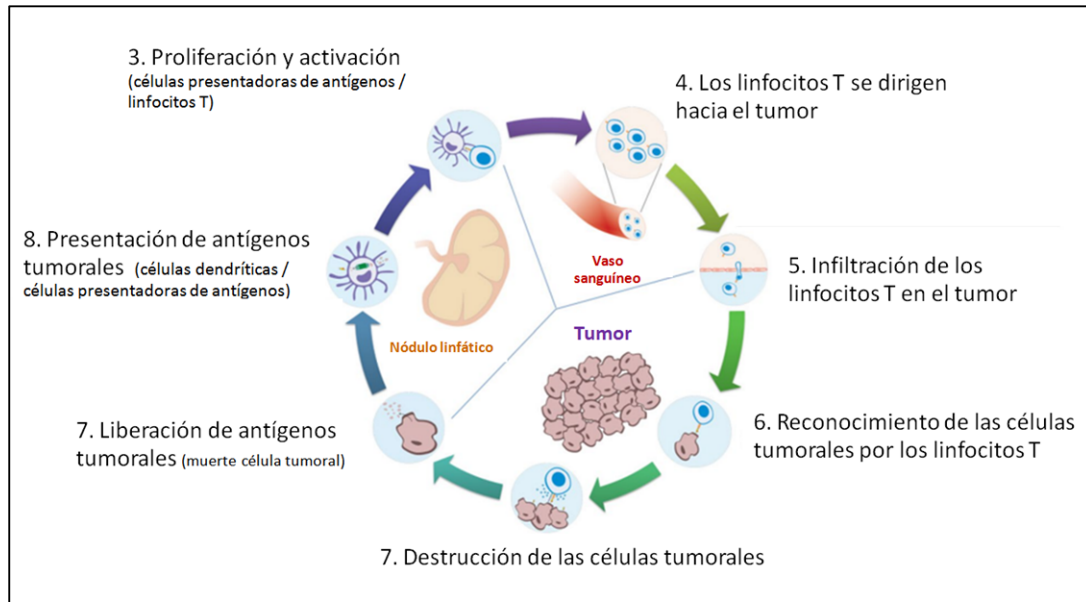


Figura 1. Ciclo de inmunidad y cáncer. *Adaptado de Graciotti y col(10).*

En este proceso, los antígenos tumorales detectados son procesados por las células dendríticas, las cuales los presentan a los linfocitos T a través de los complejos mayores de histocompatibilidad I y II. Este proceso va acompañado de citoquinas proinflamatorias y otros factores que impiden que se induzca la tolerancia periférica a los antígenos tumorales.

Tras la presentación, se produce la activación y amplificación de la respuesta de los linfocitos T efectoras frente a los antígenos tumorales. A continuación, estas células T efectoras se dirigen al tejido tumoral, donde se infiltran, reconocen las células tumorales y las destruyen. Como consecuencia, se liberan nuevos antígenos tumorales con los que se vuelve a iniciar este ciclo de forma amplificada.

Paralelamente intervendrían factores o señales que desencadenan otros mecanismos autorreguladores que impedirían el desarrollo de una respuesta exagerada que tendría un carácter autoinmune e inflamatorio. Son los llamados puntos de control inmunitario.

Durante muchos años se ha desconocido el papel del sistema inmunitario en la destrucción de las células cancerosas ya que el desarrollo del cáncer va acompañado de alteraciones genéticas y pérdida de la capacidad de regulación de los procesos que suprimen esta respuesta inmunitaria tal y como la describen Chen y Mellan. En este caso, las células cancerígenas desarrollan determinadas estrategias encaminadas a evadir la respuesta inmunitaria de forma que los antígenos tumorales son detectados como antígenos propios(7,8).

3. BLOQUEO DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Debido a que muchos de los puntos de control inmunitario se inician mediante interacciones ligando-receptor, son fácilmente bloqueables. Es por ello que en los últimos años su control se ha convertido en uno de los enfoques más prometedores en el tratamiento del cáncer. En concreto, dos estrategias se han convertido en las más estudiadas: el bloqueo del receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*, CTLA-4) y el del receptor de muerte celular programada 1 (*Programmed cell death protein 1*, PD-1) y sus ligandos (*Programmed cell death ligand 1*, PD-L1 y *Programmed cell death ligand 2*, PD-L2) (Figura 2)(9).

PD-1 es una proteína transmembrana que se expresa principalmente en linfocitos T activados y en expansión, linfocitos B y otras células como natural killers (NK), monocitos o células dendríticas; mientras que PD-L1 se expresa tanto en células tumorales como en otras células inmunitarias, PD-L2 se encuentra principalmente en células hematopoyéticas. La unión de PD-1 a PD-L1 o PD-L2 inhibe la apoptosis de las células tumorales y disminuye la actividad efectora de los linfocitos convirtiendo a esta vía en un importante punto en el control inmunitario del tumor(8,9,11). Por otro lado, CTLA-4 constituiría otra gran vía en este control ya que actúa como regulador negativo en la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Cuando se expresa en los linfocitos T CD4+ y CD8+ presenta una mayor afinidad para unirse a los receptores CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígenos que el receptor CD28 del linfocito. Su expresión está regulada por la activación del receptor de células T y por la presencia de interleuquina 12 e interferón gamma (IFN- γ) y tendría una retroalimentación negativa con la activación de células T efectoras(9,11). Dentro de estos enfoques, se han descrito distintos mecanismos de interacción de PD-1 y CTLA-4, como la inhibición de CD-80 con PD-L1(12).

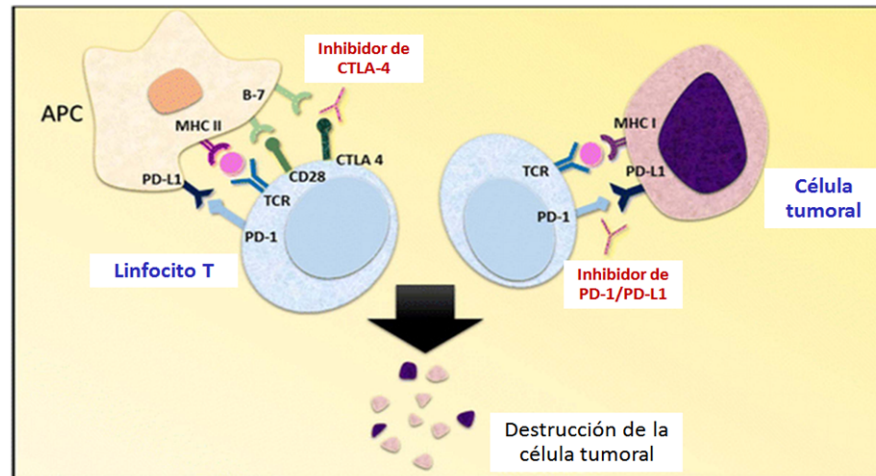


Figura 2. Interacción ligando – receptor: Inhibición de PD-1/PD-L1 y CTLA-4.

Adaptada de Young Kwang Chae y col.(13).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se puede afirmar que los ICI, a través de su mecanismo de acción, pueden restablecer numerosas funciones inmunitarias lo que sugiere que sus combinaciones puedan mejorar la inmunidad antitumoral en múltiples niveles(6). El descubrimiento de esta vía inhibitoria de regulación negativa del sistema inmunitario ha supuesto un cambio en el abordaje del cáncer, motivo por el cual, James P. Allison y Tasuku Honjo recibieron en 2018 el Premio Nobel de Medicina(14).

4. EVIDENCIA DE LA EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN SUS PRIMERAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO.

4.1. Cáncer de pulmón no microcítico

La primera línea para el cáncer avanzado de pulmón no microcítico (CPNM) se ha basado tradicionalmente en un doblete de quimioterapia que incluía un platino. En pacientes con CPNM con una expresión tumoral de PD-L1 superior al 50%, pembrolizumab ha reemplazado a la quimioterapia citotóxica con tasas de respuesta del 45,2% y supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,3 meses frente a respuestas del 19,4% y SLP de 3,7 meses en aquellos con expresiones inferiores de PD-L1 (KEYNOTE 001)(15).

La adición de pembrolizumab a la primera línea de tratamiento con platino y pemetrexed en CPNM no escamoso mostró superioridad en cuanto a supervivencia, frente a placebo, en el ensayo clínico (EC) KEYNOTE 189. Los pacientes recibieron cuatro ciclos del doblete de platino, seguido de mantenimiento con pemetrexed, asociados a pembrolizumab o placebo, obteniéndose tasas de supervivencia tras un año del 69,2% (IC 95%: 64,1 – 73,8) en el grupo que recibió pembrolizumab, frente al 49,4% (IC 95%: 42,1 – 56,2) en aquellos que no lo recibieron. La SLP también fue superior en la rama de pembrolizumab con una mediana de 8,8 meses (IC 95%: 7,6 – 9,2) frente a una mediana de 4,9 meses (IC 95%: 4,7 – 5,5) en la rama de placebo(16).

La eficacia de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas frente a docetaxel 75 mg/m² cada tres semanas en pacientes con CPNM que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en doblete de platino ha sido evaluada a través de dos ensayos clínicos (EC) fase III: CHECKMATE 057 en pacientes con histología no escamosa y CHECKMATE 017 en pacientes con histología escamosa(17,18). El estudio llevado a cabo en pacientes con CPNM no escamoso (CHECKMATE 057) también puso de manifiesto una superioridad de nivolumab con respecto a docetaxel tanto en la SG (9,2 meses, IC 95%: 7,3 – 10,3 frente a 6,0 meses, IC 95%: 5,1 – 7,3), como en la tasa de supervivencia al año de tratamiento (42,0% frente al 24,0%). En este estudio, el beneficio de nivolumab con respecto a docetaxel fue de una mayor magnitud en aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 superior al 1,0%, 5,0% y 10,0%(17). En el CHECKMATE 017 ambos grupos presentaron medianas de SLP similares, sin embargo, nivolumab mostró superioridad frente a docetaxel en SG, con una mediana de 12,2 meses (IC 95%: 9,7 – 15,0) versus 9,4 meses (IC 95%: 8,1 – 10,7), y en supervivencia tanto al año de tratamiento, 51,0% versus 39,0%, como a los 18 meses, que fue del 39,0% versus 23,0%. No hubo diferencias en cuanto a la superioridad de nivolumab con respecto a docetaxel entre los subgrupos pacientes con diferentes niveles de expresión de PD-L1 preestablecidos (superior al 1%, 5% y 10%).(18).

Independientemente de la expresión de PD-L1, atezolizumab administrado a dosis de 1200 mg cada 3 semanas, ha mostrado una supervivencia superior a docetaxel en pacientes con CPNM escamoso o no, previamente tratados con una o más líneas de tratamiento (EC OAK). La mediana de SG de los tratados con este inhibidor del ligando del receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-L1) fue de 13,8 meses (IC 95%: 11,8 – 15,7) frente a los 9,6 meses de docetaxel (IC 95%: 8,6 – 11,2). Esta diferencia se mantuvo también en aquellos pacientes con baja o nula expresión de PD-L1, siendo de 12,6 meses en los tratados con atezolizumab y de 8,9 meses en los tratados con docetaxel; *hazard-ratio* (HR) 0,75 (IC 95%: 0,59 – 0,96)(19).

4.2. Melanoma avanzado

Hasta la aprobación de ipilimumab en la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado, la supervivencia de estos pacientes era inferior a un año tras el diagnóstico. El EC fase III pivotal MDX010-20 se aleatorizaron tres grupos a recibir ipilimumab a dosis de 3 mg/kg con o sin una vacuna peptídica y un grupo que únicamente recibió la vacuna peptídica, todos ellos administrados cada tres semanas. La mediana de SG fue de 10 meses para los tratados con ipilimumab más la vacuna, 10,1 meses para ipilimumab en monoterapia y 6,4 meses para los tratados únicamente con la vacuna; sin apreciarse diferencias entre los grupos que recibieron ipilimumab. Los EA relacionados con el sistema inmunitario ocurrieron en el 10,0% – 15,0% de los tratados con ipilimumab y 3,0% de los tratados con la vacuna. Hubo un total de 14 muertes (2,1%); 7 de ellas por reacciones inmunomediadas(20).

Pembrolizumab también ha mostrado mejoras en la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado pero con una menor toxicidad que ipilimumab. En el estudio KEYNOTE-006, un fase III que evaluó su uso en melanoma avanzado, los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipilimumab cada tres semanas o pembrolizumab cada dos o cada tres semanas. Tras un seguimiento de 22,9 meses, la mediana de SG fue de 16,0 meses en los tratados con ipilimumab, no alcanzándose en ninguno de los grupos que recibieron pembrolizumab. A los 24 meses, la supervivencia fue del 55,0% para pembrolizumab independientemente de que se administrase cada dos o cada 3 semanas y del 43,0% en los tratados con ipilimumab(21).

Tanto la monoterapia con nivolumab como su combinación con ipilimumab presentan indicación en el tratamiento del melanoma avanzado. En pacientes no tratados previamente, nivolumab en monoterapia fue comparado con dacarbazina en un EC fase III (CHECKMATE 066). En él, nivolumab presentó una tasa de supervivencia del 72,9% (IC 95%: 65,5 – 78,9) al año de iniciar el tratamiento mientras que en los tratados con dacarbazina fue del 42,1% (IC 95%: 33,0 – 50,9)(22). La adición de nivolumab a la terapia con ipilimumab también potencia su actividad antitumoral en melanoma metastásico. En un EC fase III (CHECKMATE 067), 945 pacientes con melanoma estadio III o IV no resecaable, fueron aleatorizados a recibir una primera línea de tratamiento con la combinación de ICI o monoterapia con ipilimumab o nivolumab. La mediana de SLP fue de 11,5 meses (IC 95%: 8,9 – 6,7) para nivolumab junto a ipilimumab, 2,9 meses (IC 95%: 2,8 – 3,4) para ipilimumab y 6,9 meses (IC 95% 4,3-9,5) para nivolumab. A pesar de los mejores resultados observados con la administración de combinación de fármacos, presentaron EA de grado 3 y 4 el 55,0% de los pacientes tratados con ipilimumab y nivolumab, y en el 27,3% y 16,3% de los pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab o nivolumab, respectivamente(23). En cuanto a la SG tras tres años de seguimiento, en el grupo tratado con la combinación de ICI no se alcanzó la mediana de SG (IC 95%: 38,2 – no alcanzada, NA), y fue para los tratados con nivolumab de 37,6 meses (IC 95%: 29,1 – NA) y de 19,9 meses en aquellos que recibieron ipilimumab (IC 95%: 16,9 – 24,6). Con respecto a ipilimumab, el valor del HR para la SG fue de 0,55 (IC 95%: 0,45 – 0,69, $p < 0,001$) para la administración combinada de nivolumab e ipilimumab y 0,65 (IC 95%: 0,53 – 0,80, $p < 0,001$) para nivolumab(24). Con un seguimiento posterior, la SG a los cinco años de estos pacientes incluidos en el EC CHECKMATE 067 ha sido del 52,0% de los pacientes tratados con la combinación de ICI, 44,0% en los tratados con nivolumab y 26,0% para ipilimumab(5).

Actualmente, el uso de ICI o la terapia dirigida en pacientes con mutación BRAF V600 con inhibidores selectivos de BRAF, como vemurafenib y dabrafenib solos y/o en combinación con inhibidores de MEK como cobimetinib o trametinib se han convertido en el estándar de tratamiento en el melanoma metastásico(25).

4.3. Melanoma localizado

La administración de ipilimumab a dosis de 10 mg/kg cada tres semanas frente a placebo como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio III sometidos a resección completa fue evaluada en el EC fase III EORTC 18071. En él, se describió una tasa de supervivencia a los cinco años del 65,4% en los tratados con ipilimumab y del 54,4% en los tratados con placebo, sin recurrencias en el 40,8% y 30,3% de los pacientes, respectivamente. La tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a los cinco años fue también superior para ipilimumab siendo del 48,3% frente al 38,9%. Sin embargo, la aparición de EA de grado 3 o 4 también fue más frecuente en los tratados con el inhibidor del receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (anti-CTLA-4) afectando al 41,6% de los pacientes frente al 2,7% en el grupo tratado con placebo. Como consecuencia de esta toxicidad, un 1,1% de los pacientes tratados con ipilimumab fallecieron por reacciones adversas inmunorrelacionadas(26).

Nivolumab y pembrolizumab también han sido autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency, EMA*) en el ámbito de la adyuvancia en melanoma localizado. Tras un seguimiento mínimo de 18 meses, en el EC fase III CHECKMATE 238 nivolumab mostró una mejora en la tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) con respecto a ipilimumab presentando un HR para la recurrencia o muerte a los 12 meses de 0,7 (IC 97,5%: 0,5 – 0,8; p <0,001) con un mejor perfil de seguridad. Este beneficio se mantuvo a los 24, 36 y 48 meses(27). Con respecto a pembrolizumab, en el EC fase III EORTC 1325 fue evaluado frente a placebo con una mediana de seguimiento de 15 meses y presentó un HR para la tasa de recurrencia o muerte a los 12 meses de 0,6 (IC 98,4% 0,4 – 0,7; p <0,001)(28).

4.4. Carcinoma de células renales

En pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado, nivolumab ha demostrado mejores resultados que everólimus en pacientes que habían recibido una o dos líneas de tratamiento antiangiogénico previo en el EC fase III CHECKMATE 025. Tras la aleatorización de los pacientes a recibir nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas frente a everólimus 10 mg/día, aunque no hubo diferencias en cuanto a la SLP, sí se observó una mejora en la mediana de SG, con 25,0 meses para nivolumab (IC 95% 21,8 – no alcanzado) frente a 19,6 meses (IC 95% 17,6 – 23,1) en el grupo de everólimus con un HR para SG de 0,73 (IC 95% 0,6 – 0,9, p 0,002). Igualmente ocurrió con la tasa de pacientes con respuesta, que fue cinco veces superior para nivolumab con un 25% frente al 5% de everólimus (*Odds ratio, OR* 5,98, IC 95%: 3,68 – 9,72, p <0,001)(29).

4.5. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) escamoso metastásico presentan mal pronóstico y limitaciones terapéuticas tras progresar a la quimioterapia con platino. La aleatorización de estos pacientes en un EC fase III (CHECKMATE 141) a recibir nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada dos semanas frente a quimioterapia estándar, mostró una SLP ligeramente inferior para nivolumab: 2,0 meses (IC 95% 1,9 – 2,1) frente a los 2,3 (IC 95% 1,9 – 3,1) de la quimioterapia; sin embargo, la SG fue superior con 7,5 meses (IC 95% 5,5 – 9,1) para nivolumab frente a los 5,1 meses (IC 95% 4,0 – 6,0) en el régimen de quimioterapia con un HR para la SG de 0,70 (IC97,7% 0,51 – 0,96), p 0,010. La tasa de respuesta también fue superior para nivolumab con un 13,3% de pacientes con respuesta entre los tratados con nivolumab frente al 5,8% de los que recibieron quimioterapia(30).

4.6. Carcinoma arterial

La SG de los pacientes con carcinoma urotelial (CU) tratados con quimioterapia convencional basada en régimen con platino oscilaba entre los 9 y 15 meses, tras el diagnóstico, según el agente utilizado. Una segunda línea con taxanos frente a continuar con tratamiento de soporte aumentaría en dos meses esta supervivencia. En esta situación, se llevó a cabo un EC fase III (KEYNOTE 045), con pacientes con CU que hubiesen progresado a una primera línea con platino, en el que 542 pacientes fueron aleatorizados a recibir 200 mg de pembrolizumab cada tres semanas o quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel (PTX), docetaxel o vinflunina cada 3 semanas). No se observaron diferencias en la SLP, pero sí en la mediana de SG, que fue de 10,3 meses (IC 95% 8,0 – 11,8) en el grupo de pembrolizumab y 7,4 meses (IC 95% 6,1 – 8,3) en el grupo que recibió quimioterapia con un HR para la SG de 0,73 (IC 95% 0,6 – 0,9, p 0,002)(31).

Atezolizumab se autorizó en el tratamiento de CU localmente avanzado o metastásico con una expresión de PD-L1 superior al 5%, tras progresar a un platino o en aquellos pacientes que no sean candidatos a recibir cisplatino (CDDP)(32). Su administración (1200 mg cada 3 semanas) fue comparada frente a la administración de quimioterapia intravenosa en pacientes que habían progresado a una primera línea basada en platino a través de un EC fase III (IMvigor 211). En él, los pacientes fueron estratificados según si su expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltradas en el tumor fuese menor del 1%, igual o mayor al 1% y menor del 5% o mayor o igual al 5%. La SG en aquellos con una expresión de PD-L1 mayor o igual 5%, no fue superior con respecto a los tratados con quimioterapia intravenosa; 11,1 meses (IC 95% 8,6 - 15,5) y 10,6 meses (IC 95% 8,4 – 12,2), respectivamente, con un HR de 0,87 (IC 95% 0,63 – 1,21, p 0,410). Tampoco se hallaron diferencias al evaluar las tasas de respuesta objetiva, con un 23,0% de respuesta objetiva en el grupo de atezolizumab y un 21,6% en el grupo de quimioterapia(33).

La indicación en primera línea, en pacientes no candidatos a recibir cisplatino, se basó en resultados de EC fase II (IMvigor 130 y KEYNOTE 361). Su uso en primera línea de tratamiento del CU se restringió a pacientes con expresión de PD-L1 mayor del 5% para atezolizumab y expresión combinada (combined positive score, CPS) de PD-L1 mayor del 10% para pembrolizumab, ya que aquellos con una menor expresión del ligando PD-1 mostraron una menor supervivencia tras el tratamiento con estos ICI que tras la administración de quimioterapia estándar(34,35).

4.7. Carcinoma de células de Merkel

El carcinoma de células de Merkel es un tumor de origen neuroendocrino de la piel poco frecuente, que se suele presentar en pacientes de edad avanzada. La primera línea de tratamiento con quimioterapia convencional de la enfermedad avanzada presenta una alta tasa de respuesta (55,0%) con una duración no superior a 3 meses, mientras que en segunda línea, se ha descrito una menor tasa de respuesta (20,0%) con una duración similar(36).

La administración de avelumab 10mg/kg cada 2 semanas en pacientes con carcinoma de células de Merkel avanzado tratados previamente con al menos una línea de tratamiento fue evaluada en un EC de fase 2 sin comparador (Javelin Merkel 200 parte A). Tras una mediana de seguimiento de 40,8 meses se observó una respuesta objetiva en el 33,0% de los pacientes, con una mediana de duración de 40,5 meses (IC 95%: 18,0 – NA)(37). Posteriormente, se evaluó su uso como primera línea de tratamiento en otro EC fase 2 (Javelin Merkel 200 parte B) con una mediana de seguimiento de 5,1 meses. En este caso, la tasa de

respuesta objetiva fue del 62,1% (IC 95%: 42,3% – 79,3%) con un 77,8% de estos pacientes que mantenían la respuesta al final del periodo evaluado(38).

4.8. Tumores con inestabilidad de microsatélites

La viabilidad de la determinación de la inestabilidad de microsatélites (IMS) o deficiencia en los enzimas de reparación de errores de apareamiento de bases (*Mismatch repair deficiency*, MMRD) como guía en el uso de pembrolizumab se determinó a través de un EC que puso de manifiesto el beneficio clínico que presentaban los pacientes con este déficit tras el tratamiento con pembrolizumab, con un perfil de toxicidad aceptable. Publicado en 2015, se trató de un EC fase 2 llevado a cabo en 41 pacientes, 32 diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico (11 de los cuales presentaban MMRD) y 9 pacientes con otros tumores metastásicos con MMRD. Todos ellos habían recibido, con anterioridad a pembrolizumab, al menos dos líneas de tratamiento en el caso de los pacientes con cáncer colorrectal y una línea en el resto. Para ello, se analizó la respuesta objetiva y tasa de supervivencia sin progresión a las 20 semanas tras la administración de pembrolizumab a dosis de 10mg/kg de peso cada 14 días. La respuesta objetiva y tasa de SLP a las 20 semanas fue del 40,0% y 77,8%, respectivamente, de los pacientes con cáncer colorrectal con MMRD y del 0,0% y 11,0% en los pacientes sin esta deficiencia. Los pacientes con otros tumores con MMRD presentaron unos resultados similares a los pacientes con cáncer colorrectal y MMRD, siendo la respuesta objetiva y SLP a las 20 semanas del 71,4% y 66,7%. Los análisis post-hoc en los pacientes con cáncer colorrectal mostraron valores de HR para la progresión o muerte de 0,1 (IC 95% 0,03-0,37; $p < 0,001$) y para la muerte de 0,22 (IC 95% 0,05 – 1,00; $p 0,05$) para los que presentaban MMRD frente a los que no. En cuanto a la mediana de SLP, no se alcanzó en pacientes con cáncer colorrectal y MMRD, mientras que fue de 2,2 meses (IC 95%: 1,4 – 2,8) en los pacientes con cáncer colorrectal sin MMRD y 5,4 meses (IC 95%: 3,0 – NA) en aquellos con otros tumores con MMRD. La mediana de SG tampoco se alcanzó en los pacientes con cáncer colorrectal y MMRD u otros tumores con MMRD, mientras que fue de 5,0 meses (IC 95% 3,0 – NA) en los pacientes con cáncer colorrectal sin MMRD(39).

Los resultados de este estudio llevaron a que desde la *Food and Drug Administration* (FDA), Estados Unidos, se autorizase por primera vez en 2017 la utilización de un tratamiento con inmunoterapia en función de un biomarcador, independientemente de la histología tumoral, o lo que es lo mismo, la primera indicación tumor agnóstica de la inmunoterapia. Posteriormente, se han llevado a cabo otros estudios fase 1b-2 en línea con el anterior(40–42). Destacando aquí un EC fase 2 (KEYNOTE-158) llevado a cabo en esta ocasión en pacientes con cáncer no colorrectal e IMS o MMRD confirmado que habían recibido previamente otro tratamiento. En este caso, fueron incluidos 233 pacientes con 27 orígenes tumorales distintos (gástrico, endometrial, colangiocarcinoma, páncreas, entre otros) en los que se administraron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas. Tras una mediana de seguimiento de 13,4 meses, se observó respuesta al tratamiento en 34,3% de los pacientes (IC 95%: 28,3 – 40,8), una mediana de SLP de 4,1 meses (IC 95%: 2,4 – 4,9) y de SG de 23,5 meses (IC 95%: 13,5 – NA)(42).

Con respecto a otros inhibidores de PD-1, como nivolumab, los análisis de subgrupos de un EC fase 2 en pacientes con cáncer de estómago han sugerido una mejor respuesta a la inmunoterapia en los grupos de pacientes con IMS cuando son tratados con nivolumab en líneas avanzadas de tratamiento(43).

En línea con lo anterior, también podría haber beneficio del tratamiento con nivolumab en pacientes con glioblastoma multiforme. Se trata de una neoplasia de mal pronóstico que en algunas ocasiones cursa con MMRD bialélica. Estos pacientes suelen presentar una alta carga mutacional que se suele caracterizar

por una mayor neoantigenicidad y, por lo tanto, una mayor probabilidad de respuesta a los ICI. Durante el tratamiento con nivolumab en algunos pacientes pediátricos, se han observado respuestas al tratamiento de carácter duradero(44).

5. SITUACIÓN EN TERAPÉUTICA DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

El agente anti-CTLA-4 ipilimumab fue el primer ICI que mostró un aumento de la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico siendo en 2011 el primer ICI autorizado por la EMA. Posteriormente, en base a la supervivencia prolongada que ha sido observada en los EC de fase III, se han autorizado en distintas indicaciones clínicas los inhibidores de PD-1 nivolumab y pembrolizumab, en 2015, y de PD-L1 atezolizumab y avelumab, en 2017, y durvalumab en 2018. Posteriormente en 2019 y 2021 se autorizaron cemiplimab y dostarlimab, respectivamente. En los últimos años, estos agentes han incorporado nuevas indicaciones de tratamiento.

Desde la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se han emitido distintos Informes de Posicionamiento Terapéutico que dictan la financiación a cargo del SNS de las indicaciones de los ICI. En 2018, tras la irrupción en terapéutica de nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en el manejo del CPNM, desde la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia (CRFT) se publicó un *Documento de consenso sobre el uso de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico metastásico*, con el fin de consensuar la práctica clínica en este tumor a nivel de la Región de Murcia(45).

Las indicaciones de tratamiento autorizadas por la EMA y el estado de su financiación con cargo al SNS (actualizadas a fecha 24 de marzo de 2023) se encuentran detalladas en la Tabla 1(46)

ICI	Patología	Indicación autorizada	Financiación
Ipilimumab(47)	Melanoma	En monoterapia, en melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en >12 años	Sí
		En combinación con nivolumab en el tratamiento del melanoma avanzado irreseccable o metastásico en adultos	Sí
	CPNM	En combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino en la primera línea de CPNM metastásico en adultos sin mutación en EGFR o ALK	Sí ¹
	CCR	En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado de riesgo intermedio/alto	Sí
	Mesotelioma pleural maligno	En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno	Pendiente
	Cáncer colorrectal	En combinación con nivolumab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con MMRD tras quimioterapia basada en fluoropirimidinas	Pendiente
	Cáncer de esófago	En combinación con nivolumab en el tratamiento del cáncer de esófago de células escamosas irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con TPS de PD-L1 ≥1%	Pendiente
Nivolumab(48)	Melanoma	En monoterapia, en melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos	Sí
		Junto a ipilimumab, en adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico)	Sí
		En monoterapia, en el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma metastásico o con afectación de los ganglios linfáticos sometidos a resección completa	Sí ²
	CPNM	En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea del CPNM metastásico en adultos sin mutación sensibilizante de EGFR o ALK	Sí ¹
		En monoterapia, en CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos	Sí
	CCR	En monoterapia, en CCR avanzado después de tratamiento previo, en adultos	Sí
		En combinación con ipilimumab, en primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado de riesgo intermedio/alto	Sí ¹
		En combinación con cabozantinib en primera línea de CCR avanzado	SPF
	LH	En monoterapia, en adultos con LH clásico en recaída o refractario tras un TAPH y de tratamiento con brentuximab-vedotina	Sí
	CCC	En monoterapia en adultos con CCC escamoso recurrente o metastásico que progresa durante o tras un tratamiento basado en platino	Sí
	CU	En monoterapia, en pacientes adultos con CU irreseccable localmente avanzado o metastásico tras fracaso a un tratamiento con platino	No
		En monoterapia, como tratamiento adyuvante en adultos con CU músculo invasivo con TPS de PD-L1 ≥1%, con alto riesgo de recurrencia tras resección radical	Pendiente
	Cáncer de esófago	En monoterapia, en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidinas y platino	Pendiente
En combinación con ipilimumab en primera línea de tratamiento del carcinoma de células escamosas irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con TPS de PD-L1 ≥1%		Pendiente	
En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platino en la primera línea de tratamiento del carcinoma de células escamosas irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con TPS de PD-L1 ≥1%		Pendiente	
En monoterapia como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la UGE con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa		Pendiente	
Mesotelioma pleural maligno	En combinación con ipilimumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno	Pendiente	
Cáncer colorrectal	En combinación con ipilimumab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con MMRD tras quimioterapia basada en fluoropirimidinas	Pendiente	
Adenocarcinoma gástrico, de esófago o UGE	En combinación con quimioterapia con fluoropirimidinas y platino en primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS≥5%	Pendiente	
Pembrolizumab(49)	Melanoma	En monoterapia, en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos	Sí
		En monoterapia, en adyuvancia en adultos con melanoma estadio III y afectación de los ganglios linfáticos sometidos a resección completa	Sí ²
	CPNM	En monoterapia, en primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS ≥50% sin mutaciones tumorales en EGFR o ALK	Sí
		Junto a pemetrexed y quimioterapia con platino, en primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores sin mutaciones de EGFR o ALK	Sí ³
	En combinación con CBDCA y PTX o nab-PTX, en primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos	Sí ⁴	

ICI	Patología	Indicación autorizada	Financiación
Pembrolizumab(49)	CPNM	En monoterapia, en adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS \geq 1% y tratados con al menos un tratamiento de quimioterapia previo. En aquellos con mutaciones de EGFR o ALK, también deben haber recibido terapias dirigidas	Sí
	LH	En monoterapia, en pacientes adultos con LH clásico en recaída o refractario, no respondedores a TAPH y a brentuximab-vedotina, o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a brentuximab-vedotina	No
	CU	En monoterapia en el CU localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa con platino	No
		En monoterapia está indicado para el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico en adultos no candidatos a platino y con una expresión de PD-L1 con CPS \geq 10%	No
	CCC	En monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), en el tratamiento de primera línea del CCC de células escamosas metastásico o recurrente irreseccable en adultos con CPS de PD-L1 \geq 1%	Sí ⁵
		En monoterapia está indicado en CCC de células escamosas recurrente o metastásico en adultos con una TPS de PD-L1 \geq 50% y que progresen durante o tras la quimioterapia basada en platino	No
	CCR	Junto a axitinib en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos	No
		Junto a lenvatinib en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos	No
		En monoterapia, en adyuvancia de CCR con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas	Sí ⁶
	Cáncer colorrectal	En monoterapia en primera línea del cáncer colorrectal metastásico con IMS o MMRD en adultos	Sí
		En monoterapia en cáncer colorrectal irreseccable o metastásico con IMS o MMRD en adultos tras quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidinas	Pendiente
	Cáncer de mama triple negativo	Junto a quimioterapia, en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS \geq 10% y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica	Sí
	Junto a quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, en adultos en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva	Pendiente	
Cáncer gástrico, biliar o intestino delgado	En monoterapia, en adultos con cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar, irreseccable o metastásico, con IMS o MMRD que progresan a al menos un tratamiento previo	Pendiente	
Cáncer de endometrio	En monoterapia, en mujeres adultas con cáncer de endometrio avanzado o recurrente, con IMS o MMRD que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia	Pendiente	
	Junto a lenvatinib en el tratamiento de cáncer de endometrio avanzado o recurrente con progresión de la enfermedad a un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia	Pendiente	
Cáncer de esófago o UGE	En combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidinas, en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la UGE HER-2 negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS \geq 10%	Pendiente	
Cáncer de cuello de útero	En combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS \geq 1%	Pendiente	
Atezolizumab(48)	CU	En monoterapia, en pacientes adultos con CU localmente avanzado o metastásico tras quimioterapia previa que contenga platino	Sí
		En monoterapia, en pacientes con CU no aptos para el tratamiento con CDDP y expresión de PD-L1 en CI \geq 5%	SPF
		En monoterapia, en paciente con CU en primera línea en no aptos para el tratamiento con CDDP	No
	CPM	En combinación con CBDCA y etopósido, en pacientes adultos, en primera línea de CPM estadio extendido	Sí
	CPNM	En monoterapia, en adyuvancia tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes con alto riesgo de recidiva con TPS de PD-L1 \geq 50% sin mutaciones en EGFR o ALK	Pendiente
		En combinación con bevacizumab, PTX y CBDCA, en el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos	Sí ^{1,7}
	En combinación con bevacizumab, PTX y CBDCA, en el tratamiento de CPNM en pacientes con mutaciones ALK y EGFR tras fallo de tratamiento a terapias dirigidas	No	
	En combinación con nab-PTX y CBDCA, en el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que sin mutaciones de EGFR o ALK	No	
	En monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. En aquellos con mutaciones de EGFR o ALK, también deben haber sido tratados con terapias dirigidas	Sí	
	En monoterapia en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico, sin mutaciones en EGFR y ALK, TPS de PD-L1 \geq 50% o \geq 10% de CI del tumor	Sí	

ICI	Patología	Indicación autorizada	Financiación
Atezolizumab(48)	CPNM	En monoterapia, como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, con TPS de PD-L1 $\geq 50\%$ sin mutaciones de EGFR o ALK	Pendiente
	Cáncer de mama triple negativo	En combinación con nab-PTX en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico con TPS de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis	Sí ⁸
	Carcinoma hepatocelular	En combinación con bevacizumab, en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable que no hayan recibido terapia sistémica previa	Sí ⁹
Durvalumab(50)	CPNM	En monoterapia está indicado en adultos para el CPNM localmente avanzado, no resecable, con una TPS $\geq 1\%$ de PD-L1 en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino	Sí ¹⁰
		En combinación con tremelimumab en el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o ALK	SPF
		En combinación con etopósido y CBDCA o CDDP para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido	No
	C. hepatocelular	En combinación con tremelimumab en el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable	SPF
C. vías biliares	En combinación con gemcitabina y CDDP está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico	Pendiente	
Avelumab(51)	Carcinoma de C. de Merkel	En monoterapia en el tratamiento de los pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel metastásico	Sí
	CU	En monoterapia como mantenimiento de primera línea en adultos con CU localmente avanzado o metastásico libres de progresión tras recibir quimioterapia con platino	Sí ¹¹
	CCR	En combinación con axitinib en el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado	No
Cemiplimab(52)	CPNM	En monoterapia en primera línea de CPNM localmente avanzado, no candidato a quimiorradiación, con TPS de PD-L1 $\geq 50\%$ sin mutaciones EGFR, ALK o ROS1	No
	Cáncer de cuello de útero	En monoterapia, en pacientes adultas con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente cuya enfermedad ha progresado durante o tras quimioterapia basada en platino	Pendiente
	Carcinoma cutáneo	En monoterapia en pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado no candidatos a radiación o cirugía curativa	No
	Carcinoma basocelular	En monoterapia en pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico que ha progresado o que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog	No
Dostarlimab(53)	Cáncer de endometrio	En monoterapia en adultas con cáncer de endometrio con IMS o MMRD en recaída o avanzado que progresan durante o tras un tratamiento basado en platino	Pendiente

CBDCA: carboplatino, CPNM: cáncer de pulmón: cáncer de cabeza y cuello, CCC carcinoma de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales, CDDP: cisplatino, CI: células inmunitarias infiltrantes, CPS: puntuación positiva combinada, CPM: cáncer de pulmón microcítico, CU: carcinoma urotelial, EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico, IMS: inestabilidad de microsatélites, LH: linfoma Hodgkin, MMRD: deficiencia en los enzimas de reparación de errores de apareamiento de bases, PTX: paclitaxel, SPF: sin petición de financiación, TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, TPS: proporción de marcador tumoral, UGE: unión gastroesofágica.

¹ pacientes con histología no escamosa expresión PD-L1 < 50% o negativa, o no posible de realizar.

² melanoma en estadios IIIC y IIID y con afectación de los ganglios linfáticos, que hayan sido sometidos a resección completa.

³ pacientes con expresión PD-L1 < 50%, en los que la terapia actual es la quimioterapia.

⁴ pacientes con histología escamosa expresión PD-L1 < 50% o negativa, o no posible de realizar.

⁵ en monoterapia en aquellos pacientes no candidatos a la quimioterapia estándar (régimen EXTREME). En combinación con quimioterapia basada en platinos y 5-fluorouracilo solo en pacientes que presenten síntomas y/o enfermedad de rápida evolución o alta carga tumoral que haga prever un desenlace fatal en 6 meses.

⁶ carcinoma renal de células claras con riesgo intermedio/alto y alto tras nefrectomía y en los pacientes M1 NED, tras la nefrectomía y la resección de las lesiones metastásicas.

⁷ cuyos tumores no tengan mutaciones de ALK o EGFR.

⁸ ECOG 0-1, tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y sin tratamiento previo con antraciclinas.

⁹ pacientes con función hepática (Child-Pugh estadio A), una puntuación ECOG de 0 o 1, en ausencia de varices esofagogástricas no tratadas o infratradas y en ausencia de enfermedades de índole autoinmune.

¹⁰ expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, no ser aptos para cirugía, haber recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante, buen estado general (ECOG 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia ni tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1.

¹¹ pacientes adultos con tumores con PD-L1 positivo.

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento y su financiación a cargo del Sistema Nacional de Salud

(actualizado 24 de Marzo de 2023).

6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

En el tratamiento antineoplásico, los ICI han mostrado patrones de respuesta que difieren de la quimioterapia tradicional. Con respecto a la quimioterapia, en algunas indicaciones, los ICI han mostrado una tasa de pacientes con respuestas duraderas 2,3 veces superior a la quimioterapia, manteniendo este beneficio al tratamiento más allá de haber interrumpido su administración, tal como se refleja en la revisión de *Borcoman y col.*(54). Así, en pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab, se han descrito tasas de SG a los 3 años de alrededor del 21,0% tras un seguimiento de 10 años. Otros estudios posteriores, llevados a cabo en pacientes con melanoma, han mostrado una tasa de SG a los 4 años del 36,0% en pacientes tratados con ipilimumab, del 34,0% a los 5 años en tratados con nivolumab y del 44,0% a los 5 años en tratados con pembrolizumab. En pacientes con CPNM previamente tratado, se ha descrito una SG a los 5 años del 16,0% tras el tratamiento con nivolumab. Mientras que en el caso de pacientes con CCR que habían recibido otros tratamientos, esta tasa fue del 44,0% a los 3 años(54).

En la respuesta al tratamiento han surgido tres conceptos nuevos; hiperprogresión, pseudoprogresión y oligoprogresión. La hiperprogresión es un fenómeno caracterizado por un crecimiento acelerado del tumor tras el inicio de la inmunoterapia. La forma de evaluarlo o medirlo difiere según el autor consultado, pero se trata de una respuesta asociada a un mal pronóstico. Por otro lado, la pseudoprogresión consistiría en un aparente aumento inicial del tamaño tumoral tras el inicio de la inmunoterapia que, posteriormente, se acompañaría de una reducción del tamaño tumoral. Este patrón, puede corresponderse con una reacción inflamatoria inicial del tumor tras el inicio del ICI(54).

La oligoprogresión se define como la aparición de un número limitado de lesiones metastásicas en un número limitado de órganos que serían susceptibles de ser tratadas localmente en el seno de un tratamiento sistémico. Se correspondería con un “estado oligometastásico” intermedio que se caracterizaría por una progresión gradual y una capacidad metastásica limitada(55,56). En el caso de la inmunoterapia, este patrón de oligoprogresión se ha asociado a respuestas disociadas, que consisten en la aparición de nuevas lesiones y disminución de las existentes de forma simultánea. La administración combinada de inmunoterapia y tratamiento localizado en estos pacientes ha mostrado mejores resultados de supervivencia que el patrón de progresión convencional(54).

Para la evaluación de la respuesta antitumoral y/o la progresión de la enfermedad tras el uso de la quimioterapia convencional se han utilizado los criterios para la evaluación de respuesta en tumores sólidos (*Response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST). Estos criterios son aplicables tanto a las lesiones que son diana como a las que no lo son, o las de nueva aparición, permitiendo diferenciar si se producía una respuesta completa (RC) o parcial (RP), si la enfermedad permanecía estable (EE), o si había progresado. Tras estos criterios, surgió en una actualización posterior una nueva versión para la evaluación de la respuesta, los RECIST 1.1. Sin embargo, el mecanismo de acción de los ICI presenta patrones de respuesta inusuales como puede ser la pseudoprogresión transitoria. Este tipo de respuesta presenta características similares a la progresión de la enfermedad y está originada por la infiltración tumoral, inflamación o necrosis de células inmunitarias. Tras su aparición, la enfermedad puede permanecer estable o aparecer una respuesta de larga duración por lo que sería necesaria su confirmación antes de decidir si se debería suspender el tratamiento o no. Ante la complejidad del manejo de estos pacientes y la variabilidad observada en la respuesta por su componente inmunológico, el modelo de evaluación de la respuesta RECIST 1.1 fue actualizado para incluir la respuesta inmunitaria

de los ICI hasta surgir los criterios IRECIST (*Immune-response evaluation criteria in solid tumors*). Con respecto a los RECIST 1.1, estos criterios no aportan grandes cambios en cuanto a los principio de evaluación de la respuesta como tal, sin embargo se introduce el concepto de *progresión no confirmada*, con la que tras una aparente progresión es necesario confirmarla en la siguiente evaluación entre las 4 y 8 semanas posteriores para descartar una posible pseudoprogresión(57).

7. FACTORES CONDICIONANTES DE LA RESPUESTA

Tras el tratamiento con un ICI únicamente una minoría de pacientes experimenta una respuesta con una reducción importante del tumor. En el caso de la monoterapia con los anti-PD-1 o anti-PD-L1, esta respuesta se observa entre el 10,0% y 40,0% de los pacientes tratados, dependiendo de la indicación. Con los agentes anti-CTLA-4 esta tasa es inferior(8).

En esta variabilidad de la respuesta o resistencia al tratamiento entran en juego distintos factores dependientes de la naturaleza del tumor, de origen ambiental o relacionados con el paciente como pueden ser la edad, alteraciones genéticas, metabólicas o de tipo endocrino(58). Además de la definición de vías reguladoras y deficiencias del microambiente tumoral y la caracterización de las células inmunitarias, el éxito de estos tratamientos radicarán en la identificación de factores predictivos, el desarrollo de nuevos ICI y sus combinaciones sinérgicas. La gran variedad de factores que pueden influir tanto en la respuesta inmunitaria como en la actividad del tumor hace necesario caracterizar aquellos biomarcadores o factores que siendo aplicables en condiciones de práctica clínica asistencial pudiesen identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de estos tratamientos(2).

7.1. Perfiles inmunitarios en el microambiente tumoral

Además de determinados factores que pueden influir en la respuesta a los anti-PD-1/PD-L1, se han definido tres perfiles inmunitarios que se correlacionarían con la respuesta a estos agentes. Las diferencias entre ellos son debidas a la existencia de un microambiente tumoral de características inflamatorias con distinto contenido de células inmunes y otros factores tanto en el parénquima tumoral como en los márgenes del tumor(8).

El primero de ellos, el fenotipo inmuno-inflamado, se caracterizaría por la presencia de linfocitos T CD4+ y CD8+ infiltrados en el tumor, otras células inmunitarias como monocitos o células mieloides en el ambiente tumoral. En estos tumores también se observan citoquinas pro-inflamatorias que favorecerían la activación y expansión de los linfocitos T como interferón tipo I y II, interleuquina 2, 12, 23 y 1 β , o factor de necrosis tumoral alfa. Sin embargo, se desconoce cuál es la secuencia de aparición entre las células T y estas citoquinas. Este patrón se correspondería con una respuesta antitumoral preexistente que fue detenida posiblemente por la inmunosupresión del lecho tumoral. Aunque los pacientes con patrón tumoral inflamatorio muestran con más frecuencia respuesta a los anti-PD-1/PD-L1, no todos presentan esta respuesta, lo que demuestra que la infiltración de linfocitos es necesaria pero insuficiente en el desarrollo de una respuesta(8).

El segundo patrón, denominado fenotipo excluido, se caracteriza por la presencia de abundantes células inmunitarias que rodean pero no infiltran el tumor. Estas células se quedan

retenidas en el estroma que rodea al tumor. Tras el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1, las células T presentes en el estroma se activarán y proliferarán sin llegar a infiltrarse en el tumor. Por ello, la respuesta al tratamiento en estos pacientes es poco frecuente. En estos casos, se sugiere que podría haber habido una respuesta antitumoral que finalmente no fue efectiva ya fuese por un bloqueo al penetrar en el tumor o por retención de las células inmunitarias en el estroma(8).

El tercer fenotipo llamado inmuno-desértico se caracteriza por la ausencia de células T tanto en el estroma como en el parénquima tumoral. Se trata de un microambiente tumoral no inflamado, con pocos o ningún linfocito T CD8+ aunque podría haber células mieloides. Este fenotipo no habría experimentado una respuesta inmunitaria antitumoral previamente, probablemente por la falta de producción de células T específicas del tumor. Por lo tanto, este tumor no suele presentar respuesta a la terapia anti-PD-1/PD-L1(8).

Aunque se desconocen los factores que determinan el perfil inmunológico del cáncer con exactitud, hay algunos que podrían intervenir en este proceso, como son la presencia de mutaciones en el tumor, la genética de línea germinal, el microbioma, algunos agentes infecciosos, la exposición a luz solar o algunos fármacos(8).

Ante la existencia de pacientes no respondedores, resultaría interesante descubrir otras estrategias de tratamiento dirigido que consigan la respuesta en estos pacientes o establecer si se beneficiarían de una respuesta sinérgica frente al tumor tras combinar distintas estrategias(9).

7.2. Biomarcadores de respuesta

7.2.1. Linfocitos infiltrantes del tumor (TILs)

La infiltración tumoral de células CD4+ y CD8+ se ha asociado a un mejor pronóstico en pacientes con CPNM resecaado y metastásico. Incluso, en pacientes con melanoma metastásico, se ha descrito que la infiltración por linfocitos CD8+ en el margen invasivo del tumor puede predecir la respuesta a anti-PD-1. Algunos estudios apuntan a que la presencia de poblaciones de células CD8+ parcialmente exhaustas podrían predecir esta respuesta(2). Sin embargo, este biomarcador no es de aplicación habitual en condiciones de práctica clínica asistencial.

7.2.2. Expresión de PD-L1

La determinación por inmunohistoquímica de la expresión de PD-L1 fue el primer biomarcador predictivo de respuesta a los ICI que se incluyó en práctica clínica en la selección del tratamiento en determinadas indicaciones con fármacos con acción anti-PD-1/PD-L1. De forma general, una expresión elevada de este biomarcador se ha asociado con unos mejores resultados del tratamiento, sin embargo, ni su expresión elevada asegura el éxito de la inmunoterapia, ni su ausencia la falta de respuesta(2,59,60). Probablemente, el estudio combinado de la expresión de PD-L1 junto con otros biomarcadores como la carga mutacional pueda predecir con mayor precisión la respuesta al tratamiento con inmunoterapia(61).

Sin embargo, hay bastante heterogeneidad entre los distintos EC que han estudiado su viabilidad en distintas indicaciones de tratamiento, ya que se pueden utilizar distintos tests o

plataformas en su cuantificación, que emplean diferentes anticuerpos, y su estudio se puede realizar en diferentes tipos celulares, ya sean células tumorales o inmunitarias. Por otro lado, durante la evolución del tumor puede variar esta expresión. Además, tampoco coinciden los puntos de corte establecidos para su expresión en los EC. Todo esto implica que haya bastante variabilidad y dificulta la comparabilidad de los resultados de los diferentes estudios(2,60,62,63).

Con respecto a CPNM la expresión positiva de este biomarcador en células tumorales se ha asociado a mejores resultados en SG en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1. En estos pacientes, se ha observado una alta concordancia y reproducibilidad en su determinación en células tumorales independientemente de que se empleen las plataformas 28-8 PharmDx, 22C3 PharmDx y SP263 Assay. Sin embargo, en este tipo de tumor, SP142 Assay presenta una menor detección de la expresión de PD-L1(2).

7.2.3. Alteración de los genes de la reparación del ADN / inestabilidad de microsatélites

La alta carga neoantigénica también podría inducir una mayor inmunogenicidad en aquellos tumores con deficiencias en el sistema de reparación de los apareamientos erróneos durante la replicación del ADN (MMRD) o el fenómeno derivado, conocido como IMS. Estas mutaciones, y la inmunogenicidad generada, podrían acentuar la respuesta de la acción de los ICI independientemente de la histología del tumor(2,64,65).

La presencia de IMS puede ser frecuente en determinados tumores como son los de endometrio (30%), gástrico y colon (15% – 20%), y otros menos frecuentes como ovario, recto, hepatocelular o renal (10%)(66). A raíz de los estudios realizados en este contexto, se ha introducido el uso de este biomarcador en la selección de pacientes en algunas indicaciones. Así, en 2017 la FDA aprueba el uso de nivolumab en cáncer colorrectal con IMS, así como la utilización de pembrolizumab en base a este biomarcador e independientemente del tipo de tumor(67). La EMA aprobó más tarde el uso de pembrolizumab en primera línea de cáncer colorrectal con IMS(68).

7.2.4. Carga mutacional del tumor

La alta prevalencia de mutaciones somáticas se ha relacionado con el beneficio de los ICI (como en melanoma y CPNM(69–71). Como base de este beneficio, se sugiere que la aparición de mutaciones no sinónimas conllevaría a la síntesis de aminoácidos distintos a los habituales, que serían detectados como neoantígenos. Este aumento de la carga neoantigénica desencadenaría la respuesta inmunitaria antitumoral al ser reconocidas esas células como extrañas por los linfocitos T(2).

En pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab, tras la secuenciación de exoma completo se ha observado una mayor prevalencia de estas mutaciones en los pacientes con mayor supervivencia(69). En pacientes con CPNM, este beneficio se puso de manifiesto en 2 EC, el CHECKMATE 026 y el CHECKMATE 227. En un análisis exploratorio del EC CHECKMATE 026 que fue llevado a cabo en pacientes con CPNM tratado con nivolumab en primera línea, tras el análisis de exoma completo y establecer un punto de corte para la carga mutacional tumoral, no solo se observó un mayor beneficio en SLP de nivolumab en aquellos pacientes con mayor carga mutacional, sino que, en aquellos con menor carga, este beneficio fue superior para la quimioterapia(70). En el CHECKMATE 227, tras evaluar la carga mutacional a través de un panel de genes en pacientes tratados con ipilimumab y nivolumab, los pacientes con alta carga mutacional presentaron mejores resultados en SLP con respecto a

quimioterapia; sin embargo, con el punto de corte establecido (10 mutaciones/megabase) no se observó este beneficio en la SG, ni tampoco cuando se combina su uso con la expresión de PD-L1(71).

Este biomarcador se podría utilizar de forma cuantitativa y reproducible pero no hay homogeneidad en cuanto al umbral ni la metodología empleada. Además, puede presentar algunas limitaciones en cuanto al procesamiento de las muestras. Esto hace que se cuestione su viabilidad como biomarcador de uso rutinario(2). El análisis combinado de la expresión de PD-L1 y la carga mutacional se plantean como biomarcadores útiles a través de distintos tumores. Aunque no se ha observado correlación entre la carga mutacional y la expresión de PD-L1, se sugiere que el análisis de ambos podría proporcionar información relevante sobre el microambiente tumoral y fenotipo predominante(72,73). En Estados Unidos, la FDA ha autorizado la utilización de la plataforma FoundationOne®CDx para el análisis del perfil genético del tejido tumoral. A través de tecnología de secuenciación masiva (*Next Generation Sequency, NGS*), este panel permite la detección de distintos biomarcadores de tratamiento dirigido en varios tumores de órgano sólido que estarían ligados a alteraciones genéticas (reordenamientos en ALK, ROS-1, sobreexpresión de HER2, mutación en KRAS, BRAF V600, entre otros), incluyendo el análisis de pérdida de heterogeneidad en cáncer de ovario, IMS y carga mutacional superior a 10 mutaciones/megabase(74,75).

La utilización de este biomarcador no constituye una práctica habitual en el SNS ya que, hasta el momento, ninguna indicación de tratamiento con ICI por la EMA contempla su uso. Sí se encuentra autorizado por la FDA, que contempla, como otra indicación tumor agnóstica, la utilización de pembrolizumab en el tratamiento de tumores sólidos en pacientes previamente tratados con 10 o más mutaciones/megabase tras secuenciación de exoma completo(76).

7.2.5. Firmas génicas o firmas de inflamación

Las plataformas o firmas de expresión génica o de inflamación se postulan como posibles biomarcadores de la efectividad de la inmunoterapia, aunque no se aplican en la actualidad como práctica rutinaria. Se basan en la determinación de la expresión de determinados genes que pueden evaluar la activación de IFN- γ . Distintos tumores respondedores a la inmunoterapia han presentado como característica en común un microambiente tumoral inflamado (caracterizado por señales activas de IFN- γ , moléculas efectoras citotóxicas, presentación antigénica y citoquinas activadoras de células T). La identificación del conjunto de genes que estarían ligados a esta activación de IFN- γ y, por consiguiente de los linfocitos T, puede contribuir a predecir la respuesta al tratamiento(2).

7.2.6. Microbioma

Entre microbioma y sistema inmunitario se establecen relaciones de equilibrio que garanticen la supervivencia mutua. Aunque la composición de la microbiota es generalmente estable dentro de un mismo individuo, puede haber variaciones que supongan una importante fuente de diversidad genética y metabólica en el microbioma y también puedan afectar de forma similar a la diversidad en la inmunidad. Estas alteraciones y cambios pueden estar relacionados con la respuesta inmunitaria y, con ello, la aparición de enfermedades autoinmunes e inflamatorias así como la regulación de la iniciación del cáncer, su progresión y respuesta a los ICI(58,77)

En el estudio de *Matson y col.*, realizado en pacientes diagnosticados de melanoma avanzado y en tratamiento con anti-PD-1, se ha observado mayor abundancia específica de bacterias de los géneros *Bifidobacterium*, *Collinsella* y *Enterococcus* en los pacientes respondedores al tratamiento. Estos

pacientes presentaban además un elevado número de linfocitos CD4+ y CD8+ efectores así como infiltración de CD8+ en el tumor(78). Por su parte, *Hakozaki y col.* evaluaron la microbiota en pacientes diagnosticados de CPNM y en tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1, detectando prevalencia de la microbiota rica en el género *Ruminococcus* en pacientes con SG superior a 12 meses. De forma similar, han detectado diferencias en la composición de la microbiota en aquellos que presentaron EA inmunomediados de grado 2 o superior, habiendo una mayor proporción de bacterias del género *Raoultella* y *Lactobacillus* en aquellos sin EA graves y *Agathobacter* en los que presentaron EA severos(79).

Otros estudios llevados a cabo en otros tumores como CCR también han relacionado la diversidad microbiana en la microbiota con la respuesta al tratamiento con los ICI(80). Es por ello que la caracterización del microbioma o incluso su posible modificación, se postula como un posible biomarcador, a día de hoy aún no aplicable en condiciones de práctica clínica.

7.2.7. Biomarcadores sanguíneos

La presencia de valores elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) se ha asociado con un peor pronóstico en los pacientes con cáncer. Este aumento en el valor de LDH es el resultado del aumento de la actividad glucolítica del tumor y de la necrosis tumoral a consecuencia de la hipoxia. Esto se ha asociado, a su vez, a una mayor carga mutacional(81).

Aunque el valor pronóstico del valor de LDH se ha establecido en varios tumores de órgano sólido, en pacientes con melanoma su importancia predictiva ha sido más estudiada, llegando a usarse este biomarcador en su estadiaje. Los pacientes diagnosticados de melanoma y con valores elevados de LDH han mostrado mejores resultados tras el tratamiento con inmunoterapia frente a quimioterapia, sin embargo, presentan peores resultados con el tratamiento con ICI que aquellos que presentan valores más bajos de LDH. En pacientes con CPNM, un valor elevado de LDH previo al inicio del ICI se ha asociado a una menor SLP y SG(81,82).

El valor de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) o del ratio neutrófilo-linfocito derivado (dNLR) previo al inicio del tratamiento también se ha observado tener importancia pronóstica en distintos tumores tratados con inmunoterapia. Los resultados de distintos estudios en los que se ha evaluado este efecto coinciden en que valores de NLR o dNLR elevados, se han relacionado con peores resultados en la supervivencia de estos pacientes(83–86). En pacientes con CCR tratados con un ICI, un descenso en el valor del NLR durante el tratamiento, se ha correlacionado con mejores resultados al tratamiento(87).

A diferencia de otros biomarcadores, tanto la determinación de LDH como el recuento absoluto de neutrófilos, linfocitos o leucocitos, es simple, de bajo coste y de uso rutinario en estos pacientes. A raíz del valor de LDH y valor de dNLR, se ha sugerido un índice pronóstico inmunológico de respuesta a la inmunoterapia en pacientes con CPNM (LIPI, *Lung Immune Prognostic Index*). Este índice otorga distintas puntuaciones en función del valor de LDH y dNLR, estratificando a los pacientes en tres grupos según su pronóstico; mal pronóstico, pronóstico intermedio o buen pronóstico(88–90). Los buenos resultados obtenidos, han llevado a que se estudie su importancia pronóstica en escenarios más concretos de pacientes con CPNM como es el tratamiento en primera línea con pembrolizumab o incluso su validación en pacientes con CCR en tratamiento con nivolumab(91,92).

7.3. Características sociodemográficas

7.3.1. Sexo

Los ICI han mostrado mejoras en la SG en ambos sexos, aunque se han podido ver diferencias sexo-dependientes, con un beneficio de mayor magnitud en hombres. Así lo reflejó la revisión sistemática y metanálisis de *Conforti y col.* que incluyó estudios en pacientes diagnosticados de distintos tumores tratados con un ICI en monoterapia. Aunque reflejan unos resultados favorables para la inmunoterapia independientemente del sexo de los pacientes, cuando compararon el beneficio de administrar un ICI con respecto a los tratamientos administrados en los grupos de control de los distintos EC, el beneficio para los pacientes de sexo masculino tratados con el ICI fue superior al experimentado por los de sexo femenino (93). Sin embargo, un metanálisis posterior, incluyendo estudios de combinación de ICI con quimioterapia, no observó ninguna diferencia en la magnitud de este beneficio entre sexos en la población global incluida, ni al estratificar por indicación, localización del tumor o estrategia de tratamiento(94).

Los cánceres en hombres parecen tener una mayor antigenicidad, mientras que en mujeres muestran señales inmunosupresoras más fuertes. Esto puede explicar por qué la inmunoterapia en monoterapia ha mostrado mayor beneficio en hombres, mientras que su combinación con quimioterapia parece ser más eficaz en mujeres. Esta diferencia se puede deber también a otros factores de riesgo con distinta distribución entre ambos sexos, como puede ser, por ejemplo, la histología del tumor, el hábito tabáquico o las mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) o ALK en pacientes con CPNM. Estas mutaciones son más frecuentes en mujeres y se asocian a un menor beneficio de la inmunoterapia(95,96).

7.3.2. Edad

Aunque los mayores de 65 años representan la mayoría de los pacientes tratados con un ICI, se trata de un colectivo infrarrepresentado en los EC o estudios de referencia de estos agentes. Además, el efecto de los tratamientos en la calidad de vida, aparición de toxicidades y el efecto de la inmunosenescencia o de la inmunoterapia en el sistema inmunitario hace necesario conocer el efecto de los ICI en esta población(97).

Con respecto a la efectividad, en términos de SLP y SG, se ha observado que aquellos pacientes con edad superior a 65 años pueden presentar un beneficio de mayor magnitud que otros pacientes más jóvenes(98).

Otros estudios realizados en pacientes con CPNM han observado un menor beneficio de la inmunoterapia con anti-PD-1/PD-L1 con la edad, pero, en este caso, en pacientes con más de 80 años(99). Sin embargo, en pacientes con CPNM tratados con un ICI de forma combinada a quimioterapia, fármacos con acción antiangiogénica o radioterapia, no se han encontrado diferencias en cuanto a la eficacia del tratamiento, independientemente de que su edad sea mayor o menor a 65 años(100).

7.3.3. Índice de masa corporal

Aunque la obesidad se ha descrito como un factor de riesgo de desarrollo de cáncer, también se ha relacionado el exceso de tejido adiposo con un fenómeno inflamatorio leve que podría acentuar la respuesta a los ICI; sin embargo, no se ha establecido de forma clara que la obesidad sea un factor pronóstico de los pacientes con tumores de órgano sólido(101). En pacientes con CPNM tratados con un anti-PD-1, *Cortellini y col.* describieron unos mejores resultados en TFT, SLP y SG en aquellos que presentaban un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m²(102). Algo similar a lo describió por *Richtig y col.* en pacientes con melanoma tratados con anti-CTLA-4, en este caso el beneficio se encontró en la SG(103).

7.3.4. Hábito tabáquico

El consumo previo de tabaco parece tener un impacto positivo en la probabilidad de respuesta al tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 en pacientes con CPNM(104). Aquí se debe tener en cuenta que el desarrollo de un CPNM está fuertemente ligado al hábito tabáquico y que los pacientes fumadores parecen tener una mayor carga mutacional, lo cual condicionaría esta respuesta(105).

7.4. Características clínicas

7.4.1. Performance status

Un metanálisis y revisión sistemática llevado a cabo sobre distintos EC que evaluaron la inmunoterapia en tumores de órgano sólido no ha encontrado al valor en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) como un factor predictivo del tratamiento. En este caso, un valor de 1 o superior con respecto a 0 no ha mostrado un impacto significativo en la SG. Sin embargo, en condiciones de práctica clínica, es más frecuente la presencia de valores superiores ECOG que en los EC y se ha observado una menor supervivencia en pacientes con CPNM tratados con pembrolizumab en monoterapia cuando estos presentan un valor de la escala ECOG mayor o igual a 2(106,107).

7.4.2. Enfermedades autoinmunes

Los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune son excluidos de los EC con ICI, debido al mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas inmunomediadas o exacerbación de la enfermedad previa, lo cual puede limitar el beneficio del tratamiento en estos pacientes. Esto no implica necesariamente que estas reacciones sean graves. Se estima que entre un 30% y 80% de los pacientes con enfermedad autoinmune no experimentarán una reactivación o brote durante el tratamiento con el ICI, sin embargo, para algunas enfermedades autoinmunes como las reumatológicas, estos brotes pueden aparecer en un 50% de los pacientes(108). Sin embargo, en pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y diagnosticados de enfermedad autoinmune, *Han y col.* encontraron una mayor tasa de respuesta y SG en aquellos que presentaron EA inmunomediados durante el tratamiento(109).

Por otro lado, muchos de estos pacientes reciben tratamiento inmunosupresor lo cual podría reducir la actividad de los ICI(110,111). Para CPNM, se ha descrito que entre un 14% y 25% de los pacientes tienen algún antecedente de enfermedad autoinmune, lo cual hace necesario conocer el efecto de la inmunoterapia en esta población(112).

7.4.3. Reacciones adversas graves al tratamiento

La acción antitumoral de los ICI parece estar relacionada con los fenómenos de autoinmunidad. Esta parece ser la razón de que aparezcan EA inmunorrelacionados durante el tratamiento con los agentes anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4. Sin embargo, parece haber una mayor relación entre la administración de un anti-PD-1/PD-L1 y la aparición de EA inmunomediadas que con la administración de un anti-CTLA-4, si bien, esto podría estar condicionado por los diferentes mecanismos de acción, las diferentes indicaciones tumorales de cada fármaco o la duración del tratamiento, ya que el tratamiento con anti-CTLA-4 se restringía inicialmente a un máximo de cuatro ciclos de tratamiento mientras que esto no ocurre con los anti-PD-1/PD-L1(113).

Distintos estudios llevados a cabo en pacientes con melanoma, CPNM, CCC, CCR o cáncer de estómago, han corroborado un beneficio en la respuesta y supervivencia en los pacientes tratados con anti-PD-1 que presentan EA inmunorrelacionados. En el caso de CPNM, el beneficio del tratamiento ha sido más pronunciado cuando se han presentado 2 o más reacciones adversas inmunomediadas(114–120). Además, se ha relacionado la presencia de determinadas reacciones adversas inmunomediadas con una mayor eficacia de estos agentes, como son aquellas que aparecen a nivel cutáneo o endocrino. Su duración o el tiempo que transcurre hasta su aparición pueden afectar a estos resultados(113,121). De forma más concreta, la aparición de vitíligo como efecto adverso inmunomediado durante el tratamiento con anti-PD-1, se ha relacionado con un marcado aumento de la supervivencia en pacientes con melanoma(122–124). En el caso de CPNM, la aparición de neumonitis o complicaciones tiroideas en pacientes que reciben un anti-PD-1/PD-L1 se ha relacionado con unos mejores resultado al tratamiento(113,125).

7.5. Administración de otros tratamientos

7.5.1. Corticoides e inmunosupresores

Debido al efecto antagónico que pueden ejercer los corticoides u otros inmunosupresores frente a la actividad de la inmunoterapia, alguno de los criterios de exclusión de los EC que han evaluado los ICI ha sido la administración de estos fármacos. Sin embargo, los corticoides han sido tradicionalmente medicamentos de uso frecuente en pacientes con diagnósticos oncológicos por sus efectos antieméticos, analgésicos y antiinflamatorios, especialmente en pacientes con metástasis cerebrales. Por otro lado, los pacientes con enfermedades autoinmunes también son excluidos de estos estudios por el riesgo de EA.

El hecho de que los fármacos con acción corticoide constituyan el manejo principal de las reacciones adversas inmunomediadas hace que cobre aún más importancia el impacto de estos fármacos en la efectividad de la inmunoterapia en condiciones de práctica clínica asistencial(126).

Múltiples estudios han relacionado el consumo de corticoides a dosis iguales o superiores a 10 mg de prednisona/día, en los días previos o posteriores al inicio del tratamiento con el ICI, con una menor SG en pacientes con melanoma avanzado, CPNM o CU tratados con un ICI(127,128). Sin embargo, hay cierta disparidad en cuanto al efecto de la administración de dosis elevadas y/o a largo plazo de los corticoides durante el tratamiento con inmunoterapia. Esto puede ser debido tanto a la complejidad

que supone la propia enfermedad, como a la presencia o severidad de metástasis cerebrales, o un peor *performance status*(129–131).

Se sugiere que el uso de corticoides en el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas puede no comprometer los resultados del tratamiento, pudiendo ser recomendable plantear otras medidas terapéuticas alternativas a los corticoides en el manejo de otros síntomas relacionados con la enfermedad o la presencia de metástasis cerebrales(132).

En el caso de los inmunosupresores, la evidencia es más limitada, pero se observa cierta tendencia a una peor respuesta en aquellos pacientes con enfermedad autoinmune que reciben tratamiento inmunosupresor(111).

7.5.2. Antibióticos

Contemplado el efecto que la microbiota intestinal puede ejercer sobre la efectividad de la inmunoterapia, también se ha demostrado el efecto negativo que ejercen los antibióticos en su diversidad, el cual se produce de forma rápida y con carácter persistente, que puede tardar varios meses en revertir(133,134). Esto ha llevado a evaluar la influencia del consumo de antibióticos en la SLP y SG de los pacientes diagnosticados de distintos tumores avanzados (CPNM, melanoma, CCR, CU) y en tratamiento con inmunoterapia, observándose unos peores resultados del tratamiento en aquellos pacientes tratados con antibióticos de forma previa o al inicio del tratamiento(134,135).

En pacientes con exposición a antibióticos próxima al inicio del ICI no se ha establecido con exactitud el periodo de tiempo en el que este efecto en la supervivencia sería más marcado, aunque la evidencia apunta a un mayor impacto del consumo en los 30 días previos o tras el inicio del ICI, parece más potente este efecto en la efectividad de la inmunoterapia cuando los pacientes reciben fármacos antibióticos en los 30 días previos. No se ha apreciado ninguna relación entre el consumo de antibióticos a largo plazo en este efecto(135).

7.5.3. Inhibidores de la bomba de protones

En línea con las alteraciones que pueden producir los antibióticos en el microbioma, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) producen una inhibición irreversible de la bomba hidrógeno/potasio en las células parietales gástricas con la consiguiente alteración del pH gástrico, pudiendo alterar la microbiota intestinal(136). En base a esta hipótesis y la influencia del microbioma en la inmunoterapia, se han realizado análisis exploratorios en EC llevados a cabo en pacientes diagnosticados de melanoma en tratamiento combinado con un anti-PD-1 y anti-CTLA-4 así como en CPNM tratado con anti-PD-L1. Estos estudios han mostrado un detrimento de la SLP y SG de los pacientes que recibían un IBP como tratamiento crónico(137,138). Sin embargo, el metanálisis publicado por *Li y col.*, en 2020, no detectó ningún impacto del uso de IBP en la SLP y SG de los pacientes incluidos(139).

7.5.4. Otros fármacos

Por su acción inmunomoduladora y cambios en la composición de la microbiota, metformina se postula como un fármaco que podría incentivar la respuesta a los ICI. Los resultados de los estudios que han evaluado su impacto en la SG de los pacientes tratados con ICI son dispares, aunque algunos de los más recientes han asociado su consumo a una mayor SG y SLP de manera independiente(140,141).

La administración de opioides durante el tratamiento con ICI también se ha asociado a una menor SLP y SG en pacientes con tumores sólidos. Incluso, algún estudio apunta a un mayor impacto cuando se administran opioides a dosis altas. Se desconoce con exactitud tanto el mecanismo subyacente de este efecto que podría estar ligado a sus efectos inmunosupresores o a la translocación bacteriana en la microbiota así como su magnitud, ya que podría haber otros factores enmascarados bajo este efecto como podrían ser un peor *performance status* u otros tratamientos(140,142).

Paracetamol es otro fármaco que podría atenuar la efectividad del tratamiento con los ICI mediante la disminución de la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T. Además de haberse observado este efecto en modelos preclínicos, en el estudio PREMIS, llevado a cabo en pacientes con tumores avanzados, observaron impacto negativo en la SLP y SG de los pacientes expuestos a paracetamol durante el tratamiento con el ICI(143).

Cortellini y col. evaluaron el impacto de los tratamientos concomitantes en 1012 pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1. Además de antibióticos, IBP, corticoides y opioides, encontraron un efecto negativo en la tasa de respuesta objetiva y SG de los pacientes incluidos cuando se administraban anticoagulantes y antiácidos al comienzo del tratamiento. Sin embargo, con la administración de aspirina, estatinas y betabloqueantes se observó un incremento en la tasa de respuesta objetiva(144). Para las estatinas, otros autores han encontrado asociación entre su administración y una mayor SG(145).

7.5.5. Combinaciones sinérgicas

7.5.5.1. Otros fármacos: quimioterapia y tratamiento dirigido

La sinergia entre las distintas estrategias de combinación con ICI ha llevado a evaluar los resultados de su administración conjunta con quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, terapia celular adoptiva o inhibidores del receptor de quimiocinas CXCR4 y un gran número combinaciones han mostrado han mostrado beneficio en distintos tumores(146).

La EMA ha autorizado distintas indicaciones de tratamiento de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab en combinación con agentes citostáticos y/o antiangiogénicos, las cuales se detallan en la Tabla 1. La combinación de ICI con quimioterapia resulta sinérgica a través de distintos mecanismos, por un lado, la quimioterapia contribuye en la disminución del tamaño tumoral mediante la destrucción de las células tumorales, así como en la reducción de factores inmunosupresores del ambiente tumoral. Por otro lado, también colabora en el aumento de la antigenicidad de las células tumorales aumentando la presentación de neoantígenos tumorales tras la destrucción de estas células. En la potenciación de la actividad de esta estrategia combinada se ha observado como algunos tumores resistentes a la administración de quimioterapia han presentado respuesta a estos agentes cuando se han administrado junto a un ICI (147).

Los fármacos antiangiogénicos actuarían sobre el factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF), ya sea ante el propio factor o inhibiendo su receptor como bevacizumab o ramucirumab, respectivamente, o contra un dominio de tirosina quinasa del receptor del VEGF, sería el caso de sunitinib, pazopanib, lenvatinib, axitinib o cabozantinib (148). Estos fármacos tienen como objetivo la inhibición de la neovascularización en las proximidades del tumor y, con ello, reducir el suministro de oxígeno y nutrientes a las células tumorales. Aunque su administración en monoterapia no consiguió los resultados esperados, cuando se combinan con otra estrategia pueden

conseguir una mayor sensibilización a otros fármacos. Los antiangiogénicos promoverían la migración e infiltración de los linfocitos T en el tumor a la vez que colaborarían en la disminución de la inmunosupresión en el microambiente tumoral y, con ello, potenciarían la acción de los ICI. No obstante, no se pueden descartar otras acciones con las que los antiangiogénicos contribuirían también en la muerte de las células tumorales(148,149).

7.5.5.2. Radioterapia

La radioterapia puede inducir un aumento de la inmunogenicidad, inmunoestimulación mediante la producción de citoquinas y reclutando células presentadoras de antígenos y efectoras en el microambiente tumoral, lo cual puede incentivar la respuesta a la inmunoterapia o, incluso, convertir tumores no respondedores en respondedores; es por ello que la combinación del tratamiento local de la radioterapia junto con la terapia sistémica con un ICI puede contribuir al aumento de la supervivencia en estos pacientes(150–152). La combinación de la inmunoterapia junto a la radioterapia ha supuesto un nuevo paradigma de tratamiento, sin embargo, se desconoce cuál es la secuencia y las pautas de administración óptimas(153,154). En determinados pacientes diagnosticados de melanoma y CPNM con enfermedad oligometastásica, la administración de radioterapia durante el tratamiento con el ICI ha permitido obtener respuestas más duraderas al tratamiento y una mayor SG(155,156).

La forma en que interaccionan la radio e inmunoterapia también puede suponer un aumento de los EA inmunorrelacionados. Cuando se administran de forma concomitante, se ha descrito un aumento en la gravedad de los EA inmunorrelacionados a nivel cutáneo, incluido el Síndrome de Steven Johnson, o pulmonar; sin embargo, tras evaluarse este efecto en 51 estudios llevados a cabo en más de 15.000 pacientes diagnosticados de distintas neoplasias de órgano sólido (CCC, CPNM, CU, melanoma cáncer de próstata, hígado y estómago) no se describe un aumento de los EA de grado 3 o superior en los pacientes que recibieron radioterapia de forma concomitante al ICI(157,158). Por otro lado, se ha observado una mayor incidencia de neumonitis en aquellos pacientes tratados con pembrolizumab que previamente han recibido radioterapia de modalidad estereotáctica(159).

8. RESPUESTA INMUNITARIA Y TOXICIDAD

La exacerbación de la respuesta inmunitaria ejercida por el bloqueo de los puntos de control inmunitario, da lugar a efectos secundarios inflamatorios que se denominan EA inmunorrelacionados. Con respecto a la quimioterapia convencional, estos tratamientos inducen en menor proporción reacciones infusionales, sin embargo, presentan una gran variedad de efectos con origen inflamatorio que pueden manifestarse a nivel gastrointestinal, endocrino, cutáneo, hepático u otros sistemas, como musculoesquelético, pulmonar o hematológico, entre otros(160,161).

La infiltración de las células T en los tejidos parece ser la responsable de la aparición de estos eventos durante el tratamiento con los ICI, habiéndose relacionado esta infiltración tisular con el desarrollo de miocarditis, hepatitis, neumonitis o colitis. En el caso concreto de la colitis, se ha observado una acumulación tisular de linfocitos T CD8+ y de marcadores de citotoxicidad como granzimas B y K o de proliferación celular como MKI67(161).

Se desconoce con exactitud qué factores pueden influir en esta respuesta inflamatoria, pero se ha descrito la posible influencia de factores genéticos o incluso de la microbiota en su aparición. Así, se

han relacionado algunas familias de comensales como Bacteroidaceae, Firmecitas, Clostridiales y Faecalibacterium con el desarrollo de colitis. En el caso concreto de pacientes con colitis, se ha descrito una mejor evolución de este EA cuando se instaura tratamiento inmunosupresor en los diez primeros días tras el comienzo de los síntomas(162,163).

En el caso de ipilimumab, más del 60% de los pacientes tratados pueden experimentar algún EA inmunorrelacionados de cualquier grado y entre el 10 y 30% pueden tratarse de EA inmunorrelacionados graves(164). Otros autores apuntan a que los EA inmunorrelacionados de cualquier grado pueden llegar a afectar al 85% de los pacientes, llegando a precisar un 35% de ellos tratamiento corticoideo o inmunosupresor(165). La incidencia de EA inmunorrelacionados de grado 3 o superior tras el tratamiento con anti-CTLA-4 es elevada. La mayoría de estos EA aparece entre las 8-12 semanas tras el inicio del tratamiento siendo las erupciones cutáneas los EA de aparición más temprana junto con la diarrea y colitis (que pueden afectar al 20% de los pacientes). Otras toxicidades descritas con menor frecuencia (3 – 20%) han sido el prurito o la hepatitis, que suele aparecer entre las 4 y 9 semanas tras el inicio del tratamiento, o las alteraciones endocrinas que ocurren entre la semana 7 y 10(164).

Con los agentes anti-PD-1 y anti-PD-L1, aunque pueden llegar a presentar EA inmunorrelacionados de cualquier grado entre el 60% y 70% de los pacientes, las tasas de aparición de EA inmunorrelacionados graves son inferiores, con entre un 7% y 12% de pacientes(166,167). En la mayoría de los pacientes, los EA inmunorrelacionados aparecen durante los primeros 6 meses de tratamiento y se corresponden con dolor de cabeza, cansancio, artralgia, erupciones cutáneas, neumonitis, diarrea y/o colitis, hepatitis y alteraciones endocrinas(164).

En cuanto a la combinación de nivolumab junto a ipilimumab, incrementa tanto la incidencia como gravedad de los EA inmunorrelacionados, llegando a describirse un 54% de pacientes afectados por EA inmunorrelacionados de grado 3 o superior. Además, estos eventos aparecen de una forma más temprana, siendo más frecuente la colitis seguida de las alteraciones cutáneas, endocrinas y hepáticas(164).

Para los pacientes tratados con anti-PD-1 no se ha demostrado que la aparición de toxicidad inmunomediada sea un fenómeno dependiente de dosis, sin embargo, sí se ha observado esta relación para la administración de un anti-CTLA-4 en monoterapia y de forma más marcada cuando se administra junto con un anti-PD-1(168). En el caso de ipilimumab, el EC CHECKMATE 511 puso de manifiesto el impacto de su dosificación en la aparición de estos EA inmunorrelacionados(161,169). En este EC, 360 pacientes diagnosticados de melanoma fueron aleatorizados a recibir 4 ciclos de inducción con ipilimumab 3mg/kg junto a nivolumab 1mg/kg o ipilimumab 1mg/kg junto a nivolumab 3mg/kg, cada tres semanas, para continuar posteriormente el mantenimiento con nivolumab. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos a nivel de SLP ni SG, sin embargo, la tasa de EA de grado 3-4 fue de 48,3% en el primer grupo y 33,3% en el segundo (p 0,006)(169).

Entre el global de pacientes incluidos en los estudios del metanálisis de *Man y col.* la suspensión del tratamiento por toxicidad se produjo en el 5,9% de los pacientes tratados con un anti-PD-1/PD-L1 y 17,4% de los tratados con un anti-CTLA-4(170). Comparando entre distintos regímenes de tratamiento, se ha observado menor tasa de suspensión del tratamiento por toxicidad en los pacientes tratados con

anti-PD-1/PD-L1 con respecto a los tratados con quimioterapia (5,8% frente 13,3%; $p < 0,001$) o con anti-CTLA-4 (6,2% frente 11,4%, $p 0,002$). De forma similar, la administración combinada de dos ICI muestra unas tasas de suspensión por toxicidad superiores que la administración de ICI en monoterapia (37,8% frente 11,6%, $p < 0,001$), igual que la combinación de ICI con quimioterapia con respecto a la quimioterapia sola (19,6% frente 4,2%; $p < 0,001$)(170). Sin embargo, también se ha observado que la presencia de EA inmunorrelacionados tras el tratamiento con un agente (por ejemplo, anti-CTLA-4) no implica la recurrencia de estos eventos cuando se administra otro anticuerpo distinto (como anti-PD-L1)(160).

La incidencia de EA inmunorrelacionados fatales durante el tratamiento con el ICI se estima entre el 0,4% con anti-PD-1/PD-L1, el 1,1% de los pacientes tratados con anti-CTLA-4 y el 1,2% de los que reciben la combinación de ambos. La colitis fue el EA inmunorrelacionados responsable de la mayoría de los fallecimientos en los tratados con anti-CTLA-4 (69,9%), la neumonitis (34,5%) hepatitis (22,2%) y EA neurológicos (15,0%) en los tratados con anti-PD-1/PD-L1 y la colitis (36,7%) y miocarditis (25,3%) en los tratados con la combinación de fármacos(3).

Estos EA fatales se caracterizan por su temprana aparición, una mediana de 14,5 días tras el inicio de tratamiento combinado con anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 y 40 días tanto para la administración en monoterapia de anti-PD-1 como de anti-CTLA-4(3).

La gran variedad de reacciones descritas y su gravedad implican la necesidad de un seguimiento y monitorización continua durante el tratamiento con el fin de poder identificar de forma precoz los EA inmunorrelacionados.

8.1. Toxicidad gastrointestinal

La diarrea y la colitis son algunos de los EA inmunorrelacionados más característicos del tratamiento con los ICI que pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. En algunos casos, esta diarrea puede ser la señal de una posible colitis inmunomediada, una de las complicaciones graves más frecuentes de la inmunoterapia. Se ha descrito una incidencia de diarrea de grado 3 y 4 en el 2,3% (IC 95%: 1,5 – 3,3) de los pacientes tratados con un ICI, de colitis de cualquier grado en el 2,4% (IC 95%: 1,6 – 1,7) y de grado 3 y 4 en el 1,7% (IC 95%: 1,1% – 2,5%). La presencia de enteritis se ha observado también en hasta un cuarto de los pacientes que presentan colitis, aunque también puede aparecer de forma independiente a la colitis(164,171,172).

Atendiendo al tipo de anticuerpo administrado, la aparición de colitis es más frecuente para ipilimumab, llegándose a describir una incidencia de entre el 10 y 20% de los pacientes tratados con un anti-CTLA-4(164). Comparado frente a otros ICI, esta tasa ha sido del 9,1% (IC 95%: 6,6% – 12,5%) para la colitis de cualquier grado y 6,8% (IC 95% 5,3% - 8,6%) de grado 3 y 4 en pacientes tratados con un anti-CTLA-4, con respecto al 1,4% (IC 95%: 1,1% – 1,8%) y 0,9% (IC 95%: 0,7% – 1,3%) observado con la administración de monoterapia con un anti-PD-1, o el 1,0% (IC 95%: 0,4% – 2,2%) y 0,6% (IC 95%: 0,2% – 1,6%) tras la administración de un anti-PD-L1 en monoterapia. Algo similar ocurre en cuanto a la aparición de diarrea de grado 3 y 4, cuya tasa de aparición es del 7,9% (IC 95%: 5,5% – 11,4%) con la monoterapia con anti-CTLA-4, 1,3% (IC 95%: 1,0% – 1,7%) con anti-PD-1 y 0,3% (IC 95%, 0,1% – 1,1%) con anti-PD-L1(172).

La administración combinada de un anti-CTLA-4 junto a un anti-PD-1 presenta una tasa superior de aparición de colitis de cualquier grado (13,6%, IC 95%: 7,7% – 22,9%), colitis de grado 3 y 4 (9,4%, IC 95%: 4,8% – 17,4%) y diarrea grado 3 y 4 (9,2%, IC 95%: 6,8% – 12,3%)(172).

Otros síntomas no específicos que aparecen de forma frecuente a nivel gastrointestinal son las náuseas y vómitos o el dolor abdominal, especialmente durante el tratamiento con anti-CTLA-4, que puede llegar a afectar al 36% y 86% de los pacientes respectivamente. Con los fármacos anti-PD-1/PD-L1, la incidencia de estos eventos inespecíficos es menor, siendo inferior incluso a las descritas con la quimioterapia convencional(173).

Con menor frecuencia, se ha descrito la elevación de enzimas hepáticas (GPT, GGT) independientemente de la elevación de niveles de bilirrubina, siendo poco frecuente el desarrollo de una hepatitis fulminante. Las alteraciones hepáticas suelen aparecer entre la semana 8 y 12 tras el inicio del tratamiento, aunque se han descrito casos 21 meses después del inicio. Las alteraciones hepáticas pueden afectar a entre el 1% y 7% de los pacientes tratados con ipilimumab en monoterapia y el 1% y 6% de los tratados con pembrolizumab y nivolumab, habiendo una incidencia de toxicidad hepática de grado 3 o superior entre el 1% y 3% de pacientes. La administración de ipilimumab a dosis de 10mg/kg puede elevar la tasa de aparición de toxicidad hepática al 15% de los pacientes y la combinación de anticuerpos al 30%(171,174). Aunque con baja frecuencia, se han descrito casos de fallo hepático agudo. En pacientes con elevaciones de enzimas hepáticas, la interrupción del tratamiento suele conseguir la normalización de esos niveles. Las recomendaciones generales de manejo de estas reacciones incluyen la interrupción del tratamiento ante una elevación de enzimas hepáticas de grado 2 y la suspensión permanente ante una elevación de grado 3(164).

Aunque de forma poco común, también se han notificado algunos casos de pancreatitis aguda o elevaciones aisladas de lipasa o amilasa(171).

8.2. Toxicidad cutánea

Los eventos adversos a nivel cutáneo pueden afectar a entre un tercio y más de la mitad de los pacientes tratados con un ICI. Prurito, erupción y vitíligo son las reacciones cutáneas más características de estos agentes, siendo la tasa de aparición similar entre los pacientes que reciben anti-PD-1 y anti-CTLA-4. La presentación característica de estos eventos es de forma maculopustular afectando a menos del 30% de la superficie corporal, aunque se han descrito otras formas exfoliativas o ulcerosas o de mayor extensión con una menor frecuencia. Generalmente, estos eventos se suelen resolver tras 1 o 2 meses, aunque algunos casos pueden presentar una mayor persistencia. Estas reacciones suelen aparecer de una forma más temprana cuando se administra un anti-PD-1 y anti-CTLA-4 de forma combinada, seguido cuando se administra un anti-PD-1/PD-L1 o un anti-CTLA-4(164). Los eventos más graves (grado 3 o superior) se han descrito entre el 2% y 3% de los pacientes que reciben un ICI en monoterapia y entre el 4% y 10% de los que reciben la combinación de anticuerpos. Otras reacciones adversas cutáneas que han sido descritas con estos agentes son sequedad cutánea, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, dermatomiositis, granulomatosis liquenoide y reacciones de tipo lupus o paniculitis(164).

8.3. Toxicidad a nivel endocrino

Las alteraciones endocrinas más frecuentes durante el tratamiento con ICI son la hipofisitis aguda e hipopituitarismo secundario a esta, y la enfermedad tiroidea o anomalías en los test de función tiroidea(171).

La hipofisitis es más frecuente durante el tratamiento con anti-CTLA-4, describiéndose una incidencia inferior al 10% cuando se administra a dosis de 3mg/kg y del 17% a dosis de 10mg/kg. En tratamiento combinado (ipilimumab junto a nivolumab) esta tasa es inferior al 13%. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de ipilimumab hasta su aparición es de 8 – 9 semanas. En la mayoría de los casos, se produce hipotiroidismo central (>90%) que puede estar seguido de insuficiencia adrenal en más del 75% de los casos. El panhipopituitarismo (insuficiencia adrenal, hipotiroidismo e hipogonadismo) se ha descrito en el 50% de estos pacientes(171).

La disfunción tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis) ha afectado a entre el 6 y 20% de los pacientes incluidos en los EC de referencia de los distintos ICI comercializados(171). A diferencia de la hipofisitis, la alteración tiroidea es más frecuente con los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1, pudiendo afectar al 20,0% de los pacientes. En la mayoría de estos casos, cursa de forma asintomática y aparece tras una mediana de 6,0 semanas de la primera infusión del fármaco. Esta alteración se presenta como una tirotoxicosis moderada o hipotiroidismo primario como consecuencia de una tiroiditis o, de forma menos frecuente, como una tirotoxicosis secundaria a la enfermedad de Graves(164,171). La tirotoxicosis es un proceso de corta duración que cursa con elevación de T4 y T3 con TSH normal o disminuida y puede desencadenar un hipotiroidismo permanente. Estudios prospectivos llevados a cabo en pacientes diagnosticados de melanoma y tratados con pembrolizumab, han descrito la aparición de un patrón hipertiroidico al comienzo del tratamiento con el ICI, seguido de un hipotiroidismo prolongado(164,171).

De forma menos frecuente, también se ha notificado insuficiencia adrenal primaria, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), hipercalcemia e hipoparatiroidismo. Sin embargo, la frecuencia de notificación de estos eventos es altamente variable, ya que se presentan generalmente con síntomas inespecíficos y con alteraciones que no son evaluadas de forma rutinaria(171).

8.4. Toxicidad pulmonar

El principal EA inmunorrelacionados a nivel pulmonar en estos pacientes es la neumonitis. Menos de un 5% pueden presentar neumonitis de cualquier grado, pudiendo aparecer de grado 3 o superior entre el 1 y 2% de los pacientes. En el tratamiento combinado con otro ICI, esta incidencia puede ser mayor, sin embargo, este aumento no se ha observado cuando se combina con quimioterapia(171,175).

Conforme se van extendiendo las indicaciones de la inmunoterapia al tratamiento de distintos tumores, la incidencia de neumonitis va en aumento(171,175). En pacientes con CPNM tratados en primera línea de tratamiento con un anti-PD-1/PD-L1, esta incidencia parece ser mayor. Con respecto al tipo de anticuerpo empleado, también se ha observado que la incidencia de neumonitis de cualquier grado (3,6% frente a 1,3%) así como la de mayor gravedad (1,1% frente 0,4%) es superior tras el

tratamiento del CPNM con anti-PD-1 que con anti-PD-L1(176). Además, es una de las causas más frecuentes de muerte secundaria al tratamiento con ICI(171).

Otros EA inmunorrelacionados asociados a estos agentes son los derrames pleurales, sarcoidosis pulmonar y la reacciones sarcoidales granulomatosas. La aparición de sarcoidosis implica la necesidad de retirar la inmunoterapia(171).

8.5. Toxicidad musculoesquelética

La oligo- o poliartritis inflamatoria es uno de los EA inmunorrelacionados reumatológicos descritos que conllevan un daño articular que puede persistir tras suspender el tratamiento. En muchas ocasiones, el retraso en su diagnóstico conlleva a una incapacidad persistente que puede requerir tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador. La artralgia se ha descrito en alrededor del 15% de los pacientes en tratamiento con ICI, pudiendo precisar en algunos casos la retirada del tratamiento. Aunque no se ha establecido la frecuencia de artritis inflamatoria, se ha observado un mayor riesgo de aparición cuando se administra un tratamiento combinado con dos ICI. Se ha observado la persistencia de esta clínica dos años después de haber suspendido la inmunoterapia(171).

Se han descrito tres fenotipos de esta enfermedad: artritis reactiva de grandes articulaciones, que puede manifestarse junto a conjuntivitis y uveítis, poliartritis de pequeñas articulaciones, con alta capacidad erosiva, y oligo- o poliartritis de articulaciones medianas/grandes que suele acompañarse de sinovitis y alteraciones a nivel de tendones(171).

Otros EA inmunorrelacionados con origen reumatológico descritos durante el tratamiento con los ICI son la queratoconjuntivitis sicca, miositis, vasculitis, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis(171).

8.6. Toxicidad cardiaca

Aunque se trate de un efecto poco común, la aparición de miocarditis como EA inmunorrelacionados ha presentado la tasa más alta de muerte de todos los EA inmunorrelacionados descritos, con un 39,7% de pacientes que fallecen tras su desarrollo(3). Sin embargo, se desconoce la incidencia de miocarditis o insuficiencia cardiaca tras el uso de la inmunoterapia aunque parece ser más frecuente durante el tratamiento con anti-PD-1 junto a anti-CTLA-4. Hay gran variedad de síntomas bajo los que se puede manifestar esta forma de toxicidad: fatiga, debilidad, dolor torácico, edema pulmonar o de extremidades, disnea, palpitaciones, insuficiencia cardiaca o bloqueos auriculoventriculares o, incluso, dolores musculares o síncope. En muchos casos, los síntomas de una miocarditis se pueden enmascarar bajo otras posibles toxicidades o síndromes, especialmente en aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes. Esto dificulta su diagnóstico e implica que, aunque la frecuencia de notificación de estos eventos sea inferior al 1% de los pacientes tratados, se pueda estar infraestimando su verdadera incidencia(164,171,177,178). Además, se sugiere que puede haber alguna relación entre el desarrollo de rabdomiolisis/miositis, vasculitis y toxicidad cardiovascular(171).

8.7. Toxicidad renal

Los EA inmunorrelacionados a nivel renal afectan a menos del 2% de los pacientes tratados con un ICI en monoterapia, pudiendo afectar al 5% cuando se combina nivolumab e ipilimumab; sin embargo, los efectos de bajo grado podrían estar subestimados, ya que se sugiere que podrían afectar a más del 25% de los pacientes tratados con algunos de estos fármacos. Suele manifestarse tras 2-3 meses del inicio del tratamiento con anti-CTLA-4 y unos 3-10 meses tras el inicio con anti-PD-1. Aunque generalmente la toxicidad renal es asintomática, puede cursar con oliguria, hematuria o edema periférico. Se han descrito casos de nefritis intersticial, lupus nefrítico o nefritis granulomatosa tras el tratamiento con anti-CTLA-4 así como otros de fallo renal tras el tratamiento con anti-PD-1 junto a quimioterapia basada en platino(166,171).

8.8. Toxicidad hematológica

La anemia es el EA a nivel hematológico más frecuentemente descrito, fluctuando la aparición de anemia grave entre el 0,1% y 17,0% de los pacientes tratados. Como EA inmunorrelacionados a este nivel se han descrito casos de anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, purpura trombocitopénica, trombosis e, incluso, linfocitosis hemofagocítica. Otros EA de menor gravedad descritos son la presencia de linfocitosis, eosinofilia, neutrofilia y monocitosis (126,171,179). Los EA hematológicos de cualquier grado podrían afectar incluso al 3,6% de los pacientes y al 0,7% los de grado 3 o 4(180). A excepción de la linfocitosis hemofagocítica, estos EA parecen más frecuentes para anti-PD-1/PD-L1 que para anti-CTLA-4, sin embargo, la aparición es más temprana cuando la estrategia de tratamiento incluye un anti-CTLA-4(181).

8.9. Toxicidad neurológica

Este tipo de EA inmunorrelacionados se presentan de forma menos común, habiéndose descrito una incidencia del 3,8% tras el tratamiento con anti-CTLA-4, 6,1% para anti-PD-1 y del 12,0% en el tratamiento combinado. La mayoría de estos EA no son graves y se manifiestan con síntomas inespecíficos, apareciendo tras una mediana de 6 semanas de haber iniciado el tratamiento. Los EA inmunorrelacionados de grado 3 o superior ocurren en menos del 1% de los pacientes. Algunos ejemplos de toxicidad neurológica sería la encefalitis autoinmune, miastenia gravis, síndrome Guillain-Barré, neuropatía periférica, síndrome de encefalopatía posterior reversible, meningitis aséptica o mielitis transversa(182).

8.10. Toxicidad ocular

Aunque los EA inmunorrelacionados a nivel ocular son poco comunes, la uveítis y la sequedad ocular son los EA inmunorrelacionados más frecuentes a este nivel. Otras toxicidades descritas han sido la inflamación orbital, blefaritis, queratitis ulcerosa, inflamación a nivel de nervio óptico o síndrome de Vogt Koyanagi Harada con desprendimiento de retina(171,183).

9. MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LOS EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS

La gravedad de estos posibles EA inmunorrelacionados ha llevado a que se redacten diferentes guías y documentos de consenso que unifiquen su abordaje(155,184,185). Antes del inicio del tratamiento con el ICI se requiere realizar una evaluación general del estado del paciente con tal de predecir la susceptibilidad a desarrollar EA inmunorrelacionados. Para ello, se requiere conocer los antecedentes del paciente, exploración física, presencia de enfermedades autoinmunes, análisis de laboratorio y pruebas radiológicas(126,184).

De forma general, ante la aparición de una toxicidad de grado 1 se recomienda mantener el tratamiento con el ICI realizando un seguimiento. Por su gravedad, algunas reacciones pueden precisar un control más exhaustivo como es el caso de algunas con origen neurológico, hematológico o cardíaco(184).

En la mayoría de EA inmunorrelacionados de grado 2, se debe interrumpir el tratamiento, pudiendo reiniciarse cuando el grado sea 1 o inferior. En estos casos podría estar indicada la administración de corticoides a dosis equivalente a 1 – 2 mg/kg de prednisona, pudiendo aumentarse a 2mg/kg si no hubiese mejoría en los primeros días de tratamiento(184).

Ante una toxicidad de grado 3, se deben iniciar corticoides a dosis equivalentes de 1 a 2 mg/kg de prednisona durante 4 – 6 semanas con una retirada gradual. En función del órgano afectado y la duración del EA inmunorrelacionado, se podría valorar la retirada definitiva del tratamiento.

En caso de toxicidades de grado 4, se debe suspender de forma permanente el tratamiento(184). Algunas guías contemplan la posibilidad de continuar con el ICI ante la aparición de alteraciones endocrinas de grado 4 dado que pueden ser controladas con tratamiento sustitutivo(185). En aquellos casos en los que estos EA inmunorrelacionados sean refractarios al tratamiento con corticoides u otros EA graves, se pueden requerir otras opciones de tratamiento que se reflejan en la Tabla 2.

En este manejo se requiere vigilar de forma adicional los posibles efectos del tratamiento inmunosupresor a largo plazo, como es el riesgo de infecciones oportunistas por *Pneumocystis jirovecii*, efectos resortivos a nivel óseo o alteraciones glucémicas(126). Por ello en algunas ocasiones puede estar indicada la administración de profilaxis antibiótica o suplementación de calcio y vitamina D(184).

La administración de tratamiento inmunosupresor para el manejo de los EA inmunorrelacionados no se ha relacionado con una pérdida de beneficio del tratamiento con los ICI. Incluso, la respuesta alcanzada durante el tratamiento con el ICI puede persistir a pesar del tratamiento inmunosupresor o tras suspender el tratamiento con el ICI(160).

Se hipotetizan otras posibles estrategias en la mitigación de los EA inmunorrelacionados como puede ser la utilización de fármacos profilácticos en pacientes con alto riesgo de desarrollarlos, la modificación de dosis y la pauta de administración de los ICI, el desarrollo de otros anticuerpos que actúen sobre otros puntos de control inmunitario alternativos y con menos toxicidad(126,161).

Pauta de tratamiento		Indicación
Anti-TNF α	Infliximab 5 mg/kg cada 2 semanas	EA inmunorrelacionados refractario a corticoides. <i>Colitis, neumonitis, miocarditis</i>
Anti-IL6	Tocilizumab 8 mg/kg mensual	EA inmunorrelacionados refractario a corticoides, alternativa a anti-TNF α . <i>Miocarditis</i>
Anti-IL1	Anakinra 100 mg diario Canakizumab 300–600 mg cada 8 semanas	EA inmunorrelacionados refractario a corticoides. <i>Miocarditis</i>
Inhibidores síntesis de novo de purinas	Micofenolato de mofetilo 500 - 1000 mg cada 12 horas	EA inmunorrelacionados refractario a corticoides. <i>Miocarditis y hepatitis</i>
Anti-CD20	Rituximab 375mg/m ² semanal (4 semanas)	EA inmunorrelacionados refractario. <i>Lupus eritematoso sistémico, Síndrome Sjögren, nefritis, encefalitis</i>
Inmunoglobulinas	0,4 mg/kg diario (5 días)	<i>Síndrome Guillain-Barré, encefalitis, EA inmunorrelacionados neurológicos</i>
Plasmaféresis	Según necesidad	<i>Síndrome Guillain-Barré, EA inmunorrelacionados neurológicos</i>

Anti-CD20: anticuerpo contra el antígeno CD20, Anti-IL1: anticuerpo contra la interleuquina 1, Anti-IL6: anticuerpo contra la interleuquina 6, Anti-TNF α : anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral de tipo alfa, EA: eventos adversos.

Tabla 2. Tratamientos empleados en el manejo de eventos adversos inmunorrelacionados graves(184,185).

IV. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La utilización de los ICI en condiciones de práctica clínica estará ofreciendo unos resultados, en términos de efectividad y toxicidad, similares a los reportados en los EC en los que se basó su aprobación o en los estudios relevantes que dieron soporte al uso en condiciones fuera de ficha técnica, en su caso.

V. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1.1. Describir el perfil de utilización de los inhibidores de los puntos de control inmunitario en el centro.
- 1.2. Analizar la efectividad de los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario, en condiciones de práctica asistencial, en las distintas indicaciones oncológicas.
- 1.3. Describir los eventos adversos asociados al tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario en condiciones de práctica asistencial.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 2.1. Describir la presencia en la población de factores relevantes que pueden influir en la respuesta.
- 2.2. En las indicaciones mayoritarias analizar la posible influencia de estos factores en los resultados obtenidos en la población del estudio.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

2. SUJETOS Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes tratados con inmunoterapia con ICI: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab o ipilimumab, a cargo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Se estimó un número aproximado de 250 pacientes para la realización del estudio durante el período definido.

3. PERIODO DE ESTUDIO

Se analizaron los datos de todos los pacientes susceptibles de estudio que hubieran iniciado tratamiento con algún inhibidor de los puntos de control inmunitario, desde su primer uso en el centro, fuera de un EC, hasta el 31 de diciembre de 2018.

4. VARIABLES REGISTRADAS EN EL ESTUDIO. FUENTES DE DATOS

Las variables estudiadas fueron recogidas a partir de la revisión de las historias clínicas en papel y en formato electrónico a través del programa Selene®, los datos de laboratorio, los programas de farmacoterapia oncológica Farhos Oncología® y Farmis Oncofarm®.

4.1. Variables de caracterización del paciente:

- Sexo
 - Definición: género del paciente.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Edad
 - Definición: número de años de vida del paciente desde la fecha de nacimiento hasta el inicio de la administración del ICI.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Peso
 - Definición: medida del peso corporal en kilogramos (kg).
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- IMC

- Definición: asociación entre la masa y la talla de un individuo expresada en kg/m².
- Tipo: variable cuantitativa continua.
- Enfermedades autoinmunes
 - Definición: presencia de algún trastorno o enfermedad de carácter autoinmune anterior al inicio del tratamiento con el ICI.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Comorbilidades según el índice de comorbilidad de Charlson
 - Definición: escala que evalúa la presencia de 19 comorbilidades otorgando una puntuación de 1, 2, 3 ó 6 puntos a cada patología y con su suma se obtiene este índice (Tabla 3).
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Tabla 3. Índice de comorbilidad de Charlson

- Neoplasias anteriores
 - Definición: presencia de una neoplasia anterior a la enfermedad actual.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Neoplasia sincrónica
 - Definición: presencia de una neoplasia de forma simultánea a la enfermedad actual.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Reacciones adversas de tipo inmunitarias tras otros tratamientos

- Definición: presencia de alguna reacción adversa a un medicamento usado anteriormente que se manifestó como un trastorno de carácter inmunitario.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Hábito tabáquico(186)
 - Definición: relación que presentasen los pacientes con el tabaco en el momento del inicio del tratamiento con el ICI en función del consumo de tabaco acumulado a lo largo de su vida; no fumadores con un consumo inferior a 100 cigarrillos a lo largo de su vida, exfumadores cuando hubiesen dejado de fumar un mínimo de doce meses antes de iniciar el tratamiento y fumadores si continuaban fumando.
 - Tipo: variable nominal policotómica.
 - Índice de consumo acumulado de tabaco (ICAT)(186)
 - Definición: Consumo acumulado de tabaco en la población expresado en paquetes/año. Cálculo:
$$ICAT = \left(\frac{n^{\circ} \text{ cigarrillos} / \text{ día}}{20} \right) \times n^{\circ} \text{ de años que la persona ha fumado}$$
 - Tipo variable: variable cuantitativa continua.

4.2. Variables relacionadas con la enfermedad y biomarcadores según la indicación

- Diagnóstico
 - Definición: enfermedad oncológica o tumor primario del paciente.
 - Tipo: variable nominal policotómica.
- Histología
 - Definición: descripción microscópica de las células y tejidos tumorales.
 - Tipo: variable nominal policotómica.
- Estadio
 - Definición: grado de extensión del tumor definido en base al tamaño, afectación de ganglios linfáticos y diseminación a otros órganos. Esta clasificación se realiza con el sistema TNM y con la clasificación de la OMS en tumores que afecten al sistema nervioso central.
 - Tipo: variable ordinal.
- *Performance status* según la escala ECOG(187)
 - Definición: escala que mide el estado del paciente en relación a su capacidad de autocuidado, actividad diaria y la capacidad física (Tabla 4. Escala ECOG
 - Tipo: variable ordinal.

Valor	Descripción
ECOG 0	Activo, rendimiento pleno sin limitaciones
ECOG 1	Presenta limitaciones a la hora de realizar actividades físicas extenuantes pero capaz de llevar a cabo tareas sedentarias
ECOG 2	Mantiene la capacidad del autocuidado pero incapaz de llevar a cabo una actividad laboral.
ECOG 3	Capacidad de autocuidado limitada, confinado en cama o silla más del 50% de las horas que está despierto
ECOG 4	Incapacidad total, limitado a cama/silla
ECOG 5	Muerte

Tabla 4. Escala ECOG

- Expresión de PD-L1.
 - Definición: Porcentaje de células tumorales y/o inmunitarias que expresan la proteína PD-L1 a través de tinción inmunohistoquímica, cuando su determinación sea requerida por la indicación del fármaco y teniendo en cuenta la plataforma (Dako o Ventana) y el anticuerpo utilizado. En el periodo del estudio, la indicación de algunos de estos fármacos estaba asociada a los distintos puntos de corte según la expresión de este biomarcador en células tumorales; distinguiéndose como más frecuentes los rangos de expresión de la Tabla 5.
 - Tipo: variable ordinal.

Menor del 1%
Mayor o igual del 1% y menor del 5%.
Mayor o igual del 5% y menor del 50%.
Mayor o igual del 50%.

Tabla 5. Expresión de PD-L1 en células tumorales.

- Mutaciones en EGFR.
 - Definición: presencia de alguna mutación en EGFR cuya alteración favorecerían una diseminación del tumor más rápida. Estas mutaciones, que pueden presentarse en CPNM, pueden hacer que los pacientes se beneficien de un tratamiento dirigido con un inhibidor de tirosina quinasa de EGFR o que muestren resistencia a este tratamiento dirigido como ocurre en el caso de la presencia de mutación T790M en EGFR.
 - Tipo: variable nominal policotómica.
- Reordenamiento de ALK.
 - Definición: presencia de un reordenamiento en el gen responsable de la producción de la proteína quinasa del linfoma anaplásico (ALK) por la que se genera una proteína anómala, la cual se encuentra implicada en el crecimiento de las células tumorales. La presencia de esta mutación hace al CPNM susceptible de un tratamiento dirigido con inhibidores de ALK.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Translocación de ROS1.

- Definición: presencia de la mutación por translocación en el gen del receptor de tipo tirosina quinasa ROS1, responsable de la producción de la proteína ROS-1 que está involucrada en la señalización y crecimiento celular. Esta mutación hace al CPNM susceptible de un tratamiento dirigido con inhibidores de ROS1.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Mutaciones en BRAF V600.
 - Definición: presencia de una mutación en el codón V600 del gen BRAF, responsable de la producción de la proteína BRAF, la cual participa en la señalización y crecimiento celular. La presencia de esta mutación incrementaría el crecimiento y diseminación de las células tumorales en melanoma.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
 - Inestabilidad de microsatélites (IMS) o deficiencia en los mecanismos de reparación de apareamientos erróneos del ADN (*mismatch repair deficiency* MMRD).
 - Definición: Presencia de alteraciones en la expresión de las proteínas MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2 que actúan como reparadoras del ADN, determinadas por inmunohistoquímica, o bien de presencia de IMS por PCR o NGS.
 - Tipo: variable nominal dicotómica (Sí, No)
 - Variables analíticas: variables cuantitativas continuas que fueron determinadas en el día del inicio de tratamiento con el ICI o en la evaluación anterior:
 - LDH: Valor de lactato deshidrogenasa (U/L).
 - RAN: Recuento absoluto de neutrófilo ($\times 10^3/\mu\text{L}$).
 - RAL: Recuento absoluto de linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$).
 - NLR: Relación entre el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos. Cálculo:

$$NLR = \left(\frac{RAN}{RAL} \right)$$

- dNLR: Índice neutrófilo-linfocito derivado. Cálculo:

$$dNLR = \left(\frac{RAN}{RAL - RAN} \right)$$

- LIPI
 - Definición: Factor pronóstico de respuesta a la inmunoterapia en el CPNM basado en el valor del dNLR y el nivel sanguíneo de LDH, que asigna 1 punto cuando el valor de dNLR es superior a 3 y/o cuando el valor de LDH es mayor del límite superior de normalidad (LSN). Este índice estratifica en tres grupos según la puntuación obtenida; mal pronóstico equivale con 2 puntos (*poor prognosis, LIPI P*), pronóstico intermedio con 1 punto (*intermediate prognosis, LIPI I*) y buen pronóstico con 0 puntos (*good prognosis, LIPI G*)(188).
 - Tipo: variable nominal policotómica.
- Presencia de linfagitis carcinomatosa al inicio del tratamiento.
 - Definición: evidencia en pruebas de imagen de diseminación de células cancerosas desde el tumor primario a los vasos linfáticos.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.

- Presencia de metástasis cerebrales.
 - Definición: evidencia en pruebas de imagen de afectación cerebral metastásica previa al inicio del tratamiento con el ICI.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.

4.3. Variables relacionadas con el tratamiento

- Indicación de tratamiento.
 - Definición: intencionalidad y secuencia en la administración del tratamientos antineoplásico; el tratamiento adyuvante es aquel administrado tras el tratamiento radical del tumor primario o locorregional, con el fin de evitar la aparición de recidivas, mientras que el tratamiento de la enfermedad avanzada es aquel administrado en una enfermedad localmente avanzada o metastásica que no es subsidiario de un tratamiento radical y cuya finalidad es enlentecer la progresión de la enfermedad y/o mejorar la calidad de vida.
 - Tipo: variable nominal policotómica.
- Fármaco empleado
 - Definición: Anticuerpo o combinación de anticuerpos utilizados en el esquema terapéutico.
 - Tipo: variable nominal policotómica.
- Dosificación
 - Definición: cantidad de fármaco expresado en miligramos (mg) que se administra en cada ciclo de tratamiento, distinguiendo entre dosis fija y dosis/kg en aquellos ICI con más de una opción de dosificación.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Periodicidad
 - Definición: tiempo expresado en días que transcurre entre la administración de ciclos de tratamiento según el esquema empleado.
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.
- Número de ciclos administrados.
 - Definición: número de ciclos de tratamiento recibidos desde el inicio del ICI hasta la suspensión del tratamiento por cualquier causa o último contacto.
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.
- Duración de tratamiento (semanas)
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio del ICI hasta la suspensión del tratamiento por cualquier causa o último contacto.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Tiempo de seguimiento (semanas)
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio del ICI hasta el último contacto o fallecimiento.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

- Líneas previas de tratamiento.
 - Definición: número de líneas de tratamiento administradas previas al comienzo del ICI, incluyendo la administración de esquemas de tratamiento con intención neoadyuvante o adyuvante.
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.
- Líneas posteriores de tratamiento.
 - Definición: número de líneas de tratamiento administradas tras suspender el tratamiento con el ICI.
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.

4.4. Variables relacionadas con otros tratamientos

- Uso de radioterapia. Variables nominales dicotómicas:
 - Uso de radioterapia de cualquier modalidad antes de iniciar el tratamiento con el ICI.
 - Uso de radioterapia durante el tratamiento con el ICI.
 - Administración de radioterapia durante el tratamiento con el ICI a nivel torácico.
 - Administración de radioterapia durante el tratamiento con el ICI a nivel cerebral.
 - Administración de radioterapia durante el tratamiento con el ICI en otra localización.
- Administración de algún fármaco con actividad corticoide (dosis equivalentes o superiores a 10 mg de prednisona/día, durante más de un día). Variables nominales dicotómicas:
 - Uso de corticoides en los 30 días previos al tratamiento con el ICI
 - Uso de corticoides durante los primeros 30 días de tratamiento con el ICI.
 - Uso de corticoides a partir de los 30 primeros días tras iniciar el tratamiento.
- Administración de algún fármaco con actividad antibiótica con duración superior a un día de tratamiento. Variables nominales dicotómicas:
 - Uso de tratamiento antibiótico en los treinta días previos al inicio del tratamiento con el ICI.
 - Uso de antibióticos durante los primeros 30 días de tratamiento.
 - Uso de antibióticos a partir de los 30 primeros días tras iniciar el tratamiento.
- Uso de IBP.
 - Definición: uso de IBP en los treinta días previos o treinta días posteriores al inicio del tratamiento.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Uso de agentes inmunosupresores durante al tratamiento.
 - Definición: uso de agentes inmunosupresores diferentes a aquellos fármacos con acción corticoidea durante el tratamiento con el ICI.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.

4.5. Variables resultado

4.5.1. Efectividad

- Criterios de evaluación de la respuesta(57,189,190).
 - Definición: Criterios empleados para la evaluación de la respuesta tumoral de forma objetiva, ya fuesen los criterios RECIST 1.1 (Tabla 6), iRECIST (Tabla 7), RANO (Tabla 8.) o criterios clínicos
 - Tipo: variable nominal policotómica.

RECIST 1.1.	
EE	Enfermedad estable
RP	Respuesta parcial
RC	Respuesta completa
PE	Progresión de la enfermedad

Tabla 6. Criterios RECIST versión 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para la evaluación de la respuesta al tratamiento en tumores de órgano sólido mediante pruebas de imagen(189,190).

iRECIST	
iEE	Enfermedad estable
iRP	Respuesta parcial
iRC	Respuesta completa
iPNC	Progresión de la enfermedad no confirmada
iPE	Progresión de la enfermedad
Pseudoprogresión	Pseudoprogresión

Tabla 7. Criterios IRECIST (Immune–Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para la evaluación de la respuesta al tratamiento que contempla las respuestas inmunomediadas(57).

RANO	
EE	Enfermedad estable
RP	Respuesta parcial
RC	Respuesta completa
PE	Progresión de la enfermedad

Tabla 8. Criterios RANO (Response Assessment In Neuro–Oncology Working Group) para la evaluación de la respuesta en gliomas según la imagen en RMN y factores clínicos(191).

- Respuesta objetiva.
 - Definición: Presencia de una respuesta al tratamiento con el ICI distinta a la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con el ICI (enfermedad estable, respuesta parcial o respuesta completa), independientemente de que se utilicen los criterios iRECIST, RECIST 1.1 o RANO.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Mejor respuesta tumoral obtenida.
 - Definición: Mejor respuesta tumoral objetiva obtenida en las reevaluaciones del tratamiento.

- Tipo: variable nominal policotómica.
- Presencia de otros patrones de respuesta característicos de la inmunoterapia.
 - Oligoprogresión. Aparición de 1 a 5 lesiones metastásicas a nivel extracraneal tras el inicio del ICI en un máximo de tres órganos(192). Previamente, el paciente debería haber sido evaluado tras el inicio del tratamiento y con anterioridad a la aparición de estas lesiones, habiendo alcanzado criterios de enfermedad estable (EE), respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC) mediante la aplicación de criterios RECIST o iRECIST. Para considerar una oligoprogresión cerebral, se requirió que se hubiese realizado una evaluación radiológica a nivel cerebral anterior al inicio del tratamiento con la inmunoterapia. Variable nominal dicotómica.
 - Pseudoprogresión. Aparición de respuesta objetiva al tratamiento tras una aparente progresión a la enfermedad(54). Variable nominal dicotómica.
 - Hiperprogresión. Presencia de una progresión de la enfermedad en la primera evaluación de la respuesta a través de criterios RECIST que cursa con aumento de al menos dos veces de la tasa de crecimiento del tumor con respecto al periodo previo al inicio de la inmunoterapia(54,193,194). Variable nominal dicotómica.
- Tiempo de seguimiento
 - Definición: Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con el ICI hasta el último contacto o registro.
 - Tipo: variable cuantitativa continua
- Tiempo hasta obtención de respuesta objetiva
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la obtención de la mejor respuesta objetiva al tratamiento expresado en semanas.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Duración de la respuesta tumoral
 - Definición: tiempo transcurrido desde la obtención de la respuesta objetiva al tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, muerte o pérdida de contacto expresado en semanas. Los datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio o último contacto.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Tiempo hasta fallo de tratamiento (TFT).
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión del tratamiento por progresión de la enfermedad, deterioro clínico, toxicidad inaceptable o muerte, expresado en meses.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Supervivencia libre de progresión (SLP).
 - Definición: tiempo transcurrido desde el primer tratamiento con cada uno de los ICI hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio, último contacto o cambio de tratamiento por otro motivo, expresado en meses.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

- Supervivencia libre de enfermedad (SLE).
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con los ICI con intención adyuvante hasta recaída de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio, último contacto o cambio de tratamiento por otro motivo, expresado en meses.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Supervivencia global (SG).
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con cada uno de los ICI hasta la muerte por cualquier causa (meses). Los datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio. En aquellos pacientes con pérdida de contacto, el fallecimiento y su fecha es consultado en el Índice Nacional de Defunciones (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social).
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

4.5.2. Seguridad durante el tratamiento

- Toxicidad del tratamiento:
 - Evento adverso (EA) experimentado durante el tratamiento con el ICI según la clasificación por sistemas Common Toxicity Criteria for Adverse Events Versión 5.0. (CTCAE v5.0)(195). Variable nominal policotómica.
 - Sistema implicado en el EA según la clasificación CTCAE v5.0(195). Variable nominal policotómica.
 - Gravedad del EA según el grado de la clasificación CTCAE v5.0(195) (Tabla 9). Variable cualitativa ordinal.

Grado	Descripción
Grado 1	Leve; asintomático o síntomas leves. Diagnóstico por observación, no requiere intervención
Grado 2	Moderado, requiere una intervención mínima, local o no invasiva o que produce una limitación en la realización de las actividades habituales apropiadas a la edad.
Grado 3	Grave, pero no potencialmente mortal de forma inmediata. Puede conllevar hospitalización o prolongación del ingreso o incapacitar o limitar en las actividades del cuidado personal
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales; requiere de una intervención urgente.
Grado 5	Muerte secundaria al efecto adverso

Tabla 9. Gravedad de los EA según CTCAE v.5.0

- Presencia de EA graves (de grado 3 o superior). Variable nominal dicotómica.
- Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con el ICI hasta la aparición del EA expresado en semanas. Variable cuantitativa continua.
- Duración del EA expresada en semanas. Variable cuantitativa continua.
- EA que aparece tras finalizar el tratamiento con el ICI. Variable nominal dicotómica.
- Tiempo que transcurre desde el fin del tratamiento hasta la aparición del EA, expresado en semanas. Variable cuantitativa continua.

- EA que permanecen tras suspender el tratamiento con el ICI Variable nominal dicotómica.
- Tiempo que permanece el EA tras finalizar el tratamiento con el ICI expresado en días. Variable cuantitativa continua.
- Presencia de determinados EA característicos de la inmunoterapia de cualquier grado. Variable nominal dicotómica:
 - Aumento de transaminasas o de bilirrubina.
 - Alteraciones reumatológicas: Presencia de artritis, artralgias, mialgias, miositis, vasculitis, problemas con origen tendinoso o articular.
 - Endocrinopatías: Presencia de alteraciones endocrinas o cualquier alteración en otra prueba analítica o exploración complementaria relacionada con triyodotironina (T₃), tiroxina (T₄), cortisol, hormona estimulante del tiroides (TSH) o hormona adrenocorticotropa (ACTH).
 - Alteraciones cardiovasculares: Alteraciones cardíacas o vasculares.
 - Proteinuria o aumento de creatinina
 - Diarrea.
 - Colitis.
 - Neumonitis.
 - Prurito o erupción.
 - Vitíligo.
- Presencia de determinados EA característicos de la inmunoterapia de grado 3 o superior. Variable nominal dicotómica:
 - Aumento de transaminasas o de bilirrubina.
 - Alteraciones reumatológicas: Presencia de artritis, artralgias, mialgias, miositis, vasculitis problemas con origen tendinoso o articular.
 - Endocrinopatías: Presencia de alteraciones endocrinas o cualquier alteración en otra prueba analítica o exploración complementaria relacionada con T₃, T₄, cortisol, TSH o ACTH
 - Alteraciones cardiovasculares: Alteraciones cardíacas o vasculares.
 - Proteinuria o aumento de creatinina
 - Diarrea.
 - Colitis.
 - Neumonitis.
 - Prurito o erupción.
 - Vitíligo.
- Retrasos en el tratamiento:
 - Definición: Retraso con duración igual o superior a 7 días en la administración de un ciclo de tratamiento con respecto a la periodicidad del esquema.
 - Tipo: variable nominal dicotómica.
- Motivos de retraso
 - Definición: motivo que justifica un retraso superior a siete días en la administración del tratamiento.
 - Tipo: variable nominal policotómica.

- Pacientes con retrasos
 - Definición: paciente que experimenta algún retraso en la administración de algún ciclo de tratamiento.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica.

- Tiempo de aparición del retraso
 - Definición: tiempo transcurrido en semanas desde el inicio del tratamiento hasta que se produce el retraso.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

- Duración del retraso
 - Definición: número de días que transcurren desde que se interrumpe la administración hasta que se vuelve a reiniciar.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

- Suspensión del tratamiento y motivos
 - Definición: motivo que justifica la suspensión en la administración del tratamiento.
 - Tipo: variable nominal policotómica.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo según intencionalidad terapéutica y diagnóstico oncológico de las variables de caracterización del paciente, variables relacionadas con la enfermedad, y del tratamiento recibido, así como de las variables resultado. De forma paralela, la descripción de la seguridad del tratamiento se realizó en función del tipo de anticuerpo administrado; anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4 o combinación de anti-PD-1 y anti-CTLA-4. Las variables cualitativas se describieron mediante su frecuencia absoluta y porcentaje. En las variables cuantitativas, se analizó la normalidad en la distribución de cada grupo a través de las pruebas de Kolmogorov Smirnov ($n > 50$) o Shapiro–Wilk ($n < 50$). Las variables continuas, se representaron como media \pm desviación estándar (DE) cuando tuvieron una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico [p25 – p75] cuando no se ajustaron a una distribución normal. Para todos los diagnósticos, empleando el análisis de supervivencia de Kaplan–Meier, se analizó el TFT, SLP y SG. Para ello, se calculó la tabla de supervivencia y su gráfico, supervivencia a los 12 y 24 meses, además de calcular la mediana con sus intervalos de confianza al 95%.

5.2. Estadística inferencial

En los diagnósticos de CPNM y melanoma, se llevaron a cabo los siguientes análisis:

- Se realizó una reagrupación de indicaciones mayoritarias para cada diagnóstico con el fin de analizar las principales diferencias entre ellas. Cuando se trataba de variables cualitativas, se utilizó

el test Chi-cuadrado, corrigiendo por el test de Fisher cuando en las Tablas de 2x2 había más del 25% de las celdas con una frecuencia esperada inferior a 5. En algunos casos, se realizaron agrupaciones de variables para poder aplicar el Chi-cuadrado. Para la comparación de dos medias se aplicó el test de T-Student o U-Mann Whitney según la distribución de la variable fuese normal o no. Para la comparación de tres o más medias de una variable con distribución normal se utilizó el test de ANOVA para variables independientes, aplicando el post-hoc de Bonferroni para varianzas iguales y el T3 de Dunnet cuando las varianzas fueron distintas. En la comparación de tres o más medias con distribución no normal se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis con el análisis post-hoc de Dunn.

- Para cada diagnóstico, se comparó la SLP y SG entre las indicaciones mayoritarias y tras estratificar por la presencia de metástasis cerebrales y de la mutación BRAF V600, para lo que se utilizaron el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y el contraste de Log-Rank. En cada uno de ellos, se calculó la tabla de supervivencia y su gráfico, así como la mediana de supervivencia con sus intervalos de confianza al 95%. Con el modelo de regresión de Cox, se analizó el impacto de la presencia de metástasis cerebrales en la SG. En los pacientes con melanoma avanzado, también se aplicó este análisis para la mutación en BRAF V600 y la administración previa de tratamiento dirigido contra esta mutación.
- A través del modelo multivariante de Cox, se estudió la posible implicación predictiva en la SG de los factores incluidos en la Tabla 9 en cada uno de estos diagnósticos, aplicando posteriormente la corrección de *Benjamini & Hochberg* o *false discovery rate* (FDR).

Variables incluidas	
Paciente:	Sexo, edad, valor de IMC. Índice de Charlson, presencia de enfermedad autoinmune, neoplasias previas y sincrónicas. Hábito tabáquico, valor de ICAT.
Enfermedad:	Valor de ECOG, histología, estadio, presencia de metástasis cerebrales y linfangitis Expresión de PD-L1. Mutación EGFR, reordenamiento ROS-1 y ALK, mutación en BRAF V600. Valor de LDH, RAN, RAL, NLR y dNLR y LIPI.
Tratamiento con el ICI:	Indicación y fármaco utilizado. Administración de radioterapia simultánea de cualquier modalidad, torácica, cerebral o de otra localización distinta a las anteriores.
Otros tratamientos:	Consumo de corticoides (30 días previos y 30 primeros días) Consumo de antibióticos (30 días previos y 30 primeros días) Consumo crónico de IBP Administración de inmunosupresores durante el tratamiento.
Respuesta:	Presencia de respuesta objetiva, tiempo hasta alcanzarla, duración de esta respuesta y mejor respuesta alcanzada. Aparición de oligoprogresión, pseudoprogresión o hiperprogresión.
EA asociados al tratamiento:	Presencia de EA de cualquier grado, de grado 3 o 4 y número de EA por paciente

dNLR: ratio neutrófilo-linfocito derivado, EA: evento adverso, IBP: inhibidor de bomba de protones, ICAT: índice de consumo acumulado de tabaco, IMC: índice de masa corporal, LDH: lactato deshidrogenasa, LIPI: índice de pronóstico inmunológico de respuesta a la inmunoterapia en pacientes con CPNM, NLR: relación neutrófilo-linfocito, RAN: recuento absoluto de neutrófilos, RAL: recuento absoluto de linfocitos,

Tabla 9: Variables incluidas en el análisis multivariante de Cox.

Durante todos los análisis, se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. El programa informático empleado en el análisis estadístico fue SPSS v.25.0 para Windows®.

6. ASPECTOS ÉTICOS

A fecha de 3 de marzo de 2019, este estudio recibió la clasificación por la AEMPS de “*Estudio Post-autorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo*” (EPA–OD) según la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital emitió un dictamen favorable para este estudio con fecha 29 de abril de 2019 en el acta 04/2019. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, solo tendrán acceso a los mismos, los investigadores, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias pertinentes.

6.1. Confidencialidad de los datos

El contenido de la hoja de recogida de datos, así como todos los documentos generados durante el estudio y la base de datos, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevará a cabo de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de la misma. En la hoja de recogida de datos, los pacientes se identificarán exclusivamente por un número. En ningún momento existirá la posibilidad de identificar al paciente a partir de los datos del estudio.

VII. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES, DE LA ENFERMEDAD Y DEL TRATAMIENTO

1.1. Características demográficas, antropométricas y antecedentes de los pacientes

Un total de 262 pacientes iniciaron tratamiento con un ICI en indicación oncológica durante el periodo de estudio. Entre estos, 205 fueron hombres (78,2%) y 57 mujeres (21,8%), presentando una edad media de $63,2 \pm 9,8$ años y un IMC medio de $26,9 \pm 4,2$ kg/m². Los pacientes tratados habían sido diagnosticados de CPNM (165 pacientes), melanoma (53 pacientes), CCR (21 (pacientes), CCC (12 pacientes), CU (5 pacientes) y glioma, carcinoma de células de Merkel, canal anal, colon, esófago y estómago (un paciente cada uno). Las características detalladas de estos pacientes según diagnóstico oncológico se detallan en la Tabla 10.

Treinta y un pacientes (11,8%), tenían diagnóstico previo de un total de 32 enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide (13), psoriasis (6), tiroiditis de Hashimoto (3), fiebre reumática (2), lupus (2), colitis (1), eritema nodoso (1), fenómeno de Raynaud (1), sarcoidosis (1), uveítis (1) y vitíligo (1).

Ocho pacientes (3,1%) habían sufrido reacciones inmunitarias asociadas al uso de fármacos: elevación de transaminasas por interferón (2), eritema multiforme tras cetuximab (1), hipotiroidismo secundario a interferón (1), fibrosis pulmonar por amiodarona (1), lupus por pemetrexed (1), neumonitis por everólimus (1) y penfigoide ampolloso por sitagliptina.

La mediana del índice de Charlson fue de 8,0 puntos [p25: 8,0 – p75: 9,0].

Treinta y tres pacientes (12,6%) presentaban antecedentes de otra neoplasia previa, siendo el total de 35 neoplasias: adenocarcinoma de próstata (9), CU (8), CCC (5), carcinoma epidermoide de la piel (4), carcinoma basocelular (2), adenocarcinoma de colon (1), carcinoma ductal infiltrante de mama (1), carcinoma papilar de tiroides (1), linfoma no Hodgkin (1), melanoma superficial (1), seminoma (1) y tumor del estroma gastrointestinal (1).

Nueve pacientes presentaron una neoplasia sincrónica. Estas neoplasias sincrónicas fueron gammapatía monoclonal (3), CCR (2), cáncer de cérvix (1), CCC (1), CU (1) y fibroxantoma fusiforme (1).

El hábito tabáquico al inicio del tratamiento pudo ser evaluado en 254 pacientes: 103 pacientes fumadores (40,6%), 92 exfumadores (36,2%) y 59 no fumadores (23,2%). La mediana del ICAT fue de 35,0 [p25: 1,5 – p75: 55,0] paquetes/año. En la Tabla 10 se encuentran detallados los antecedentes de los pacientes tratados en los diagnósticos mayoritarios (CPNM, melanoma localizado y avanzado, CCR y CCC).

Diagnóstico	CPNM	Melanoma localizado	Melanoma avanzado	CCR	CCC
N	165	8	45	21	12
Edad (años)	63,2 ± 9,8	60,4 ± 9,6	60,8 ± 13,8	61,5 ± 10,1	56,6 ± 6,1
Sexo	Hombre	2 (25,0%)	32 (71,1%)	16 (76,2%)	8 (66,7%)
	Mujer	6 (75,0%)	13 (28,9%)	5 (23,8%)	4 (33,3%)
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 4,2	27,4 ± 3,2	27,4 ± 3,4	26,0 ± 2,7	23,4 ± 3,6
Enf. Autoinmune	20 (12,1%)	3 (37,5%)	5 (11,1%)	3 (14,3%)	1 (8,3%)
Índice de Charlson	9,0 [8,0 – 9,0]	3,0 [2,0 – 6,8]	8,0 [8,0 – 8,0]	9,0 [8,0 – 9,0]	8,0 [8,0 – 8,0]
Reacción inmunitaria	3 (1,8%)	0 (0,0%)	6 (13,3%)	2 (9,5%)	1 (8,3%)
Neoplasia anterior	39 (23,6%)	0 (0,0%)	5 (11,1%)	8 (38,1%)	2 (16,7%)
Neoplasia sincrónica	6 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hábito tabáquico	163	5	42	21	12
Fumador activo	80 (49,1%)	0 (0,0%)	12 (28,6%)	3 (14,3%)	6 (50,0%)
	Exfumador	65 (39,9%)	1 (20,0%)	10 (23,8%)	9 (42,9%)
	No fumador	18 (11,0%)	4 (80,0%)	20 (47,6%)	9 (42,9%)
ICAT (paq/año)	40,0 [25,0 – 60,0]	0,0 [0,0 – 25,0]	0,0 [0,0 – 25,0]	4,0 [0,0 – 25,0]	34,3 ± 26,6

CCC: cáncer de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales, CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, ICAT: índice de consumo acumulado de tabaco, IMC: Índice de masa corporal.

Tabla 10. Características demográficas, antropométricas y antecedentes de los pacientes con tumores más frecuentes.

Con respecto a los once pacientes restantes en tratamiento con un ICI por diagnósticos minoritarios, presentaron las siguientes características:

- CU: Cinco pacientes con una edad media de 66,8 ± 16,7 años de los que 4 eran hombres (80,0%) con un IMC medio de 25,9±3,8. La mediana del índice de Charlson fue de 8,0 puntos [p25: 8,0 – p75: 8,0]. Un paciente presentaba una enfermedad autoinmune (20,0%), 1 una neoplasia previa (20,0%) y otro una neoplasia sincrónica (20,0%). Un paciente era fumador activo (20,0%), 2 exfumadores (40,0%) y 2 no fumadores (40,0%). El ICAT fue de 20,0 [p25: 0,0 – p75: 50,0] paquetes/año.
- Glioma de alto grado: Mujer de 16,0 años con IMC de 20,8 kg/m². Índice de Charlson de 2,0 puntos. No fumadora.
- Carcinoma de células de Merkel: Un hombre de 80,0 años de edad que presentaba un IMC 27,9 kg/m². El valor del índice de Charlson fue de 9,0 puntos. Este paciente había tenido otra neoplasia anteriormente y era exfumador de 25 paquetes/año.
- Tumor del canal anal: Una mujer de 61,0 años de edad, IMC 20,4 kg/m² y 8,0 en el índice de Charlson. Presentaba diagnóstico anterior de otra neoplasia y era no fumadora.
- Cáncer de colon: Una mujer con edad de 39,0 años, IMC de 24,5 kg/m². Puntuación de 8,0 según el índice de Charlson. Presentaba una neoplasia sincrónica. Su hábito tabáquico era no fumador.

- Cáncer de esófago: Un hombre de 46 años de edad e IMC de 18,90 kg/m². El índice de Charlson fue de 8,0 puntos. Era fumador activo con un ICAT de 23,0 paquetes/año.
- Cáncer de estómago: Una mujer de 35,0 años e IMC 21,9 kg/m². El valor del índice de Charlson fue de 8,0 puntos. Tenía antecedentes de una neoplasia previa. No fumadora.

1.2. Características de la enfermedad

1.2.1. Subtipo histológico

El subtipo histológico de los pacientes tratados con un ICI se describe en la Tabla 11:

Diagnóstico	N pacientes	Histología
Cáncer de pulmón no microcítico	165	81 adenocarcinoma (49,1%)
		67 epidermoide (40,6%)
		17 indiferenciado (10,3%)
Melanoma localizado	8	5 superficial (62,5%)
		2 nodular (25,0%)
		1 lentiginoso acral (12,5%)
Melanoma avanzado	45	13 superficial (28,9%)
		12 nodular (26,7%)
		4 lentiginoso acral (8,9%)
		3 de mucosas (6,7%)
		1 desmoplásico (2,2%).
Carcinoma de células renales	21	12 desconocido (26,7%)
		18 células claras (85,7%)
		1 cromóforo (4,8%)
Cáncer de cabeza y cuello	12	2 papilar (9,5%)
		12 epidermoide (100,0%)
		1 células claras (20,0%)
Carcinoma urotelial	5	1 micropapilar (20,0%)
		1 epidermoide (20,0%)
		2 desconocido (40,0%)
		1 células claras (20,0%)
Tumor de la glía	1	1 glioblastoma (100,0%)
Carcinoma de células de Merkel	1	1 células de Merkel (100,0%)
Tumor canal anal	1	1 basaloide (100,0%)
Cáncer de colon	1	1 adenocarcinoma (100,0%)
Cáncer de esófago	1	1 adenocarcinoma (100,0%)
Cáncer de estómago	1	1 adenocarcinoma (100,0%)

Tabla 11. Subtipo histológico de los tumores tratados.

1.2.2. Estadíaje

Atendiendo al estadiaje inicial, 237 pacientes (90,5%) presentaban un estadio IV, 20 estadio IIIC (7,6%), 3 estadio IIIB (1,1%) y 1 IIA (0,4%). En el caso del glioma, se correspondía con un grado IV de la

OMS. En la Tabla 12 se detalla el estadio para los tumores más frecuentes. El resto de pacientes, todos presentaron estadio IV: cinco pacientes con CU, paciente con carcinoma de células de Merkel, cáncer del canal anal, estómago y esófago.

1.2.3. Performance status, presencia de metástasis cerebrales y linfangitis

El valor de la escala ECOG, al inicio del tratamiento, fue descrito en 244 pacientes, con 29 pacientes con ECOG 0 (11,9%), 155 con ECOG 1 (63,5%), 56 con ECOG 2 (23,0%) y 4 con ECOG 3 (1,6%). En la Tabla 12 se desglosa el valor de la escala ECOG en los diagnósticos mayoritarios. En el resto de pacientes, el valor de la escala ECOG fue de 0 en un paciente con CU (20,0%), el paciente con glioma y con cáncer de colon, mientras que presentaban un valor de ECOG 1 los pacientes con carcinoma de células de Merkel, tumor del canal anal, esófago, estómago y cuatro pacientes con CU (80,0%).

Veintiocho pacientes (10,7%) presentaban metástasis cerebrales, 9 de ellos diagnosticados de melanoma y 21 de CPNM. La linfangitis carcinomatosa al inicio del tratamiento se evidenció en 5 pacientes (1,9%), todos ellos diagnosticados de CPNM.

1.2.4. Variables analíticas

En cuanto a variables analíticas, la mediana y el rango intercuartílico fue:

- RAN: 5,0 x10³/μl [p25: 3,5 x10³ – p75: 7,0 x10³].
- RAL: 1,6 x10³/μl [p25: 1,1x10³ – p75: 2,1x10³].
- NLR: 3,1 [p25: 2,1 – p75: 5,6].
- dNLR: 1,9 [p25: 1,3 – p75: 2,8].
- LDH: 214,0 [p25: 179,5 – p75: 277,0] U/L.

En la Tabla 12 se detalla el valor de las variables analíticas para las patologías mayoritarias. En los diagnósticos minoritarios tuvieron los siguientes valores:

- CU: RAN 4,0 x10³/μl [p25: 3,0 – p75: 4,2], RAL 1,1 x10³/μl [p25: 0,8 – p75: 1,6], NLR 3,7 [p25: 2,2 – p75: 4,9], dNLR 2,3 [p25: 1,5 – p75: 2,8] y LDH 204,0 U/L [p25: 185,0 – p75: 235,0].
- Carcinoma de células de Merkel: RAN 3,5x10³/μl, RAL 1,5x10³/μl, NLR 2,3, dNLR 1,5 y LDH 216,0 U/L.
- Glioma: RAN 3,5x10³/μl, RAL 2,0x10³/μl, NLR 1,7, dNLR 1,3 y LDH 181,0 U/L.
- Cáncer del canal anal: RAN 2,5x10³/μl, RAL 1,1x10³/μl, NLR 2,2, dNLR 1,7 y LDH 747,0U/L.
- Cáncer de colon: RAN 1,8 x10³/μl, RAL 2,5 x10³/μl, NLR 0,8, dNLR 0,45 y LDH 171,0 U/L.
- Cáncer de estómago: RAN 6,2x10³/μl, RAL 2,6x10³/μl, NLR 2,4, dNLR 1,9 y LDH 210,0 U/L.
- Cáncer de esófago: RAN 5,3x10³/μl, RAL 1,5x10³/μl, NLR 3,5, dNLR 2,4 y LDH 210,0 U/L.

Diagnóstico	CPNM	Melanoma localizado	Melanoma avanzado	CCR	CCC	
N	165	8	45	21	12	
Estadio	IIIA	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	IIIB	0 (0,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	IIIC	17 (10,3%)	2 (25,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	IV	148 (89,7%)	2 (25,0%)	44 (97,8%)	21 (100,0%)	12 (100,0%)
Escala ECOG	153	8	42	19	12	
ECOG 0	11 (7,2%)	4 (50,0%)	11 (26,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
ECOG 1	93 (60,8%)	4 (50,0%)	25 (61,0%)	15 (78,9%)	10 (83,3%)	
ECOG 2	45 (29,4%)	0 (0,0%)	5 (12,2%)	4 (21,1%)	2 (16,7%)	
ECOG 3	4 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Linfangitis	5 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Metástasis cerebrales	19 (11,5%)	0 (0,0%)	9 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parámetros de laboratorio						
RAN ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	3,7 [3,0 – 5,7]	3,1 [2,9 – 4,0]	3,9 [3,0 – 5,7]	3,9 [2,6 – 6,6]	191,2 \pm 35,2	
RAL ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,9 [1,6 – 2,4]	2,3 \pm 0,7	1,9 [1,6 – 2,4]	1,4 \pm 0,5	1,1 [0,9 – 1,7]	
NLR	2,1 [1,2 – 2,4]	1,7 [1,2 – 3,3]	2,1 [1,1 – 3,0]	2,5 [1,7 – 4,0]	3,6 \pm 1,8	
dNLR	2,2 [1,5 – 3,2]	1,4 \pm 0,8	1,6 \pm 1,0	1,8 [1,2 – 2,3]	2,2 \pm 1,0	
LDH (U/L)	213,5 [180,8 – 306,8]	218,2 \pm 71,2	216,0 [180,3 – 363,3]	201,0 [170,0 – 234,8]	190,0 [165,5 – 217,0]	

CCC: cáncer de cabeza y cuello, CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, CCR: carcinoma de células renales, dNLR: ratio neutrófilo-linfocito derivado, LDH: lactato deshidrogenasa (U/L), NLR: ratio neutrófilo-linfocito, RAL: recuento absoluto de neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$), RAN: recuento absoluto de neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$).

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con los tumores más frecuentes.

1.2.5. Biomarcadores característicos de cada indicación de tratamiento

La expresión de PD-L1 se evaluó en 46 de los 165 pacientes diagnosticados de CPNM (27,9%), diferenciándose un 23,9% de tumores con expresión inferior al 1% (11), 10,9% mayor o igual al 1% e inferior al 5% (5), 13,0% con expresión mayor o igual al 5% e inferior al 50% (6) y 52,2% con expresión mayor o igual al 50% (24). Para la detección inmunohistoquímica de esta expresión se empleó la plataforma 22C3 PharmDx en 43 pacientes (93,5%) y SP263 Assay en 3 pacientes (6,5%). La determinación de la mutación de EGFR se determinó en 83 pacientes (50,3%) y se identificaron tres pacientes con mutación activadora (1,8%) y un paciente con mutación de resistencia (0,6%). El reordenamiento ALK fue determinado en 67 pacientes (40,6%), sin encontrar ningún reordenamiento. Tras evaluar el estado de ROS-1 en 32 pacientes (19,4%), dos presentaron su reordenamiento (6,3%).

En los 45 pacientes diagnosticados de melanoma con enfermedad avanzada, presentaban el estudio de la mutación BRAF V600 41 pacientes (91,1%), estando presente esta mutación en 14 de ellos (31,3%). En los 8 pacientes diagnosticados de melanoma en tratamiento adyuvante se realizó el estudio de esta mutación BRAF V600, presentando la mutación 1 de ellos (12,5%).

Dentro de las indicaciones minoritarias, la inestabilidad de microsatélites se detectó en los tres pacientes diagnosticados de cáncer de colon, glioma y cáncer de esófago. La paciente en tratamiento con un ICI por un cáncer de colon presentaba una mutación en la línea germinal del gen MLH1 analizado

mediante NGS. En el caso de la paciente con diagnóstico de glioma, se detectó pérdida de expresión inmunohistoquímica de proteínas reparadoras del DNA, MSH2 Y MSH6. Esta paciente presentaba síndrome de Lynch y diversos antecedentes familiares de cáncer de colon y glioma. En el paciente en tratamiento por un cáncer de esófago, esta pérdida de expresión se localizaba en MLH1 y PMS2.

Otro biomarcador, analizado mediante inmunohistoquímica, fue la expresión tumoral de HER2 que resultó positivo en dos pacientes del estudio que habían sido diagnosticados de cáncer de estómago y de esófago.

1.3. Caracterización del tratamiento

Doscientos cincuenta y cuatro pacientes fueron tratados con un ICI en contexto de enfermedad avanzada (96,9%), habiendo ocho pacientes tratados en adyuvancia (3,1%), todos ellos diagnosticados de melanoma localizado. Atendiendo a la línea de tratamiento, 44 correspondían a una primera línea de tratamiento (16,8%), 136 a una segunda línea (151,9%), 53 a una tercera (20,2%) y 21 (8,0%) a una cuarta línea de tratamiento o posterior. En cuanto al fármaco empleado, 193 pacientes fueron tratados con nivolumab (73,7%), 46 con pembrolizumab (17,6%), 12 con ipilimumab (4,6%), 9 con atezolizumab (3,4%), 1 con avelumab (0,4%) y otro con la combinación de nivolumab e ipilimumab (0,4%). Los pacientes recibieron una mediana de 10,0 [p25: 4,0 – p75: 23,0] ciclos de tratamiento con una mediana de duración de 22,9 [p25: 10,5 – p75: 54,93] semanas. La dosis y periodicidad del tratamiento para cada uno de los anticuerpos fue la siguiente:

- Nivolumab: Inicialmente todos los pacientes fueron dosificados a 3 mg/kg, con periodicidad de 14 días. La dosis administrada tuvo un valor medio de $215,9 \pm 43,1$ mg. Durante el tratamiento, 5 pacientes cambiaron a la pauta de dosis fija de 480 mg, con periodicidad de 28 días.
- Pembrolizumab: La dosis de inicio fue de 2 mg/kg en 23 pacientes (140,0 [p25: 130,0 – p75: 170,0]) y de 200 mg como dosis fija en 24 pacientes. En global, la mediana de dosis fue de 200,0 mg [p25: 140,0 – p75: 200,0]. La periodicidad inicial fue en todos los casos de 21 días.
- Atezolizumab: dosis fija de 1200 mg cada 21 días.
- Ipilimumab: En todos los casos, este fármaco se administró a dosis de 3 mg/kg. La dosis media recibida fue de $244,2 \pm 50,5$ mg y se administró cada 21 días.
- Nivolumab junto a ipilimumab: El paciente fue tratado con 1 mg/kg de nivolumab (92 mg) y 3 mg /kg de ipilimumab (280 mg), respectivamente, administrados cada 21 días.
- Avelumab: dosis de 10 mg/kg (770 mg) cada 14 días.

Se produjo el cambio de periodicidad en la administración del tratamiento en un total de 5 pacientes en los que se amplió el intervalo de administración por haber alcanzado una respuesta mantenida en el tiempo y cumplir criterios de estabilidad clínica. Se trató de pacientes tratados con nivolumab en los que se cambió la pauta de administración de 14 a 21 días.

En la Tabla 13 se describe el tratamiento con el ICI en los grupos mayoritarios:

Diagnóstico	CPNM	Melanoma localizado	Melanoma avanzado	CCR	CCC
N	165	8	45	21	12
Adyuvancia	–	8 (100,0%)	–	–	–
Indicación					
Primera línea	14 (8,5%)	–	26 (57,8%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Segunda línea	99 (60,0%)	–	11 (24,4%)	15 (71,4%)	8 (66,7%)
Tercera línea	37 (22,4%)	–	5 (11,1%)	4 (19,0%)	4 (33,3%)
Cuarta o posterior	15 (9,1%)	–	3 (6,7%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Fármaco					
Nivolumab	128 (77,8%)	7 (87,5%)	20 (44,4%)	21 (100,0%)	12 (100,0%)
Pembrolizumab	30 (18,2%)	1 (12,5%)	12 (26,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Atezolizumab	7 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Avelumab	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ipilimumab	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (26,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ipilimumab–nivolumab	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nº de ciclos	11,0 [4,0 – 22,0]	22,0 [15,8 – 26,8]	5,0 [3,5 – 19,5]	13,0 [6,0 – 30,5]	6,5 [4,0 – 26,5]
Duración (semanas)	25,0 [10,4 – 54,6]	51,5 [42,1 – 54,0]	13,3 [10,6 – 45,7]	26,9 [12,3 – 70,9]	12,9 [8,0 – 55,5]
Nº de líneas previas	1,0 [1,0 – 2,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,5]	1,5 [1,0 – 2,0]
Nº de líneas posteriores	0,0 [0,0 – 1,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 1,0]	1,0 [0,0 – 1,3]	1,0 [0,0 – 2,0]

CCC: cáncer de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales, CPNM: cáncer de pulmón no microcítico.

Tabla 13. Características del tratamiento con el ICI en los tumores mayoritarios.

Entre los pacientes con CCR, hubo un paciente tratado en primera línea de tratamiento con un ICI al presentar una miocardiopatía dilatada que contraindicaba el uso de inhibidores de tirosina quinasa. Otro paciente, tratado con nivolumab como segunda línea, progresó al tratamiento e inició una tercera línea de tratamiento con cabozantinib. Posteriormente, se consideró que había sido una pseudoprogresión por lo que se reintrodujo el ICI como cuarta línea.

Una paciente, diagnosticada de CPNM y en cuarta línea de tratamiento con nivolumab, interrumpió el tratamiento tras 14 ciclos ante una sospecha de progresión por taponamiento pericárdico, iniciando una nueva línea con vinorelbina (VNR). Debido a que mantenía respuesta a nivel pulmonar y mediastínico, se reintrodujo el tratamiento con nivolumab para descartar que se tratase de una pseudoprogresión, confirmándose la progresión previa.

En el resto de pacientes, el tratamiento con el ICI presentó las siguientes características:

- En el grupo de pacientes diagnosticados de CU, un paciente (20,0%) fue tratado en primera línea, 3 (60,0%) en segunda y 1 (20,0%) en tercera línea de tratamiento, con nivolumab (1; 20,0%), pembrolizumab (2; 40,0%) y atezolizumab (2; 40,0%). Estos pacientes recibieron una mediana de 31,0 [p25: 6,5 – p75: 42,5] ciclos de tratamiento durante un periodo de 94,0 [p25: 21,7 – p75: 135,6] semanas. Con anterioridad, habían recibido 1,0 [p25: 1,0 – p75: 2,0] línea previa y 0,0 [p25: 0,0 – p75: 0,8] líneas posteriores.

- La paciente con diagnóstico de glioma, se trató en primera línea de tratamiento con nivolumab con 61 ciclos administrados durante 166,7 semanas. Previamente recibió una línea de tratamiento, no recibiendo ninguna de forma posterior.
- En el paciente con carcinoma de células de Merkel se administró una primera línea de tratamiento con avelumab hasta completar 35 ciclos durante 68,9 semanas. No se administró ninguna línea previa ni posterior en este paciente.
- Con diagnóstico de cáncer del canal anal, una paciente recibió en tercera línea de tratamiento 3 ciclos de nivolumab durante 6,3 semanas. Previamente, había sido tratada con 2 líneas de tratamiento y posteriormente con una.
- En el tratamiento del paciente con cáncer de colon, se administró una cuarta línea de tratamiento con pembrolizumab durante 24 ciclos y 86,4 semanas. El número de líneas de tratamiento previas fue de 4 y ninguna posterior.
- En el caso del cáncer de esófago, un paciente recibió una tercera línea de tratamiento con nivolumab hasta completar 5 ciclos y 10,0 semanas de tratamiento. Con anterioridad, se habían administrado 4 líneas previas y posteriormente una línea adicional.
- Para el tratamiento del cáncer de estómago, se administró una cuarta línea de tratamiento con nivolumab hasta completar 3 ciclos de tratamiento durante 6,0 semanas. El paciente había recibido 3 líneas previas y ninguna de forma posterior.

En el ANEXO I. se pueden consultar de forma detallada los esquemas de tratamiento recibidos de forma previa y posterior al tratamiento con el ICI para cada indicación.

1.4. Otros tratamientos

1.4.1. Radioterapia

Un total de 163 pacientes habían recibido cualquier modalidad de radioterapia previamente (62,2%). Durante el tratamiento con el ICI, fueron 37 (14,1%) los pacientes en los que se administró radioterapia, en 12 (4,6%) a nivel torácico, en 7 (2,7%) a nivel cerebral y en 22 (8,0%) en otra localización (59,5%). En la Tabla 14 se detalla la administración de radioterapia en los grupos mayoritarios. En el resto de diagnósticos, 3 pacientes diagnosticados de CU, glioma y cáncer del canal anal recibieron radioterapia antes de iniciar el tratamiento con el ICI. Únicamente en un paciente diagnosticado de CU (1; 20,0%) se administró radioterapia de forma concomitante al tratamiento con el ICI en otra localización distinta a la torácica y cerebral.

1.4.2. Corticoides, antibióticos, inmunosupresores e inhibidores de la bomba de protones.

El consumo de corticoides pudo ser evaluado en 258 pacientes; 48 de ellos recibieron fármacos con acción corticoide en los 30 días previos al inicio del tratamiento (18,3%), 66 pacientes durante los primeros 30 días (25,6%), y 122 (46,6%) más allá de los 30 primeros días de tratamiento.

El uso de antibióticos en los 30 días previos al inicio del ICI se recogió en 254 pacientes y en 258 tras el inicio. Cuarenta pacientes (15,3%) habían consumido algún ciclo de antibiótico en los treinta días previos al inicio. Treinta y tres pacientes (12,8%) recibieron algún ciclo de antibiótico en los 30 primeros días y 100 (38,2%) más allá de los 30 primeros días de tratamiento.

En 258 pacientes se analizó el consumo crónico de IBP al inicio del tratamiento, habiendo 159 pacientes en tratamiento crónico con un fármaco del grupo (61,6%). Tres pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor durante el tratamiento (1,2%). Estos inmunosupresores fueron hidroxicloroquina, metotrexato y tacrólimus más everólimus en un mismo paciente. Un paciente recibió instilaciones vesicales de BCG durante el tratamiento con el ICI. La administración de corticoides, antibióticos, IBP e inmunosupresores en los diagnósticos mayoritarios se detalla en la Tabla 14.

Diagnóstico	CPNM	Melanoma localizado	Melanoma avanzado	CCR	CCC
N	165	8	45	21	12
Radioterapia					
Previa	121 (73,3%)	1 (12,5%)	19 (42,2%)	9 (42,9%)	10 (83,3%)
Simultánea	27 (16,5%)	0 (0,0%)	6 (13,3%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)
Torácica	10 (6,1%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Cerebral	4 (2,40%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Otra localización	15 (9,1%)	0 (0,0%)	4 (8,9%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Corticoides					
Previo al tratamiento	158	8	44	21	12
Consumo previo	36 (22,8%)	1 (12,5%)	5 (11,4%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)
Durante el tratamiento	162	8	44	21	12
30 primeros días	38 (23,5%)	1 (12,5%)	12 (27,3%)	7 (33,3%)	4 (33,3%)
A partir de los 30 días	80 (48,5%)	4 (50,0%)	16 (35,6%)	13 (61,9%)	5 (41,7%)
Antibióticos					
Previo al tratamiento	158	8	44	20	12
Consumo previo	30 (19,0%)	0 (0,0%)	5 (11,4%)	2 (10,0%)	4 (33,3%)
Durante el tratamiento	162	8	44	21	12
30 primeros días	21 (13,0%)	0 (0,0%)	4 (9,1%)	1 (4,8%)	4 (33,3%)
A partir de los 30 días	64 (39,5%)	3 (37,5%)	16 (35,6%)	8 (38,1%)	5 (41,7%)
IBP					
Consumo crónico	111 (67,3%)	2 (25,0%)	23 (51,1%)	12 (57,1%)	4 (33,3%)
Inmunosupresores					
Durante el tratamiento	(0,0%)	1 (12,5%)	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, CCC: cáncer de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales.

Tabla 14. Otros tratamientos administrados de forma previa al inicio o durante el tratamiento con el ICI en los tumores más frecuentes.

En el resto de diagnósticos, el paciente con diagnóstico de cáncer de estómago consumió corticoides en los 30 días previos al inicio del ICI. Durante el tratamiento con el ICI, 2 pacientes de CU (40,0%), el paciente con glioma y el paciente con cáncer de estómago consumieron fármacos con acción corticoide en los 30 primeros días de tratamiento. Recibieron algún corticoide más allá de los 30 primeros días 2 pacientes con CU (40,0%), el paciente con cáncer de colon y con glioma.

Recibieron algún fármaco antibiótico en los 30 días previos los pacientes diagnosticados de cáncer del canal anal, estómago y carcinoma de células de Merkel, mientras que más allá de los 30 primeros días, lo habían consumido 2 pacientes con CU (40,0%), el paciente con carcinoma de células de Merkel y glioma.

Consumían de forma crónica un IBP al inicio del tratamiento 2 pacientes con CU (40,0%), y los diagnosticados de tumor del canal anal, glioma y cáncer de esófago y estómago.

2. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

2.1. Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento pudo ser evaluada en 246 pacientes; utilizándose los criterios RECIST 1.1 en 159 de ellos (64,6%), iRECIST en 45 (18,3%), criterios clínicos en 41 (16,7%) y RANO en una paciente que presentaba un glioma (0,4%). Con respecto al resto de pacientes (16) en los que no fue evaluada esta respuesta, en 10 se interrumpió el seguimiento antes de la evaluación y en los 6 restantes se trataba de pacientes tratados en adyuvancia.

Entre los 254 pacientes en tratamiento de enfermedad avanzada, la respuesta pudo ser evaluada en 244, habiendo 77 pacientes (31,6%) que presentaron respuesta objetiva al tratamiento. En 28 se alcanzó como mejor respuesta RC (11,4%), en 49 RP (20,0%), en 48 EE (19,7%) y en 119 PE (48,7%). La mediana de tiempo hasta la aparición de esta respuesta fue de 12,0 [p25: 10,2 – p75: 15,4] semanas, no alcanzándose la mediana de duración de la misma. Se mantenían sin progresión a los 6 y 12 meses el 92,2% y 78,8% de los pacientes. Atendiendo a los distintos diagnósticos, la mediana de duración de la respuesta únicamente fue alcanzada en los pacientes con CPNM que fue de 47,8 semanas (IC 95% 17,7 – 77,8). Mantenían esta respuesta a los 6 y 12 meses el 88,7% y 74,9% de los pacientes con CPNM y el 100,0% y 90,0% de los pacientes con melanoma avanzado, respectivamente. Entre los pacientes con CCR y CCC con respuesta objetiva al tratamiento, el 100,0% de ellos mantuvieron la respuesta tras 6 y 12 meses. Entre los pacientes con enfermedad avanzada, se identificaron 25 pacientes con oligoprogresión (9,8%), 7 con pseudoprogresión (2,8%) y un paciente con hiperprogresión (0,4%). Dos de los 8 pacientes tratados con intención adyuvante, recayeron durante el tratamiento (25,0%). En la Tabla 15 se describe la respuesta al tratamiento para los grupos de diagnóstico mayoritarios. Por lo que respecta al resto de pacientes, la respuesta al tratamiento tuvo las siguientes características:

- Entre los pacientes diagnosticados de CU, 4 presentaron respuesta objetiva al tratamiento (80,0%), tras una mediana de 14,7 [p25: 10,1 – p75: 34,0] semanas en tratamiento. En estos pacientes, no se alcanzó la mediana de duración de respuesta. La respuesta al tratamiento fue RC en 3 pacientes (60,0%), RP en 1 (20,0%) y PE en 1 (20,0%). Se emplearon los criterios RECIST 1.1 en 4 pacientes (80,0%) e iRECIST en 1 de ellos (20,0%). En uno de estos pacientes se identificó una pseudoprogresión tras iniciar el tratamiento (20,0%), obteniendo finalmente como respuesta EE.
- La paciente diagnosticada de glioma presentó RP tras 10,8 semanas en tratamiento y la mantuvo durante 154,1 semanas. Para la evaluación se emplearon los criterios RANO.

- El paciente con carcinoma de células de Merkel presentó RP tras 8,9 semanas con el ICI. Esta respuesta, evaluada mediante los criterios RECIST 1.1, se mantuvo durante 60,0 semanas.
- La paciente con diagnóstico del tumor del canal anal presentó como mejor respuesta la PE, mediante criterios iRECIST, evidenciándose una hiperprogresión tras el comienzo del tratamiento.
- La paciente con cáncer de colon presentó una RP tras 31,8 semanas en tratamiento y la mantenía 36,1 semanas después. Esta paciente, que fue evaluada empleando los criterios iRECIST, presentó una pseudoprogresión inicial.
- Tanto el paciente con cáncer de esófago como la que presentaba cáncer de estómago presentaron una PE tras el inicio del ICI. En el primer caso, se evidenció mediante criterios clínicos y, en el segundo, mediante RECIST 1.1.

Diagnóstico	CPNM	Melanoma avanzado	CCR	CCC
N	165	45	21	12
	157	43	21	12
Respuesta objetiva	53 (32,1%)	10 (22,2%)	6 (28,6%)	1 (8,3%)
Tiempo en alcanzar la respuesta (semanas)	12,0 [10,1 – 15,4]	13,1 [11,2 – 15,6]	12,7 [11,6 – 29,5]	10,8 [10,8 _{p50} – 10,8 _{p50}]
Mediana de duración de respuesta (semanas)	47,8 (IC95% 17,7 – 77,8)	NA	NA	NA
Mejor respuesta				
RC	15 (9,6%)	8 (17,8%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)
RP	38 (24,2%)	2 (4,4%)	4 (19,0%)	1 (8,3%)
EE	31 (19,7%)	7 (15,6%)	6 (2,6%)	3 (25,0%)
PE	73 (46,5%)	28 (62,2%)	9 (42,9%)	8 (66,7%)
Criterios de evaluación				
RECIST 1.1	102 (65,0%)	32 (74,4%)	11 (52,4%)	6 (50,0%)
iRECIST	26 (16,5%)	6 (14,0%)	8 (38,1%)	2 (16,7%)
Clínicos	29 (18,5%)	5 (11,6%)	2 (9,5%)	4 (33,3%)
RANO	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Otros patrones				
Oligoprogresión	20 (12,1%)	4 (8,9%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
Hiperprogresión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pseudoprogresión	4 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)

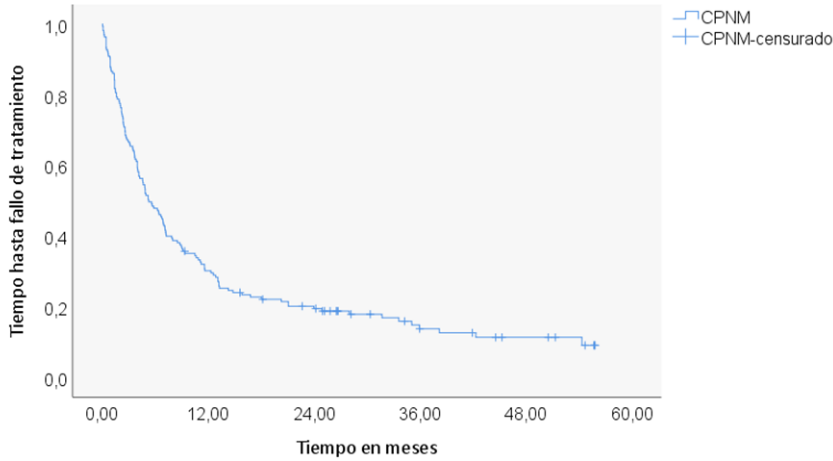
CCC: cáncer de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales, CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, EE: enfermedad estable, NA: No alcanzada, PE: progresión de la enfermedad, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

Tabla 15. Evaluación de la respuesta al tratamiento.

2.2. Análisis de supervivencia

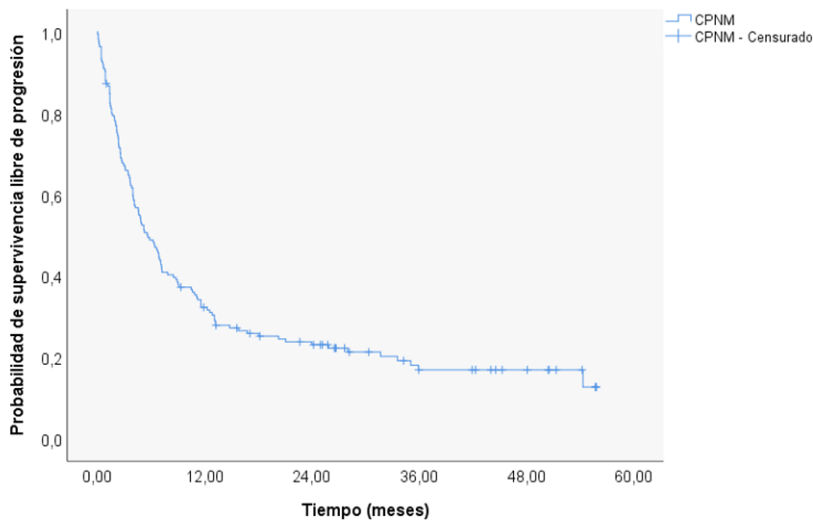
2.2.1. Cáncer de pulmón no microcítico

Los pacientes con CPNM tratados con un ICI presentaron una mediana de TTT de 5,3 meses (IC 95%: 3,7 – 6,9), SLP de 5,7 (IC 95%: 4,1 – 7,3) y SG de 12,5 meses (IC 95%: 10,7 – 14,2). La tasa de SLP estimada a los 12 y 24 meses fue del 32,3% y 23,8% y la de SG del 49,7% y 24,2% (Figura 3, Figura 4 y Figura 5). La mediana del tiempo de seguimiento en estos pacientes fue de 11,9 meses [p25: 4,1 – p75: 22,7].



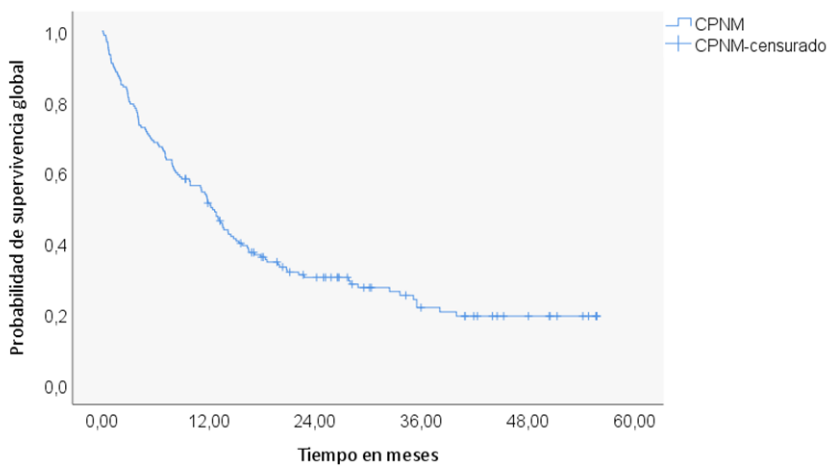
CPNM	
Mediana TFT	5,3 meses (IC 95%: 3,7 – 6,9)

Figura 3. Tiempo hasta fallo de tratamiento en pacientes con CPNM.



CPNM	
Mediana SLP	5,7 meses (IC 95%: 4,1 – 7,3)
SLP 12 meses	32,3%
SLP 24 meses	23,8%

Figura 4. Supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM.



CPNM	
Mediana SG	12,5 meses (IC 95%: 10,7 – 14,2)
SG 12 meses	49,7%
SG 24 meses	24,2%

Figura 5. Supervivencia global en pacientes con CPNM.

2.2.2. Melanoma localizado

La mediana del tiempo de seguimiento en los pacientes diagnosticados de melanoma que fueron tratados con un ICI en adyuvancia fue de 17,3 meses [p25: 14,6 – p75: 19,0]. La mediana del TFT en estos pacientes fue de 11,2 meses (IC 95%: 7,7 – 14,6); dos pacientes presentaron recaída durante el seguimiento y 2 suspendieron el tratamiento por toxicidad. La mediana estimada de SLE fue de 19,0 meses (IC 95%: 6,3 – 31,7). La mediana de SG no se alcanzó, siendo la supervivencia a los 12 meses del 100,0% de los pacientes no pudiendo estimarse este valor a los 24 meses (Figura 6, Figura 7).

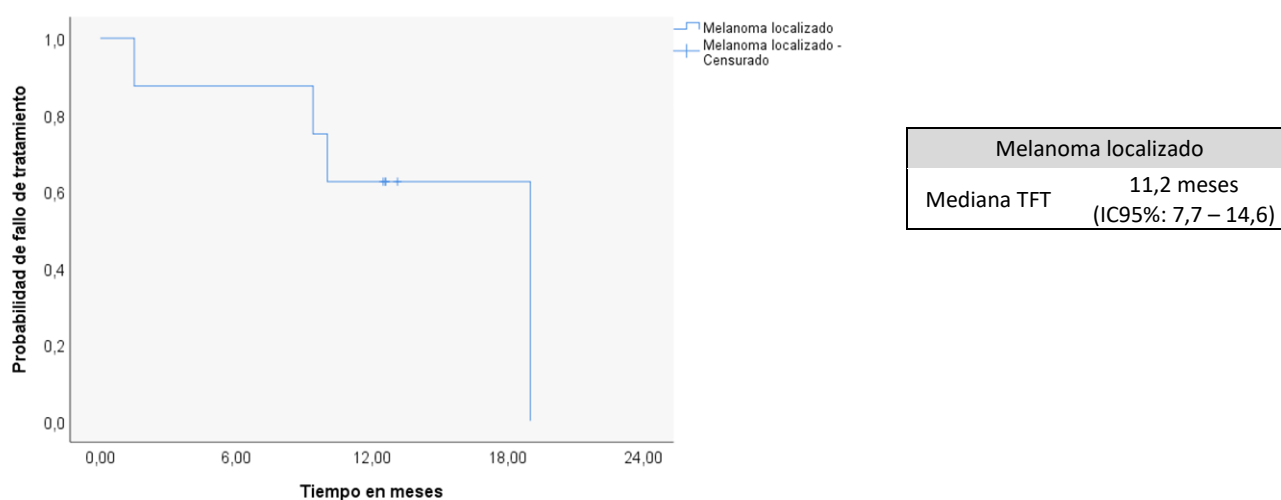


Figura 6. Tiempo hasta fallo de tratamiento en pacientes con melanoma localizado.

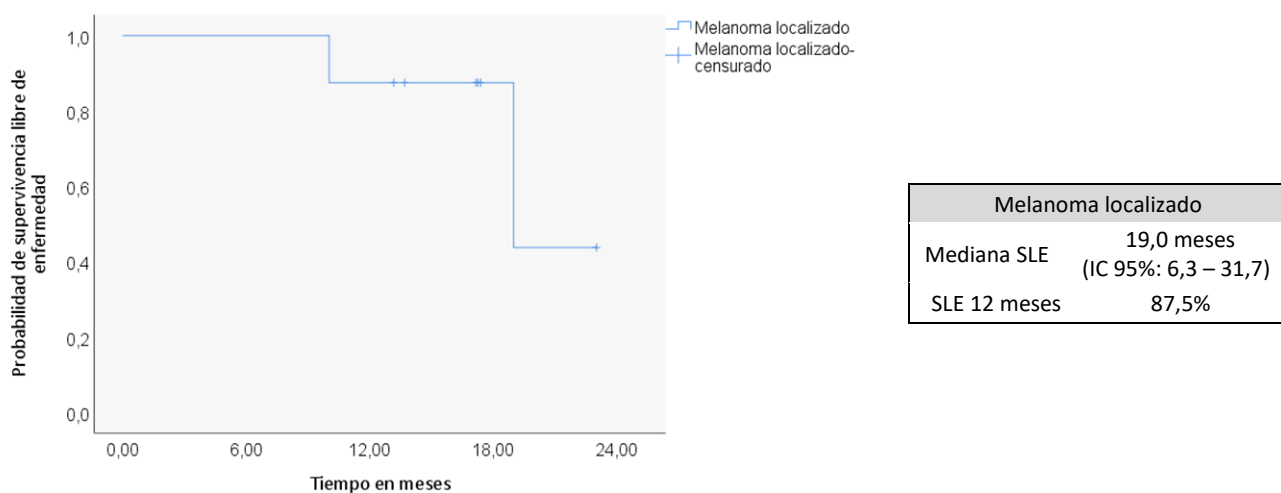
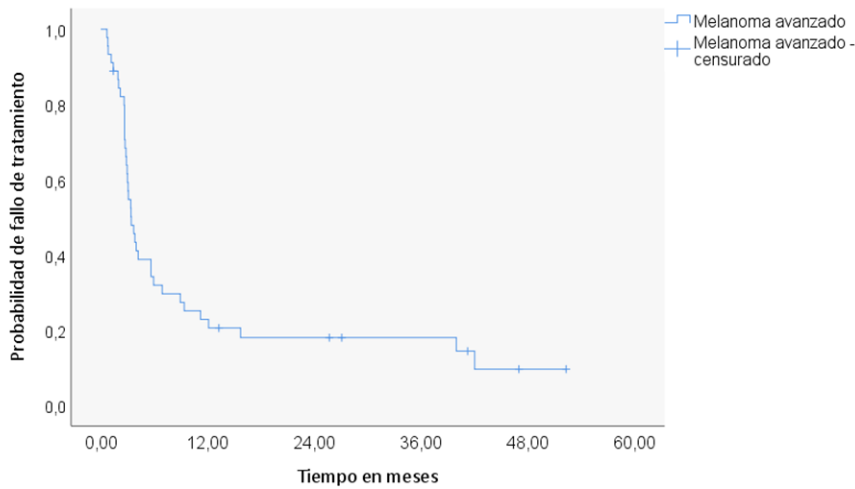


Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma localizado.

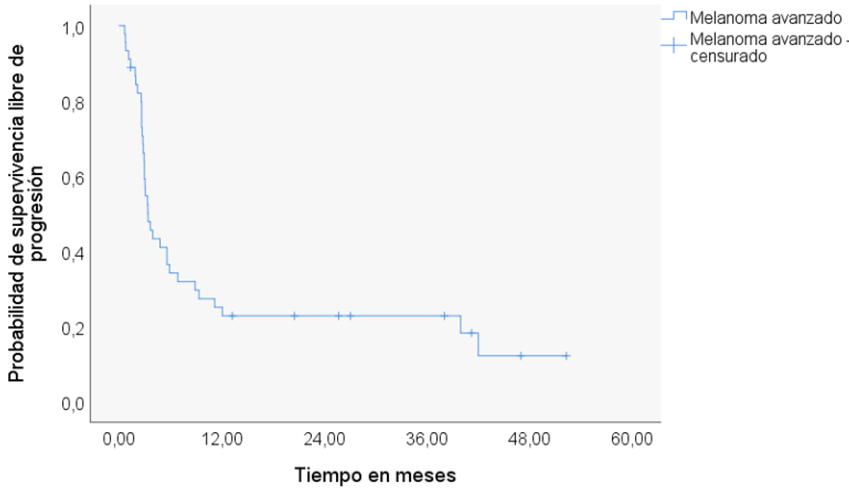
2.2.3. Melanoma avanzado

La mediana de seguimiento de los pacientes diagnosticados de melanoma avanzado fue de 13,3 meses [p25: 5,9 – p75: 27,5]. Estos pacientes presentaron una mediana de TFT de 3,4 meses (IC 95%: 2,6 – 4,3), de SLP de 3,4 meses (IC 95%: 2,5 – 4,4) y de SG de 20,0 meses (IC 95%: 10,0 – 29,9) (Figura 8, Figura 9 y Figura 10). La tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue del 24,4% y del 17,8% y la de SG del 62,2% y del 33,3% de los pacientes.



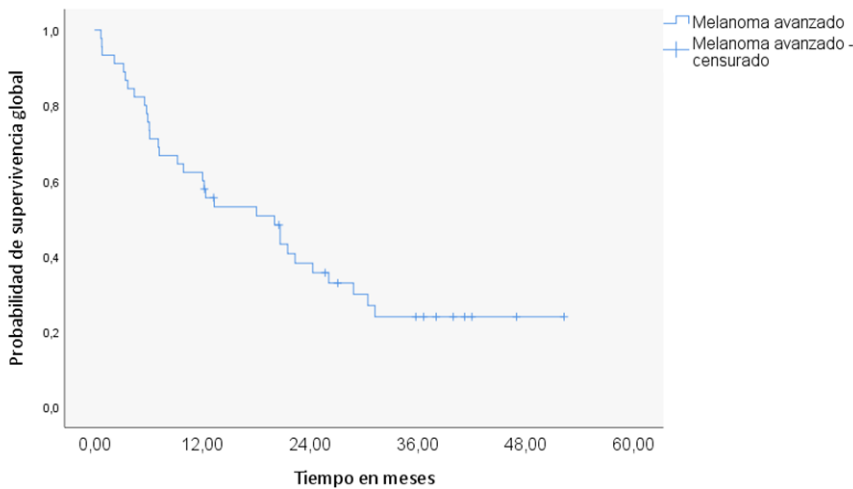
Melanoma avanzado	
Mediana TFT	3,4 meses (IC 95%: 2,6 – 4,3)

Figura 8. Tiempo hasta fallo de tratamiento con pacientes con melanoma avanzado.



Melanoma avanzado	
Mediana SLP	3,4 meses (IC 95%: 2,5 – 4,4)
SLP 12 meses	24,4%
SLP 24 meses	17,8%

Figura 9. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado.



Melanoma avanzado	
Mediana SG	20,0 meses (IC 95%: 10,0 – 29,9)
SG 12 meses	62,2%
SG 24 meses	33,3%

Figura 10. Supervivencia global en pacientes con melanoma en tratamiento avanzado.

2.2.4. Carcinoma de células renales

En aquellos pacientes con diagnóstico de CCR la mediana del tiempo de seguimiento fue de 18,9 meses [p25: 7,4 – p75: 29,4]. El valor de la mediana del TFT fue de 5,9 meses (IC 95%: 1,5 – 10,4), de la SLP de 8,9 meses (IC 95%: 4,2 – 13,7) y de la SG de 19,3 meses (IC 95%: 0,0 – 42,3). A los 12 y 24 meses, la tasa de SLP fue del 38,1% y 19,0% y la de SG de 57,1% y 46,8% (Figura 11, Figura 12 y Figura 13).

2.2.5. Cáncer de cabeza y cuello

La mediana de la duración del seguimiento en los pacientes con CCC fue de 9,6 meses [p25: 3,5 – p75: 18,8] siendo la mediana del TFT de 2,8 meses (IC 95%: 0,4 – 5,2), la mediana de SLP de 3,4 meses (IC 95%: 0,2 – 6,6) y la mediana de SG de 7,9 meses (IC 95%: 0,0 – 23,9). La tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue del 27,5% y 0,0% mientras que la tasa de SG fue del 50,0% y del 33,3% de los pacientes, respectivamente (Figura 11, Figura 12 y Figura 13).

2.2.6. Carcinoma urotelial

Durante una mediana de seguimiento de 21,2 meses [p25: 8,3 – p75: 26,0], no se alcanzó la mediana de TFT, SLP, ni SG. Tanto la SLP como la SG a los 12 y 24 meses fueron del 60,0% (Figura 11, Figura 12 y Figura 13).

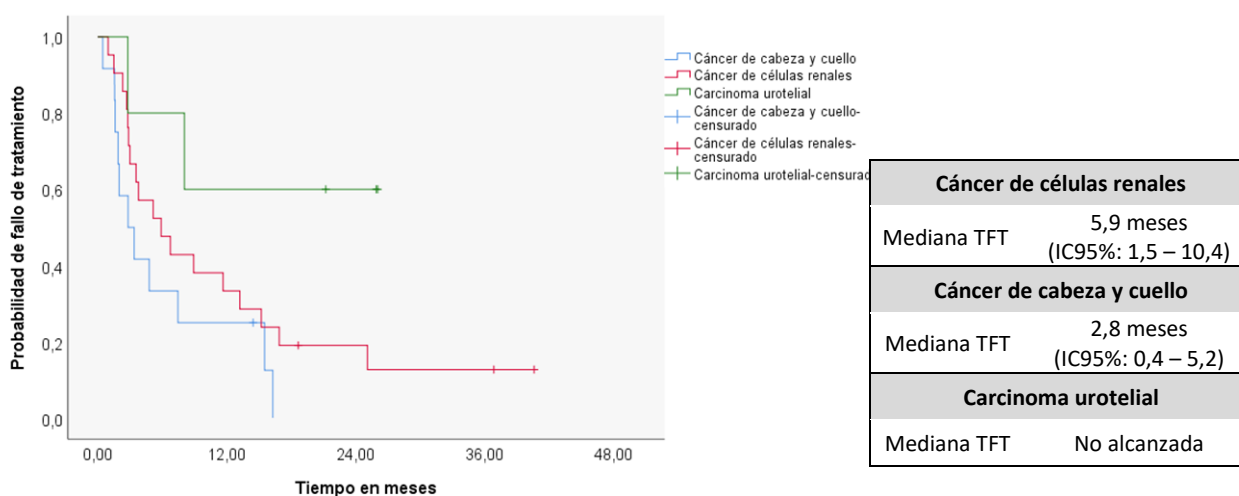


Figura 11. Tiempo hasta fallo de tratamiento en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma urotelial.

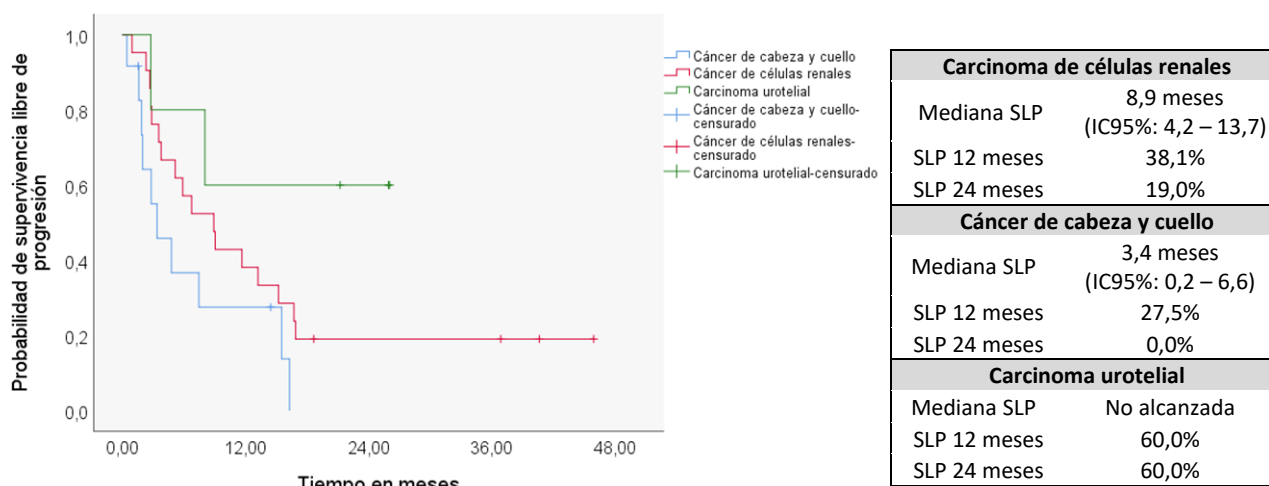


Figura 12. Supervivencia libre de progresión en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma urotelial.

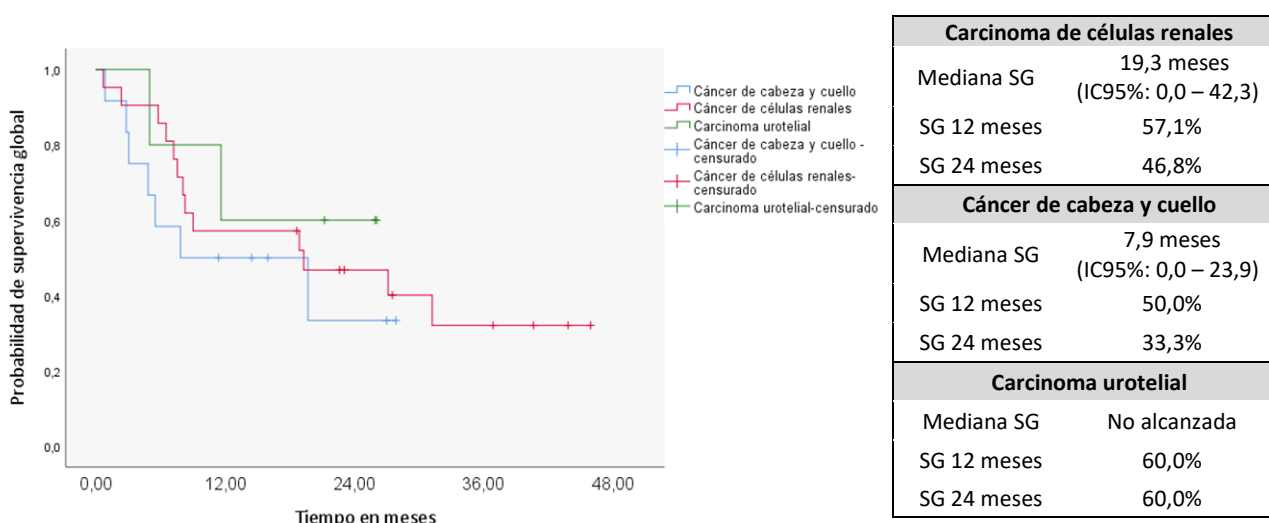


Figura 13. Supervivencia global en los pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma urotelial.

2.2.7. Glioma

Esta paciente, con un TFT de 38,5 meses, no presentó ni progresión de la enfermedad ni fallecimiento durante un periodo de seguimiento de 38,9 meses. La causa de suspensión del tratamiento fue toxicidad inmunomediada, en concreto gastritis, que reapareció tras un intento de reintroducción del fármaco 13 semanas después de su interrupción.

2.2.8. Carcinoma de células de Merkel

Durante un periodo de seguimiento de 16,1 meses, el paciente con carcinoma de células de Merkel no sufrió fallo de tratamiento, progresión o fallecimiento.

2.2.9. Tumor del canal anal

La paciente con diagnóstico de tumor del canal anal presentó un TFT y una SLP de 1,7 meses, siendo la SG de 3,1 meses, durante el periodo de seguimiento de 3,1 meses.

2.2.10. Cáncer de colon

Esta paciente, con un tiempo de seguimiento de 15,9 meses continuaba en tratamiento a fecha de fin del estudio sin evidencia de progresión ni muerte.

2.2.11. Cáncer de esófago

Durante el periodo de seguimiento de 4,6 meses, el TFT y la SLP fueron de 2,3 meses y la SG de 4,6 meses.

2.2.12. Cáncer de estómago

En esta paciente, tanto el periodo de seguimiento como el TFT, la SLP y SG coincidieron en 1,4 meses.

3. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE PACIENTES

3.1. Cáncer de pulmón no microcítico

3.1.1. Análisis de diferencias entre las indicaciones mayoritarias

En los pacientes con CPNM en los que se administró un anti-PD-1/PD-L1 se analizaron las diferencias entre los tratados en primera, segunda y tercera línea de tratamiento o posterior (Figura 14).

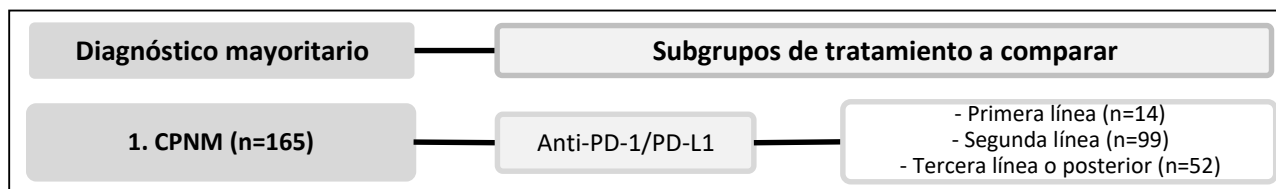


Figura 14. Subgrupos establecidos para el análisis bivariado.

3.1.1.1. Características antropométricas, demográficas y antecedentes de los pacientes.

Las diferencias en las características y antecedentes del paciente entre indicaciones se encuentran reflejadas en la Tabla 16:

Indicación		1ª línea 14	2ª línea 99	3ª y posteriores 52	P
Edad (años)		66,4 ± 9,7	63,9 ± 8,8	61,1 ± 11,3	0,116
Sexo	Hombre	13 (92,9%)	87 (87,9%)	41 (78,8%)	0,233
	Mujer	1 (7,1%)	12 (12,1%)	11 (21,2%)	
IMC (kg/m ²)		27,9 ± 3,1	27,1 ± 4,3	25,2 ± 4,1	0,014
Índice de Charlson		9,0 [8,0 – 10,3]	8,0 [8,0 – 9,0]	9,0 [8,0 – 9,0]	0,192 ^k
Enfermedad autoinmune		0 (0,0%)	13 (13,1%)	7 (13,5%)	0,348
Neoplasias previas		0 (0,0%)	16 (16,2%)	7 (13,5%)	0,261
Neoplasias sincrónicas		1 (7,1%)	5 (5,1%)	1 (1,9%)	0,566
Hábito tabáquico		14	97	52	.
	Fumador activo	7 (50,0%)	42 (43,3%)	31 (59,6%)	0,072
	Exfumador	7 (50,0%)	45 (46,4%)	13 (25,0%)	
	No fumador	0 (0,0%)	10 (10,3%)	8 (15,4%)	
ICAT (paq/año)		47,5 [35,0 – 80,0]	40,0 [25,0 – 60,0]	40,0 [22,5 – 69,0]	0,626 ^k

ICAT: índice de consumo acumulado de tabaco, IMC: Índice de masa corporal en kg/m².

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test ANOVA, ^kKruskal–Wallis.

Las diferencias en el IMC se encontraron entre el grupo de pacientes tratados en tercera línea de tratamiento o posterior frente a aquellos tratados en primera línea (p 0,036) y con respecto a la segunda línea de tratamiento (p 0,025).

Tabla 16. Características y antecedentes de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

3.1.1.2. Características de la enfermedad

En la Tabla 17 se desglosan las diferencias entre cada indicación en cuanto a características de la enfermedad, biomarcadores y variables analíticas.

Indicación		1ª línea 14	2ª Línea 99	3ª y posteriores 52	P
Características de la enfermedad					
Histología	Adenocarcinoma	8 (57,1%)	41 (41,4%)	32 (61,5%)	0,063
	Epidermoide	5 (35,7%)	49 (49,5%)	13 (25,0%)	
	Indiferenciado	1 (7,1%)	9 (9,1%)	7 (13,5%)	
Estadio	IIIC	1 (7,1%)	14 (14,1%)	2 (3,8%)	0,130
	IV	13 (92,9%)	85 (85,9%)	50 (96,2%)	
<i>Performance status</i>		14	94	45	0,727
	ECOG 0	1 (7,1%)	8 (8,5%)	2 (4,4%)	
	ECOG 1	8 (57,1%)	60 (63,8%)	25 (55,6%)	
	ECOG 2	5 (35,7%)	23 (51,1%)	17 (37,8%)	
	ECOG 3	0 (0,0%)	3 (3,2%)	1 (2,2%)	
Linfangitis		1 (7,1%)	1 (1,0%)	3 (5,8%)	0,173
Metástasis cerebrales		2 (14,3%)	7 (7,1%)	10 (19,2%)	0,080
Biomarcadores y variables analíticas					
Expresión de PD-L1		14	25	7	0,003
	<1,0%	0 (0,0%)	9 (36,0%)	2 (28,6%)	
	≥1,0%, <5,0%	0 (0,0%)	3 (12,0%)	2 (28,6%)	
	≥5,0%, <50,0%	0 (0,0%)	5 (20,0%)	1 (14,3%)	
	≥50,0%	14 (100,0%)	8 (32,0%)	2 (28,6%)	
Determinación EGFR		10	42	31	0,552
	No mutado	10 (100,0%)	41 (97,6%)	28 (90,3%)	
	Mutado	0 (0,0%)	1 (82,4%)	2 (6,5%)	
	Mutación T790	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
Determinación ALK		10	35	22	–
	Reordenado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Determinación ROS-1		8	13	11	0,131
	Reordenado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	
Parámetros laboratorio	RAN (x10 ³ /μl)	7,6 [6,1 – 10,8]	5,5 [3,6 – 7,5]	5,8 [4,1 – 8,4]	0,010^k
	RAL (x10 ³ /μl)	1,7 [1,5 – 2,4]	1,5 [1,0 – 2,0]	1,4 [0,9 – 1,9]	0,093 ^k
	NLR	3,8 [3,0 – 6,6]	3,6 [2,3 – 6,7]	4,6 [2,7 – 6,2]	0,544 ^k
	dNLR	2,4 [1,9 – 4,0]	2,1 [1,4 – 3,2]	2,4 [1,7 – 3,2]	0,346
	LDH (U/L)	195,0 [171,8 – 258,5]	216,0 [183,5 – 259,5]	230,5 [184,3 – 348,0]	0,346 ^k
LIPI		10	63	39	0,412
	LIPI G	5 (50,0%)	33 (52,4%)	17 (43,6%)	
	LIPI I	5 (50,0%)	24 (38,1%)	18 (46,2%)	
	LIPI P	0 (0,0%)	6 (9,5%)	4 (10,3%)	

EGFR: proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico, LDH: lactato deshidrogenasa, LIPI: Índice pronóstico inmunológico del pulmón (Lung Immune Prognostic Index), NLR: Ratio neutrófilo-linfocito, RAN: Recuento absoluto de neutrófilos, RAL: Recuento absoluto de neutrófilos.

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test ANOVA, Kruskal–Wallis^k.

Las diferencias en la expresión de PD-L1 se encontraron entre los pacientes tratados en primera y segunda línea ($p < 0,001$) y entre primera línea y tercera o posterior ($p 0,004$). Las diferencias en el valor de RAN se concentraron entre los pacientes tratados en primera línea con respecto a la segunda ($p 0,003$) y a la tercera o posterior ($p 0,027$).

Tabla 17. Características de la enfermedad, biomarcadores y variables analíticas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

3.1.1.3. Características del tratamiento: inmunoterapia.

En la Tabla 18 se detallan las diferencias a nivel del tratamiento con la inmunoterapia.

Indicación	1ª línea 14	2ª línea 99	3ª y posteriores 52	P
Fármacos				
nivolumab	0 (0,0%)	79 (79,8%)	49 (94,2%)	<0,001
pembrolizumab	14 (100,0%)	13 (13,1%)	3 (5,8%)	
atezolizumab	0 (0,0%)	7 (4,2%)	0 (0,0%)	
Nº de ciclos	15,0 [3,5 – 18,5]	12,0 [5,0 – 22,0]	9,0 [2,3 – 24,0]	0,175 ^k
Duración en semanas	46,0 [10,6 – 60,7]	30,0 [13,0 – 54,6]	19,9 [5,3 – 49,0]	0,487 ^k
Nº de línea posteriores	0,0 [0,0 – 1,5]	0,0 [0,0 – 1,0]	0,0 [0,0 – 1,0]	0,192 ^k

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test ANOVA, Kruskal–Wallis^k.

Las diferencias en fármaco empleado se encontraron entre los pacientes tratados en primera y segunda línea, primera y tercera línea o posterior y segunda y tercera línea o posterior ($p < 0,001$ para cada uno de ellos).

Tabla 18. Tratamiento con el ICI en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

3.1.1.4. Otros tratamientos recibidos.

En la Tabla 19 se describen las diferencias en la administración de radioterapia y consumo de corticoides, antibióticos, IBP e inmunosupresores entre las distintas indicaciones de tratamiento.

Indicación	1ª línea	2ª línea	3ª y posteriores	P
Radioterapia de cualquier modalidad				
	14	99	51	
Durante el tratamiento	5 (35,7%)	16 (16,2%)	6 (11,8%)	0,140
Torácica	3 (21,4%)	6 (6,1%)	1 (2,0%)	0,059
Cerebral	1 (7,1%)	2 (2,0%)	1 (2,0%)	0,608
Otra localización	2 (14,3%)	9 (9,1%)	4 (7,8%)	0,760
Corticoides				
Previo al tratamiento	14	93	51	
Consumo en los 30 días anteriores	4 (26,6%)	18 (19,4%)	14 (27,5%)	0,468
Durante el tratamiento	14	97	51	
En los 30 primeros días	1 (7,1%)	21 (21,6%)	16 (31,4%)	0,133
A partir de los 30 primeros días	7 (50,0%)	51 (52,6%)	22 (43,1%)	0,550
Antibióticos				
Previo al tratamiento	14	94	50	
Previo al inicio	6 (42,9%)	17 (18,1%)	7 (14,0%)	0,049
Durante el tratamiento	14	97	51	
En los 30 primeros días	1 (7,1%)	12 (12,1%)	8 (15,4%)	0,675
A partir de los 30 primeros días	8 (57,1%)	40 (41,2%)	16 (31,4%)	0,187
Inhibidores de la bomba de protones				
Consumo crónico	10 (71,4%)	70 (72,2%)	31 (62,0%)	0,441
Inmunosupresores no corticoideos				
Inmunosupresores no corticoideos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test ANOVA, Kruskal–Wallis^k.

Las diferencias en la administración de antibióticos previo al inicio del tratamiento se encontraron entre los pacientes tratados en primera y aquellos que lo recibieron como segunda línea ($p < 0,045$) o tercera y posterior ($p < 0,028$).

Tabla 19. Otros tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

3.1.1.5. Evaluación de la efectividad

i Respuesta al tratamiento

Durante el periodo de seguimiento, hubo 53 pacientes (32,1%) que presentaron respuesta objetiva al tratamiento. Entre ellos, únicamente se alcanzó la mediana de duración de respuesta en los pacientes tratados en tercera línea de tratamiento o posterior, que fue de 47,8 semanas (IC 95%: 17,7 – 77,8). Entre aquellos pacientes con respuesta objetiva al tratamiento, la mantenían a los 6 y 12 meses el 100,0% y 85,7% de los pacientes tratados en primera línea, 87,5% y 71,7% de los tratados en segunda línea y 85,7% y 85,7% de los tratados en tercera línea de tratamiento o posterior. En la Tabla 20 se analizan las diferencias en la evaluación de la respuesta entre indicaciones. Las diferencias en los criterios empleados se encontraron entre los pacientes tratados en primera y tercera línea de tratamiento o posterior (p 0,046).

Indicación		1ª línea 14	2ª línea 99	3ª y posteriores 52	P
Criterios	RECIST 1.1	12	95	50	0,022
	IRECIST	9 (75,0%)	59 (62,1%)	34 (68,0%)	
	Clínicos	2 (16,7%)	22 (23,2%)	2 (4,0%)	
		1 (8,3%)	14 (14,7%)	14 (28,0%)	
Respuesta objetiva		7 (58,3%)	32 (33,7%)	14 (28,0%)	0,137
Tiempo en alcanzarla (semanas)		8,3 [7,0 – 14,7]	11,6 [10,1 – 15,2]	14,3 [11,2 -16,3]	0,112 ^k
Mediana de duración de la respuesta (semanas)		NA	NA	47,8 (IC95%: 17,7 – 77,8)	0,978 ^{LR}
Mejor respuesta	RC	3 (25,0%)	9 (9,5%)	3 (6,0%)	0,333
	RP	4 (33,3%)	23 (24,2%)	11 (22,0%)	
	EE	1 (8,3%)	22 (23,2%)	8 (16,0%)	
	PE	4 (33,3%)	41 (43,2%)	28 (56,0%)	
Otras respuestas	Oligoprogresión	1 (7,1%)	11 (11,1%)	8 (15,4%)	0,625
	Pseudoprogresión	1 (7,1%)	2 (2,0%)	1 (1,9%)	0,486
	Hiperprogresión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–

EE: enfermedad estable NA: no alcanzada, PE: progresión de la enfermedad, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test ANOVA, Kruskal–Wallis^k, Log-Rank^{LR}

Las diferencias en los criterios empleados en la evaluación de la respuesta se encontraron entre los pacientes tratados en segunda y aquellos tratados en tercera o posterior (p 0,005).

Tabla 20. Respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

ii Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento en estos pacientes fue de 16,4 meses [p25: 8,7 – p75: 19,9] en los tratados en primera línea de tratamiento, 13,1 meses [p25: 5,3 – p75: 25,0] para los tratados en segunda línea y 8,0 meses [p25: 2,3 – p75: 25,7] para los tratados en tercera línea de tratamiento o posterior. Los pacientes que recibieron un ICI en primera línea de tratamiento presentaron una mediana de SLP de 13,2 meses (IC 95%: 10,2 – 16,3), en la segunda de 6,8 meses (IC 95%: 4,8 – 8,7) y en tercera línea de tratamiento o posterior de 3,7 meses (IC 95%: 2,6 – 4,9); log-Rank 0,169 (Figura 15). La tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue del 51,9% y del 41,5% en la primera línea de tratamiento, del 31,3% y 22,1% en la segunda línea y del 28,8% y 23,1% en la tercera línea de tratamiento o posterior.

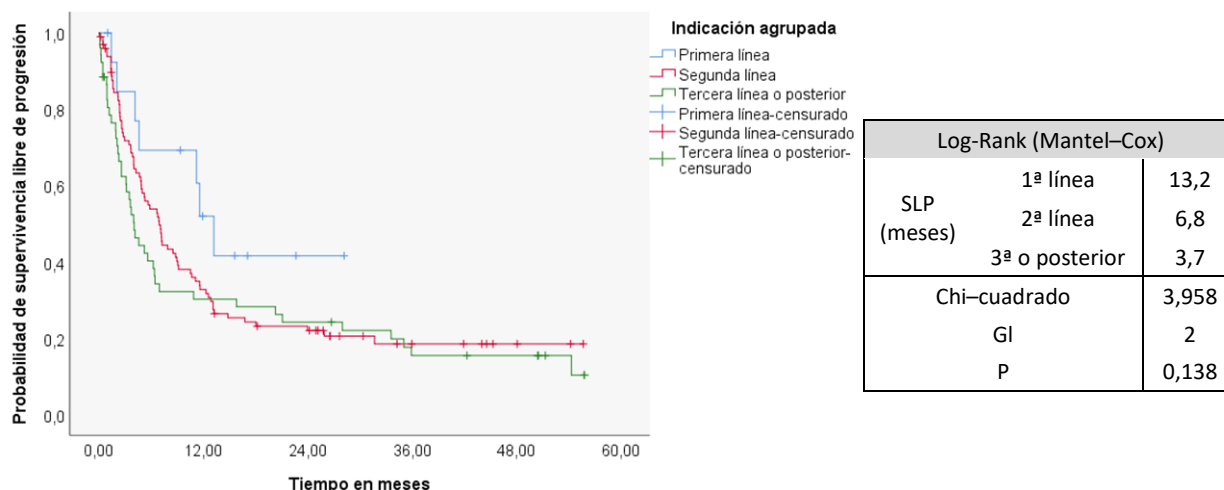


Figura 15. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con un anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 en primera, segunda o tercera línea de tratamiento o posterior.

El valor de la mediana de SG en el grupo tratado en primera línea fue de 19,8 meses (IC 95%: 18,2 – 21,4) frente a los 13,1 meses (IC 95%: 10,8 – 15,4) de los tratados en segunda línea y los 7,9 meses (IC 95%: 4,3 – 11,5) de los tratados en tercera línea de tratamiento o posterior; log-Rank 0,053 (Figura 16). La SG a los 12 y 24 meses fue del 76,2% y 31,7%; para los tratados en primera línea del 55,4% y 32,0% para los tratados en segunda línea y del 38,5% y 25,0% para los tratados en tercera línea de tratamiento y posterior.

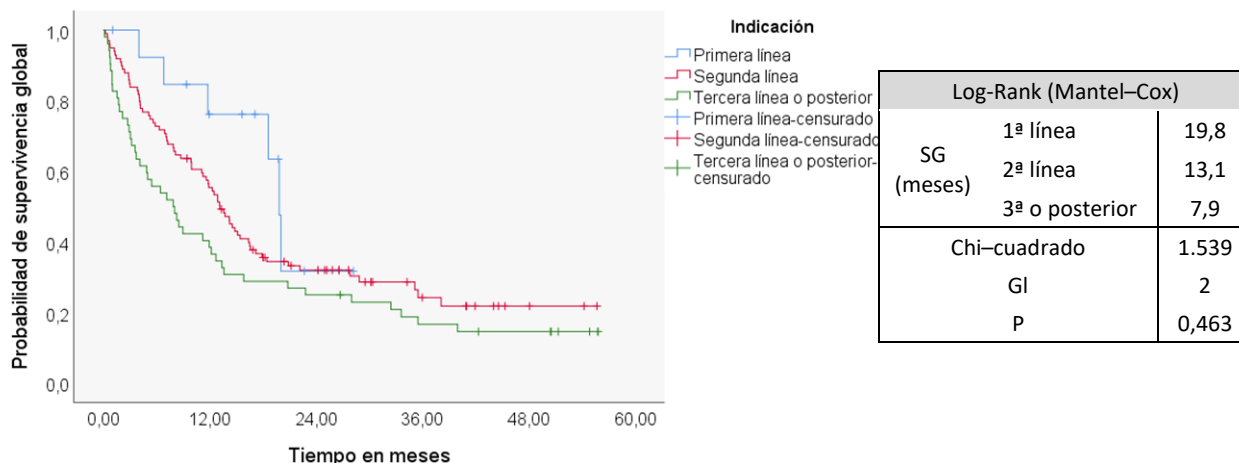


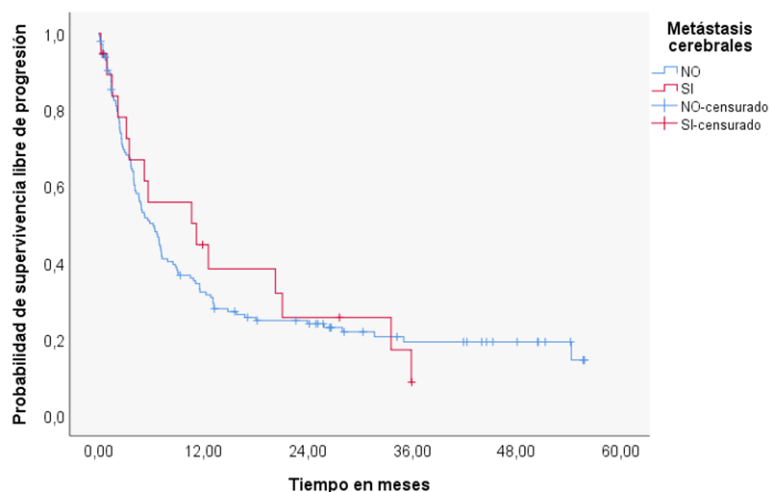
Figura 16. Supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con un anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 en primera, segunda o tercera línea de tratamiento o posterior.

3.1.1.6. Impacto de la presencia de metástasis cerebrales en la efectividad del tratamiento.

Entre los diagnosticados de CPNM, 19 pacientes presentaban metástasis cerebrales al inicio del tratamiento frente a 146 que no, 2 de estos pacientes fueron tratados en primera línea de tratamiento, 7 en segunda línea y 10 en tercera o posterior.

i Impacto en la supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP en los pacientes con metástasis cerebrales fue de 10,7 meses (IC 95%: 2,1–7,3) frente a los 5,3 meses de los pacientes sin ellas (IC 95%: 3,6 – 7,0), log-Rank 0,846 (Figura 17). La tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue del 42,1% y 24,1% de los pacientes con metástasis cerebrales y del 31,0% y 23,8% de los pacientes sin ellas. El valor del HR para la SLP de la presencia de metástasis cerebrales fue de 0,950 (IC 95%: 0,563 – 1,603), p 0,847.

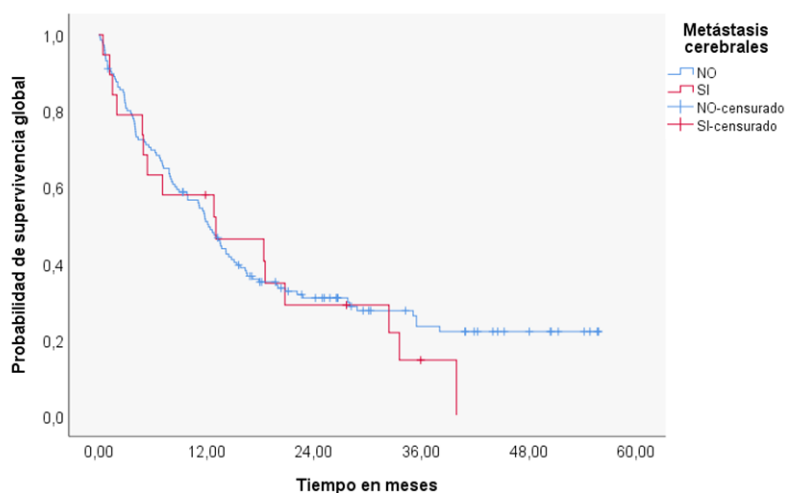


Log-Rank (Mantel–Cox)		
SLP (meses)	Metástasis cerebral	10,7
	Sin metástasis cerebral	5,3
Chi-cuadrado		0,038
GI		1
Log-Rank		0,846

Figura 17. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en función de la presencia de metástasis cerebrales.

ii Impacto en la supervivencia global

Aquellos que tenían metástasis cerebrales al inicio del tratamiento del ICI presentaron una mediana de SG de 13,1 meses (IC 95%: 0,0 – 28,0) frente a los 12,3 meses (IC 95%: 10,4 – 14,1) de aquellos que no las presentaban, log-Rank 0,587 (Figura 18). La tasa de SG a los 12 y 24 meses fue del 57,9% y 28,9% de los pacientes con metástasis cerebrales y 50,9% y 30,8% en los pacientes sin ellas. La presencia de metástasis cerebrales presentó un valor de HR para la SG de 1,157 (IC 95%: 0,683 – 1,959), p 0,588.



Log-Rank (Mantel–Cox)		
SG (meses)	Metástasis cerebral	13,1
	Sin metástasis cerebral	12,3
Chi-cuadrado		0,295
GI		1
Log-Rank		0,587

Figura 18. Supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico según la presencia de metástasis cerebrales.

3.2. Melanoma avanzado

3.2.1. Análisis de diferencias entre las indicaciones mayoritarias

Entre los pacientes diagnosticados de melanoma avanzado se analizaron las diferencias entre los tratados con un anti-PD-1 en primera línea de tratamiento frente a los que lo recibieron en segunda línea o posterior (Figura 19). Hubo 24 pacientes tratados en primera línea con un anti-PD-1 entre los cuales, 7 recibieron alguna línea de tratamiento posterior. Los tratamientos recibidos como líneas posteriores fueron vemurafenib y cobimetinib (2), dabrafenib y trametinib (2), CDDP y dacarbazina (1), carboplatino (CBDCA) y PTX (1) y temozolomida (1). Cuatro pacientes fueron incluidos en un EC tras el tratamiento con anti-PD-1. Ocho pacientes recibieron un anti-PD-1 como segunda línea de tratamiento o posterior habiendo sido tratados con anterioridad con ipilimumab (4), dabrafenib y trametinib (3), CDDP y dacarbazina (2), dacarbazina (1) y vemurafenib y cobimetinib (1).

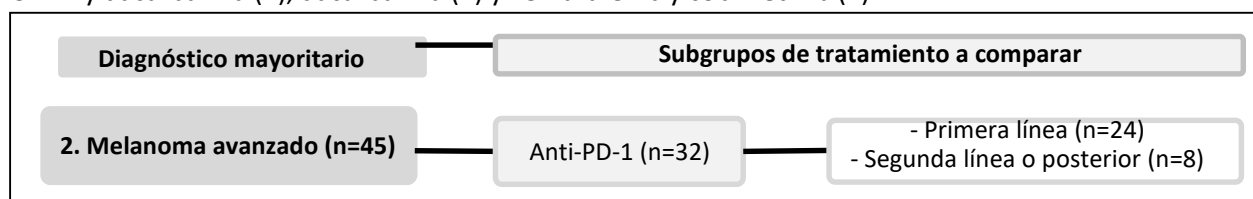


Figura 19. Subgrupos establecidos para el análisis bivariado.

3.2.1.1. Características demográficas de los pacientes y antecedentes

Las diferencias en cuanto a las características de los pacientes se detallan en la Tabla 21.

Indicación		1ª línea 24	2ª y posteriores 8	P
Edad (años)		65,5 ± 14,3	58,0 ± 11,6	0,194
Sexo	Hombre	16 (66,7%)	6 (75,0%)	0,512
	Mujer	8 (33,3%)	2 (25,0%)	
IMC (kg/m ²)		27,5 ± 3,6	26,7 ± 1,9	0,667
Índice de Charlson		8,0 [8,0 – 9,8]	8,0 [8,0 – 8,8]	0,482 ^U
Enfermedad autoinmune		2 (8,3%)	1 (12,5%)	0,592
Neoplasias previas		2 (8,3%)	0 (0,0%)	0,556
Neoplasias sincrónicas		0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Hábito tabáquico		22	7	0,065
	Fumador activo	5 (22,7%)	3 (37,5%)	
	Exfumador	3 (13,6%)	3 (42,9%)	
	No fumador	14 (63,6%)	1 (14,3%)	
ICAT (paq/año)		0,0 [0,0 – 6,3]	25,0 [7,5 – 82,5]	0,011^U

ICAT: índice de consumo acumulado de tabaco, IMC: índice de masa corporal en kg/m².

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, U de Mann-Whitney^U

Tabla 21. Características y antecedentes de los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.

3.2.1.2. Características de la enfermedad, biomarcadores y valores de laboratorio.

En la Tabla 22 se reflejan las diferencias entre los distintos grupos de tratamiento a nivel de características de la enfermedad, variables analíticas y biomarcadores.

Indicación	1ª línea 24	2ª línea o posterior 8	P
Características de la enfermedad			
Histología	17	7	
Superficial	7 (41,2%)	3 (42,9%)	0,921
Nodular	6 (35,3%)	2 (28,6%)	
Lentiginoso acral	2 (11,8%)	1 (14,3%)	
Desmoplásico	1 (5,9%)	0 (0,0%)	
Mucosas	1 (5,9%)	1 (14,3%)	
Estadio			0,750
IIIC	1 (4,2%)	0 (0,0%)	
IV	23 (95,8%)	8 (100,0%)	
Valor escala ECOG	21	7	
ECOG 0	6 (28,6%)	1 (14,3%)	0,739
ECOG 1	12 (57,1%)	5 (71,4%)	
ECOG 2	3 (14,3%)	1 (14,3%)	
Linfangitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Metástasis cerebrales	4 (16,7%)	1 (12,5%)	0,633
Biomarcadores y variables analíticas			
BRAF V600	22	8	
Wild type	16 (72,7%)	4 (50,0%)	0,384
Mutado	6 (37,3%)	4 (50,0%)	
Valores de laboratorio			
RAN x10 ³ /μl	4,5 ± 1,5	5,9 ± 2,5	0,157
RAL x10 ³ /μl	2,0 ± 0,8	2,4 ± 1,4	0,390
NLR	2,6 ± 1,4	3,2 ± 2,3	0,398
dNLR	1,5 [1,1 – 2,0]	1,1 [0,6 – 2,0]	0,534 ^U
LDH (U/L)	202,5 [148,8 – 285,3]	337,5 [256,0 – 532,0]	0,039^U

dNLR: ratio neutrófilo-linfocito derivado, NLR: ratio neutrófilo-linfocito, LDH: lactato deshidrogenasa, RAL: recuento absoluto de neutrófilos, RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Variables Cualitativas: Test X²; Variables Cuantitativas: Test T De Student, U De Mann-Whitney^U.

Tabla 22. Características de la enfermedad, biomarcadores y variables analíticas en los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.

3.2.1.3. Características del tratamiento.

Veinte pacientes fueron tratados con nivolumab y 12 con pembrolizumab. En la Tabla 23 se resumen las diferencias en cuanto a estos tratamientos.

Indicación	1ª línea 24	2ª línea y posterior 8	P
Fármacos			
nivolumab	15 (62,5%)	5 (62,5%)	0,668
pembrolizumab	9 (37,5%)	3 (37,5%)	
Nº de ciclos	13,5 [4,3 – 34,5]	6,0 [4,3 – 7,8]	0,175 ^U
Duración en semanas	35,4 [11,9 – 102,2]	13,5 [12,3 – 18,3]	0,487 ^U
Número de líneas posteriores	0,0 [0,0 – 0,8]	0,5 [0,0 – 1,0]	0,229 ^U

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, U de Mann-Whitney^U.

Tabla 23. Tratamiento con el ICI en los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.

3.2.1.4. Otros tratamientos recibidos

Las diferencias en la administración de tratamientos entre los distintos grupos de pacientes se reflejan en la Tabla 24. Dos pacientes tratados en primera línea con un anti-PD-1 recibían tratamiento inmunosupresor al comienzo de la administración de la inmunoterapia; uno de ellos tacrólimus junto a everólimus y otro metotrexato.

Indicación	1ª línea 24	2ª línea 8	P
Radioterapia de cualquier modalidad			
Durante el tratamiento	5 (20,8%)	1 (12,5%)	0,524
Torácica	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0,750
Cerebral	1 (4,2%)	1 (12,5%)	0,444
Otra localización	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0,295
Corticoides			
Previo al tratamiento	24	8	
Consumo en los 30 días anteriores	3 (12,5%)	2 (25,0%)	0,578
Durante el tratamiento	24	8	
En los 30 primeros días	6 (54,5%)	4 (36,4%)	0,218
A partir de los 30 primeros días	7 (29,2%)	3 (37,5%)	0,488
Antibióticos			
Previo al tratamiento	24	8	
Previo al inicio	1 (4,2%)	2 (25,0%)	0,147
Durante el tratamiento	24	8	
En los 30 primeros días	2 (8,3%)	1 (12,5%)	0,592
A partir de los 30 primeros días	9 (37,5%)	3 (37,5%)	0,668
Inhibidores de la bomba de protones			
Consumo crónico	11 (47,8%)	4 (50,0%)	0,618
Inmunosupresores no corticoideos			
Durante el tratamiento	2 (8,3%)	0 (0,0%)	0,556

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, U de Mann-Whitney^U

Tabla 24. Otros tratamientos en pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.

3.2.1.5. Evaluación de la efectividad

i Respuesta al tratamiento

En 30 pacientes se pudo evaluar la respuesta al tratamiento, presentado respuesta objetiva al tratamiento diez pacientes tratados en primera línea con un anti-PD-1. Mantenían esta respuesta a los 6 y 12 meses el 100,0% y 90,0% de estos pacientes, respectivamente. En la Tabla 25 se detallan las características de la evaluación y respuesta en cada uno de los grupos de pacientes.

Indicación		1ª línea	2ª línea	P
		24	8	
Criterios		22	8	
	RECIST 1.1	15 (68,2%)	6 (75,0%)	0,531
	IRECIST	4 (18,2%)	2 (25,0%)	
	CLÍNICOS	3 (13,6%)	0 (0,0%)	
Respuesta objetiva		10 (45,5%)	0 (0,0%)	<u>0,022</u>
Tiempo en alcanzarla (semanas)		13,1 [11,2 – 15,6]	-	-
Mediana de duración de respuesta (semanas)		NA	-	-
Mejor respuesta	RC	8 (36,4%)	0 (0,0%)	<u>0,019</u>
	RP	2 (9,1%)	0 (0,0%)	
	EE	5 (22,7%)	1 (12,5%)	
	PE	7 (29,2%)	7 (87,5%)	
Otras respuestas	Oligoprogresión	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0,550
	Pseudoprogresión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
	Hiperprogresión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

EE: enfermedad estable NA: no alcanzada, PE: progresión de la enfermedad, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, U de Mann-Whitney^U.

Tabla 25. Respuesta al tratamiento en pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1.

ii Análisis de supervivencia

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 22,9 meses [p25: 12,3 – p75: 37,5] en los pacientes tratados con anti-PD-1 en primera línea de tratamiento y 7,7 meses [p25: 3,3 – p75: 16,0] en los pacientes tratados con un anti-PD-1 en segunda línea de tratamiento o posterior. En cuanto a la SLP, los tratados en primera línea de tratamiento con un anti-PD-1 tuvieron una mediana de SLP de 9,4 meses (IC 95%: 2,7 – 16,1) y los tratados en segunda línea o posterior de 2,7 (IC 95%: 2,1 – 3,2); log-Rank 0,005 (Figura 20). Tanto la tasa de SLP a los 12 como 24 meses fue del 43,8% para los tratados en primera línea y del 12,5% y 0,0% en los tratados en segunda y posterior.

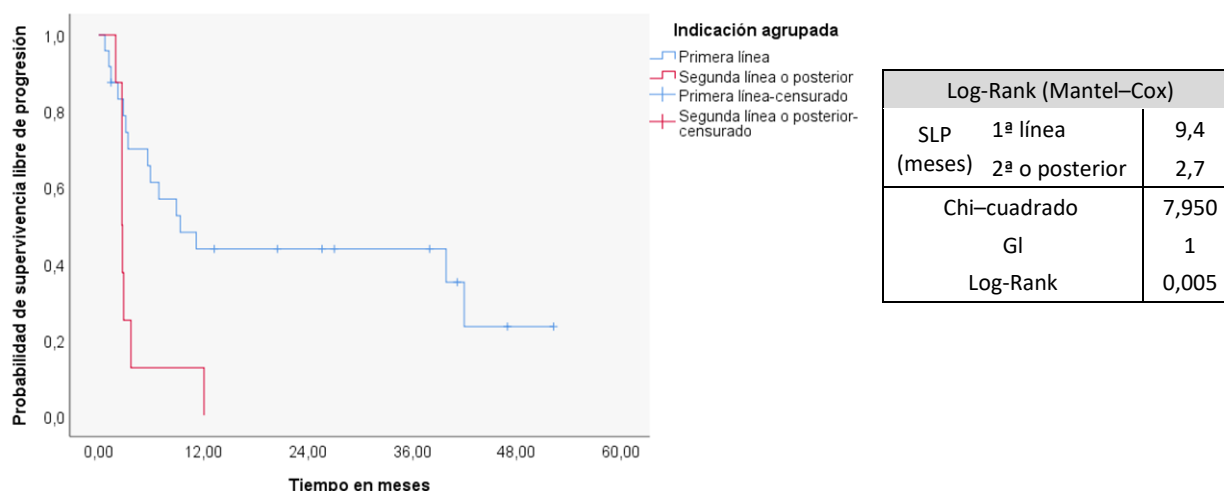


Figura 20. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con un anti-PD-1 en primera línea de tratamiento frente a tratados en segunda línea o posteriores.

La mediana de SG en aquellos que recibieron un anti-PD-1 como primera línea de tratamiento fue de 30,4 meses (IC 95%: 18,1 – 42,8) y de 6,1 meses (IC 95%: 0,0 – 13,8) en los tratados con un anti-PD-1 en líneas más avanzadas de tratamiento; log-Rank 0,007 (Figura 21). La tasa de SG a los 12 y 24 meses en los tratados en primera línea fue del 79,2% y 60,0% y en el caso de los tratados en 2ª o posteriores líneas del 25,0% y 12,5%.

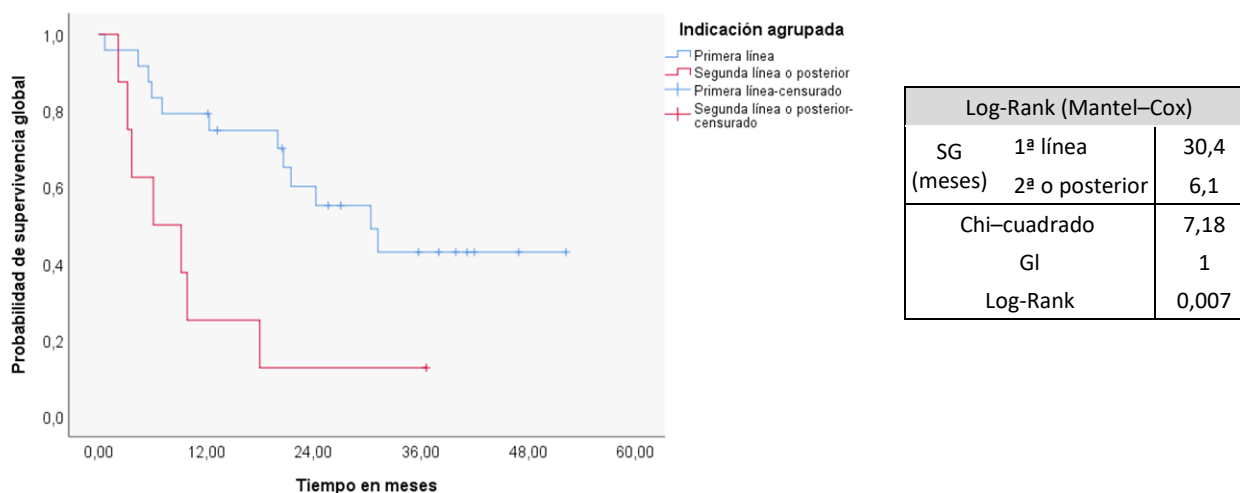


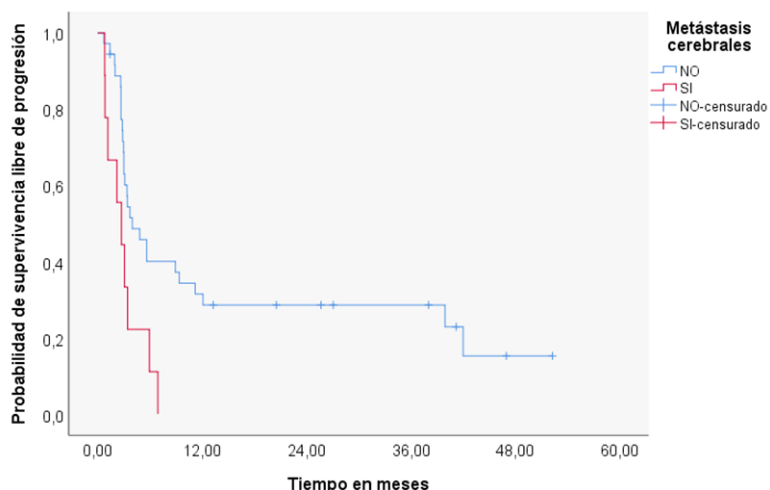
Figura 21. Supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con un anti-PD-1 en primera línea de tratamiento frente a tratados en segunda línea o posteriores.

3.2.1.6. Impacto de la presencia de metástasis cerebrales en la efectividad del tratamiento.

Entre los pacientes con melanoma avanzado, 9 (20,0%) presentaban metástasis cerebrales al inicio del tratamiento y 36 (80,0%) de ellos no. Entre los pacientes que presentaban metástasis cerebrales al inicio del tratamiento, 4 (44,4%) eran tratados en primera línea de tratamiento y 5 (55,6%) en segunda o posterior (3 en segunda y 2 en cuarta línea de tratamiento).

i Impacto en supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP fue de 2,7 meses (IC 95%: 1,2 – 4,3) y 4,0 meses (IC 95%: 1,8 – 6,1) para los pacientes diagnosticados de melanoma avanzado con y sin metástasis cerebrales, respectivamente (Figura 22). La tasa de SLP a los 12 y 24 meses fue del 0,0% en el caso de los pacientes con metástasis cerebrales y el 31,5% y 28,6% de los pacientes que no presentaban metástasis cerebrales. El valor del HR para SLP de la presencia de metástasis cerebrales fue de 2,682 (IC 95%: 1,222 – 5,885), p 0,014.

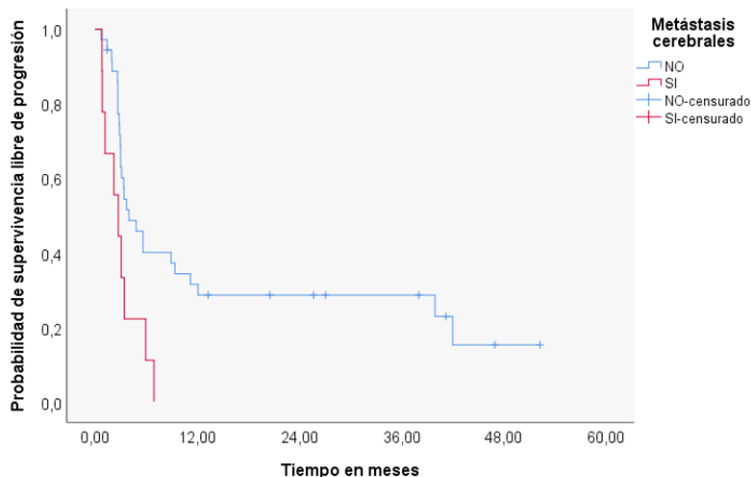


Log-Rank (Mantel-Cox)		
SLP (meses)	Metástasis cerebral	2,7
	Sin metástasis cerebral	4,0
Chi-cuadrado	GI	1
	Log-Rank	0,010

Figura 22. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado según la presencia de metástasis cerebrales.

ii Impacto en supervivencia global

La mediana de SG fue de 5,9 meses (IC 95% 1,6 – 10,3) en aquellos que tenían metástasis cerebrales y 21,5 (IC 95%: 14,9 – 28,1) en los que no las tenían, log-Rank 0,028 (Figura 23). La tasa de SG a los 12 y 24 meses fue del 33,3% y 11,1% en los pacientes con metástasis cerebrales y el 69,4% y 45,2% en los pacientes que no las presentaban. El valor del HR para SG de la presencia de metástasis cerebrales fue de 2,404 (IC 95%: 1,069 – 5,402), p 0,034.



Log-Rank (Mantel-Cox)		
SG (meses)	Metástasis cerebral	5,9
	Sin metástasis cerebral	21,5
Chi-cuadrado	GI	1
	Log-Rank	0,028

Figura 23. Supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado según la presencia de metástasis cerebrales.

3.2.1.7. Impacto de la mutación en BRAFV600 en la efectividad del tratamiento.

En los 45 pacientes diagnosticados de melanoma con enfermedad avanzada, presentaban el estudio de la mutación BRAF V600 41 pacientes, estando presente esta mutación en 14 de ellos (31,3%). Seis pacientes habían recibido un tratamiento dirigido para esta mutación (3 pacientes con dabrafenib y trametinib, 2 pacientes con vemurafenib y cobimetinib y uno con vemurafenib en monoterapia). Tras el tratamiento con el ICI, fueron 8 los pacientes que recibieron un inhibidor de la quinasa de BRAF junto con un inhibidor de MEK (4 pacientes con vemurafenib y cobimetinib y 4 con dabrafenib y trametinib).

i Impacto en supervivencia libre de progresión

Los pacientes que presentaban la mutación en BRAF V600 tuvieron una mediana de SLP de 3,1 meses (IC 95%: 2,5 – 3,7) mientras que en aquellos sin la mutación fue de 4,0 meses (IC 95%: 0,7 – 7,2), log-Rank 0,755 (Figura 24). Tanto la tasa de SLP a los 12 como 24 meses fue del 21,4% en los pacientes con la mutación en BRAF V600 y del 27,0% y 23,1% en aquellos sin la mutación. El valor del HR para la SLP de la presencia de esta mutación fue de 1,121 (IC 95%: 0,546 – 2,301), p 0,756.

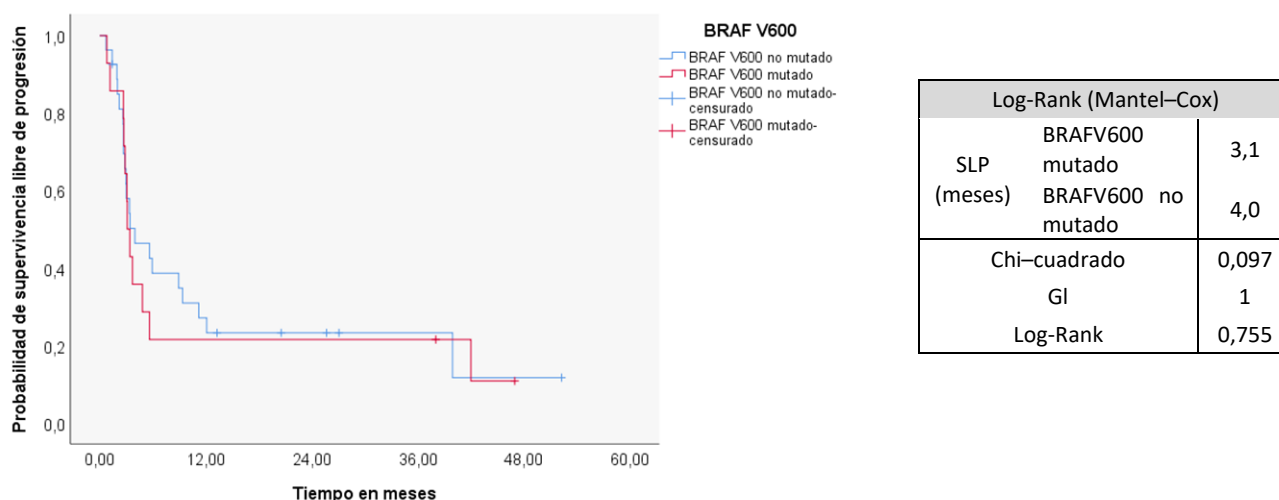


Figura 24. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con melanoma avanzado según la mutación BRAFV600.

ii Impacto en supervivencia global

La mediana de SG en los pacientes con la mutación en BRAFV600 fue de 26,1 meses (IC 95%: 17,8 – 34,4) frente a 13,3 meses en los pacientes sin esta mutación, log-Rank 0,123. (Figura 25). La SG a los 12 y 24 meses en los pacientes que presentaban la mutación fue del 71,4% y 64,3% frente al 63,0% y 29,4% de los que no la presentaban. El valor del HR para SG para la presencia de la mutación en BRAFV600 fue de 0,533 (IC 95%: 0,237 – 1,201), p 0,129.

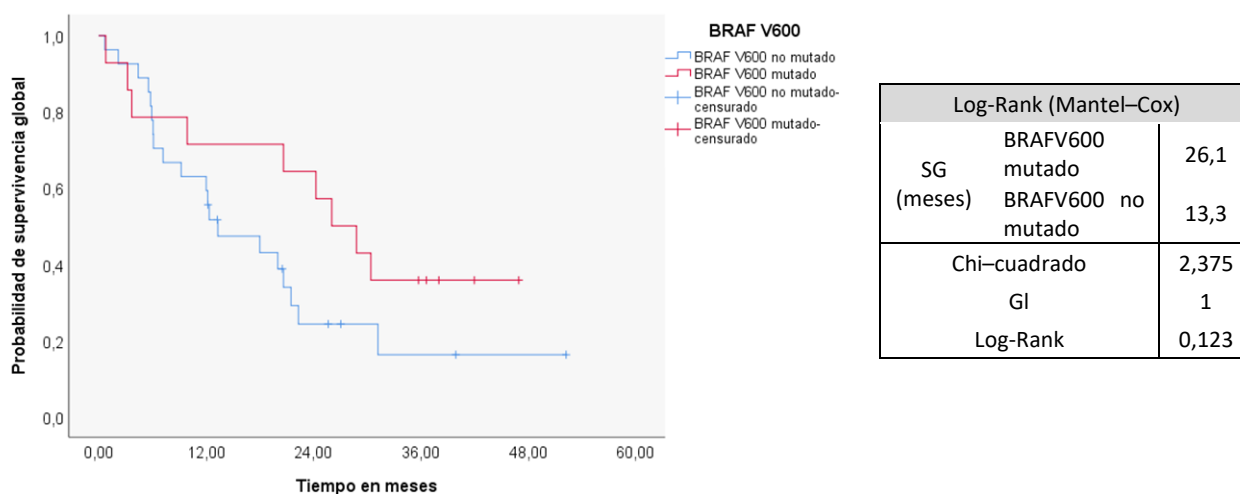


Figura 25. Supervivencia global en los pacientes con melanoma avanzado según la mutación BRAFV600.

3.2.1.8. Impacto de la administración de tratamiento dirigido para la mutación BRAF V600 previo al inicio de la inmunoterapia en la supervivencia global tras el inicio del tratamiento para la enfermedad avanzada

Entre los 14 pacientes con mutación en BRAFV600, la SG tras el inicio del tratamiento para la enfermedad avanzada (SG_{TA}) de los 6 pacientes que recibieron tratamiento dirigido con un inhibidor de BRAF junto a un inhibidor de MEK previo al inicio de la inmunoterapia fue de 15,1 meses (IC 95%: 2,4 – 27,8); sin embargo, esta mediana de SG_{TA} no se alcanzó en aquellos que no recibieron el tratamiento dirigido previamente, log Rank 0,045. La tasa de SG_{TA} a los 12 y 24 meses fue del 66,7% y 33,3% en los que recibieron tratamiento dirigido previo. Aquellos que no recibieron tratamiento dirigido previo a la inmunoterapia presentaron una tasa de SG_{TA} del 100,0% tanto a los 12 como 24 meses. La administración de tratamiento dirigido previo a la inmunoterapia presentó un HR para la SG de 3,670 (IC 95%: 0,951 – 14,169), p 0,059.

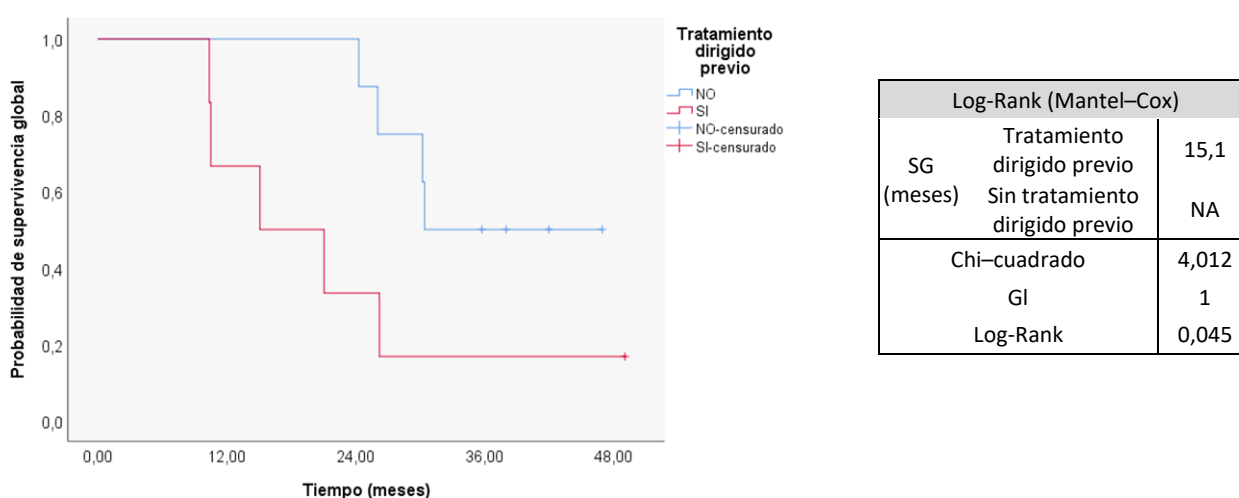


Figura 26. Supervivencia global desde el inicio del tratamiento para la enfermedad avanzada en los pacientes portadores de la mutación BRAFV600 en función de la administración de tratamiento dirigido previo a la inmunoterapia.

4. EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

4.1. Características de los eventos adversos registrados.

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 3474 EA. Atendiendo al tipo de anticuerpo, se produjeron un total de 3397 EA tras el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1, 62 EA con anti-CTLA y 15 EA con la combinación de anti-PD-1 junto a anti-CTLA-4. El grado de los EA se refleja en la Figura 27.

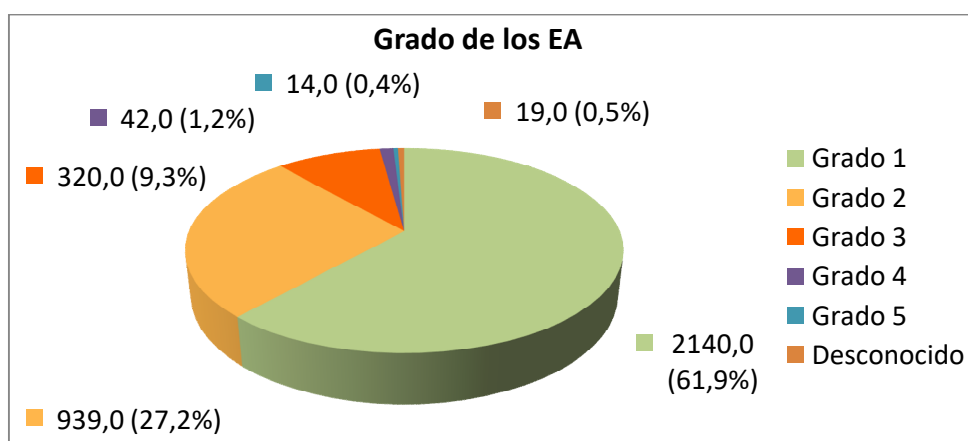


Figura 27. Grado de los eventos adversos secundarios al tratamiento.

Los EA que aparecieron con mayor frecuencia, clasificados por sistemas, fueron los relacionados con alteraciones analíticas y en otras exploraciones complementarias (825; 23,6%), seguidas de las alteraciones del metabolismo y la nutrición (815; 23,4%), alteraciones generales y en el lugar de la administración (341; 9,8%), alteraciones gastrointestinales (280; 8,0%), alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas (207; 5,9%), infecciones (187; 5,4%), alteraciones de la piel y tejido subcutáneo (177; 5,1%) y alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (148; 4,2%). La frecuencia de aparición de estos EA y su grado según sistema se describe en la Tabla 26.

Sistema implicado	GLOBAL (%)	GRADO 1 (%)	GRADO 2 (%)	GRADO 3 (%)	GRADO 4 (%)	GRADO 5 (%)	No indicado (%)
Alteraciones analíticas y en exploraciones complementarias	825 (23,7%)	619 (75,0%)	140 (17,0%)	57 (6,9%)	9 (1,1%)	–	–
Alteraciones del metabolismo y la nutrición	815 (23,5%)	648 (79,5%)	133 (16,3%)	26 (3,2%)	8 (1,0%)	–	–
Alteraciones generales y en el lugar de la administración	341 (9,8%)	181 (53,1%)	100 (29,3%)	41 (12,0%)	1 (0,3%)	–	18 (5,3%)
Alteraciones gastrointestinales	280 (8,1%)	172 (61,4%)	84 (30,0%)	21 (7,5%)	3 (1,1%)	–	–
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	203 (5,8%)	82 (40,4%)	76 (37,4%)	37 (18,2%)	6 (3,0%)	2 (1,0%)	–
Infección	187 (5,4%)	36 (19,2%)	105 (27,1%)	34 (18,2%)	5 (2,7%)	7 (3,7%)	–
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	175 (5,0%)	93 (53,1%)	64 (36,6%)	18 (10,3%)	–	–	–
Alteraciones musculoesqueléticas y del tej. Conjuntivo	149 (4,3%)	72 (4,8%)	66 (44,3%)	11 (7,4%)	–	–	–
Alteraciones de la sangre y del sistema linfático	136 (3,9%)	85 (62,5%)	41 (30,1%)	9 (6,6%)	1 (0,7%)	–	–
Alteraciones del sistema nervioso	119 (3,4%)	51 (42,9%)	35 (29,4%)	32 (26,9%)	–	1 (0,8%)	–
Alteraciones endocrinas	85 (2,4%)	43 (50,6%)	35 (41,2%)	7 (8,2%)	–	–	–
Alteraciones vasculares	41 (1,2%)	11 (26,8%)	14 (34,1%)	13 (31,7%)	2 (4,9%)	–	1 (2,4%)
Alteraciones psiquiátricas	34 (1,0%)	23 (67,6%)	9 (26,5%)	2 (5,9%)	–	–	–
Alteraciones renales y genitourinarias	22 (0,6%)	10 (45,5%)	10 (45,5%)	2 (9,1%)	–	–	–
Alteraciones oculares	17 (0,5%)	7 (41,2%)	8 (47,1%)	2 (11,8%)	–	–	–
Alteraciones cardíacas	14 (0,4%)	–	3 (21,4%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	–
Alteraciones auditivas y del equilibrio	10 (0,2%)	–	4 (40,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	–	–
Alteraciones del aparato reproductor y de la mama	6 (0,2%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	–	–	–
Traumatismo, intoxicación o complicaciones del proceso	5 (0,1%)	–	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–
Neoplasias	5 (0,1%)	–	2 (40,0%)	–	3 (60,0%)	–	–
Alteraciones hepatobiliares	4 (0,1%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	–	–	–
Alteraciones del sistema inmune	1 (0,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Global	3474	2136 (61,5%)	939 (27,0%)	322 (9,3%)	44 (1,3%)	14 (0,4%)	19 (0,5%)

Tabla 26. Grados de los EA según el sistema implicado.

4.1.1. Aparición de eventos adversos de grado 4 y 5

Se produjeron un total de 42 EA de grado 4 y 14 de grado 5 durante el periodo de seguimiento. Los EA de grado 4 se recogen en la Tabla 27. Con respecto a los EA de grado 5, todos aparecieron durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 y se correspondieron con 4 infecciones del pulmón (28,6%), 3 sepsis (21,4%), 2 eventos cardiovasculares desconocidos (14,3%), 1 fibrilación ventricular (7,1%), 1 arritmia no especificada (7,1%), 1 encefalopatía (7,1%), 1 neumonitis (7,1%) y 1 fallo respiratorio (7,1%).

	Global (%)		Anti-PD-1 / PD-L1 (%)		Anti-CTLA-4 (%)		Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4 (%)	
Aumento enzimas hepáticas	7	16,7%	7	17,1%	0	0,0%	0	0,0%
Disnea	4	9,5%	4	9,8%	0	0,0%	0	0,0%
Fibrilación auricular	4	9,5%	4	9,8%	0	0,0%	0	0,0%
Hiponatremia	3	7,1%	3	7,3%	0	0,0%	0	0,0%
Colitis	3	7,1%	2	4,9%	1	100,0%	0	0,0%
Otras neoplasias*	3	7,1%	3	7,3%	0	0,0%	0	0,0%
Hipertrigliceridemia	2	4,8%	2	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Evento tromboembólico	2	4,8%	2	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Neumonitis	2	4,8%	2	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Infección del pulmón	2	4,8%	2	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Sepsis	2	4,8%	2	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Infarto agudo de miocardio	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Hipoglucemia	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Hiperglucemia	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Hipercalcemia	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Fallo multiorgánico	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Anemia	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Colitis infecciosa	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Aumento creatinina	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Trombocitopenia	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%
Total	42	100,0%	41	100,0%	1	100,0%	0	0,0%

*Otras neoplasias: cáncer de pulmón no microcítico (1), carcinoma urotelial (2).

Tabla 27. Eventos adversos de grado 4.

Todos los eventos adversos fueron tratados con corticoides y suspensión temporal/definitiva del tratamiento. En el caso del paciente que presentó colitis durante el tratamiento con ipilimumab, se administró infliximab tras interrumpir el tratamiento.

4.2. Pacientes afectados por eventos adversos

Fueron 252 (96,2%) los pacientes que presentaron EA de cualquier grado y 165 (63,0%) presentaron EA graves (grado 3 o superior). La mediana de EA por paciente fue de 9,0 [p25: 5,0 – p75: 17,3]. El paciente tratado con la combinación de fármacos presentó EA de grado 3 o superior y una mediana de EA de 18,0 [18,0_{p50} – 18,0_{p50}]. En la Tabla 28 se describe la frecuencia de aparición de eventos adversos en los pacientes tratados con anti-PD-1 y anti-CTLA-4 en monoterapia mientras que en la Tabla 29 se describe para cada tumor.

	Global 262	Anti-PD-1/PD-L1 249	Anti-CTLA-4 12	P
Presencia de EA	252 (96,2%)	242 (97,2%)	9 (75,0%)	<0,001
Nº EA/paciente	9,0 [5,0 – 17,3]	10,0 [5,0 – 18,0]	3,5 [0,5 – 7,0]	0,009 ^U
EA graves	165 (83,0%)	159 (63,9%)	5 (41,7%)	0,222

EA: evento adverso, EA: eventos adversos.

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: U de Mann-Whitney^U.

Tabla 28. Frecuencia de los eventos adversos al tratamiento en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 en monoterapia.

	Global 262	CPNM 165	Melanoma localizado 8	Melanoma avanzado 45	CCR 21	CCC 12	Otros* 11	p
Presencia de EA	252 (96,2%)	158 (95,8%)	8 (100,0%)	42 (93,3%)	21 (100,0%)	12 (100,0%)	11 (100,0%)	0,678
Nº EA/paciente	9,0 [5,0 – 17,3]	10,0 [5,0 – 18,0]	13,5 [6,8 – 22,8]	7,0 [4,0 – 14,5]	10,0 [6,0 – 26,0]	7,0 [3,5 – 9,8]	9,0 [5,0 – 16,0]	0,065 ^K
EA graves	165 (63,0%)	113 (68,5%)	5 (62,5%)	21 (46,7%)	16 (76,2%)	4 (33,3%)	6 (54,5%)	0,018 ¹

CCC: cáncer de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales, CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, EA: evento adverso, EA: eventos adversos. *Otros: Carcinoma urotelial, del canal anal, de esófago, estómago, colon, carcinoma de células de Merkel y glioma.

Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: Kruskal–Wallis^K.

¹Las diferencias en la aparición de EA graves se produjeron entre los pacientes con CPNM y melanoma avanzado (p 0,006), CPNM y CCC (p 0,017), CCR y melanoma avanzado (p 0,022) y CCR y CCC (p 0,020).

Tabla 29. Frecuencia de los eventos adversos al tratamiento en cada tumor.

En la Figura 28 se detalla de forma gráfica el porcentaje de pacientes que se vieron afectados por EA según sistema y tipo de anticuerpo. En la Tabla 30 se detalla el porcentaje de pacientes afectados por EA de cualquier grado y de grado 3 o superior para cada sistema en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y con anti-CTLA-4. El paciente tratado con la combinación de ambos presentó alteraciones generales y en lugar de la administración, así como en pruebas analíticas y exploraciones complementarias, metabólicas, endocrinas, psiquiátricas, respiratorias y de origen infeccioso. Fueron de grado tres o superior aquellas que se produjeron en pruebas analíticas e infecciosas.

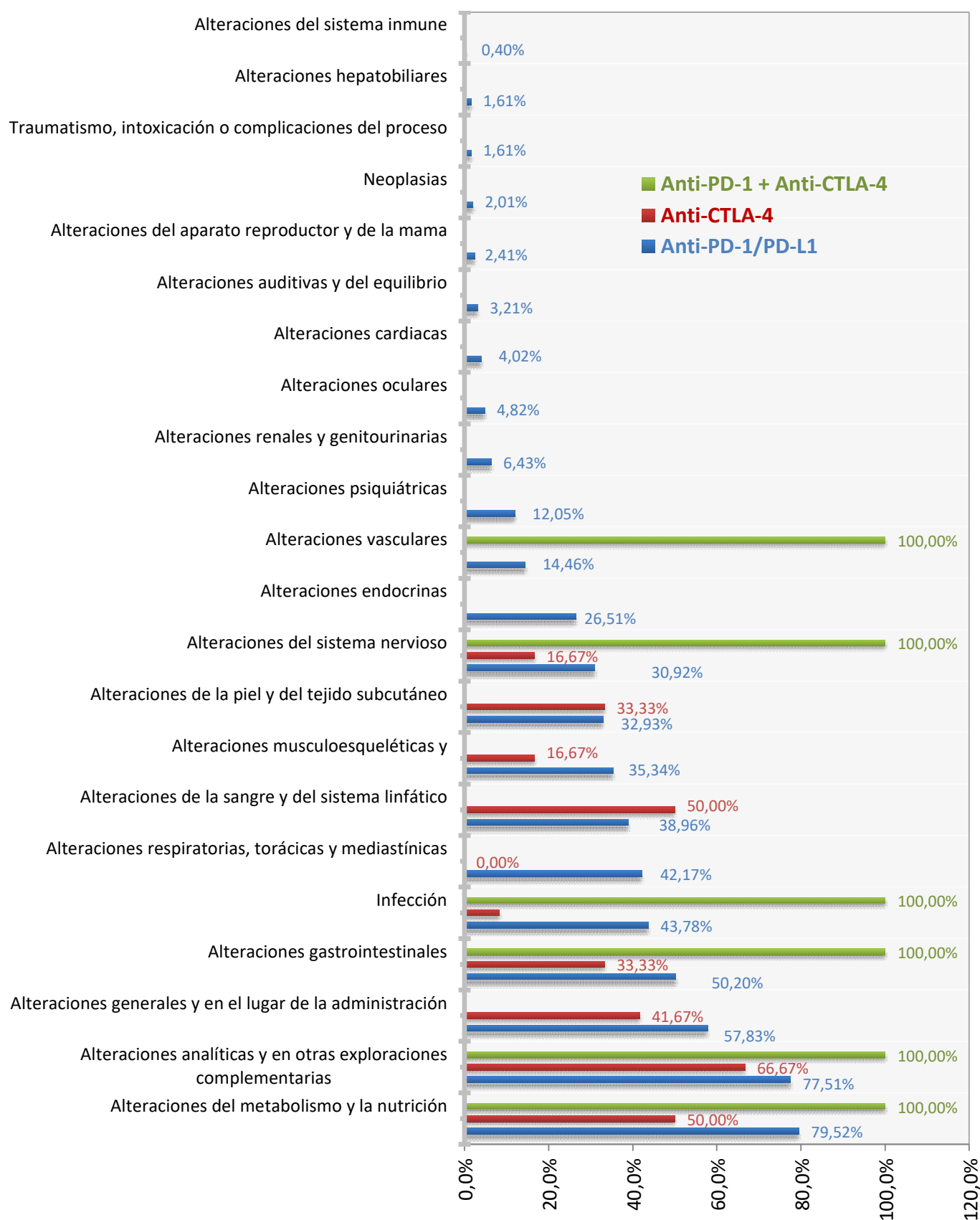


Figura 28. Pacientes afectados por los eventos adversos según sistemas y tipo de anticuerpo administrado.

Sistema		Global 262	Anti-PD-1 /PD-L1 249	Anti-CTLA-4 12	P
Alteraciones del metabolismo y la nutrición	Cualquier grado	204 (77,9%)	198 (79,5%)	5 (41,7%)	0,006
	Grado ≥3	29 (11,1%)	27 (10,8%)	2 (16,7%)	0,394
Alteraciones analíticas y en expl. Complementarias	Cualquier grado	201 (76,7%)	193 (77,5%)	7 (58,3%)	0,121
	Grado ≥3	43 (16,4%)	41 (16,5%)	1 (8,3%)	0,397
Alteraciones generales y en el lugar de la administración	Cualquier grado	150 (57,3%)	144 (57,8%)	5 (41,7%)	0,209
	Grado ≥3	37 (14,1%)	36 (14,5%)	1 (8,3%)	0,472
Alteraciones gastrointestinales	Cualquier grado	129 (49,2%)	125 (50,2%)	4 (33,3%)	0,200
	Grado ≥3	20 (7,6%)	17 (6,8%)	3 (25,0%)	0,054
Infección	Cualquier grado	110 (42,0%)	108 (43,4%)	1 (8,3%)	0,013
	Grado ≥3	38 (14,5%)	37 (14,9%)	0 (0,0%)	0,153
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Cualquier grado	106 (40,5%)	105 (42,2%)	0 (0,0%)	0,002
	Grado ≥3	35 (13,4%)	35 (14,1%)	0 (0,0%)	0,171
Alteraciones de la sangre y del sistema linfático	Cualquier grado	103 (39,3%)	98 (39,4%)	5 (41,7%)	0,548
	Grado ≥3	10 (3,8%)	10 (4,0%)	0 (0,0%)	0,619
Alt. musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo	Cualquier grado	90 (34,4%)	89 (35,7%)	1 (8,3%)	0,042
	Grado ≥3	9 (3,4%)	9 (3,6%)	0 (0,0%)	0,650
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Cualquier grado	86 (32,8%)	82 (32,9%)	4 (33,3%)	0,599
	Grado ≥3	16 (6,1%)	15 (6,0%)	1 (8,3%)	0,540
Alteraciones del sistema nervioso	Cualquier grado	79 (30,2%)	77 (30,9%)	2 (16,7%)	0,240
	Grado ≥3	31 (11,8%)	31 (12,4%)	0 (0,0%)	0,212
Alteraciones endocrinas	Cualquier grado	68 (26,0%)	67 (26,9%)	0 (0,0%)	0,026
	Grado ≥3	7 (2,7%)	7 (2,8%)	0 (0,0%)	0,716
Alteraciones vasculares	Cualquier grado	36 (13,7%)	36 (14,5%)	0 (0,0%)	0,162
	Grado ≥3	13 (5,0%)	13 (5,2%)	0 (0,0%)	0,534
Alteraciones psiquiátricas	Cualquier grado	31 (11,8%)	30 (12,0%)	0 (0,0%)	0,223
	Grado ≥3	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0,789
Alteraciones renales y genitourinarias	Cualquier grado	16 (6,1%)	16 (6,4%)	0 (0,0%)	0,460
	Grado ≥3	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0,910
Alteraciones oculares	Cualquier grado	12 (4,6%)	12 (4,8%)	0 (0,0%)	0,561
	Grado ≥3	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0,910
Alteraciones cardíacas	Cualquier grado	11 (4,2%)	11 (4,4%)	0 (0,0%)	0,590
	Grado ≥3	9 (3,4%)	9 (3,6%)	0 (0,0%)	0,650
Alteraciones auditivas y del equilibrio	Cualquier grado	8 (3,1%)	8 (3,2%)	0 (0,0%)	0,683
	Grado ≥3	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0,910
Alteraciones del aparato reproductor y de la mama	Cualquier grado	6 (2,3%)	6 (2,4%)	0 (0,0%)	0,752
	Grado ≥3	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,954
Neoplasias	Cualquier grado	5 (1,9%)	5 (2,0%)	0 (0,0%)	0,789
	Grado ≥3	3 (1,1%)	3 (1,2%)	0 (0,0%)	0,868
Alteraciones hepatobiliares	Cualquier grado	4 (1,5%)	4 (1,6%)	0 (0,0%)	0,827
	Grado ≥3	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,954
Traumatismo, intoxicación o complicaciones del proceso	Cualquier grado	4 (1,5%)	4 (1,6%)	0 (0,0%)	0,827
	Grado ≥3	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,954
Alteraciones del sistema inmune	Cualquier grado	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,954
	Grado ≥3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
GLOBAL	Cualquier grado	252 (96,2%)	242 (97,2%)	9 (75,0%)	0,007
	Grado ≥3	165 (63,0%)	159 (63,9%)	5 (41,7%)	0,108

Variables cualitativas: test χ^2 .**Tabla 30.** Pacientes afectados por eventos adversos según sistema y tipo de anticuerpo administrado.

4.2.1. Eventos adversos característicos de la inmunoterapia

En cuanto a los EA característicos de la inmunoterapia, hubo 118 (45,0%) pacientes que presentaron algún aumento de transaminasas o bilirrubina, 83 (31,7%) alguna endocrinopatía, 75 (28,6%) alguna alteración reumatológica, 64 (24,4%) presentaron proteinuria o aumento de creatinina, 58 (22,1%) diarrea, 45 (17,2%) con alguna alteración cardiovascular, 20 (7,6%) pacientes presentaron neumonitis, 8 vitíligo (3,1%) y 7 (2,7%) colitis de cualquier grado. En algunos pacientes estos EA fueron graves, siendo de grado 3 o superior las alteraciones cardiovasculares en 22 pacientes (8,4%), aumento de transaminasas o bilirrubina en 19 (6,9%), neumonitis, endocrinopatías y alteraciones reumatológicas en 7 (2,7%), y diarrea y colitis en 5 (1,9%) cada una. El paciente tratado con anti-PD-1 junto con anti-CTLA-4 presentó aumento de bilirrubina y transaminasas de grado 3 o superior y una endocrinopatía de grado 1. En la Tabla 30 se describe la presencia de estos EA en los pacientes tratados con anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 y en la Tabla 32 según el tipo de tumor.

Evento adverso		GLOBAL 262	Anti-PD-1 / PD-L1 249	Anti-CTLA-4 12	P
Aumento de bilirrubina o transaminasas	Todas	118 (45,0%)	112 (45,0%)	5 (41,7%)	0,532
	Grado ≥ 3	19 (6,9%)	18 (7,2%)	0 (0,0%)	0,416
Endocrinopatías	Todas	83 (31,7%)	81 (32,5%)	1 (8,3%)	0,066
	Grado ≥ 3	7 (2,7%)	7 (2,8%)	0 (0,0%)	0,716
Alteraciones reumatológicas	Todas	75 (28,6%)	74 (29,7%)	1 (8,3%)	0,095
	Grado ≥ 3	7 (2,7%)	7 (2,8%)	0 (0,0%)	0,716
Proteinuria o aumento de creatinina	Todas	64 (24,4%)	63 (25,3%)	1 (8,3%)	0,161
	Grado ≥ 3	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0,910
Diarrea	Todas	58 (22,1%)	57 (22,9%)	1 (8,3%)	0,210
	Grado ≥ 3	5 (1,9%)	4 (1,6%)	1 (8,3%)	0,211
Prurito o erupción	Todas	45 (17,2%)	45 (18,1%)	0 (0,0%)	0,098
	Grado ≥ 3	8 (3,1%)	8 (3,2%)	0 (0,0%)	0,683
Alteraciones cardiovasculares	Todas	45 (17,2%)	45 (18,1%)	0 (0,0%)	0,098
	Grado ≥ 3	22 (8,4%)	22 (8,8%)	0 (0,0%)	0,339
Neumonitis	Todas	20 (7,6%)	20 (7,6%)	0 (0,0%)	0,376
	Grado ≥ 3	7 (2,7%)	7 (2,8%)	0 (0,0%)	0,716
Vitíligo	Todas	8 (3,1%)	8 (3,2%)	0 (0,0%)	0,683
	Grado ≥ 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Colitis	Todas	7 (2,7%)	5 (2,0%)	2 (16,7%)	0,036
	Grado ≥ 3	5 (1,9%)	3 (1,2%)	2 (16,7%)	0,018

Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 31. Presencia de EA característicos de la inmunoterapia en según el anticuerpo administrado.

Evento adverso		Global 262	CPNM 165	Melanoma localizado 8	Melanoma avanzado 45	CCR 21	CCC 12	Otros* 11	P
Aumento de bilirrubina o transaminasas	Todas	118 (45,0%)	67 (40,6%)	5 (62,5%)	25 (55,6%)	12 (57,1%)	5 (41,7%)	4 (36,4%)	0,312
	Grado ≥ 3	19 (6,9%)	13 (7,9%)	1 (12,5%)	2 (4,4%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0,834
Alteraciones reumatólogicas	Todas	75 (28,6%)	51 (30,9%)	3 (37,5%)	14 (31,1%)	4 (19,0%)	1 (8,3%)	2 (18,2%)	0,439
	Grado ≥ 3	7 (2,7%)	5 (3,0%)	1 (12,5%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,508
Proteinuria o aumento creatinina	Todas	64 (24,4%)	41 (24,8%)	0 (0,0%)	7 (15,6%)	11 (52,4%)	2 (16,7%)	3 (27,3%)	0,017¹
	Grado ≥ 3	2 (0,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,887
Endocrinopatías	Todas	83 (31,7%)	45 (27,3%)	6 (75,0%)	14 (31,1%)	8 (38,1%)	6 (50,0%)	4 (36,4%)	0,056
	Grado ≥ 3	7 (2,7%)	3 (1,8%)	1 (12,5%)	3 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,192
Diarrea	Todas	58 (22,1%)	36 (21,8%)	2 (25,0%)	12 (26,7%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	0,521
	Grado ≥ 3	5 (1,9%)	3 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,908
Prurito o erupción	Todas	45 (17,2%)	28 (17,0%)	2 (25,0%)	7 (15,6%)	4 (19,0%)	2 (16,7%)	2 (18,2%)	0,992
	Grado ≥ 3	8 (3,1%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,542
Alteraciones cardiovasculares	Todas	45 (17,2%)	31 (18,8%)	1 (12,5%)	4 (8,9%)	7 (33,3%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	0,179
	Grado ≥ 3	22 (8,4%)	18 (10,9%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0,484
Neumonitis	Todas	20 (7,6%)	14 (8,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	2 (16,7%)	1 (9,1%)	0,200
	Grado ≥ 3	7 (2,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0,493
Vitíligo	Todas	8 (3,1%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	5 (11,1%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,024²
	Grado ≥ 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Colitis	Todas	7 (2,7%)	2 (1,2%)	1 (12,5%)	2 (4,4%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0,200
	Grado ≥ 3	5 (1,9%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0,194

CCC: cáncer de cabeza y cuello, CCR: carcinoma de células renales, CPNM: cáncer de pulmón no microcítico, EA: eventos adversos. *Otros: Carcinoma urotelial, cáncer del canal anal, de esófago, estómago, colon, carcinoma de células de Merkel y glioma.

Variables cualitativas: test χ^2 .

¹Las diferencias en la aparición de proteinuria o aumento de creatinina de cualquier grado se produjeron entre los pacientes diagnosticados de CCR y los diagnósticos de CPNM (p 0,011), melanoma (p 0,003), melanoma localizado (p 0,010) y CCC (p 0,047).

²Las diferencias en la aparición de vitíligo de cualquier grado se produjeron entre los pacientes con melanoma avanzado y CPNM (p 0,011).

Tabla 32. Presencia de eventos adversos característicos de la inmunoterapia según el tipo de tumor.

4.3. Caracterización de los eventos adversos con anti-PD-1/PD-L1.

Se registraron 3397 EA durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 que tuvieron una mediana de duración de 14,0 días [p25: 14,0 – p75: 31,0]. En la Figura 29 se observa la distribución de estos EA según el grado alcanzado.

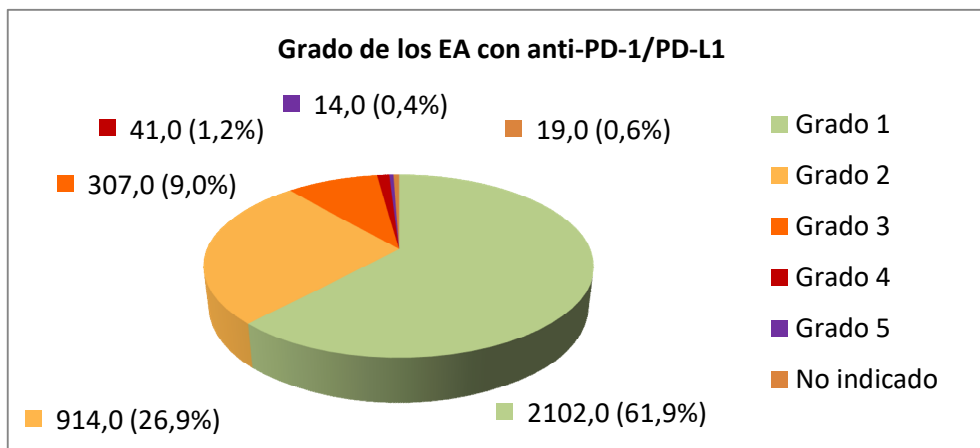


Figura 29. Grado de los eventos adversos con anti-PD-1/PD-L1.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de estos EA fue de 21,6 semanas [p25: 8,0 – p75: 48,3]. Tras finalizar la administración del anti-PD-1/PD-L1, 295 (8,7%) EA permanecieron durante una mediana de 35,0 días [p25: 13,0 – p75: 98,0]. Un total de 270 (7,9%) aparecieron tras finalizar el tratamiento. El tiempo transcurrido desde la interrupción del tratamiento con el anti-PD-1/PD-L1 hasta la aparición de estos EA fue de 7,0 días [p25: 0,0 – p75: 41,5], teniendo en cuenta la periodicidad del ciclo tras la última administración. En la Tabla 33 se describen las características de los EA al tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 según el sistema implicado.

En el Anexo II. Tabla 1 se detalla la frecuencia y gravedad de todos los EA al tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 clasificados por sistema.

Sistema implicado	Nº EA	Duración (días)	Tiempo desde inicio del ICI al EA (semanas)	EA aparece tras fin del ICI	Tiempo desde fin del ICI al EA (semanas)	EA permanece tras fin del ICI	Tiempo que permanece (días)
Alteraciones analíticas y en otras exploraciones complementarias	809 (23,8%)	14,0 [14,0 – 28,0]	23,0 [8,7 – 50,1]	86 (10,6%)	1,3 [0,1 – 4,6]	55 (7,6%)	65,0 [24,0 – 120,0]
Alt. del metabolismo y la nutrición	790 (23,2%)	14,0 [14,0 – 21,0]	22,0 [8,8 – 50,1]	55 (7,0%)	0,4 [0,0 – 2,6]	34 (4,6%)	23,5 [10,8 – 60,5]
Alt. generales y lugar administración	333 (9,8%)	14,0 [10,8 – 39,3]	16,9 [5,9 – 41,8]	15 (4,5%)	0,1 [0,0 – 1,9]	41 (12,9%)	23,0 [6,0 – 43,5]
Alteraciones gastrointestinales	274 (8,0%)	14,0 [13,5 – 28,0]	18,1 [5,7 – 44,8]	15 (5,5%)	0,0 [0,0 – 9,0]	22 (8,0%)	27,5 [13,0 – 43,0]
Alt. respiratorias, torácicas y mediastínicas	202 (5,9%)	21,0 [14,0 – 64,8]	21,6 [8,0 – 44,5]	19 (9,4%)	1,0 [0,0 – 5,9]	24 (11,9%)	29,0 [10,3 – 66,0]
Infección	183 (5,4%)	14,0 [7,0 – 21,0]	28,9 [12,4 – 62,9]	15 (8,2%)	3,0 [0,0 – 7,7]	11 (6,5%)	25,0 [14,0 – 116,0]
Alt. de la piel y del tejido subcutáneo	173 (5,1%)	21,0 [14,0 – 56,0]	23,0 [8,0 – 50,4]	9 (5,2%)	8,0 [4,1 – 26,6]	10 (6,1%)	55,0 [14,5 – 201,5]
Alt. musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo	145 (4,2%)	21,0 [14,0 – 59,8]	26,0 [10,4 – 53,6]	12 (8,3%)	9,4 [0,3 – 18,9]	23 (17,3%)	21,0 [10,0 – 145,0]
Alt. de la sangre y del sistema linfático	130 (3,8%)	20,0 [14,0 – 34,0]	12,0 [4,3 – 33,1]	13 (10,0%)	1,0 [0,0 – 5,8]	34 (29,1%)	31,5 [17,5 – 108,8]
Alteraciones del sistema nervioso	117 (3,4%)	14,0 [14,0 – 28,0]	22,0 [6,4 – 40,5]	6 (5,1%)	4,7 [1,6 – 26,9]	5 (4,5%)	20,0 [9,0 – 65,5]
Alteraciones endocrinas	84 (2,5%)	21,0 [14,0 – 125,0]	14,0 [7,9 – 34,5]	10 (11,9%)	5,4 [0,5 – 17,1]	26 (35,1%)	105,0 [26,8 – 464,0]
Alteraciones vasculares	41 (1,2%)	21,0 [14,0 – 37,0]	34,3 [11,7 – 54,6]	5 (12,2%)	0,6 [0,0 – 4,2]	–	–
Alteraciones psiquiátricas	32 (0,9%)	14,0 [14,0 – 21,8]	26,9 [6,8 – 50,6]	3 (9,4%)	0,0 [0,0 – 0,0]	5 (17,2%)	18,0 [5,0 – 56,0]
Alteraciones renales y genitourinarias	22 (0,6%)	14,0 [14,0 – 29,5]	35,7 [8,9 – 101,5]	3 (13,6%)	13,6 [0,0 – 13,6 _{P50}]	2 (10,5%)	8,5 [3,0 – 8,5 _{P50}]
Alteraciones cardíacas	14 (0,4%)	21,0 [12,0 – 74,0]	6,0 [3,0 – 50,4]	2 (13,3)	2,0 [2,0 – 2,0 _{P50}]	1 (6,7%)	35,0 [35,0 _{P50} – 35,0 _{P50}]
Alteraciones oculares	17 (0,5%)	21,0 [14,0 – 63,3]	29,7 [9,0 – 74,2]	2 (11,8%)	28,9 [0,6 – 28,9 _{P50}]	2 (13,3%)	40,0 [17,0 – 40,0 _{P50}]
Alteraciones auditivas y del equilibrio	10 (0,3%)	14,0 [14,0 – 50,0]	25,3 [12,6 – 35,8]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alt. del aparato reproductor y mama	6 (0,2%)	12,0 [6,75 – 25,5]	11,0 [9,2 – 17,9]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Traumatismo, intoxicación o complicaciones	5 (0,1%)	26,0 [16,3 – 38,8]	6,9 [5,0 – 72,1]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Neoplasias	5 (0,1%)	–	95,4 [75,9 – 150,9]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alteraciones hepatobiliares	4 (0,1%)	14,0 [12,0 – 16,0]	63,9 [49,1 – 142,2]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alteraciones del sistema inmune	1 (0,0%)	21,0 [21,0 – 21,0]	13,0 [13,0 – 13,0]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Global	3397	14,0 [14,0 – 31,0]	21,6 [8,0 – 48,3]	270 (7,9%)	7,0 [0,0 – 41,0]	295 (8,7%)	35,0 [13,0 – 98,0]

EA: evento adverso, EA: eventos adversos, ICI: Inhibidor del punto de control inmunitario

Tabla 33. Características de los eventos adversos secundarios a anti-PD-1/PD-L1 según sistema implicado.

4.4. Caracterización de los eventos adversos con anti-CTLA-4.

En los pacientes tratados con un anticuerpo anti-CTLA-4 fueron registrados 62 EA con una duración mediana de 14,0 [p25: 21,0 – p50: 67,8] días. En la Figura 30 se refleja la gravedad de los EA.

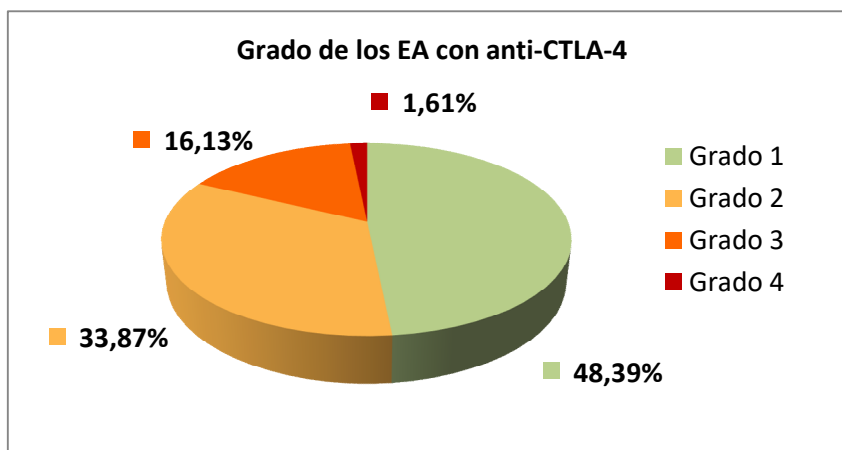


Figura 30. Grado de los eventos adversos con anti-CTLA-4.

La mediana de tiempo que transcurrió hasta la aparición de estos EA fue de 6,6 semanas [p25: 3,0 – p75: 9,7], habiendo 7 (11,3%) EA que permanecieron una mediana de 75 días [p25: 12,0 – p75: 187,0] tras suspender el tratamiento. Cinco (8,1%) EA se manifestaron tras transcurrir una mediana de 1,0 [p25: 0,2 – p75: 3,9] semanas tras finalizar el tratamiento, teniendo en cuenta la periodicidad del ciclo tras la última administración. En la Tabla 34 se describen las características de los EA según el sistema implicado y en el Anexo II. Tabla 2 los EA registrados y su grado clasificados por sistema en los pacientes tratados con un anticuerpo anti-CTLA-4.

4.5. Caracterización de los eventos adversos con la combinación anti-PD-1 y anti-CTLA-4.

Quince EA fueron identificados en el paciente tratado con anti-CTLA-4 junto a anti-PD-1; 8 (53,3%) de grado 1, 4 (26,7%) de grado 2 y 3 (20,0%) de grado 3, tal y como se muestra en la Figura 31.

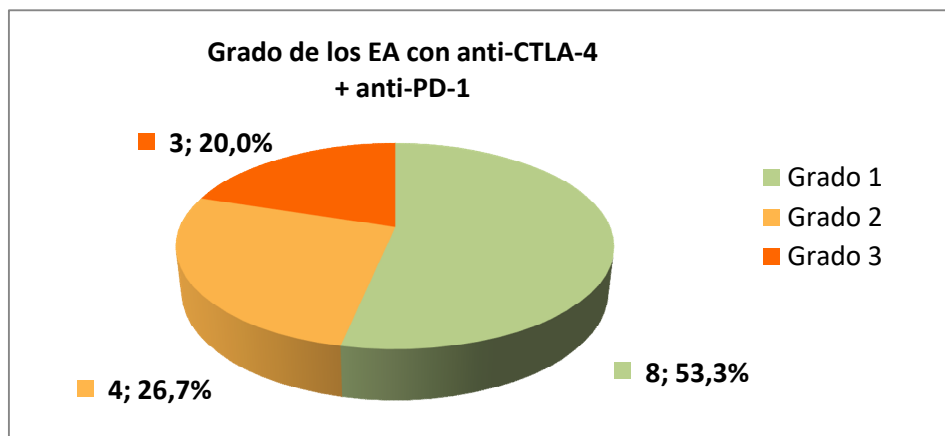


Figura 31. Grado de los eventos adversos con anti-CTLA-4 junto a anti-PD-1.

Estos EA tuvieron una mediana de duración de 21,0 días [p25: 7,0 – p75: 80,0] y aparecieron tras una mediana de 4,9 semanas [p25: 2,0 – 10,6] de iniciar el tratamiento. Tres EA (20,0%) permanecieron durante una mediana de 75,0 [p25: 75,0 – p75: 75,0] días tras suspender la administración del anti-CTLA-4; todas exploraciones complementarias. Cinco EA (33,3%) aparecieron tras transcurrir una mediana de 3,9 [p25: 3,9 – p75: 6,1] semanas de haber interrumpido el tratamiento; 2 alteraciones psiquiátricas (40,0%), una endocrina (20,0%), una respiratoria (20,0%) y una alteración general (20,0%). En la Tabla 35 se detalla la caracterización de los EA para anti-PD-1 junto a anti-CTLA-4 en función del sistema implicado.

Los 3 EA de grado 3 que se produjeron con el tratamiento combinado se correspondieron con una sepsis (33,3%), un aumento de GOT (33,3%) y un aumento de GPT (33,3%). En el ANEXO 2, Tabla 93 se detallan todos los EA y su gravedad, agrupadas por sistema.

Sistema implicado	Nº EA	Duración (días)	Tiempo desde inicio del ICI al EA (semanas)	EA aparece tras fin del ICI	Tiempo desde fin del ICI al EA (semanas)	EA permanece tras fin del ICI	Tiempo que permanece (días)
Alt. en pruebas analíticas y exploraciones complementarias	12 (19,4%)	14,0 [8,0 – 26,0]	6,0 [4,4 – 9,9]	1 (8,3%)	1,0 [1,0 _{p50} – 1,0 _{p50}]	1 (9,1%)	1052,0 [1052,0 – 1052,0]
Alt. del metabolismo y la nutrición	22 (35,5%)	14,0 [14,0 – 90,0]	7,0 [3,1 – 10,3]	2 (9,1%)	0,2 [0,1 – 0,2 _{p50}]	0 (0,0%)	–
Alt. generales y en el lugar de la administración	6 (9,7%)	28,0 [14,0 – 56,3]	7,6 [5,0 – 10,0]	1 (16,7%)	3,1 [3,1 _{p50} – 3,1 _{p50}]	1 (20,0%)	2,0 [2,0 _{p50} – 2,0 _{p50}]
Alteraciones gastrointestinales	6 (9,7%)	14,0 [12,5 – 78,0]	2,6 [1,8 – 3,6]	0 (0,0%)	–	2 (33,3%)	12,0 [12,0 – 12,0 _{p50}]
Infección	1 (1,6%)	14,0 [14,0 _{p50} –14,0 _{p50}]	7,7 [7,7 _{p50} –7,7 _{p50}]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alt. de la piel y del tejido subcutáneo	4 (6,5%)	14,0 [6,5 – 14,0]	8,6 [7,3 – 9,9]	0 (0,0%)	–	1 (25,0%)	19,0 [19,0 _{p50} – 19,0 _{p50}]
Alt. musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo	3 (4,8%)	5,0 [1,0 – 5,0 _{p50}]	8,7 [8,7 – 8,7 _{p50}]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alt. de la sangre y sistema linfático	6 (9,7%)	11,0 [9,0 – 21,0]	7,4 [1,8 – 11,9]	1 (16,7%)	4,7 [4,7 _{p50} – 4,7 _{p50}]	2 (40,0%)	141,0 [95,0 – 141,0 _{p50}]
Alteraciones del sistema nervioso	2 (3,2%)	14,0 [14,0 – 14,0 _{p50}]	14,0 [14,0 – 14,0 _{p50}]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Global	62	14,0 [21,0 – 67,8]	6,6 [3,0 – 9,7]	5 (8,1%)	1,0 [0,2 – 3,9]	7 (11,3%)	75,0 [12,0 – 187,0]

EA: evento adverso, EA: eventos adversos, ICI: Inhibidor del punto de control inmunitario

Tabla 34. Caracterización de los eventos adversos secundarios a anti-CTLA-4 según sistema implicado.

Sistema implicado	Nº EA	Duración (días)	Tiempo desde inicio del ICI al EA (semanas)	EA aparece tras fin del ICI	Tiempo desde fin del ICI al EA (semanas)	EA permanece tras fin del ICI	Tiempo que permanece (días)
Alt. en pruebas analíticas y exploraciones complementarias	4 (26,7%)	14,0 [3,3 – 208,5]	4,9 [2,7 – 4,9]	0 (0,0%)	–	3 (75,5%)	75,0 [75,0 – 75,0]
Alt. del metabolismo y la nutrición	3 (20,0%)	21,0 [6,0 – 21 _{p50}]	2,6 [2,0 – 2,6 _{p50}]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alt. generales y en el lugar de la administración	2 (13,3%)	87,5 [14,0 – 87,5 _{p50}]	5,5 [0,4 – 5,5 _{p50}]	1 (50,0%)	3,9 [3,9 _{p50} – 3,9 _{p50}]	0 (0,0%)	–
Alt. respiratorias, torácicas y mediastínicas	1 (6,7%)	47,0 [47,0 _{p50} – 47,0 _{p50}]	10,6 [10,6 _{p50} – 10,6 _{p50}]	1 (100,0%)	3,9 [3,9 _{p50} – 3,9 _{p50}]	0 (0,0%)	–
Infección	2 (13,3%)	49,0 [14,0 – 49,0 _{p50}]	3,4 [2,0 – 3,4 _{p50}]	0 (0,0%)	–	0 (0,0%)	–
Alteraciones endocrinas	1 (6,7%)	21,0 [21,0 _{p50} – 21,0 _{p50}]	13,6 [13,6 _{p50} – 13,6 _{p50}]	1 (100,0%)	6,9 [6,9 _{p50} – 6,9 _{p50}]	0 (0,0%)	–
Alteraciones psiquiátricas	2 (13,3%)	43,0 [6,0 – 43,0 _{p50}]	10,6 [10,6 _{p50} – 10,6 _{p50}]	2 (100,0%)	3,9 [3,9 – 3,9 _{p50}]	0 (0,0%)	–
Global	15	21,0 [7,0 – 80,0]	4,9 [2,0 – 10,6]	5 (33,3%)	3,9 [3,9 – 6,1]	3 (20,0%)	75,0 [75,0 – 75,0]

EA: evento adverso, EA: eventos adversos, ICI: Inhibidor del punto de control inmunitario

Tabla 35. Caracterización de los eventos adversos secundarios a anti-PD-1/PD-L1 junto a anti-CTLA-4 según sistema implicado.

4.6. Retrasos en el tratamiento

Se registraron un total de 430 retrasos con duración igual o superior a 7 días que afectaron a 134 pacientes; el 51,1% del total de pacientes tratados. En la Figura 32 se observa la distribución de cada tipo de retraso.

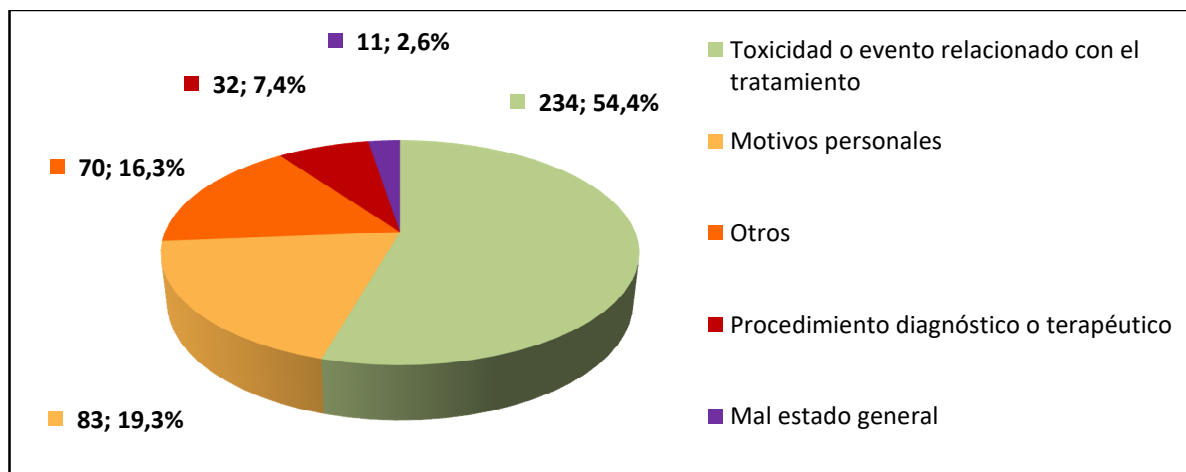


Figura 32. Motivos de retrasos en la administración de algún ciclo de tratamiento con el ICI.

Los retrasos en la administración de algún ciclo debido a algún procedimiento terapéutico o diagnóstico se produjeron porque estos pacientes estaban pendientes de decisión terapéutica o por algún proceso terapéutico o quirúrgico como la administración de radioterapia o radiofrecuencia, la cirugía de metástasis u otro tipo de intervención.

4.6.1. Características de los retrasos

La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de la administración del ICI hasta la aparición de algún retraso fue de 78,7 semanas [p25: 33,9 – p75: 177,4]. La mediana de duración de los retrasos fue de 7,0 días [p25: 7,0 – p75: 14,0]. En la Tabla 36 se encuentran resumidas las características de cada motivo de retraso.

Motivo de retraso	Nº de retrasos	Nº pacientes afectados	Tiempo hasta el retraso (semanas)	Duración (días)
Toxicidad o evento relacionado con el tratamiento	234 (54,4%)	88 (33,6%)	63,1 [24,9 – 102,0]	7,0 [7,0 – 14,0]
Procedimiento diagnóstico o terapéutico	32 (7,4%)	27 (10,3%)	38,7 [12,0 – 82,2]	14,0 [7,0 – 20,8]
Motivos personales	83 (19,3%)	45 (17,2%)	54,4 [31,0 – 87,7]	7,0 [7,0 – 8,0]
Otros	70 (16,3%)	40 (15,3%)	56,0 [27,5 – 98,1]	7,0 [7,0 – 7,0]
Mal estado general	11 (2,6%)	9 (3,4%)	21,1 [6,0 – 45,3]	7,0 [7,0 – 12,0]
Global	430 (100,0%)	134 (51,1%)	78,7 [33,9 – 177,4]	7,0 [7,0 – 14,0]

Tabla 36. Características retrasos en la administración de algún ciclo durante el tratamiento con el ICI.

4.6.2. Retrasos en el tratamiento por toxicidad o por eventos que podrían estar relacionados con el tratamiento

En 88 pacientes, hubo un total de 234 retrasos en la administración de algún ciclo por toxicidad o porque concurrieron con algún evento que podría estar relacionado con el tratamiento. Entre estos retrasos de administración de tratamiento, se incluyen 4 pacientes en los que se observó una mejor tolerancia al tratamiento al aumentar el tiempo transcurrido entre ciclos debido a la aparición recurrente de alguna reacción adversa; en tres de ellos se realizó el cambio de periodicidad ante la aparición de astenia (grado 2) y en otro paciente por hipertransaminemia (grado 2). En la Tabla 37 y Tabla 38 se describen los EA que concurrieron con estos retrasos, su frecuencia y su gravedad, para los tratamientos con fármacos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, respectivamente.

RA responsable del retraso	Anti-CTLA-4 (12)		GRADO			
	Nº ciclos	Nº pacientes	1	2	3	4
Prurito	1 (50,0%)	1 (8,3%)	–	–	1 (100,0%)	–
Astenia	1 (50,0%)	1 (8,3%)	–	1 (100,0%)	–	–
Global	2	2	0	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0

Tabla 37. Eventos adversos que concurrieron con los retrasos de tratamiento en los pacientes tratados con un anti-CTLA-4.

RA responsable del retraso	Anti-PD-1/PD-L1 (193)		GRADO			
	Nº ciclos	Nº pacientes	1	2	3	4
Astenia	82 (35,3%)	21 (24,4%)	2 (2,4%)	56 (68,3%)	24 (28,9%)	–
Aumento GGT / GPT / GOT	25 (21,6%)	8 (9,3%)	1 (4,0%)	20 (80,0%)	4 (16,0%)	–
Infección respiratoria*	19 (8,2%)	17 (19,8%)	3 (15,8%)	10 (52,6%)	6 (31,6%)	–
Cuadro gripal	14 (6,0%)	12 (13,9%)	7 (50,0%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	–
Neumonitis	8 (5,2%)	8 (9,3%)	2 (25,0%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	–
Diarrea	8 (5,2%)	6 (7,0%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)
Aumento creatinina	6 (2,6%)	4 (4,7%)	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	–
Disnea	6 (2,6%)	5 (5,8%)	–	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)
Otras infecciones	4 (1,7%)	4 (4,7%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	–	–
Vómitos	4 (1,7%)	3 (3,5%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	–
Dolor abdominal	4 (1,7%)	4 (4,7%)	3 (75,0%)	–	1 (25,0%)	–
Infección de tejidos blandos	3 (1,3%)	3 (3,5%)	–	2 (66,6%)	1 (33,3%)	–
Artritis	3 (1,3%)	3 (3,5%)	–	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–
Colitis	3 (1,3%)	3 (3,5%)	–	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Piel seca	2 (0,9%)	3 (3,5%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–
Hipotiroidismo	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–
Otras alteraciones endocrinas	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–
Prurito	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–
Urticaria	2 (0,9%)	2 (2,3%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–
Otras alteraciones de la piel	2 (0,9%)	1 (1,2%)	–	–	2 (100,0%)	–
Hematuria	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–
Tos	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	2 (100,0%)	–	–
Sepsis	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	–	2 (100,0%)	–
Infección del tracto urinario	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–
Gastritis	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–
Hipertiroidismo	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	–	2 (100,0%)	–
Mucositis	2 (0,9%)	2 (2,3%)	1 (50,0%)	–	1 (50,0%)	–
Mareo	2 (0,9%)	2 (2,3%)	–	2 (100,0%)	–	–
Eczema	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	–	1 (100,0%)	–
Colecistitis	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Hipertensión arterial	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Hipotensión arterial	1 (0,4%)	1 (1,2%)	1 (100,0%)	–	–	–
Fístula bronquial	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	–	1 (100,0%)	–
Radiodermatitis	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Herpes zóster	1 (0,4%)	1 (1,2%)	1 (100,0%)	–	–	–
Infección glándulas salivares	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Neutropenia	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	–	1 (100,0%)	–
Síncope	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	–	1 (100,0%)	–
Cefalea	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	–	1 (100,0%)	–
Fiebre	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Edema generalizado	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Artralgias	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	1 (100,0%)	–	–
Hemorragia digestiva alta	1 (0,4%)	1 (1,2%)	–	–	1 (100,0%)	–
Global	232	86	30 (12,9%)	132 (56,9%)	67 (28,9%)	3 (1,3%)

Infección respiratoria: infección pulmón, infección en el tracto respiratorio superior.

Tabla 38. Eventos adversos que concurren con los retrasos de tratamiento en los pacientes tratados con un anti-PD-1/PD-L1.

4.7. Motivos de suspensión

Tras finalizar el periodo de seguimiento, 27 pacientes continuaban en tratamiento activo con el ICI (10,3%) y 12 pacientes (4,6%), diagnosticados de melanoma, habían finalizado el tratamiento tras completar el esquema adyuvante o de tratamiento con ipilimumab. Los motivos de suspensión se detallan en la Tabla 39.

La suspensión por pseudoprogresión se produjo en un paciente en el que fue interpretada como progresión de la enfermedad. La sospecha de reactivación de enfermedad autoinmune fue la responsable de que se suspendiese el tratamiento en un paciente con antecedentes de sarcoidosis. En el caso del cambio de tratamiento, se trató de un paciente en el que se detectó la mutación BRAF V600 y se inició un tratamiento dirigido. Cuarenta y cuatro pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad secundaria al ICI. Las EA responsables se detallan en el ANEXO III. Tabla 1.

	CPNM	Melanoma localizado	Melanoma paliativo	CCC	CCR	Otros*	Global
	165	8	45	12	21	11	262
Continúa tratamiento	16 (9,7%)	0 (0,0%)	3 (6,7%)	1 (8,3%)	2 (9,5%)	5 (45,5%)	27 (10,3%)
Completa tratamiento	0 (0,0%)	5 (62,5%)	6 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (4,6%)
Cambia tratamiento	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Deterioro clínico	3 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (2,3%)
Pérdida de contacto	4 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	5 (1,9%)
Progresión	102 (61,8%)	1 (12,5%)	21 (46,7%)	10 (83,3%)	14 (66,7%)	3 (27,3%)	150 (57,3%)
Pseudoprogresión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Respuesta mantenida	5 (3,0%)	0 (0,0%)	4 (8,9%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	10 (3,8%)
Toxicidad	29 (17,6%)	2 (25,0%)	8 (17,8%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	2 (1,8%)	44 (16,8%)
Sospecha reactivación EA	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Decisión del paciente	5 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,0%)

CCC: *cáncer de cabeza y cuello*, CCR: *carcinoma de células renales*, CPNM: *cáncer de pulmón no microcítico*. *Otros: *Carcinoma urotelial, cáncer del canal anal, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, carcinoma de células de Merkel, glioma*

Tabla 39. Motivos de suspensión del tratamiento.

5. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.

5.1. Análisis univariante

Los resultados del análisis de las características del paciente y la enfermedad como factores predictivos de SG en pacientes con melanoma y CPNM se describen en la Tabla 40 y Tabla 41, mientras que el impacto que tuvieron las características del tratamiento con el ICI y otros fármacos en la SG se detallan en la Tabla 42. Por último, la influencia de la respuesta al tratamiento y la aparición de EA se describen en la Tabla 43.

	HR	IC 95%	P	P _{FDR}	HR	IC 95%	P	P _{FDR}	
	Cáncer de pulmón no microcítico				Melanoma				
Características del paciente									
Sexo masculino	0,732	0,426 – 1,258	0,259	0,453	0,715	0,320 – 1,594	0,412	0,770	
Edad (años)	1,006	0,988 – 1,025	0,501	0,668	0,985	0,958 – 1,012	0,282	0,577	
IMC (kg/m ²)	0,964	0,921 – 1,008	0,107	0,230	0,988	0,889 – 1,098	0,827	0,993	
Escala de Charlson	0,789	0,916 – 1,069	0,789	0,920	1,187	0,943 – 1,495	0,144	0,413	
Enfermedad autoinmune	0,761	0,427 – 1,356	0,355	0,552	0,962	0,288 – 3,209	0,950	0,996	
Neoplasias previas	1,008	0,656 – 1,548	0,972	0,998	2,581	0,961 – 6,930	0,060	0,258	
Neoplasias sincrónicas	0,938	0,346 – 2,542	0,900	0,969	-	-	-	-	
Hábito tabáquico ¹	Activo	0,814	0,459 – 1,443	0,481	0,673	1,205	0,520 – 2,793	0,663	0,891
	Exfumador	0,908	0,509 – 1,619	0,743	0,885	1,302	0,528 – 3,207	0,566	0,811
ICAT (paquete/año)	0,998	0,992 – 1,003	0,435	0,625	1,018	1,003 – 1,033	0,020	0,125	

ICAT: índice de consumo acumulado de tabaco, IMC: índice de masa corporal, FDR: False Discovery Rate.

Variables de referencia: ¹ No fumador.

Tabla 40. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Características del paciente.

		HR	IC 95%	P	P _{FDR}	HR	IC 95%	P	P _{FDR}
		Cáncer de pulmón no microcítico				Melanoma			
Características de la enfermedad									
Escala ECOG ¹	ECOG 1	1,585	0,686 – 3,661	0,281	0,463	1,368	0,570 – 3,283	0,483	0,799
	ECOG 2	2,819	1,187 – 6,694	0,019	0,055	3,272	0,893 – 11,991	0,074	0,289
	ECOG 3	52,676	12,682 – 218,801	<0,001	<0,001	-	-	-	-
Histología ²	Epidermoide	0,365	0 208 – 0,641	<0,001	0,002	-	-	-	-
	Indiferenciado	0,466	0,265 – 0,818	0,008	0,026	-	-	-	-
Estadio ³		0,820	0,469 – 1,434	0,486	0,663	21,126	0,001 – 7,5x10 ⁵	0,568	0,787
Metástasis cerebrales		1,157	0,683 – 1,959	0,587	0,730	2,404	1,069 – 5,402	0,034	0,182
Linfangitis		1,634	0,601 – 4,438	0,336	0,538				-
Expresión de PD-L1 ⁴	≥1,0%, <5,0%	0,612	0,123 – 3,039	0,548	0,697	-	-	-	-
	≥5,0%, <50,0%	4,694	1,456 – 15,137	0,010	0,030	-	-	-	-
	≥50,0%	1,083	0,411 – 0,852	0,872	0,977	-	-	-	-
Mutación EGFR ⁵	Activadora	6,866	2,020 – 23,340	0,002	0,008	-	-	-	-
	Resistencia	<0,001	0,000 – NA	0,973	0,991	-	-	-	-
Reordenamiento ROS-1		0,389	0,051 – 2,960	0,362	0,548	-	-	-	-
Mutación en BRAF V600		-	-	-	-	0,533	0,237 – 1,201	0,129	0,790
LDH		1,002	1,000 – 1,003	0,024	0,063	1,003	1,002 – 1,005	<0,001	0,010
RAN		1,002	0,986 – 1,017	0,829	0,947	1,194	1,005 – 1,420	0,044	0,210
RAL		0,885	0,715 – 1,095	0,261	0,442	1,138	0,781 – 1,659	0,500	0,796
NLR		1,052	1,028 – 1,078	<0,001	<0,001	1,009	0,823 – 1,236	0,929	0,999
dNLR		1,048	0,987 – 1,112	0,127	0,237	0,936	0,636 – 1,379	0,738	0,962
LIPI	LIPI I	1,601	1,029 – 2,941	0,037	0,090	-	-	-	-
	LIPI P	2,366	1,102 – 5,080	0,027	0,069	-	-	-	-

dNLR: ratio neutrófilo-linfocito derivado, EGFR: proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico FDR: False Discovery Rate, LDH: lactato deshidrogenasa, LIPI: Índice pronóstico inmunológico del pulmón, NLR: ratio neutrófilo-linfocito, RAL: recuento absoluto de neutrófilos, RAN: recuento absoluto de neutrófilo.

Variables de referencia: ¹ECOG 0, ²Adenocarcinoma, ³IIIC, ⁴ Expresión <1%, ⁵ EGFR no mutado

Tabla 41. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Características de la enfermedad.

		HR	IC 95%	P	P _{FDR}	HR	IC 95%	P	P _{FDR}
		Cáncer de pulmón no microcítico				Melanoma			
Tratamiento con el ICI									
Indicación agrupada ¹	Segunda línea	1,734	0,753 – 3,996	0,196	0,354	3,530	1,716 – 7,260	0,001	0,009
	Tercera o posterior	2,436	1,034 – 5,741	0,042	0,097	-	-	-	-
Fármaco ²	Pembrolizumab	1,013	0,622 – 1,650	0,958	0,993	2,252	0,890 – 5,698	0,086	0,308
	Atezolizumab	1,431	0,624 – 3,286	0,398	0,587	-	-	-	-
	Ipilimumab	-	-	-	-	3,880	1,638 – 9,192	0,002	0,015
	Ipilimumab – nivolumab	-	-	-	-	1,629	0,207 – 12,849	0,643	0,779
Radioterapia									
Radioterapia simultánea		0,443	0,257 – 0,763	0,003	0,012	1,517	0,577 – 3,990	0,398	0,744
	Torácica	0,458	0,187 – 1,122	0,088	0,197	1,141	0,154 – 8,449	0,897	0,989
	Cerebral	0,202	0,028 – 1,446	0,111	0,230	0,824	0,112 – 6,079	0,850	0,987
	Otra localización	0,592	0,309 – 1,134	0,114	0,228	1,872	0,644 – 5,445	0,250	0,566
Consumo de corticoides									
En los 30 días previos		2,206	1,457 – 3,339	<0,001	0,001	1,487	0,438 – 5,043	0,524	0,805
En los 30 primeros días		3,571	2,364 – 5,395	<0,001	<0,001	1,803	0,820 – 3,964	0,142	0,436
Consumo de antibióticos									
En los 30 días previos		1,719	1,094 – 2,703	0,019	0,053	2,378	0,693 – 8,164	0,169	0,427
En los 30 primeros días		2,424	1,458 – 4,030	0,001	0,003	1,191	0,360 – 3,942	0,774	0,979
Consumo de IBP									
Uso crónico		1,032	0,694 – 1,534	0,877	0,962	1,484	0,728 – 3,024	0,277	0,596
Consumo de inmunosupresores									
Durante el tratamiento		-	-	-	-	0,045	0,000 – 103,438	0,433	0,745

FDR: False Discovery Rate.

Variables de referencia: ¹Primera línea, ²Nivolumab.

Tabla 42. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Tratamiento con el ICI y otros tratamientos recibidos.

	HR	IC 95%	P	P _{FDR}	HR	IC 95%	P	P _{FDR}	
	Cáncer de pulmón no microcítico				Melanoma				
Respuesta al tratamiento									
Respuesta objetiva	0,090	0,051 – 0,159	<0,001	<0,001	0,042	0,006 – 0,315	0,002	0,017	
Tiempo hasta alcanzarla	0,975	0,903 – 1,053	0,518	0,675	0,912	0,518 – 1,608	0,912	0,986	
Duración de la respuesta	0,968	0,954 – 0,982	<0,001	<0,001	0,941	0,813 – 1,089	0,414	0,742	
Mejor respuesta ¹	RC	0,012	0,002 – 0,086	<0,001	<0,001	0,001	0,000 – 1,186x10 ²⁰	0,955	0,988
	RP	0,081	0,043 – 0,150	<0,001	<0,001	0,233	0,031 – 1,741	0,156	0,419
	EE	0,422	0,270 – 0,659	<0,001	<0,001	1,106	0,436 – 2,809	0,832	0,994
Oligoprogresión	1,551	0,887 – 2,713	0,124	0,239	0,493	0,150 – 1,619	0,244	0,582	
Pseudoprogresión	0,681	0,168 – 2,759	0,591	0,719	-	-	-	-	
Presencia de EA									
Presencia de EA	0,092	0,040 – 0,209	<0,001	<0,001	0,104	0,028 – 0,393	0,045	0,009	
EA grado 3 o 4	0,601	0,413 – 0,875	<0,001	0,027	0,532	0,260 – 1,092	0,086	0,284	
Nº EA por paciente	0,913	0,891 – 0,936	<0,001	<0,001	0,912	0,890 – 0,935	<0,001	<0,001	

EE: enfermedad estable, EA: eventos adversos, FDR: False Discovery Rate, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

Variables de referencia: ¹ Progresión de la enfermedad

Tabla 43. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario: Respuesta al tratamiento y aparición de EA durante el tratamiento.

5.2. Análisis multivariante

Los resultados del análisis multivariante para la identificación de factores predictivos de SG en los pacientes con CPNM y melanoma avanzado se describen en la Tabla 44 y Tabla 45.

MULTIVARIANTE		HR	IC 95%	p
		Cáncer de pulmón no microcítico		
Escala ECOG ¹	ECOG 1	0,707	0,264 – 1,893	0,490
	ECOG 2	1,071	0,377 – 3,038	0,898
	ECOG 3	8,289	1,040 – 66,091	0,046
Histología ²	Epidermoide	2,380	1,317 – 4,300	0,004
	Indiferenciado	2,775	1,270 – 6,064	0,011
NLR		0,999	0,931 – 1,072	0,976
Radioterapia simultánea		0,457	0,210 – 0,994	0,048
Corticoides 30 días previos		2,220	1,107 – 4,451	0,025
Corticoides 30 primeros días		2,500	1,296 – 4,822	0,006
Antibióticos 30 primeros días		0,623	0,269 – 1,442	0,269
Respuesta objetiva		0,879	0,294 – 2,629	0,817
Duración de la respuesta		0,966	0,951 – 0,982	<0,001
Mejor respuesta ³	RC	0,413	0,047 – 3,508	0,406
	RP	-	-	-
	EE	0,697	0,377 – 1,266	0,248
Presencia de EA		0,051	0,015 – 0,172	<0,001
EA grado 3 o 4		1,493	0,876 – 2,546	0,141
Nº EA por paciente		0,112	0,928 – 1,008	0,112

EE: enfermedad estable, EA: eventos adversos, NLR: ratio neutrófilo-linfocito, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

Variables de referencia: ¹ECOG 0, ²Adenocarcinoma, ³Progresión de la enfermedad

Tabla 44. Variables predictoras de SG en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario.

MULTIVARIANTE		HR	IC 95%	p
		Melanoma avanzado		
LDH		1,002	1,000 – 1,004	0,091
Indicación agrupada ¹	Segunda línea	1,689	0,462 – 6,172	0,428
	Pembrolizumab	2,194	0,680 – 7,079	0,188
Fármaco ²	Ipilimumab	0,912	0,233 – 3,571	0,894
	Ipilimumab-nivolumab	0,609	0,057 – 6,522	0,682
Respuesta objetiva		0,054	0,003 – 0,970	0,048
Presencia de EA		0,164	0,027 – 1,008	0,051
Nº EA por paciente		0,995	0,917 – 1,080	0,909

EA: eventos adversos, LDH: lactato deshidrogenasa.

Variables de referencia: ¹Primera línea, ²Nivolumab.

Tabla 45. Variables predictoras de SG en pacientes de melanoma avanzado tratados con un inhibidor del punto de control inmunitario.

VIII. DISCUSIÓN

Recientemente se han evaluado las indicaciones oncológicas de tratamiento autorizadas en los últimos 10 años en España. La estrategia de tratamiento con inmunoterapia supone el 35% de estas nuevas indicaciones y los diagnósticos de CPNM y tumores genitourinarios cerca del 45% del global de indicaciones autorizadas. Cuando se ha evaluado la relación entre de la decisión de financiación o no de estos tratamientos por el SNS y el beneficio clínico substancial, se ha observado una mayor ventaja en los tratamientos para los que se decide la financiación. No obstante, no se dispone de estudios de coste-efectividad para todas estas indicaciones que serían necesarios para poder medir el impacto real de estos tratamientos. Por otro lado, es preciso también obtener más información del beneficio de estos tratamientos como calidad de vida obtenida, más allá de otras variables subrogadas que son frecuentes en los EC(196), así como datos en vida real.

Tras la irrupción en terapéutica de los ICI, se han publicado numerosos documentos sobre la utilización de estos fármacos en condiciones de vida real. Un gran número de estas publicaciones se han centrado en determinadas patologías, mayoritariamente en pacientes con CPNM, o en determinados escenarios terapéuticos muy concretos(197–202). Sin embargo, en estos estudios la descripción del perfil de utilización de la inmunoterapia en condiciones de práctica clínica habitual se ha reflejado con menor detalle del que se realiza en el presente trabajo(203,204). Otros estudios llevados a cabo en pacientes en los que se utilizaron estos fármacos dentro del marco del SNS se han centrado en escenarios más concretos o se han realizado con menor extensión(205–207).

La incorporación de los ICI en terapéutica hace necesarios estudios como este, que puedan ayudar a comparar los resultados obtenidos en condiciones de práctica clínica con respecto a los EC en los que se basa la utilización de estos fármacos. Los estrictos criterios de exclusión de estos estudios y su falta de validez externa, hacen necesaria la evaluación de los resultados de estos fármacos en el global de la población, incluida aquella que se encuentra infrarrepresentada en los EC(198,208). Un elevado porcentaje de los pacientes tratados con inmunoterapia en condiciones de práctica asistencial no cumpliría los criterios de inclusión de estos EC y, aunque algunos de ellos respondan a estos tratamientos, se espera que los resultados obtenidos sean inferiores(209). El desarrollo acelerado de la investigación con múltiples ICI en diversas patologías de mal pronóstico, ha originado en paralelo su uso en indicaciones antes de su inclusión en ficha técnica, con aun mayor incertidumbre en cuanto a resultados. La disponibilidad de más información en este campo colaboraría en la adecuación del tratamiento al paciente, así como en la selección de aquellos que muestran un auténtico beneficio de estos tratamientos y con esto, también en la sostenibilidad del sistema sanitario(210,211).

1. PERFIL DE UTILIZACIÓN

Se presentan los resultados de una muestra de 262 pacientes con una distribución desigual en función de su diagnóstico oncológico; 62,9% de pacientes con CPNM, 20,2% con melanoma, 8,0% con CCR, 4,5% con CCC, 1,9% con CU y un 0,4% de pacientes diagnosticados de glioma, carcinoma de células de Merkel, canal anal, colon, esófago y estómago. En la mayoría de estos casos, los pacientes presentaban un estadio IV de la enfermedad y recibían el ICI como segunda línea de tratamiento, siendo nivolumab y pembrolizumab los fármacos más utilizados. La muestra incluye pacientes tratados desde la autorización de las primeras indicaciones de los ICI, con nivolumab y pembrolizumab en segunda y sucesivas líneas en CPNM, tanto epidermoide como no epidermoide, y melanoma metastásico, siendo

por ello estas indicaciones y estos fármacos los representados en mayor medida. En otras indicaciones minoritarias se emplearon como indicaciones fuera de ficha técnica o en condiciones de fármacos pendientes de financiación, al amparo de la normativa de la CRFT de la Región de Murcia. Este uso en indicaciones fuera de ficha técnica se limitó a pacientes sin otras opciones terapéuticas.

En el momento de iniciar el tratamiento, el 61,5% de los pacientes cumplían los criterios de financiación para su uso, principalmente en las indicaciones de CPNM y melanoma avanzado, mientras que 101 pacientes recibieron el fármaco en condiciones excepcionales. En el 36,6% de los pacientes tratados la EMA había autorizado las indicaciones de tratamiento para las que eran usadas estos fármacos, pero se encontraban pendientes de su resolución de financiación (pembrolizumab en melanoma avanzado y adyuvancia, nivolumab en melanoma avanzado, CPNM, CCR y CCC, así como nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en distintos escenarios de CU). Finalmente, la financiación fue autorizada en todos estos casos a excepción de nivolumab y pembrolizumab en CU (Tabla 1). Otras indicaciones excepcionales de tratamiento en este estudio no se encontraban entre las autorizadas por la EMA (1,9%). Fue el caso de un paciente cardiópata diagnosticado de CCR con contraindicación de los inhibidores de tirosina quinasa que recibió nivolumab en primera línea de tratamiento, mientras que en el resto (cáncer del canal anal, cáncer de esófago y cáncer de estómago, colon y glioma con IMS) la utilización de la inmunoterapia se realizó en base a distintos estudios que habían evaluado esas indicaciones(39,44,212–215).

La edad media de los pacientes tratados (63,2±9,8 años) fue similar a la de aquellos incluidos en los EC que evaluaron a los ICI en CPNM y melanoma avanzado(17–19,216). El mayor porcentaje de varones (78,2%) está relacionado con la indicación mayoritaria de los pacientes incluidos, el CPNM. Según el informe “las cifras del cáncer en España 2022”, elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica, El cáncer de pulmón sigue teniendo una incidencia de nuevos casos muy superior en varones que en mujeres (22.316 frente a 8.632 casos nuevos estimados en 2022), así como una mayor prevalencia total en 2020 (35.815 casos frente a 16.870)(217). Sin embargo, a excepción del EC CHECKMATE 017, los EC incluyen un menor porcentaje de hombres (45% – 63%). En este EC, llevado a cabo en pacientes con CPNM e histología epidermoide, el porcentaje de varones es similar al descrito (82,0%)(18). En la muestra analizada, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CPNM presentan histología epidermoide, son fumadores o exfumadores y sus tumores no tienen mutaciones sensibilizantes (o de resistencia) en ALK, ROS o EGFR. Con respecto a la media nacional, la Región de Murcia en 2020 presentaba un mayor porcentaje de población mayor de 15 años fumadora (23,7% frente a 19,8% para el consumo activo diario) y exfumadora (23,2% frente 22,0%). Dentro de la Región de Murcia, este consumo fue más frecuente en hombres que en mujeres (28,9% frente 18,5% con consumo activo diario y 27,9% frente a 18,5% de exfumadores, respectivamente)(218). Aunque el hábito tabáquico se relaciona con una mayor posibilidad de aparición de CPNM, esta correlación es más fuerte para la histología tumoral epidermoide que adenocarcinoma(219). Esto podría haber condicionado la mayor prevalencia de hombres e histología epidermoide en los pacientes con CPNM en este estudio. Además, estas características hacen a estos pacientes candidatos a tratamiento con ICI en monoterapia.

En el comienzo de la administración de estos tratamientos, la determinación de la expresión de PD-L1 así como el estudio de mutaciones en ALK o ROS-1 en pacientes con CPNM e histología de adenocarcinoma no constituía una práctica de rutina, de ahí que haya un bajo registro de estas determinaciones. Entre los pacientes con CPNM, más del 75% presentaban tumores con expresión de PD-L1 superior o igual al 1%, mientras que las mutaciones en EGFR se detectaron en el 2,4% y ROS-1 en el 1,2% de los pacientes. Actualmente, la presencia de estas mutaciones excluye de la financiación el uso

de estos fármacos, ya que no se han mostrado eficaces. La mutación BRAFV600 se identificó en el 31,3% de pacientes con melanoma avanzado y 12,5% de localizado, algo inferior a la descrita en los EC (22,1% – 41,3%)(27,28,220,221). En cuanto a otros biomarcadores, 3 pacientes presentaron IMS (glioma, cáncer de colon y estómago) y 2 sobreexpresión de HER2 (cáncer de estómago y esófago). La IMS o MMRD aparece en una gran variedad de tumores aunque es más frecuente en distintos adenocarcinomas (endometrio, estómago, colorrectal, cérvix o próstata entre otros), tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario o sarcomas uterinos. En estos casos, la prevalencia de esta alteración puede llegar a ser superior al 5% de los pacientes(39).

A nivel de comorbilidades, un 11,8% de los pacientes presentaban diagnóstico de enfermedad autoinmune al inicio del tratamiento, llegando esta tasa al 37,5% en el grupo de pacientes con melanoma localizado. La mediana del valor del índice de comorbilidad de Charlson fue de 8,0 puntos. A nivel de la evaluación de la enfermedad, este índice únicamente contempla el diagnóstico del tumor (2 puntos) y la presencia de metástasis (6 puntos). Esto justificaría el menor valor en este índice en los pacientes con melanoma localizado (3,0 puntos).

La importancia de este estudio radica en la inclusión de pacientes con características que difieren de los EC en los que se basó la autorización de la inmunoterapia en estas indicaciones y que incluso, podían llegar a consistir en criterios de exclusión de estos EC(198,208). Entre ellas, destaca la presencia de enfermedades autoinmunes (11,8%), un valor de 2 o superior en la escala ECOG (24,6%) y la presencia de metástasis cerebrales al comienzo del tratamiento (10,7%). La prevalencia de metástasis cerebrales se encuentra en línea con los resultados de otros estudios llevados a cabo en condiciones de vida real (9% – 21%); sin embargo, el porcentaje de pacientes con ECOG igual o superior a 2 es mayor (4% – 15%) (10,32–35). Por otro lado, la presencia de enfermedades autoinmunes suele ser elevada en los estudios en vida real, oscilando entre el 13,5% descrito por *Khan y col.*(112) y el 24,5-27% descritos por *Chen y col.*(222) o *El-Refai y col.*(223). Un considerable número de pacientes recibió corticoides antes (18,3%) o en el comienzo del tratamiento (25,6%) o, incluso, consumían de forma crónica inmunosupresores (1,8%). Esta es una de las razones por las que este tipo de estudios en condiciones de vida real resultan de gran interés en tratamientos como los ICI, que han llegado a convertirse en el estándar de tratamiento en algunas de estas indicaciones oncológicas.

2. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN CONDICIONES DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Un metanálisis reciente llevado a cabo por *Digkas y col.* ha comparado las diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre los estudios en vida real y los EC realizados en pacientes con melanoma avanzado y CPNM tratados con ICI. Aunque a nivel de respuesta objetiva, refiere una superioridad estadísticamente significativa para los estudios en vida real, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP y SG entre los EC y estudios de vida real(224). Estudios de este tipo así como el que realizan *Cramer Van der Welle y col.* presentan gran interés en la evaluación de los resultados en vida real de estos tratamientos con respecto a los EC(225).

Como patrones de respuesta característicos de la inmunoterapia, en los pacientes del presente estudio se describió la oligoprogresión (9,8%), pseudoprogresión (2,8%) e hiperprogresión (0,4%). La

aparición de oligoprogresión (según los criterios empleados por *Bahig y col.*) coincide con otros autores que la estiman en el 4,1% de los pacientes con tumor sólido tratados con ICI, pudiendo llegar a afectar al 15,7% de los pacientes que presentaron como mejor respuesta EE(192,226). Debido a las diferentes definiciones de oligoprogresión realizadas, esta prevalencia puede variar entre estudios(227). En este caso, se produjeron en pacientes con CPNM (12,1%), melanoma avanzado (8,9%) y CCR (4,8%). La prevalencia de hiperprogresión y pseudoprogresión es muy inferior a la descrita en otras publicaciones (5,9% – 43,1% para la hiperprogresión y 6,0% para la pseudoprogresión)(228–230). Los criterios para la evaluación de ambas no estaban definidos en el periodo de estudio, lo cual dificultaba su identificación, que actualmente se basa en criterios clínicos y pruebas de imagen.

No se puede descartar una posible interpretación errónea de la pseudoprogresión como auténtica progresión. Esto podría acarrear una pérdida del beneficio de la inmunoterapia si se interrumpiese el ICI e iniciase una nueva línea de tratamiento. El bajo porcentaje de hiperprogresión probablemente responda a la imposibilidad de llevar un seguimiento con pruebas de imagen en aquellos pacientes que tras el inicio del tratamiento presentaron una progresión clínica rápida con empeoramiento del estado general. La identificación y diferenciación temprana de este tipo de respuestas resulta de gran importancia así como también sería necesario definir los biomarcadores que pudiesen predecirlas(231). En los últimos años se han descrito algunos biomarcadores que podrían estar relacionados con su aparición en pacientes con CPNM(232).

2.1. Cáncer de pulmón no microcítico

La población de estudio mayoritaria corresponde a pacientes con CPNM tratados con ICI en monoterapia, concretamente más numerosa para los anti-PD-1. La mediana del tiempo de seguimiento en estos pacientes fue de 11,9 meses, la mediana de SLP de 6,4 y de SG de 12,5 meses. La SLP a los 12 y 24 meses fue del 30,9% y 20,0% de los pacientes y para la SG del 49,7% y 24,2%, respectivamente. En línea con la revisión de *Digkas y col.*, la aparición de respuesta fue más frecuente que en los EC(224). Una tercera parte de los pacientes presentó respuesta objetiva y cerca de un 10% RC, superior a la descrita en los EC, que se encuentra alrededor del 1,5%(233). En casi la mitad de los pacientes tratados, la mejor respuesta obtenida fue la progresión de la enfermedad.

2.1.1. Factores relevantes que podrían estar relacionados con la respuesta

A través de las distintas indicaciones de tratamiento en estos pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la SLP ni SG entre los pacientes tratados en primera línea de tratamiento y aquellos que lo hicieron en segunda o tercera línea o posterior.

Entre los factores que podrían haber influido en los resultados de este estudio, hay que considerar el menor tiempo de seguimiento de aquellos que recibieron el ICI como primera línea de tratamiento. Por otro lado, estos pacientes eran tratados con una línea inicial de tratamiento y todos ellos presentaban una expresión del PD-L1 igual o superior al 50% de células tumorales, lo cual se ha asociado a una mejor respuesta y mayor supervivencia. No hubo diferencias a nivel del LIPI, aunque ningún paciente tratado en primera línea presentó LIPI P. Tampoco en relación al NLR, ni dNLR.

En la tasa de respuesta objetiva y mejor respuesta tampoco se encontraron diferencias entre indicaciones, aunque sí las hubo en los criterios empleados en su evaluación. De forma mayoritaria se

han empleado los criterios RECIST 1.1. La utilización de los criterios IRECIST fue más frecuente en los pacientes tratados en primera y segunda línea de tratamiento, mientras que hubo una mayor utilización de los criterios clínicos conforme se avanza de línea de tratamiento. La mayor proporción de pacientes evaluados mediante criterios clínicos en líneas avanzadas de tratamiento puede estar justificada por los claros signos de progresión clínica de estos pacientes, cuya situación puede dificultar o hacer innecesaria la realización de las pruebas de imagen precisas para la utilización de los criterios RECIST 1.1 o IRECIST. Por otro lado, los criterios IRECIST fueron introducidos en 2017 a partir de los criterios RECIST 1.1 que surgieron en 2009. Esto implica que en el periodo inicial que evalúa este estudio en el que la mayoría de pacientes eran tratados en líneas avanzadas de tratamiento no fuesen aplicables los criterios IRECIST(57). El empleo minoritario de los criterios IRECIST puede haber condicionado la detección de patrones característicos de la inmunoterapia como la hiperprogresión o la pseudoprogresión. No hubo ninguna hiperprogresión y a nivel de oligoprogresión y pseudoprogresión no hubo diferencias estadísticamente significativas entre líneas de tratamiento.

Atendiendo a la administración de otros tratamientos de forma previa o concomitante a la inmunoterapia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes para la administración de radioterapia, corticoides, IBP o inmunosupresores. Únicamente se hallaron estas diferencias en el consumo de antibióticos previo al inicio del tratamiento, que fue superior entre los pacientes tratados en primera línea de tratamiento. La evidencia disponible apunta a un peor pronóstico de aquellos pacientes con consumo de antibióticos previo al inicio de la administración del ICI(138,234–237). Este hecho podría haber afectado negativamente a los resultados obtenidos en los pacientes tratados en primera línea de tratamiento.

No se han observado estas diferencias en la administración de corticoides aunque cabe destacar que su administración en los 30 días posteriores fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el ICI en líneas avanzadas de tratamiento con respecto a la primera línea de tratamiento, lo cual podría justificarse bajo la mayor necesidad de un control sintomático de la enfermedad en estos pacientes tratados en líneas avanzadas de tratamiento.

El empleo de radioterapia fue superior entre los tratados en primera línea de tratamiento que en posteriores, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En los últimos años, el abordaje de pacientes con enfermedad oligometastásica o presencia de metástasis localizadas ha supuesto un cambio del paradigma que se dirige hacia a una atención que englobe las distintas terapias disponibles. Esto resulta de gran interés en pacientes con diseminaciones metastásicas controladas. Aunque diversos autores defienden que los pacientes tratados en primera línea de tratamiento podrían presentar una enfermedad menos agresiva, un estado oligometastásico con una menor velocidad de diseminación y que no habría mostrado resistencia a otros regímenes previos, en nuestra muestra, los pacientes tratados en tercera línea de tratamiento presentaron una mayor aparición de oligoprogresiones, aunque la administración de radioterapia fue superior en la primera línea de tratamiento(55,238). Otros enfoques apuntan a la posibilidad de incremento o potenciación de la respuesta antitumoral cuando el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 se administra de forma combinada junto con radioterapia(239).

2.1.2. Comparación de los resultados con otros estudios publicados

Existe cierta similitud entre los resultados obtenidos y los del estudio llevado a cabo en condiciones de práctica clínica de *Ruiz-Patiño y col.* en una muestra de 296 pacientes con CPNM en

estadio avanzado. En este caso, describen una menor SLP (4,3 meses) y similar SG (12,7 meses) que puede justificarse bajo un patrón de indicación de tratamiento con inmunoterapia que coincide con el descrito, ya que mayoritariamente eran tratados en segunda línea de tratamiento o posteriores y los fármacos más utilizados fueron anti-PD-1 en monoterapia. Sin embargo, en su caso se incluyen también pacientes tratados con ipilimumab junto a nivolumab, avelumab, durvalumab, CBDCA junto a pemetrexed y nivolumab y atezolizumab junto a entinostat. En cuanto a otras características, el porcentaje de pacientes con ECOG 0 y 1 así como el de pacientes con metástasis a nivel de SNC es superior, mientras que hay una menor proporción de pacientes con histología epidermoide(240).

Esta similitud en los resultados se mantiene cuando *Ruiz-Patiño y col.* analizan la supervivencia en función de indicación, ya que tampoco encuentran diferencias significativas en SLP ni en SG, entre los pacientes tratados en primera línea, segunda o tercera y posterior. En cuanto a la administración de distintos anticuerpos, en su caso tampoco observan que mostrase diferencias en supervivencia(240).

2.1.2.1. Primera línea de tratamiento

El reducido número de pacientes tratados en primera línea de CPNM, así como un menor tiempo de seguimiento, pueden haber condicionado los peores resultados reflejados con respecto al EC KEYNOTE 024, que evaluó a pembrolizumab en primera línea de tratamiento de CPNM en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales igual o superior al 50%. A pesar de que los pacientes incluidos eran similares a los del presente estudio (mediana de edad, mayoritariamente fumadores o exfumadores, histología mayoritaria distinta a la epidermoide y expresión de PD-L1 \geq 50,0%), tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SG es superior a la observada (30,0 frente a 19,8 meses)(216,241). Incluso, con un mayor periodo de seguimiento del EC, esta superioridad se mantiene al evaluar la SG a los 24 meses (51,5% frente al 31,7%)(241).

Sin embargo, con respecto a otros estudios llevados a cabo en vida real, los resultados mostrados en este trabajo son superiores. Con un periodo de estudio similar (diagnóstico entre 2015 – 2018), *Cramer-Van der Welle y col.* describen con carácter retrospectivo los resultados de una muestra de pacientes de CPNM estadio IV tratados con inmunoterapia, entre los que hubo 83 pacientes que recibieron pembrolizumab como primera línea de tratamiento(225). En estos pacientes describen unas medianas de SLP (8,9 meses) y SG (15,8 meses) inferiores a las del subgrupo de pacientes tratados en primera línea. Incluyen un mayor porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales (19,3% frente a 14,3%), sin embargo, la histología epidermoide es menos frecuente (15,7% frente a 35,7%)(225). Por otro lado, el reducido tamaño de muestra del subgrupo tratado en primera línea vuelve a dificultar la comparación de los resultados. Cuando *Cramer-Van der Welle y col.* evalúan la relación eficacia/efectividad con respecto al EC KEYNOTE 024, refieren una inferioridad en SG que presenta significación estadística(225).

Por su parte, *Velcheti y col.* llevan a cabo otro estudio retrospectivo restringido a pacientes con CPNM y ECOG 1 tratados con pembrolizumab en primera línea de tratamiento con dos cohortes (188 y 423 pacientes) con periodos de seguimiento distintos (15,5 meses y 18,4 meses) observando una mediana de SG similar a la descrita (19,1 meses y 18,9 meses, respectivamente) a pesar de incluirse únicamente a pacientes con ECOG 1 y excluirse de este estudio a aquellos con un seguimiento inferior a seis meses. Por otro lado, hay una marcada variabilidad racial en sus pacientes así como también, se vuelve a describir un menor porcentaje de pacientes con histología epidermoide (23,4% frente al 35,7%)(242).

2.1.2.2. Líneas avanzadas de tratamiento

Al analizar los resultados de la inmunoterapia en líneas avanzadas de tratamiento, los resultados obtenidos en este trabajo presentan similitudes en términos de SG a los EC pivotaes en los que se basó la autorización de estos fármacos en segunda línea de tratamiento o posterior de CPNM; sin embargo, los resultados en términos de medianas de SLP son superiores. Para poder evaluar la efectividad del tratamiento con ICI en esta indicación hay que recurrir a los distintos EC fase III que evaluaron los distintos anticuerpos empleados en pacientes con CPNM previamente tratados: nivolumab (CHECKMATE 017 y CHECKMATE 057), pembrolizumab (KEYNOTE 010) y atezolizumab (OAK).

La evaluación y autorización de nivolumab en pacientes con CPNM tratados de forma previa con quimioterapia se basó en los EC CHECKMATE 017 y CHECKMATE 057 que fueron llevados a cabo en pacientes con histología epidermoide y no epidermoide, respectivamente. En ambos casos hay un mayor porcentaje de pacientes tratados en segunda línea de tratamiento y no se refiere la mediana de seguimiento, sino un periodo de seguimiento mínimo (13,2 y 11,0 meses) lo cual dificulta su comparación con estos resultados. Tanto la tasa de supervivencia sin progresión a los 12 meses como la mediana de SLP de los EC es inferior a la de este estudio. También se observa esta inferioridad al analizar la mediana de SG (9,2 frente a 13,1 meses) y la supervivencia a los 12 meses (42,0% frente a 55,4%) en el EC CHECKMATE 017, que podría estar condicionada por los distintos tiempos de seguimiento. Sin embargo, con un seguimiento adicional para SG en el CHECKMATE 057 (17,2 meses) los resultados en SG de este EC son similares a los del presente estudio, con una SG a los 12 y 18 meses del 51,0% y 39,0% de sus pacientes, respectivamente(17,18). Aunque en el CHECKMATE 057 se incluyen un 13,2% de pacientes que recibían el ICI como tercera línea o posterior, los resultados globales de estos EC muestran una marcada superioridad con respecto al subgrupo tratado en tercera línea o posterior en este trabajo.

Con un periodo de seguimiento similar (13,1 meses), los resultados en supervivencia también son similares a los del EC KEYNOTE 010. Este EC (fase II – III), que evaluó la utilización de pembrolizumab con dosificación a 2 mg/kg en pacientes con CPNM previamente tratados y con expresión de PD-L1 $\geq 1,0\%$, mostró una mediana de SLP de 5,0 meses y de SG de 14,9 meses(243). Esta similitud se mantiene con los pacientes tratados en segunda línea en el EC OAK (fase III), aunque cuentan con una mediana de seguimiento superior. El EC OAK llevó a la autorización de uso de atezolizumab en pacientes con CPNM avanzado que habían recibido 1 o 2 líneas de tratamiento previas, independientemente del estado de PD-L1, que coincide con el escenario mayoritario en este estudio. Tras una mediana de seguimiento de 21,0 meses, en este EC se describe una mediana de SG de 12,6 meses en el subgrupo de pacientes con expresión negativa de PD-L1 y una supervivencia a los 12 meses de 51,0% de los pacientes tratados(19). Aunque la mayoría de los pacientes recibieron atezolizumab como segunda línea, una cuarta parte de los pacientes incluidos en este EC eran tratados en tercera línea de tratamiento, sin embargo, no se realiza ningún análisis de subgrupos entre estas dos indicaciones de tratamiento. Aunque los resultados en SG del EC sean similares a los pacientes tratados en segunda línea en el presente estudio, distan de aquellos que recibieron el ICI como tercera línea de tratamiento o posterior(19).

Frente a un 33,7% y 28,0% de pacientes con respuesta objetiva en los subgrupos tratados en segunda línea de tratamiento o posterior, los EC que evaluaron a nivolumab y atezolizumab en segunda línea de tratamiento presentan una menor tasa de respuesta (13,6% – 20,0%)(17–19). Superior y con mayor similitud a la de este estudio es la tasa de respuesta en el EC KEYNOTE 010 (30,2%), aunque, en este caso, se trataba de pacientes con expresión positiva de PD-L1(243).

La mayor SLP observada en los pacientes tratados en líneas avanzadas de tratamiento con respecto a los EC puede deberse a la menor rigidez en los tiempos de seguimiento en condiciones de práctica clínica habitual ya que las evaluaciones por pruebas de imagen están sujetas a múltiples retrasos (agendas, festivos, sincronización de múltiples profesionales, retrasos en listas de espera). Esto implicaría una sobreestimación en el cálculo de los tiempos relacionados con la respuesta así como en la SLP ya que la evaluación se realiza de forma posterior al momento en el que la respuesta o progresión está instaurada y podría tener un gran impacto en la evaluación de la progresión siempre que no se evidencie por criterios clínicos. Además, las diferencias en cuanto a los tiempos de seguimiento considerados en los EC y otros estudios en vida real también dificultan la posible extrapolación de estos resultados.

Analizando el resto de estudios llevados a cabo en vida real, se mantiene esta superioridad en SLP con respecto a los EC, aunque estas diferencias son de mayor magnitud para la presente muestra. En condiciones de práctica clínica asistencial, la revisión sistemática de *Pasello y col.* pone de manifiesto unos resultados similares de nivolumab en pacientes con CPNM previamente tratados con respecto a los EC publicados (mediana de SLP de 1,8 – 4,9 meses y SG de 7,9 – 14,6 meses, respectivamente)(198). Aunque la mediana de SLP es inferior, no se observan diferencias en cuanto a la mediana de SG(198). Otros estudios en vida real muestran resultados en supervivencia inferiores a los de este trabajo a pesar de presentar un menor porcentaje de pacientes con ECOG 2 o superior(206,225). El subgrupo de pacientes tratado en segunda línea de tratamiento con nivolumab de *Cramer Van der Welle y col.* también presenta una menor SLP y SG, que fue más acusada para la SLP(225). Ninguno de estos pacientes presentaba histología epidermoide y hubo una mayor presencia de metástasis cerebrales(225). Cuando evaluaron la relación eficacia/efectividad con respecto a distintos EC que evaluaron a nivolumab (CHECKMATE 017, 057, 063 y 003) detectaron la superioridad en SLP para los pacientes tratados en condiciones de práctica clínica sin observar diferencias en SG(225). *Alonso-García y col.* llevaron a cabo otro estudio en condiciones de vida real en 158 pacientes con CPNM previamente tratados que recibieron nivolumab (89) y atezolizumab (69) con un periodo de seguimiento inferior. También presentan un elevado porcentaje de pacientes con histología epidermoide (44,9%). A pesar de esto, las medianas de SLP y SG así como o tasas de respuesta objetiva y la SLP y SG a los 12 y 24 meses son inferiores a las descritas aquí(206).

2.1.3. Efectividad del tratamiento en función de la presencia de metástasis cerebrales.

Para la presencia de metástasis cerebrales, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP ni SG, ni en el impacto que podría tener su presencia en SG. Con una tasa similar de pacientes con metástasis cerebrales a la nuestra (alrededor del 20,0%), tampoco encontraron este impacto en supervivencia los estudios de *Sun y col.* y *Debieuvre y col.* en sus cohortes de 507 y 2585 pacientes con CPNM tratados con pembrolizumab y nivolumab respectivamente^{29,30}. *Ruiz-Patiño y col.* encontraron una influencia negativa de su presencia en la SLP, que no tuvo impacto en SG(240). Estos resultados coinciden con el metanálisis de *Hu y col.* que concluyó con el beneficio de la inmunoterapia independientemente de la presencia de metástasis cerebrales, sin haber diferencias en función de estas. No obstante, en este metanálisis se habían excluido a los pacientes con metástasis cerebrales activas o sintomáticas(246). Hay otros factores que no han sido evaluados en este estudio y podrían haber influido en el impacto de la diseminación cerebral en la supervivencia de estos pacientes como son el número de metástasis y su tamaño así como la propia actividad intracerebral del tratamiento(246). Para nivolumab, algunos estudios llevados a cabo en condiciones de práctica clínica también han comprobado su actividad y beneficio a nivel intracerebral(247–250). Pembrolizumab

también lo ha demostrado en pacientes con CPNM y expresión de PD-L1 positiva que presentan metástasis cerebrales no tratadas en un EC fase II(251). Otros EC en curso están evaluando esta actividad intracerebral de atezolizumab junto a quimioterapia en pacientes con CPNM y metástasis cerebrales no tratadas(252).

2.2. Melanoma avanzado

La mediana de seguimiento en estos pacientes fue de 13,3 meses. Un 22,2% de los pacientes diagnosticados de melanoma avanzado presentaron respuesta objetiva al tratamiento. En este grupo de pacientes no se llegó a alcanzar la mediana de duración de respuesta y en él se localizó tanto el mayor porcentaje de pacientes con RC (17,8%) como el de progresión inicial de la enfermedad tras el comienzo del ICI (62,2%).

La mediana de SLP fue de 3,4 meses y de SG de 20,0 meses. Con una mediana de seguimiento inferior (10,7 meses) *Kuzmanovszki y col*, describen una mayor SLP (12,8 meses) y SG (30,4 meses) en sus 119 pacientes tratados con anti-PD-1. Estos autores no incluyen ningún paciente en tratamiento con anti-CTLA-4 ni combinación de anti-PD-1 y anti-CTLA-4 y concentran un mayor porcentaje de pacientes tratados en primera línea de tratamiento, así como menor porcentaje de pacientes con ECOG 2(253). A pesar de esta mayor SLP y SG, este estudio describe un menor porcentaje de pacientes con respuesta objetiva y completa al tratamiento (16,8% y 6,7%).

El reducido número de pacientes con diagnóstico de melanoma y la utilización de diferentes estrategias de tratamiento (anti-PD-1, anti-CTLA-4 o combinación de ambas) dificulta la comparación de resultados con otros estudios. Por esta razón, el análisis de diferencias entre indicaciones mayoritarias se ha centrado en los 32 pacientes tratados con anti-PD-1 en primera línea de tratamiento o segunda y posteriores. A nivel de supervivencia, los pacientes tratados en primera línea de tratamiento mostraron superioridad tanto a nivel de SLP como de SG con respecto a los tratados en segunda línea de tratamiento o posterior. Esto se vuelve a poner de manifiesto en la tasa de supervivencia sin progresión a los 12 y 24 meses así como en la SG en estos periodos.

2.2.1. Factores relevantes que podrían estar relacionados con la respuesta

Entre las características de la población tratada en distintas líneas no se ha observado ninguna diferencia a nivel de sexo, edad o valor de ECOG que podría haber afectado a los resultados, como sí han descrito otros autores(254,255). Sin embargo, sí las hubo en cuanto al ICAT, que fue superior para los pacientes tratados en segunda línea.

En las características clínicas, únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de LDH que fue superior en los tratados en segunda línea o posterior, frente a los tratados en primera línea. Este dato está en concordancia con lo descrito por diversos autores, que han puesto de manifiesto la importancia pronóstica del valor de LDH, relacionando un valor elevado de este biomarcador con una menor supervivencia en estos pacientes(256,257). Sin embargo, no se observaron diferencias en otras variables sobre las que también se ha descrito su relevancia, como son la presencia de metástasis cerebrales, NLR o dNLR(83,258).

El análisis del tratamiento con anti-PD-1 u otros fármacos, tampoco ha mostrado diferencias con significación estadística entre los tratados en primera o segunda línea y posterior, y aunque podría haber influido en la mayor supervivencia de los tratados en primera línea de tratamiento el mayor porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia durante el tratamiento, así como un menor uso previo de antibióticos y corticoides, no se hallaron diferencias a este nivel(259–261). Habría que destacar que, entre los pacientes tratados en primera línea, hubo pacientes que recibieron inmunosupresores de forma concomitante al tratamiento con el anti-PD-1.

La respuesta alcanzada durante el tratamiento es uno de los factores pronósticos que con mayor detalle y amplitud han sido descritos y, con ello, que la presencia de respuesta objetiva así como de RC o RP en las distintas evaluaciones se asocia a una mayor supervivencia(262,263). En este punto se han producido marcadas diferencias entre grupos, ya que durante el tratamiento en segunda línea no se objetivó ninguna respuesta objetiva al tratamiento frente a un 45,5% de pacientes con respuesta objetiva entre los tratados en primera línea de tratamiento. También se observó un elevado porcentaje de pacientes tratados en primera línea que llegaron a alcanzar una RC (36,4%), mientras que la mejor respuesta en los tratados en segunda línea fue EE en el 12,5% de los pacientes. En cuanto a otras respuestas, el patrón de oligoprogresión únicamente apareció en pacientes tratados en primera línea, sin haber diferencias entre grupos. Este patrón de oligoprogresión difiere del que se había descrito para los pacientes con CPNM, en cuyo caso, fue más frecuente entre los tratados en líneas avanzadas de tratamiento. Coincidiendo con la posible baja detección de patrones característicos de la inmunoterapia en los pacientes con CPNM, en los pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1 tampoco se describió ninguna hiperprogresión o pseudoprogresión.

2.2.2. Comparación de estos resultados con otros estudios publicados

Los resultados en cuanto a supervivencia (mediana de SLP 9,4 meses y SG 30, 4 meses) y respuesta objetiva (45,5%) en los pacientes con diagnóstico de melanoma y en primera línea de tratamiento con un anti-PD-1 en monoterapia se encuentran en línea con la evidencia disponible tanto a nivel de EC como de estudios llevados a cabo en condiciones de vida real(22,253,264–266).

El EC CHECKMATE 066(22) evaluó nivolumab en monoterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma avanzado sin la mutación en BRAF V600, siendo sus resultados comparables al subgrupo tratado en primera línea con un anti-PD-1 en monoterapia en el presente estudio. En una actualización a 5 años, con una mediana de seguimiento de 32,0 meses (264), la mediana de SG descrita es de 37,3 meses, algo superior a los 30,4 meses obtenidos. A pesar de los diferentes periodos de seguimiento, la tasa de respuesta de ambos es similar, ya que este EC refiere una aparición de respuesta objetiva en el 42,3% de los pacientes y RC en el 20,0%. En condiciones de práctica clínica y en primera línea de tratamiento de melanoma avanzado con nivolumab, *La y col.* describen una mediana de SG ligeramente inferior (25,5 meses) en una cohorte de 1706 pacientes(265).

No se encuentra esta similitud en la segunda línea de tratamiento o posterior, en la que tanto los EC como los estudios llevados a cabo en condiciones de vida real reflejan unos mejores resultados(220,221,253,266). Así, frente a un 21,1% – 31,7% de pacientes con respuesta objetiva al tratamiento en los EC que evaluaron a los anti-PD-1 en monoterapia en esta indicación (CHECKMATE 037 Y KEYNOTE 002), ningún paciente tratado en esta línea de tratamiento en este estudio logró alcanzar una respuesta objetiva(220,221). La progresión de la enfermedad fue la mejor respuesta en la mayoría de los pacientes (87,5%). Esto justifica las bajas tasas de supervivencia a los 12 y 24 meses en

este subgrupo, con una mediana de SG de solo 6,1 meses. No obstante, el reducido tamaño de muestra influye en los resultados e impide una comparación fiable de los mismos.

Distan estos resultados del metanálisis de *Digkas y col.*, cuando analizan las diferencias en eficacia y seguridad entre los EC y estudios en vida real en pacientes con melanoma avanzado tratados con ICI, en el que encuentran una mayor tasa de respuesta en los estudios en vida real con respecto a los EC aunque no observan diferencias en SLP ni SG(224).

Casarotto y col. estratifican su cohorte de pacientes con melanoma avanzado tratados con pembrolizumab en función de la indicación de tratamiento; primera línea, segunda y tercera o posterior, con medianas de seguimiento similares (25,3 – 28,9 meses). Los pacientes tratados en primera línea alcanzan una mediana de SG similar a la descrita en el presente estudio (32,6 meses), mientras que para la segunda y tercera línea de tratamiento presentan medianas de SG superiores (14,4 y 9,3 meses). Las tasas de respuesta objetiva en los pacientes tratados en segunda y tercera línea de tratamiento o posterior vuelven a ser superiores a las obtenidas en estos subgrupos; 36,6% y 24,4% de pacientes, respectivamente(266). Tampoco coincide el análisis de efectividad entre indicaciones de *Kuzmanovszki y col.*, con el del presente estudio. Ellos no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados en primera o segunda línea(253).

2.2.3. Efectividad del tratamiento en función de la presencia de metástasis cerebrales.

La presencia de metástasis cerebrales es un factor pronóstico negativo bien definido, sin embargo, el beneficio del tratamiento con ICI en pacientes con melanoma avanzado que presentan metástasis cerebrales se ha puesto de manifiesto en diversos estudios, incluso en aquellos que manifiestan síntomas(258,267). En el estudio hubo una marcada superioridad en términos de SLP y SG en los pacientes sin metástasis cerebrales. Estas lesiones ejercieron un impacto negativo sobre la SLP y la SG de los pacientes con melanoma avanzado tratados con un ICI. No obstante, en el análisis de factores predictivos de SG realizado de forma posterior, esta variable no se mostró como independiente.

2.2.4. Efectividad del tratamiento en función de la mutación en BRAF V600 y la administración de tratamiento dirigido previo.

Aunque la presencia de la mutación en BRAF V600 se haya mostrado como una variable predictiva positiva de SG en pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia(268), no se ha observado ninguna diferencia estadísticamente significativa en SLP ni en SG en los pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia en función de la presencia de la mutación en BRAF V600. Su presencia tampoco ha mostrado un impacto estadísticamente significativo en la SLP ni SG de estos pacientes, si bien, este impacto ha sido evaluado en la población global con melanoma avanzado, sin diferenciar por línea de tratamiento dado el reducido tamaño de la muestra.

En los pacientes con mutación en BRAF V600, aquellos pacientes que recibieron tratamiento dirigido previo para esta mutación presentaron una menor mediana de SG_{TA} , aunque la administración de tratamiento dirigido no mostró tener un impacto estadísticamente significativo en la SG_{TA} . *Kuzmanovszki y col.* describen una mayor SLP en pacientes con melanoma avanzado y BRAF V600 tratados con inmunoterapia cuando estos pacientes fueron tratados previamente con inhibidores de BRAF, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG(253). Salvo alguna excepción en la que el cambio de tratamiento dirigido para BRAF V600 a inmunoterapia se produjese tras la aparición de toxicidad al tratamiento dirigido u otros motivos, se puede considerar que la

mayoría de estos casos podían atribuirse a la progresión de la enfermedad, lo cual podría disminuir el beneficio de la inmunoterapia(269). No se han descrito grandes diferencias en la administración de distintas secuencias de tratamiento en pacientes con BRAF V600 mutado, aunque los pacientes refractarios al tratamiento dirigido para BRAF V600 podrían presentar un mayor riesgo de progresión rápida de la enfermedad(270,271). La administración de cualquiera de estas terapias como primera línea de tratamiento (independientemente de que se trate de anti-PD-1 o tratamiento dirigido contra la mutación BRAF 600) presenta mejores resultados que la administración de cualquiera de ellos tras el cambio de tratamiento(270,271).

2.3. Otras indicaciones de tratamiento

En pacientes con melanoma localizado, la SLE a los 12 meses fue superior en este estudio que en los EC llevados a cabo con nivolumab y pembrolizumab (87,5% frente a 63,0% – 75,0%)(27,28), aunque el número de pacientes incluido en el estudio fue muy limitado y estos EC cuentan con periodos de seguimiento más prolongados.

El seguimiento en los pacientes con CCC tratados con nivolumab en segunda línea de tratamiento fue superior al realizado en el EC CHECKMATE 144. A pesar de esto, la tasa de supervivencia a los 12 meses fue superior en este estudio (50,0% frente a 36,0%). Sin embargo, en el EC se refiere un mayor porcentaje de pacientes con respuesta objetiva(30). Otros estudios en condiciones de práctica clínica corroboran la SG obtenida en los pacientes con CCC tratados en este estudio(272,273).

Con respecto al EC CHECKMATE 025 se presenta una menor mediana de SG y superior tasa de respuesta objetiva en los pacientes con CCR que recibieron nivolumab en monoterapia tras progresar a un antiangiogénico(29). Con un mayor periodo de seguimiento, otros autores encuentran tasas de respuesta similares pero una mayor supervivencia al año de tratamiento(274).

Con un mayor periodo de seguimiento, la tasa de respuesta y supervivencia fue superior en los pacientes con CU tratados en este estudio con respecto a los EC que evaluaron a nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab (medianas de SG de entre 8 y 11 meses con tasas de respuesta objetiva del 20,0% de pacientes)(31,33,275). En este subgrupo de pacientes, no se alcanzó esta mediana de SG y un 80,0% presentaron respuesta objetiva.

Con MMRD y tumores de distinto origen, fueron 3 los pacientes tratados con inmunoterapia. Para la utilización de anti-PD-1 en pacientes con MMRD y progresión a líneas previas se han descrito tasas de respuesta objetiva cercanas al 40% de estos pacientes, y con duraciones de respuesta mantenida entre 1 y 27 meses. Con esto, se ha llegado a describir la MMRD o IMS como variables predictivas de eficacia al tratamiento con inmunoterapia(276). A excepción del paciente con cáncer de estómago que presentó progresión de la enfermedad en la primera evaluación, los otros dos pacientes mantenían la respuesta alcanzada a fecha de fin de estudio. En ninguno de ellos se alcanzó una RC, pero la paciente con glioma mantenía la RP alcanzada tras casi tres años de tratamiento.

En algunas de estas indicaciones de tratamiento se alcanzaron respuestas duraderas, como fueron el cáncer de células de Merkel, tumor de la glía o cáncer de colon pretratado. Previo a la aparición de la inmunoterapia, estos tumores contaban con un mal pronóstico(277,278). Estos pacientes presentarían un claro beneficio de la inmunoterapia al conseguir alcanzar respuestas más duraderas.

Destaca la indicación agnóstica de la inmunoterapia por la presencia de IMS en los pacientes con tumor de la glía y cáncer de colon. Estas situaciones abren una vía a la individualización del tratamiento y medicina de precisión. En la utilización de estos tratamientos resulta crucial la búsqueda de biomarcadores que puedan predecir estas respuestas, así como la identificación de aquellas situaciones en las que no se alcance la respuesta esperada y otras opciones de tratamiento puedan proporcionar un mayor beneficio(278–280). Estos datos coinciden con el análisis de *Hsieh y col.*, que también encuentran en los pacientes con CU la mayor tasa de respuesta y coincide con la mayor duración de tratamiento(203).

3. FACTORES PREDICTIVOS DE EFECTIVIDAD AL TRATAMIENTO

En la identificación de factores predictivos de efectividad se incluyeron todas aquellas variables que podrían tener importancia pronóstica o predictiva en los pacientes con CPNM y melanoma avanzado. Para ello, se consideraron de forma conjunta a todos los pacientes con diagnóstico común independientemente de la indicación de tratamiento, ya que el tamaño de muestra no permitía diferenciar estos factores en función de la indicación. No obstante, la indicación de tratamiento no mostró tener asociación con la SG, en el análisis multivariante, ni en los pacientes con CPNM ni en aquellos con melanoma avanzado, a pesar de que en estos últimos se habían observado diferencias estadísticamente significativas en el análisis de supervivencia previo.

3.1. Cáncer de pulmón no microcítico

De forma independiente, presentaron un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia la presencia de un ECOG 3 con respecto al ECOG 0, la histología indiferenciada y epidermoide con respecto a adenocarcinoma así como la administración de corticoides en los 30 días previos o tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, se asoció a una mayor SG el uso simultáneo de radioterapia, la mayor duración de la respuesta objetiva al tratamiento y la presencia de EA.

3.1.1. Características del paciente

Aunque se ha descrito la asociación de la edad avanzada, un IMC elevado o ser fumador o exfumador con una mayor SG en pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia(99,101,104,281), en este trabajo no se ha detectado ningún impacto predictivo en SG de las características del paciente. En torno a la influencia del sexo en los resultados del tratamiento con ICI existe controversia, aunque en este estudio no se han observado diferencias en SG según el sexo. En 2018 *Conforti y col.* publican un metanálisis que pone el foco en las diferencias de eficacia en el tratamiento con ICI en función del sexo. En él se incluyen 20 EC aleatorizados y más de 11.000 pacientes. Los autores observan una diferencia relevante y significativa en las HR para SG entre hombres y mujeres (0,72 *versus* 0,87), al comparar la eficacia con el tratamiento experimental frente a la rama control(93). Sin embargo, en 2019, *Wallis y col.* publican un metanálisis actualizado, en el que ponen en duda las conclusiones del realizado por *Conforti y col.* Incluyen 23 estudios, con 13.700 pacientes (9.300 hombres y 4.400 mujeres), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la SG en función del sexo (94). Cabe señalar que en este

metanálisis, a diferencia del publicado por *Conforti y col.*, se han incluido estudios de combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia, frente a quimioterapia sola, en los cuales el HR para SG es más favorable para las mujeres(93,94).

El valor del índice de Charlson tampoco mostró ninguna relación con la SG. A pesar de que esta escala ha sido validada para la evaluación de comorbilidades en determinados pacientes con diagnóstico de CPNM, estos estudios se centran en pacientes que presentaban mayoritariamente estadios no metastásicos(282). A diferencia de otros estudios llevados a cabo en enfermedad metastásica como CCC, no se han creado grupos ajustados según el estadio, patrón de diseminación y carga de comorbilidades, lo que dificulta su interpretación, así como su posible relación con la SG(283).

3.1.2. Importancia de las características clínicas y de la administración del ICI

En la evaluación del impacto del valor de la escala ECOG en la SG solo se detectó como variable predictiva negativa de SG la presencia de un valor de 3 en esta escala. El valor de 3 puntos en la escala ECOG fue identificado en 4 pacientes y en muchas ocasiones puede constituir un criterio para la no utilización de la inmunoterapia, siendo un factor pronóstico negativo ampliamente reconocido. Mientras que el metanálisis de *Bersanelli y col.* concluye en la ausencia de diferencias en SG con valores de escala ECOG de 0, 1 o 2 puntos, la revisión sistemática de *Tomasik y col.* identifica como un valor predictivo y pronóstico negativo la presencia de un valor en esta escala igual o superior a 2(284,285).

Los EC que evaluaron a estos fármacos muestran el beneficio de la inmunoterapia en CPNM tanto en pacientes con histología epidermoide como no epidermoide, sin embargo, se ha descrito una mayor magnitud de este beneficio en aquellos tumores con histología epidermoide(286). No coinciden los resultados de estos EC con los observados en estos pacientes, ya que tanto la histología epidermoide como indiferenciada mostraron un impacto negativo en la SG de estos pacientes con respecto a la de adenocarcinoma.

La expresión de PD-L1 ha sido uno de los factores predictivos del éxito de la inmunoterapia que con mayor extensión ha sido descrito(61,287–289). Con respecto a estos estudios, los resultados obtenidos no son congruentes. Mientras que en la mayoría de puntos de corte no se ha encontrado ninguna asociación con la SG, los pacientes con una expresión de PD-L1 entre el 5% y 50% presentaron una menor SG que aquellos con expresión negativa. Este biomarcador presenta limitaciones por la variabilidad que puede suponer la heterogeneidad tumoral en la toma de muestra, que en la mayoría de los casos se suele realizar por biopsia. Esta a su vez se encuentra condicionada por el tejido analizado, el momento en el que se realiza esta toma de muestra, e incluso, por los tratamientos recibidos con anterioridad. Por otro lado, también puede verse alterada su utilización como biomarcador universal por la técnica empleada, la utilización de diferentes anticuerpos o plataformas, el tipo de células sobre las que se realiza su determinación o los diferentes puntos de corte establecidos(290). En los pacientes con CPNM incluidos en el presente estudio la determinación de PD-L1 se realizó sobre células tumorales, sin embargo, hubo variabilidad en cuanto a la plataforma utilizada aunque fue más frecuente el empleo de Dako que Ventana así como también en los tratamientos recibidos, ya que estas determinaciones se realizaron tanto en pacientes de nuevo diagnóstico como en otros tratados en líneas avanzadas de tratamiento. Estas diferencias podrían haber condicionado unos resultados dispares a los publicados en otros estudios. En consonancia con lo descrito en la literatura, también se asoció a una menor SG la presencia de la mutación activadora en EGFR(291,292). Hay un reducido número de registros de estas dos variables; por la ausencia de determinación de PD-L1 al comienzo de la administración de estos tratamientos y por una baja prevalencia de la mutación en EGFR. Esto impidió incluirlas en el análisis

multivariante, por lo que no se pudo evaluar su verdadero impacto en la SG.

Para la importancia predictiva del NLR y dNLR, puede haber cierta variabilidad según el autor consultado. Aunque la mayoría de ellos relacionan los valores elevados de estas relaciones con una menor SG, otros autores no han demostrado esta relación o, incluso, algunos como *Zhao y col.* encuentran una relación contraria para el dNLR(84,86,293–295). En estos pacientes, un valor elevado de NLR se asoció a una menor SG, sin embargo, no se ha presentado como una variable independiente en el análisis multivariante. En cuanto a otras variables como el RAN o el RAL no se ha observado ninguna asociación, tampoco el valor de LDH, a pesar de que un valor elevado se defina como una variable predictiva negativa en el metanálisis de *Zhang y col.*(82).

Al incluir tantas variables en este análisis se incrementaba el riesgo de aparición de falsos positivos, por esta razón se aplicó la corrección de Benjamini-Hochberg o FDR. Previo a la aplicación de esta corrección, el valor de LDH o la presencia de un LIPI I o LIPI P con respecto a un LIPI G, un valor de 2 en la escala ECOG con respecto a 0, o la administración de antibióticos en los 30 días previos se presentaron como posibles variables predictivas negativas. Aunque se haya descrito la importancia de estas variables, tuvieron que ser descartadas tras esta corrección(82,88,89,107,135,235). Algo similar ocurrió con la línea de tratamiento, sin embargo, en términos de SG no hay grandes diferencias entre grupos. Con respecto al resto de variables relacionadas con el tratamiento con el ICI, tampoco se ha demostrado su impacto en SG.

3.1.3. Impacto de otros tratamientos en los resultados obtenidos

Entre otros tratamientos que podrían haber modificado los resultados del tratamiento con inmunoterapia, la administración de radioterapia simultánea se asoció de manera independiente con una mayor SG. Sin embargo, otros factores podrían influir en el efecto de la radioterapia en la respuesta al tratamiento como podrían ser la secuencia en su administración, la intensidad de dosis o la modalidad administrada. La superioridad de la administración simultánea de ICI y radioterapia con respecto a su administración secuencial se pone de manifiesto en la revisión sistemática y metanálisis de *Yang y col.* sin embargo, este metanálisis se centra en pacientes con CPNM y con metástasis cerebrales que reciben tratamiento a este nivel(296). Un análisis combinado de dos EC fase 2 y 1-2 muestra el beneficio de la administración combinada de pembrolizumab junto a radioterapia en pacientes con CPNM(297), sin embargo, existe cierta variabilidad con respecto a otros estudios en vida real ya que algunos describen este beneficio cuando la radioterapia se administra de forma previa y otros no identifican ninguna relación entre la administración de radioterapia durante el tratamiento con inmunoterapia y la SG(298,299). En este estudio no se recogió la intensidad de dosis administrada y tampoco se observó ninguna asociación entre su administración a nivel del tumor primario, cerebral u otra localización. Para una mejor valoración del efecto de la radioterapia combinada, sería interesante poder evaluar su impacto en pacientes con patrones comunes de diseminación.

El consumo de corticoides previo y tras el inicio de la inmunoterapia se asoció de manera independiente a una menor SG, aumentando el riesgo de fallecimiento entre 2,2 y 2,5 veces respectivamente. Algo inferiores son los resultados de otros estudios que han descrito un aumento de la probabilidad de fallecimiento entre un 34,0% y 35,0% en aquellos pacientes que reciben estos fármacos entre los 14 días previos y 30 posteriores al inicio del tratamiento(260).

Arbour y col. describen un impacto negativo del uso de corticoides en los primeros 30 días tras

el inicio de la inmunoterapia con una magnitud inferior a la nuestra (1,7, p 0,001 frente a 2,2, p 0,025)(300). Mayor similitud se observa en el estudio de *Fucà y col.*, que junto con el consumo de corticoides al inicio, también se muestra como variable independiente ligada a un peor pronóstico un valor en la escala ECOG igual o superior a 2(127). En su caso, el consumo de corticoides se asocia con mayor valor de ECOG, presencia de metástasis cerebrales y número de lesiones metastásicas y también encuentran una correlación entre el consumo de corticoides tras el inicio con un mayor recuento de neutrófilos, NLR y dNLR(127). *Giglio y col.* también describen una asociación negativa entre el consumo de corticoides y la SG de sus pacientes, sin embargo, cuando lo analizan de forma separada entre aquellos pacientes que utilizaban los corticoides para el control sintomático de su enfermedad oncológica y los que los utilizaron para otra indicación, únicamente se asocia a una menor SG de manera independiente el consumo de corticoides para el control sintomático. *Ricciuti y col.* también describen una asociación negativa para la SG de los pacientes tratados con dosis de prednisona mayores o iguales a 10 mg/día para indicaciones paliativas relacionadas con la propia enfermedad al comienzo de la inmunoterapia(301). Cuando evalúan la SG entre aquellos que utilizan dosis mayores o iguales a 10 mg/día para otra indicación distinta o la administración de dosis menores, no encuentran diferencias en supervivencia(301).

En cuanto a la secuencia de administración de corticoides, *Skribek y col.* no detectan diferencias en el impacto de la administración de corticosteroides entre los 14 días previos hasta los 2 días tras el inicio del ICI con respecto a su administración posterior(302). Como los autores anteriores, ellos también asocian al impacto negativo en la SG el uso de corticoides para el control de síntomas relacionados con la enfermedad, no apreciándose esta asociación cuando se utiliza como tratamiento de los EA inmunomediados u otra indicación(302).

La magnitud del impacto en la administración de corticoides en estos pacientes fue superior a la que reflejan la mayoría de los estudios citados. No se evaluó el impacto de la administración de corticoides en función de la indicación de tratamiento, lo cual podría haber ayudado a verificar si el verdadero impacto negativo de la administración de corticoides radica en el peor pronóstico de los pacientes que requieren su uso por la presencia de síntomas propios del estadio avanzado de la enfermedad.

La posible implicación de la microbiota en la eficacia del tratamiento con inmunoterapia ha sido ampliamente descrita(133,303). De forma íntimamente relacionada, también se ha discutido el posible efecto negativo de los antibióticos e IBP en los resultados de la inmunoterapia. *Schett y col.* han evaluado de forma conjunta el impacto de la toma de antibióticos previo y durante el tratamiento y describen de manera independiente un aumento en 3,7 veces de la probabilidad de fallecer, mientras que para su administración en los 30 días previos, *Derosa y col.* refieren un aumento de esta probabilidad en 2,5 veces(237,304). Otros autores como *Joshi y col.* han encontrado una fuerte asociación entre el consumo previo de antibióticos y un menor TFT, pero sin relación con la SG(305). La administración de antibióticos previo al tratamiento tuvo que ser descartada del análisis multivariante llevado a cabo en este estudio ya que tras la corrección aplicada no resultó significativa y no mostró su asociación con una menor SG. En cuanto a la administración de antibióticos al inicio del tratamiento se asoció a una menor SG, pero no se mostró como una variable independiente en el análisis multivariante.

Dos revisiones sistemáticas y metanálisis han descrito el efecto negativo de los IBP en la SG de los pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia, incluyéndose en una de ellas otros inhibidores de la secreción ácida que no se han evaluado en el presente estudio(306,307). En estos pacientes no se ha

observado esta relación entre el consumo de IBP y la SG. En la recogida de esta información no se puede descartar alguna pérdida de información por prescripción o consumo no reflejado en la historia clínica. Por otro lado, también se ha asumido la administración completa de los tratamientos de los que hay constancia de prescripción.

3.1.4. Respuesta y toxicidad al tratamiento como variables predictivas

Independientemente del tipo de tumor, las características de la respuesta y su mayor duración se han postulado como variables subrogadas de la SG en pacientes tratados con inmunoterapia(308). *Ruiz-Patiño y col.* detectan una fuerte asociación entre el tipo de respuesta y la SG. La mejor respuesta, a su vez, también la asocian con el género masculino, la expresión elevada de PD-L1 y el empleo del ICI como primera línea de tratamiento(240). Sin embargo, un metanálisis a partir de 9 EC en 4803 pacientes con CPNM, no ha mostrado ninguna correlación entre la respuesta objetiva ni la RC al tratamiento con ICI con la SG, descartándolas como variables subrogadas de la SG(233). En los pacientes con CPNM del presente estudio, la presencia de respuesta objetiva así como la obtención de una mejor respuesta distinta a la progresión de la enfermedad (EE, RP o RC) se relacionó con una mayor SG, así como también la mayor duración de respuesta. No obstante, la única de estas variables que resultó predictiva de SG de forma independiente fue la duración de esta respuesta.

En cuanto a la toxicidad del tratamiento, la presencia de cualquier EA y el mayor número de EA por paciente también se ha correlacionado con una mayor supervivencia, aunque únicamente la presencia de EA se presentó como variable predictiva de mayor SG en el análisis multivariante. Según el autor consultado, hay una elevada variabilidad para la relación entre toxicidad y efectividad del tratamiento. *Owen y col.* no encuentran ninguna relación entre la aparición de EA y la SG tras el ajuste por duración de tratamiento, sin embargo otros como *Guezaour y col.* identifican la aparición de EA de grado 3 o superior como una variable independiente relacionada con una mayor SG(309,310). Independientemente del tipo tumoral, *Fan y col.* llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis en la que concluyen con el mayor beneficio del tratamiento con ICI en aquellos pacientes que experimentaron EA inmunomediados, especialmente en aquellos que recibían tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 con respecto a los tratados con anti-CTLA-4. Este beneficio fue de mayor magnitud en pacientes con CPNM y melanoma. Con respecto a los EA graves, no encuentran ninguna relación con la SG(311). Estos resultados podrían asemejarse a los descritos en el presente estudio, sin embargo, no todos los EA referidos tuvieron un origen inmunomediado.

3.2. Melanoma

La respuesta objetiva al tratamiento fue la única variable que se asoció de forma independiente con los resultados en SG. Así, la presencia de respuesta objetiva redujo la probabilidad de muerte en casi un 95,0%. Aunque otros factores se han relacionado con la SG, ninguno de ellos lo hizo de forma independiente. Aquí, se debe tener en cuenta que por el reducido número de pacientes tratados con anti-PD-1, anti-CTLA-4 y combinación de ambos, se consideraron todas las estrategias de tratamiento de forma conjunta.

A pesar de los posibles mejores resultados descritos para el sexo masculino, o edad avanzada, entre las características del paciente no hubo ninguna variable que mostrase relación con la SG(93,312). A nivel de características clínicas, la evidencia disponible ha relacionado el valor elevado de LDH, NLR y

presencia de metástasis cerebrales a una mayor probabilidad de fallecer(83,257), sin embargo, en el presente estudio únicamente se asoció a una menor SG el valor elevado de LDH, aunque no de manera independiente. Los valores elevados de LDH, que pueden estar relacionados con una menor actividad de la inmunoterapia, también se han visto ligados a una menor SG(81,257). El valor de RAN, que estaría relacionado con el NLR, tuvo que ser descartado tras la aplicación de la corrección de FDR. Lo mismo sucedió con la presencia de metástasis cerebrales. Ambas se asociaron a una menor SG inicialmente, pero no fueron incluidas en el análisis posterior por el riesgo de que se tratasen de un falso positivo. Tradicionalmente, la presencia de metástasis cerebrales se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad, sin embargo, en los últimos años, con la introducción de la inmunoterapia se han descrito mejoras en la supervivencia de estos pacientes(313).

Cuando se analizó la efectividad entre líneas de tratamiento en pacientes tratados con anti-PD-1 se observó una marcada diferencia en SG. En este caso, en el análisis global de factores pronóstico que incluyó también a los tratados con anti-CTLA-4 y el paciente tratado con la combinación de ambos, se sigue observando una asociación negativa entre la línea de tratamiento y la SG, aunque no se mantuvo su significación estadística en el análisis multivariante. A nivel de tratamiento, la administración de ipilimumab se asoció a una menor SG que nivolumab. Sin embargo, la administración de radioterapia, corticoides o antibióticos no se relacionó de manera significativa con la SG(253,260,314).

Aunque otros autores como *Fan y col.* o *Kuzmanovszki y col.* ponen de manifiesto el mayor beneficio del tratamiento con ICI en aquellos pacientes que experimentaron EA inmunomediados de cualquier grado, en este estudio, la presencia de EA así como el número de EA se han asociado a una mayor SG aunque no de forma independiente(253,311). En este caso se recogieron los EA referidos, aunque no se analizaron separadamente aquellos con posible origen inmunomediado. La mayor supervivencia de estos pacientes con EA podría estar ligada a la administración de anti-PD-1 en lugar de anti-CTLA-4, ya que estos pacientes podrían haber presentado una mayor supervivencia, además, como se observó en el análisis de toxicidad, este subgrupo tratado con anti-PD-1/PD-L1 presentó un mayor porcentaje de pacientes con EA y una mayor mediana de EA por paciente.

4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 3474 EA, apareciendo al menos un EA en prácticamente la totalidad de pacientes (96,2%), con una mediana de 9 EA por paciente. Los EA graves (considerados aquellos de grado 3 o superior), afectaron a casi dos terceras partes de los pacientes tratados.

Cerca del 90% de estos EA fueron de grado 1 o 2, mientras que aquellos de grado 4 o 5 fueron menos del 1%. La mediana de duración de los EA fue similar independientemente del anticuerpo administrado pero se observó un mayor porcentaje de EA de grado 1 durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 que con anti-CTLA-4, mientras que los de grado 2, 3 y 4 fueron más frecuentes con anti-CTLA-4.

Al analizar la incidencia de EA según el tipo de anticuerpo administrado, fue superior el porcentaje de pacientes con EA de cualquier grado entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1 (97,60% frente al 75,0%). También fue superior la mediana de EA por paciente en los tratados con anti-PD-1/PD-L1 (p 0,009), sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de EA de grado 3 o superior entre los distintos anticuerpos (41,7% para anti-CTLA-4 y 64,3% anti-PD-1/PD-L1), probablemente por la baja representación de pacientes tratados con anti-CTLA-4. Estos datos son discordantes con la bibliografía, que refleja en general una mayor incidencia de eventos adversos y de mayor gravedad con fármacos anti-CTLA-4 que con los anti-PD-1/PD-L1(315).

La revisión sistemática de *Xu y col.* que incluye 36 EC comparativos, aleatorizados (fase 2 y 3) con 15370 pacientes, muestra una tasa de pacientes con EA de cualquier grado durante el tratamiento con un ICI entre el 66,4 y 75,1% para los tratados con anti-PD-1/PD-L1 y del 86,8% de los tratados con ipilimumab. La incidencia de EA de grado 3 o superior varía entre el 14,1 y 19,8% en los tratados con anti-PD-1/PD-L1 y del 28,6% en los tratados con ipilimumab(316). A excepción de la incidencia de EA de cualquier grado por ipilimumab, la aparición de EA referida por este autor es inferior a la del presente estudio. La menor incidencia de EA en esta revisión sistemática puede estar relacionada con que, en algunos estudios incluidos, únicamente se reflejan aquellos EA con una incidencia superior al 1% o al 15%, mientras que la mayor incidencia de EA con ipilimumab en la revisión sistemática puede estar relacionada con la inclusión de estudios en los que este fármaco se administraba también a dosis de 10 mg/kg, lo cual puede aumentar considerablemente la toxicidad del tratamiento.

El único paciente tratado con ipilimumab junto a nivolumab en nuestra muestra mostró toxicidad grave. Para la administración de ambos fármacos, se han descrito prevalencias de aparición de toxicidad grave superiores al resto de regímenes que evaluamos, que pueden afectar a alrededor del 55,0% de los pacientes(23,317).

Wang y col. no encuentran diferencias en la incidencia de EA de cualquier grado ni tampoco de grado 3 o superior entre los distintos tumores incluidos en su metanálisis (CPNM, melanoma, neoplasia hematológica, cáncer a nivel gastrointestinal o genitourinario, otros tumores)(318). A diferencia de este metanálisis, en el presente estudio no se observó esta homogeneidad entre diagnósticos en la aparición de EA graves que fue superior para los pacientes con CPNM y CCR que para los diagnósticos de CCC o melanoma. Podría haber condicionado la menor aparición de EA graves en los pacientes con CCC o melanoma avanzado la menor mediana de duración del tratamiento.

Algo similar ocurrió al analizar la prevalencia de EA con anti-CTLA-4, tanto de cualquier grado como de grado 3 o superior. El bajo número de pacientes en tratamiento con ipilimumab, así como una posible falta de notificación de EA, pueden ser los responsables. En el momento en el que se utilizó este fármaco (2011 – 2015) no se disponía de una digitalización completa de la historia clínica y puede haber cierta falta de registro de estos EA.

4.1. Prevalencia de los distintos EA

Entre los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1, los EA que afectaron a un mayor porcentaje de pacientes fueron clasificados dentro de las alteraciones del metabolismo y la nutrición, las alteraciones analíticas, generales y gastrointestinales, seguidas de las infecciones, alteraciones respiratorias, de la sangre, musculoesqueléticas y de la piel. En aquellos que recibieron un anti-CTLA-4

fueron las alteraciones en pruebas analíticas las más prevalentes, seguidas de las alteraciones generales, en el metabolismo, sangre y gastrointestinales.

Como EA graves, las alteraciones en pruebas analíticas, infecciones, alteraciones generales, respiratorias y del sistema nervioso afectaron a más del 10% de los pacientes en los que se administró un anti-PD-1/PD-L1. Para los tratados con anti-CTLA-4 las alteraciones gastrointestinales graves llegaron a afectar a una cuarta parte de los pacientes tratados, mientras que otros EA de grado 3 o superior más frecuentes en estos pacientes fueron las alteraciones del metabolismo, analíticas, generales y de la piel.

Considerando el global de EA recogidos, durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 los EA más frecuentes fueron los aumentos de enzimas hepáticas, astenia, hipoglucemia, anemia, hiperpotasemia, linfopenia, aumento de creatinina, hiponatremia y diarrea. La variabilidad de sistemas y órganos que se pueden ver afectados por estas reacciones hacen necesaria una rápida identificación de aquellos signos que puedan estar relacionados con una toxicidad inmunomediada incipiente(319).

La clasificación por sistemas que realizan los CTCAE v5.0 puede dificultar la interpretación de estos resultados ya que se podrían subestimar determinados EA que se manifiestan como alteraciones analíticas y se engloban dentro de este grupo pero están íntimamente relacionadas con alteraciones en otros sistemas, como pueden ser algunas endocrinopatías, nefritis o hepatitis, y que no se englobarían dentro de las propias alteraciones hepatobiliares, endocrinas o renales. En este caso, las alteraciones analíticas suponen el 23,7% de los EA registrados, afectando al 77,1% de los pacientes con EA de cualquier grado, y al 23,3% con alteraciones analíticas de grado 3 o superior. Para poder reflejar la prevalencia de estos EA con la mayor fidelidad, se han realizado algunas agrupaciones de aquellos EA que clínicamente podrían estar relacionados pero que no se contempla así en este sistema de clasificación. En el análisis de distribución de EA según anticuerpo se excluyó la incidencia de aparición para la administración combinada de nivolumab e ipilimumab debido a que únicamente había un paciente en tratamiento con la combinación de ambos.

4.1.1. Alteraciones gastrointestinales

Las alteraciones gastrointestinales afectaron a la mitad de los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y una tercera parte de los pacientes tratados con anti-CTLA-4. En estos últimos, destaca que fueron los EA de grado 3 o superior más frecuentes, llegando a aparecer en el 25,0% de los pacientes tratados, aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas a este nivel.

Aunque se describió una mayor incidencia de eventos gastrointestinales para los tratados con anti-CTLA-4, hubo una mayor frecuencia de aparición de diarrea de cualquier grado entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1. Sin embargo, el resto de EA a nivel gastrointestinal fueron más frecuentes durante el tratamiento con anti-CTLA-4. La colitis fue más frecuente en los tratados con anti-CTLA-4 que con anti-PD-1/PD-L1, tanto de cualquier grado como de grado 3 o superior. Entre los tratados con anti-CTLA-4, todos los pacientes que presentaron este EA tuvieron grado 3 o superior. A pesar de estas diferencias en la aparición de colitis, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de episodios de diarrea de cualquier grado o grado 3 o superior. Aunque se describió esta mayor aparición de colitis en los tratados con anti-CTLA-4, tampoco se observó una mayor afectación por ella en los pacientes diagnosticados de melanoma con respecto al resto de diagnósticos. Entre pacientes diagnosticados de melanoma, CPNM y CCR tratados con anti-PD-1/PD-L1, el metanálisis de *Wang y col.* tampoco encuentra diferencias en la incidencia de colitis y diarrea(172).

Para cualquiera de estos EA la frecuencia fue mayor a la reflejada en el metanálisis de *Wang y col.*(172). La menor aparición de diarrea en los pacientes que fueron tratados con anti-CTLA-4 con respecto a los que recibieron un anti-PD-1/PD-L1 podría estar justificada por el pequeño número de pacientes que se describen, no obstante, estas cifras también fueron superiores a las descritas en el metanálisis citado. Mayor aún es la incidencia descrita en la revisión sistemática de *Gupta y col.* en pacientes tratados con anti-CTLA-4 que sitúa la aparición de diarrea en el 27,0% – 54,0% de estos pacientes, llegando a afectar la colitis al 8,0 – 22,0%(320).

Tras la diarrea, otros EA comunes a nivel gastrointestinal fueron el dolor abdominal, estreñimiento y sequedad oral. Como otros EA característicos de la inmunoterapia, a lo largo del estudio, se detectaron 6 casos de gastritis durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 que pudieron ser inmunorrelacionados. Dos de estos casos presentaron grado 3. Otro estudio, llevado a cabo sobre 6450 pacientes tratados con ICI, identifica un 0,8% de pacientes con diagnóstico de gastritis mediante endoscopia, en algunos de los cuales la gastritis cursaba con colitis(321). Algunos de los episodios descritos en el presente estudio pudieron corresponderse con eventos agudos cuyos diagnósticos no se efectuaron mediante endoscopia-biopsia, por lo que puede haber cierta sobreestimación de su incidencia.

Los aumentos de enzimas hepáticas de cualquier grado fueron los EA que de forma global afectaron a un mayor número de pacientes; al 45,0% y 41,7% de los tratados con un anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 respectivamente. Estos EA fueron de grado 3 o superior en el 6,9% de los pacientes, concentrándose en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y en el paciente tratado con anti-PD-1 más anti-CTLA-4. En la evaluación comparativa entre diagnósticos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de hepatopatías en la población del estudio. Al utilizar los CTCAE v.5.0 es posible que se hayan reflejado aumentos de enzimas hepáticas que pueden no tener relevancia clínica en relación a la hepatotoxicidad, ya que no se han considerado conjuntamente otras variables como el valor de bilirrubina, el índice internacional normalizado (INR), presencia de ictericia, ascitis, encefalopatía u otros síntomas que indiquen una disfunción hepática y que serían considerados por otras escalas de valoración como el índice de severidad de Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) y que podrían predecir una hepatitis inmunomediada inducida por fármacos así como el daño hepático(322). La detección precoz de estas alteraciones permite la anticipación a lo que podría estar relacionado con un daño hepático posterior. No obstante, las elevaciones de enzimas hepáticas de carácter asintomático son frecuentes en estos pacientes y cuando presentan grado 1, no se precisa ningún tipo de actuación ni interrupción del tratamiento, siempre y cuando estos niveles se mantengan estables(171). Se estima que menos del 30,0% de elevaciones de enzimas hepáticas que aparecieron durante los EC llevados a cabo con estos fármacos se corresponden con una hepatotoxicidad inmunomediada(323). Quizás por esta razón se registró una mayor incidencia de hepatopatías a la descrita para estos agentes que se situaría entre el 0,7% y 2,1% de los tratados con anti-PD-1 y 0,9 y 12,0% de los pacientes que reciben un anti-PD-L1 o anti-CTLA-4 a dosis estándar(322). Esta diferencia también puede estar relacionada con los distintos límites de normalidad establecidos para los valores de enzimas hepáticas, ya que entre el 70% y 90% de estas alteraciones recogidas fueron de grado 1. Con respecto a otros estudios, hubo una mayor incidencia de EA de grado 3 o superior en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 en el presente estudio, aunque esta diferencia no fue tan marcada como para los EA de cualquier grado(322,324). *Parlatti y col.* recogen una mayor prevalencia de alteraciones hepáticas de grado 3 o superior durante el tratamiento con distintos ICI en su estudio retrospectivo, que

llega a afectar al 23,1% de sus pacientes aunque en este caso tampoco pudieron justificar el origen inmunomediado del daño hepático(325).

4.1.2. Infecciones

La aparición de infecciones fue más frecuente entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1 llegando a afectar al 43,4% de los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y 8,3% de los tratados con anti-CTLA-4 (p 0,013). Las infecciones de grado 3 o superior no se llegaron a producir en ninguno de los pacientes tratados con anti-CTLA-4, mientras que ocurrieron en el 14,9% de los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y en el paciente tratado con la combinación de fármacos. En los tratados con anti-PD-1/PD-L1, fueron 183 las infecciones registradas durante el periodo de estudio. Más de una tercera parte de estas infecciones fueron infecciones de pulmón (36,1%), seguidas de otras infecciones como gastroenteritis y otras infecciones (8,7%), infecciones del tracto respiratorio superior (7,7%), y del tracto urinario (7,7%). Entre los tratados con anti-CTLA-4 únicamente se registró una sinusitis de grado 2, mientras que el paciente tratado con la combinación de fármacos, presentó una infección de pulmón de grado 2 y una sepsis de grado 3.

Con respecto a la administración de quimioterapia o combinación de ICI y quimioterapia, la utilización de ICI en monoterapia ha demostrado a través de un metanálisis un menor riesgo de aparición de infecciones; tanto aquellas de cualquier grado como las graves(131). Esta revisión sitúa la aparición de infecciones de cualquier grado en el 3,9% de los pacientes tratados con un ICI en monoterapia y en el 3,1% aquellas de grado 3 o superior(131). Los resultados obtenidos, en línea con otros estudios llevados a cabo en vida real(326,327), refieren una mayor aparición de infecciones a la de dicho metanálisis. Podría contribuir a esto la inclusión de pacientes con valores superiores de la escala ECOG, líneas más avanzadas de tratamiento, utilización de corticoides u otros inmunosupresores u otras características de la población habitual que hacen que sean excluidos de los EC que evalúa esta revisión sistemática por su peor estado funcional(131,326,327). Incluso, se ha llegado a describir una mayor incidencia de infecciones oportunistas durante el tratamiento con el ICI que podría estar relacionada tanto con los tratamientos inmunosupresores utilizados en el manejo de los EA, como por la falta de regulación de la respuesta inmunitaria que originan estos agentes(328). Así, *Ross y col.* refieren la aparición de infecciones en alrededor del 24% de los pacientes tratados, requiriéndose hospitalización o la administración de antibióticos intravenosos en el 14%, lo cual podría corresponderse con la aparición de EA de origen infeccioso de grado 3 o superior. A diferencia del presente estudio, en que las infecciones a nivel respiratorio fueron las mayoritarias, estos autores sitúan a las infecciones del tracto urinario como las más frecuentes. Estas diferencias en cuanto a la localización de las infecciones podrían justificarse con la distinta distribución de diagnósticos, mientras en esta muestra el diagnóstico mayoritario fue CPNM, ellos presentan una distribución más homogénea de diagnósticos de CCR, melanoma y CPNM(327).

Cabe destacar un caso de gangrena de Fournier que apareció en un paciente tratado con nivolumab y con cirugía reciente de fístula anal. No se puede asegurar su origen inmunomediado, pero podría estar relacionada con las infecciones oportunistas que se referían anteriormente(328). Aunque la aparición de gangrena de Fournier sea un EA poco frecuente, *Horisberger y col.* describen este evento como complicación en un paciente tratado con inmunoterapia y que presentaba colitis inmunomediada(329).

4.1.3. Alteraciones cutáneas

Los EA a nivel cutáneo se estima que pueden afectar a una tercera parte de los pacientes tratados, lo cual coincide con la frecuencia observada. También se ha descrito en la literatura una mayor frecuencia de aparición de EA en los tratados con anti-CTLA-4(330). Sin embargo, en el presente estudio no se han encontrado grandes diferencias entre la administración anti-PD-1/PD-L1 o anti-CTLA-4 para la aparición de EA cutáneos de cualquier grado ni de grado 3 o superior.

La prevalencia de prurito o erupción es superior en los pacientes tratados con ipilimumab que con pembrolizumab, que puede llegar a afectar al 24,0% de los tratados con el anti-CTLA-4 y 14,0 – 17,0% de tratados con anti-PD-1(330). La aparición de estas manifestaciones cutáneas de grado 3 o superior puede llegar a ser más frecuente cuando se administran combinaciones de ambos anticuerpos(331). En este caso, no se ha registrado ningún fenómeno de prurito o erupción entre los tratados con anti-CTLA-4 y, a pesar de que llegase a afectar a un 17,2% de los tratados con anti-PD-1/PD-L1, no hubo ninguna diferencia en cuanto a su incidencia entre los distintos anticuerpos en la aparición de EA de cualquier grado (p 0,098) ni de grado 3 o superior (p 0,339). En esta ocasión, volvió a aparecer una menor incidencia de EA a los anti-CTLA-4 de la que podía esperarse, aunque sí se describieron otros EA cutáneos como urticarias, un eczema y un eritema multiforme. Entre los distintos diagnósticos, tampoco se han encontrado diferencias en la incidencia de prurito o erupción de cualquier grado (0,098) o grado 3 o superior (0,683), aunque los casos de prurito o erupción de grado 3 o superior fueron más frecuentes entre los pacientes con CCR. Podría haber influido que un elevado número de pacientes con CCR había recibido tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa inmediatamente antes del inicio de la inmunoterapia y estos presentan una alta capacidad de originar toxicidad cutánea(332).

Frente al 3,2% de paciente con vitíligo entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1, no se identificó ningún caso de vitíligo durante el tratamiento con anti-CTLA-4, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su aparición entre anticuerpos. Sí se encontraron estas diferencias entre diagnósticos, ya que fue más frecuente entre los pacientes con melanoma avanzado (11,1% de los pacientes) que en los que presentaban CPNM (p 0,011). Su incidencia durante el tratamiento con pembrolizumab o nivolumab en melanoma avanzado oscila entre el 9,0% y 11,0% de los pacientes tratados, habiéndose asociado su aparición a una mejor respuesta en pacientes con melanoma avanzado tratados con anti-PD-1(22,123,333,334). *Mineiro dos Santos y col.* llevan a cabo un metanálisis a partir de 39 estudios en pacientes con melanoma avanzado y localizado tratados con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (en monoterapia y combinación de ambos) y, en línea con estos resultados, el vitíligo únicamente se detecta durante el tratamiento con anti-PD-1, afectando al 10,0% de estos pacientes(331).

Seis pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 llegaron a presentar lesiones psoriásicas. Además se describieron como episodios poco frecuentes una paniculitis, un penfigoide ampolloso y un liquen plano con reacción liquenoide. Los eventos de este tipo han sido descritos con una baja frecuencia, pero su identificación y diagnóstico precoz facilita su manejo y mejora su pronóstico(335–337). Algunas reacciones cutáneas de este tipo así como aquellas asociadas a la reacción liquenoide se han asociado a fenómenos graves como el síndrome de Stevens-Johnson(338).

4.1.4. Alteraciones musculoesqueléticas y reumatológicas.

Las alteraciones musculoesqueléticas afectaron a más de un tercio de los pacientes y fueron más frecuentes entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1. Estas diferencias no se observaron en los EA de grado

3 o superior, aunque solo se observaron en los que recibieron anti-PD-1/PD-L1 (p 0,650). Esta tendencia hacia una mayor aparición de EA musculoesqueléticos con los fármacos anti-PD-1/PD-L1 ha sido expuesta por otros autores(339,340).

Al analizar determinadas alteraciones reumatológicas (artralgias, mialgias, artritis, miositis, vasculitis u otros problemas articulares) no se encontraron diferencias entre anticuerpos. Entre diagnósticos, tampoco no se encontraron diferencias significativas, aunque su aparición fue más común en pacientes con CPNM y melanoma avanzado.

La aparición de artralgia y mialgia varía ampliamente según el estudio consultado, entre el 1,0% y 43,0% y el 2,0% y 20,0% de los pacientes, respectivamente(341). Otros EA también se han descrito como frecuentes como es la artritis (1,0% – 7,0%), miositis (0,4% – 6,0%), síntomas sicca (1,2% – 24,2%) o polimialgia reumática (1,2% – 24,2%)(339,340).

Una revisión de los EA musculoesqueléticos más frecuentemente notificados por la FDA, sitúa a las artralgias como el EA más frecuente, seguido de mialgias, miositis, artritis y rabdomiolisis(340). En este estudio, las artralgias fueron las más frecuentes, coincidiendo con los datos de la revisión citada, y tras estas, los dolores de espalda, artritis y mialgias. No se observó ningún episodio de rabdomiolisis, aunque sí 2 artritis psoriásicas, una miositis y una osteonecrosis mandibular, estas dos últimas de grado 3. Menos común aún, es esta aparición de osteonecrosis mandibular, aunque se ha descrito algún caso aislado en un paciente tratado con nivolumab sin tratamiento previo antirresortivo ni radioterapia(342).

4.1.5. Alteraciones hematológicas

Las alteraciones en la sangre de cualquier grado se produjeron en el 40% de los pacientes, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre anticuerpos. Tampoco se encontraron estas diferencias en la aparición de EA graves, aunque únicamente se produjeron entre los que recibieron un anti-PD-1/PD-L1 (4,0% de pacientes). A excepción de 2 reacciones leucemoides, todos estos EA se correspondieron con anemia. Con respecto a otros tratamientos (docetaxel, dacarbazina o everólimus), nivolumab ha mostrado una menor aparición de anemia(343). La incidencia de anemia en este estudio fue inferior a la descrita en el metanálisis de *Petrelli y col.*, que sitúa la aparición como EA de cualquier grado en el 10% de los pacientes y de grado 3 o superior en el 5%(344). Sin embargo, coincide con la prevalencia de anemia descrita en pacientes con cáncer que, en función del estudio considerado, se encuentra entre el 30 y 90% de estos pacientes(345). La mayoría de los pacientes que se incluyeron en el presente estudio presentaban estadios avanzados de la enfermedad y un elevado porcentaje de ellos había recibido quimioterapia u otros tratamientos previos. Tanto la propia progresión de la enfermedad como los tratamientos administrados con anterioridad podrían condicionar una mayor aparición de anemia. Además, no se diferenció si el origen de esta alteración fue inmunomediado, tumoral o estaba relacionado con otros tratamientos. Otros EA que podrían tener un origen inmunomediados como neutropenia, anemia hemolítica o trombocitopenia no se observaron en el periodo de estudio(346).

4.1.6. Alteraciones endocrinas: endocrinopatías, hipofisitis e insuficiencia suprarrenal

Los eventos adversos a nivel endocrino son frecuentes durante el tratamiento con inmunoterapia y pueden llegar a aparecer en entre el 5 y 20% de los pacientes(347). En la mayoría de estos casos, se trata de EA de grado 1 o 2, siendo la aparición de hipotiroidismo, hipertiroidismo o hipofisitis de grado 3 o superior inferior al 1% de los pacientes tratados(348). Las alteraciones endocrinas tal y como están descritas en los criterios CTCAE v5.0 únicamente se produjeron entre los

pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 (26,9% de cualquier grado y 2,8% de grado 3 o superior) y en el paciente tratado con la combinación de nivolumab junto a ipilimumab. Con respecto a anti-CTLA-4 no hubo ningún evento de este tipo, por lo que se hallaron diferencias estadísticamente significativas en su aparición con respecto a anti-PD-1/PD-L1 en los EA de cualquier grado, pero no en los de grado 3 o superior. Otras revisiones sistemáticas refieren una mayor aparición de disfunciones tiroideas con anti-PD-1/PD-L1, mientras que la aparición de hipofisitis sería mayor para anti-CTLA-4(349,350).

Con la aplicación de los criterios CTCAE v5.0 dentro de las alteraciones endocrinas se incluyen el hipo- o hipertiroidismo, hipofisitis o insuficiencia suprarrenal, pero alteraciones menores en hormonas como TSH o ACTH en los que no se realizó ninguna intervención, serían recogidas dentro de las alteraciones en pruebas analíticas. Por esta razón, se reagruparon todos dentro de las endocrinopatías con lo cual, el porcentaje de pacientes con endocrinopatías de cualquier grado llegó a ser del 32,5% de los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y 8,3% tratados con anti-CTLA-4. Considerando todas estas alteraciones, las endocrinopatías graves solo se produjeron en el 2,8% de pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1. Entre anticuerpos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en las endocrinopatías de cualquier grado ni en las de grado 3 o superior. El metanálisis de *Barroso-Sousa y col.* tampoco han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la aparición de las distintas endocrinopatías evaluadas entre los distintos tipos tumorales(349).

El hipotiroidismo es el EA a nivel endocrino más frecuente, que puede llegar a aparecer en el 6,6% de los pacientes tratados(349). Dos metanálisis estiman su incidencia en el 13,2% – 16,4% de los pacientes tratados con anti-CTLA-4 junto anti-PD-1, el 4,5 – 7,0% de los que reciben monoterapia con anti-PD-L1, el 3,9% – 8,0% con anti-PD-1 y menos frecuente en la monoterapia con anti-CTLA-4 que afecta al 1,8% – 3,8%(349,350). El hipertiroidismo sería el segundo en frecuencia, que afectaría al 2,8% de los pacientes que inician la inmunoterapia y que también sería más frecuente para la administración de combinación de ICI (8,0% – 10,4%) que con la monoterapia con anti-PD-1 (1,7% – 3,7%), anti-PD-L1 (0,8% – 2,3%) o anti-CTLA-4 (1,4 – 1,8%)(349,350). En el presente estudio se recogieron 45 casos de hipotiroidismo, 29 de hipertiroidismo y 18 descensos de TSH aislados, ninguno de los cuales se produjo entre los pacientes tratados con ipilimumab. Algunos de los casos referidos de hipotiroidismo o hipertiroidismo podrían corresponderse con tiroiditis previas que, tras generar un episodio hipertiroideo o tirotoxicosis, progresan a un hipotiroidismo. También se han registrado 5 tiroiditis y un síndrome de Graves-Basedow que pudieron estar relacionado con la administración del anti-PD-1/PD-L1(350). Aunque la tiroiditis puede llegar a producirse en entre el 1,6% – 4,3% de los tratados con ICI, para la enfermedad de Graves-Basedow, se han descrito solo casos aislados(350,351).

Tanto *Barroso-Sousa y col.*(349) como *De Filette y col.*(350) estiman que la frecuencia de aparición de hipofisitis es superior para la administración de la combinación de fármacos (6,4% – 10,5%) que con los tratados con anti-CTLA-4 (3,2% – 5,6%) o anti-PD-1 (0,4% – 1,1%) en monoterapia. Sin embargo, los tres casos registrados en este estudio se produjeron con anti-PD-1/PD-L1. Menos común es la insuficiencia suprarrenal, que se produjo en dos pacientes tratados también con anti-PD-1/PD-L1, habiéndose descrito su aparición en el 0,7% de los pacientes tratados con ICI según *Barroso-Sousa y col.*(349). Aunque la monitorización de TSH se realice de forma rutinaria durante el seguimiento de los pacientes, el control de ACTH no es una determinación habitual en estos pacientes, estando condicionado por la presencia de síntomas que pudiesen estar relacionados con alguna alteración en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Por esta razón, puede existir una subestimación de los EA relacionados con alteraciones endocrinas distintas a las tiroideas.

La prevalencia de alteraciones endocrinas observadas es superior a las descritas en los distintos EC y metanálisis y revisión sistemática llevados a cabo, tanto para aquellas de cualquier grado como de grado 3 o superior(348–350). Podría haber contribuido a esto el largo seguimiento realizado a algunos de estos pacientes, ya que los EA endocrinos con origen inmunomediado podrían aparecer en cualquier momento del tratamiento, aunque sean más frecuentes al comienzo. Por otro lado, alteraciones como el hipotiroidismo, son de frecuente aparición en pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres, y no se puede afirmar que todos tengan un origen inmunomediado. Además, los distintos valores umbrales pueden cambiar según la edad, pero esto no justificaría la mayor incidencia de EA de grado 3 o superior(352). No obstante, otros estudios retrospectivos sitúan la incidencia de alteraciones endocrinas en datos similares a los observados, como es el caso del estudio de *Rubino y col.* en el que el 28,7% de sus pacientes se ven afectados. Según estos autores, el 25% de estos EA aparecen más allá de los seis meses de seguimiento(353).

4.1.7. Neumonitis y alteraciones respiratorias

Únicamente se produjeron casos de neumonitis entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1. La neumonitis de cualquier grado afectó al 8,0% de estos pacientes, mientras que la de grado 3 o superior se produjo en el 2,8%. Esta tasa sería superior a la descrita en el metanálisis de *Nishino y col.* en el que la incidencia se sitúa en el 2,7% de los pacientes para la neumonitis de cualquier grado y 0,8% para la de grado 3 o superior(354).

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de neumonitis entre los pacientes tratados con los distintos anticuerpos (p 0,376 para neumonitis de cualquier grado y p 0,716 para la de grado 3 o superior), sí se detectó una mayor incidencia de alteraciones respiratorias de cualquier grado entre los tratados con anti-PD-1/PD-L1. Esta mayor incidencia de alteraciones respiratorias podría estar relacionada con la aparición de disnea u otras manifestaciones de la propia enfermedad, considerando que la mayoría de estos pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 eran diagnósticos de CPNM; también podría corresponderse con la gran variedad de síntomas con los que se puede manifestar la neumonitis, ya que en muchas ocasiones incluso puede pasar desapercibida hasta la realización de pruebas de imagen(355).

Separando diagnósticos oncológicos, no hubo ningún caso de neumonitis entre los pacientes con CCC y melanoma avanzado, mientras que los casos de neumonitis grave se restringieron a los pacientes con CPNM y CCR. Entre ellos, no se detectaron diferencias con significación estadística. Sí encuentran diferencias a este nivel *Nishino y col.* en su revisión sistemática en la que describen una mayor incidencia de neumonitis de cualquier grado en pacientes con CPNM y CCR así como en la de grado 3 o superior para CPNM con respecto a pacientes con melanoma avanzado(354). Aunque sin significación estadística, por el limitado número de pacientes y de eventos, las observaciones del presente estudio estuvieron en línea con lo establecido en esta revisión.

4.1.8. Proteinuria o aumento de creatinina

No se observaron diferencias en los casos de proteinuria o aumentos de creatinina de cualquier grado o grado 3 o superior entre pacientes tratados con distintos anticuerpos. Estos EA se produjeron en una cuarta parte de los pacientes; 25,3% de los tratados con anti-PD-1/PD-L1 y 8,3% de los que recibieron un anti-CTLA-4. Los dos casos de grado 3 o superior se produjeron en pacientes en tratamiento con un anti-PD-1/PD-L1. Su aparición sí fue más frecuente entre los pacientes con CCR que en aquellos con CPNM (p 0,011), melanoma avanzado (p 0,003) o localizado (p 0,010) y CCC (p 0,047) y

llegó a afectar a más de la mitad de estos pacientes. En este caso, podría tratarse de un signo de la propia enfermedad ya que no se puede diferenciar si el origen de estas alteraciones es inmunomediado o no. Estas diferencias no se mantienen para la proteinuria o aumentos de creatinina de grado 3 o superior (p 0,887), que se limitaron a un paciente con CPNM (0,6%) y uno con melanoma avanzado (2,2%) tratados con anti-PD-1/PD-L1.

4.1.9. Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares de cualquier grado se produjeron en el 17,2% de los pacientes y las graves en el 8,4%. Todos estos EA se concentraron en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre anticuerpos, ni entre los distintos diagnósticos, aunque fueron más frecuentes en los pacientes con CCR y CPNM. Cuando se evaluaron de forma separada alteraciones cardíacas y alteraciones vasculares tampoco se encontraron diferencias en su incidencia entre anticuerpos.

Con respecto al global de EA, las alteraciones vasculares y cardíacas fueron poco frecuentes, correspondieron con el 1,2% y 0,4%, respectivamente. Se produjeron EA cardíacos en el 4,2% de los pacientes, y esta cifra llegó al 17,2% al considerar de forma conjunta EA cardíacos y vasculares; cerca del 80% de las alteraciones cardíacas y del 30% de las vasculares fueron de grado 3 o superior. Dependiendo del autor, su incidencia se sitúa entre el 1% y 9,7% de pacientes tratados(356). Alrededor de un 80% de EA cardiovasculares notificados se corresponden con EA graves(357). Estas diferencias en su incidencia podrían estar relacionadas con la variabilidad de síntomas con los que se relacionan y que dificultan su clasificación(356).

A nivel vascular hubo 13 eventos tromboembólicos (2 de los cuales fueron de grado 4), 12 episodios de hipertensión, 10 casos de hipotensión arterial y 3 vasculitis. Otros estudios han considerado los eventos tromboembólicos como alteraciones hematológicas en lugar de vasculares. Este tipo de EA, podría ser consecuencia de una alteración inmunomediada de la coagulación, aunque no se podría descartar como una complicación de la propia enfermedad dado el riesgo tromboembólico que supone(179). Como EA cardíacos destaca la aparición de 5 casos de fibrilación auricular seguidos de la insuficiencia cardíaca y otros eventos cardíacos. La enfermedad pericárdica o arteritis de la temporal que puede llegar a producir ceguera son otros EA descritos a este nivel, pero no se ha identificado ninguno de ellos(357). Como EA oculares, hubo una pérdida de visión que no se relacionó con un evento cardiovascular.

Otros estudios sitúan a la miocarditis con el EA más frecuente a nivel cardíaco que puede corresponderse con el 45% de estos casos y llegar a ser mortal en el 50% de estos; únicamente se identificó un caso de miocarditis de grado 2 en el periodo de estudio. Con respecto a la administración de quimioterapia, la inmunoterapia ha mostrado un mayor riesgo de aparición de este EA, que sería superior incluso para la administración de tratamiento combinado con 2 ICI. Las diferencias en la incidencia de miocarditis pueden estar justificadas por la variabilidad de síntomas con los que se puede manifestar (disnea, hipotensión, bradicardia, edema, fatiga o debilidad entre otros) que pueden pasar desapercibidos bajo otros síndromes o por presentarse de forma asintomática. Además, se produjeron varios eventos cardiovasculares de origen desconocido que resultaron fatales. La frecuente monitorización de biomarcadores cardíacos, tanto al comienzo como a lo largo del tratamiento, podría contribuir en un diagnóstico precoz y en una mejor caracterización de la toxicidad a nivel cardiovascular, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes de patología cardíaca o enfermedad vascular periférica(356–359).

4.1.10. Alteraciones en el sistema nervioso

Las alteraciones neurológicas parecen afectar a entre el 1% y 5% de los pacientes tratados con inmunoterapia. En la mayoría de los casos, estos eventos presentan una sintomatología inespecífica que podría contribuir a una baja notificación(360). En este trabajo se recogen todos los EA que afectaron a nivel de SNC y que en la mayoría de los casos se correspondieron con síntomas inespecíficos que solo en algunas ocasiones presentaban características propias de las alteraciones neurológicas propiamente dichas. La mayoría de estos casos se correspondieron con episodios de cefalea y mareo, aunque también aparecieron síncope, neuralgias o parestesias. Entre anticuerpos no se encontraron diferencias en su incidencia ni para los EA de cualquier grado (p 0,240) que afectaron al 30,9% de los que recibieron tratamiento con un anti-PD-1/PD-L1 y 16,7% con anti-CTLA-4 ni para los de grado igual superior a 3 (p 0,212), aunque estos únicamente se produjeron en los tratados con anti-PD-1/PD-L1, concretamente en el 12,4%.

Se han descrito como alteraciones neurológicas asociadas al uso de la inmunoterapia casos de meningoencefalitis, patologías neuromusculares como miastenia gravis, neuropatías periféricas sensitivas o alteraciones neuromotoras como es el síndrome de Guillain-Barré, mielitis y enfermedades desmielinizantes entre otras, aunque se desconoce el origen de estas complicaciones(360,361). Los casos más característicos que se presentaron en esta muestra de pacientes fueron neuralgia, parestesia y otras neuropatías sensitivas periféricas, disgeusia, disartria y una encefalopatía que resultó mortal. Relacionada con esta última, podrían estar las encefalitis secundarias a la inmunoterapia que han sido caracterizadas a través de una revisión sistemática y que se describen como fatales en un alto porcentaje(362).

En las alteraciones a nivel de SNC vuelve a producirse una limitación de los criterios CTCAE v5.0 en la inclusión de algunos cuadros que podrían estar relacionados con otros sistemas como son el mareo, síncope y presíncope, afonía, hipersomnia o accidente isquémico transitorio. Esto podría suponer una sobreestimación de las alteraciones en el SNC.

4.1.11. Alteraciones oculares

Fueron recogidos 17 EA a nivel ocular, entre los que cabe destacar un caso de uveítis grado 3, una queratitis, retinopatía y pérdida de visión. La uveítis es quizás la más ampliamente caracterizada como EA inmunomediado a nivel ocular, pudiendo haber cierta falta de notificación de otros EA oculares más comunes. Su rápida identificación podría ayudar a un pronto diagnóstico y tratamiento de uveítis y mejorar su pronóstico(363,364).

4.2. Características de los eventos adversos

4.2.1. Aparición

La aparición de EA fue más temprana durante el tratamiento con anti-CTLA que anti-PD-1/PD-L1 (6,6 semanas frente a 21,6). En el caso de la combinación de fármacos, este valor fue incluso menor (4,9 semanas).

Para el tratamiento con un ICI en monoterapia, la diarrea y colitis, así como erupción, son los primeros EA en aparecer, seguidos de las alteraciones hepáticas y endocrinopatías. En la mayoría de los casos estos se producen entre las 8 y 12 semanas tras el inicio del tratamiento para los tratados con anti-CTLA-4 y en los primeros 6 meses para los que reciben anti-PD-1/PD-L1. Sin embargo, cuando ambos fármacos se administran de forma combinada todos los EA se producen de forma más precoz, especialmente las endocrinopatías, erupción, colitis y neumonitis(164). Otros EA pueden aparecer tras largos periodos en tratamiento con el ICI, como es la cardiotoxicidad inmunomediada. Aunque la mayoría de estos eventos se producen en las primeras semanas tras el comienzo de la inmunoterapia, pueden llegar a aparecer más allá de 2 años tras el inicio del tratamiento(356). Los EA con anti-PD-1/PD-L1 se describen como más tardíos en aparecer, quizás también por la mayor duración de estos tratamientos(365).

La mayoría de EA con anti-CTLA-4 se produjeron entre las semanas 6 y 7, aunque fueron las alteraciones de tipo gastrointestinal los primeros EA descritos a las 2,6 semanas desde el inicio del tratamiento. Los EA por anti-PD-1/PD-L1 fueron más frecuentes entre las semanas 20 y 30 de tratamiento, destacando por una temprana aparición las alteraciones de la sangre y sistema linfático, endocrinas (12,0 y 14,0 semanas), y fue más tardía para las neoplasias, alteraciones hepatobiliares, alteraciones renales y genitourinarias y alteraciones vasculares. En el paciente tratado con anti-PD-1 y anti-CTLA-4, los primeros EA que aparecieron fueron las alteraciones de metabolismo y las infecciones, entre las 2 y 4 semanas tras el inicio de su administración.

Alrededor del 8% de los EA descritos aparecieron tras interrumpir el tratamiento con los ICI. Las alteraciones para las que fue más frecuente este patrón de aparición fueron las renales y genitourinarias, cardíacas, vasculares, endocrinas, oculares, analíticas y de la sangre y sistema linfático.

4.2.2. Duración

La mediana de duración de los EA fue de alrededor de 14 días para el tratamiento con un ICI en monoterapia llegando a los 21 días cuando se administró la combinación de fármacos. Sin embargo, la mayor duración de los EA durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 se produjo en las alteraciones de la piel, musculoesqueléticas, a nivel de la sangre y sistema linfático, endocrinas, vasculares, cardíacas, oculares o en el sistema inmune, que fue próxima a los 21 días. Para anti-CTLA-4 las alteraciones generales fueron las más prolongadas, alcanzando los 28 días mientras que, con el tratamiento combinado de ICI, fueron superiores en las alteraciones generales y en el lugar de la administración.

Algunos EA inmunomediados pueden persistir durante largos periodos de tiempo. Aquellos con una duración superior a 12 semanas y que podrían tener un carácter crónico pueden llegar a afectar en el 43,2% de los pacientes, según un estudio retrospectivo en pacientes tratados con anti-PD-1. La mayoría de estos eventos se corresponden con endocrinopatías, artritis, xerostomía y alteraciones neurológicas, y más de un 80% de ellos persisten al final del periodo de seguimiento(366). Otros autores describen como EA crónicos endocrinopatías y alteraciones reumatológicas o musculoesqueléticas(367). Fueron estas, junto a las alteraciones de la sangre y sistema linfático y las psiquiátricas, los EA con anti-PD-1/PD-L1 que tuvieron una mayor permanencia en el presente estudio. Destacan las alteraciones endocrinas con una mediana de permanencia de 105,0 días tras finalizar el tratamiento. Para el tratamiento con anti-CTLA-4, los sistemas en los que con mayor frecuencia permanecieron las EA tras suspender el tratamiento fueron las alteraciones de la sangre y sistema linfático, gastrointestinales, de la piel y las generales.

Gishoni y col. refieren una duración superior a 6 meses del 35,2% de los EA inmunomediados e, incluso, la persistencia a fecha fin del seguimiento del 40,0% de los EA recogidos(365). Un porcentaje considerable de EA en este estudio se mantuvieron, incluso tras la interrupción del ICI, que fue del 8,7% de EA con anti-PD-1/PD-L1, 11,3% con anti-CTLA-4 y 20,0% para el paciente con la combinación de ICI.

4.3. Eventos adversos potencialmente mortales

Entre los 249 pacientes tratados con un anticuerpo anti-PD-1/PD-L1, se produjeron un total de 42 EA de grado 4, siendo más frecuentes los aumentos de enzimas hepáticas, infecciones (sepsis, infecciones del pulmón y colitis infecciosa), episodios de disnea y fibrilación auricular seguidos de hiponatremia, colitis y otras neoplasias. Dentro de los EA con anti-CTLA-4 únicamente se produjo un EA de grado 4 que fue una colitis. No hubo ningún EA de grado superior a 3 en el paciente tratado con anti-PD-1 junto a anti-CTLA-4.

Aunque se ha descrito que la tasa de aparición de eventos fatales al tratamiento oscila entre el 0,3% y 1,3% de los pacientes tratados con inmunoterapia(3), en esta muestra hay 14 eventos de este tipo que podrían estar relacionados con el tratamiento (5,3% del total de pacientes), todos tratados con anti-PD-1/PD-L1. Estos EA se correspondieron con infecciones del pulmón (28,6%), sepsis (21,4%), eventos cardiovasculares desconocidos (14,3%) y fibrilación ventricular, arritmia no especificada, encefalopatía, neumonitis y fallo respiratorio (7,1% para cada uno de estos). La revisión sistemática de *Wang y col.* sitúa la tasa de eventos fatales con anti-PD-1/PD-L1 próxima al 0,4%, muy inferior a la descrita aquí (5,6% de los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1); por el contrario, refieren una mayor tasa de muertes relacionadas con el tratamiento con anti-CTLA-4 (1,1% frente al 0,0%). Cuando analizan los resultados de la RS, las causas más frecuentes de estos fallecimientos en los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 fueron la neumonitis, seguida de las infecciones y eventos cardiacos. Este patrón de aparición coincidió con el que describimos, aunque la diferencia en la tasa de eventos podría deberse a que no todos los EA fatales descritos tengan un origen inmunomediado. Sin embargo, en un análisis realizado a través de bases de datos de farmacovigilancia, las causas más frecuentes son la aparición de colitis, hepatitis y neumonitis(3). La incidencia de neumonitis fatal entre los pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 en monoterapia fluctúa entre el 0,2% y 2,3% de los pacientes tratados con estos fármacos. En el metanálisis de *Nishino y col.*, su aparición se restringió a los pacientes con CPNM(354). Dentro del rango descrito se encontraría la incidencia de neumonitis grado 5 en este estudio. Para anti-PD-1-/PD-L1 se ha descrito una incidencia de hepatitis fatal entre el 1,0% y 2,0% de los pacientes tratados(324). A pesar de que los aumentos de enzimas hepáticas hayan sido unos de los EA que a un mayor número de pacientes hayan afectado y aquellos de grado 4 hayan sido frecuentes, ningún caso llegó a ser mortal.

4.4. Retrasos en el tratamiento

Con respecto al total de pacientes tratados, hubo un mayor porcentaje de pacientes afectados por retrasos en la administración de algún ciclo relacionados con la aparición de toxicidad (33,6%), seguidos de los motivos personales (17,2%) u otros motivos no especificados (15,3%). El retraso en la administración del ciclo es una de las recomendaciones de manejo de la toxicidad cuando esta alcanza un grado 2 o 3 según el sistema implicado(184,185). Los pacientes que presentaron estos retrasos habían presentado mayoritariamente astenia, infecciones respiratorias, cuadros gripales, neumonitis o

aumentos de enzimas hepáticas. En la mayoría de las manifestaciones de los EA inmunomediados se puede contemplar la reintroducción del tratamiento, sin embargo, no se recomendaría ante la aparición de miocarditis o toxicidad neurológica. Otros EA como la colitis requieren cierta cautela en su reintroducción por el riesgo de recurrencias(368). En esta muestra, hubo tres pacientes con colitis en los que se retrasó algún ciclo de tratamiento.

Los retrasos por toxicidad fueron los más tardíos tras el inicio del ICI (mediana de 63,1 semanas) mientras que otros como el mal estado general fueron los que se produjeron de una forma más temprana (21,1 semanas). La mayoría de los retrasos tuvieron una duración de 7 días, aunque fue algo más elevada cuando se debió a un procedimiento diagnóstico o terapéutico. Durante el tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 la mayor parte de los retrasos por toxicidad se debieron a EA de grado 2 y 3. Fueron más frecuentes los retrasos por aparición de astenia, aumento de enzimas hepáticas, infección respiratoria y cuadro gripal. Entre estos retrasos, hubo tres EA que presentaron grado 4: diarrea, disnea y colitis. Los anti-CTLA-4 solo produjeron dos retrasos por toxicidad; prurito de grado 3 y astenia de grado 2.

4.5. Motivos de suspensión

Tras finalizar el periodo de seguimiento, 27 (10,3%) pacientes continuaban en tratamiento activo con el ICI (10,3%) y 12 pacientes (4,6%), diagnosticados de melanoma, habían finalizado el tratamiento tras completar el esquema adyuvante o de tratamiento con ipilimumab. La progresión fue el motivo de suspensión mayoritario en más de la mitad de los pacientes (57,3%), seguido de la toxicidad (16,8%). Otros motivos minoritarios fueron la presencia de una respuesta mantenida, decisión del paciente, su deterioro clínico o pérdida de contacto. La suspensión por toxicidad fue menor a otros estudios; así, se produce en el 30,5% de los pacientes del estudio de *Komiya y col.*, quienes encuentran una mayor tasa de respuesta en aquellos pacientes con CPNM que interrumpían el tratamiento por toxicidad(369). Esta fue más frecuente en los pacientes con melanoma localizado y avanzado, CPNM y CCR.

La interrupción de la inmunoterapia en aquellos pacientes que alcanzan una RC al tratamiento y la mantienen en el tiempo ha mostrado la permanencia de respuestas sostenidas, aunque se desconoce cuál debería ser la duración óptima del tratamiento con el ICI(370–372). Este tipo de interrupción se produjo en pacientes con melanoma, CPNM y CCR, sin haberse evidenciado la progresión posterior a fecha de fin de estudio.

5. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como puntos fuertes, destacar que se ha llevado a cabo un estudio extenso, que incluye tanto la esfera de la seguridad como la efectividad, de la utilización de la inmunoterapia en condiciones de práctica clínica, en el que hay una muestra con una amplia representación de pacientes que en muchas ocasiones presentan características que los hubiesen excluido de los EC.

En el momento en que se planteó el estudio la información conocida de la inmunoterapia era bastante más limitada que la que actualmente se dispone. La información disponible entonces se basaba en los resultados publicados en ensayos clínicos, lo cual suscitaba el interés de disponer de resultados en vida real de la inmunoterapia. Interés que no deja de tener vigencia.

Destaca la descripción de uso en indicaciones minoritarias, no incluidas en las fichas técnicas de los medicamentos, por lo que la experiencia aporta datos adicionales que pueden ser valiosos.

En la evaluación de la seguridad del tratamiento se presentan los resultados de una muestra de un tamaño relevante y con un periodo de seguimiento suficiente como para identificar EA que hasta ahora han sido descritos como poco frecuentes o, incluso, EA no descritos previamente. La descripción y notificación de estos EA, aunque no pueda establecerse una relación casual definida con los ICI utilizados, contribuye a las actividades globales de farmacovigilancia, en las que todos los profesionales sanitarios estamos implicados.

Como limitaciones cabe destacar el diseño retrospectivo del estudio, con la posible pérdida de registro de parte de la información.

Por su propio diseño de estudio en condiciones de práctica clínica, la periodicidad y seguimiento de las evaluaciones no se corresponden con las marcadas en los EC. Esto tiene especial relevancia en la evaluación de la efectividad, afectando en particular a la estimación de las medianas de TFT, SLP o tiempo en alcanzar la respuesta o su duración, que pueden ser superiores a los descrito en los EC, por demoras en los tiempos de evaluación.

Algunas patologías y escenarios clínicos están poco representados en el estudio, lo cual impide extraer conclusiones sólidas en estos subgrupos de pacientes. Además, la autorización progresiva de los ICI como tratamiento de distintos tumores ha llevado consigo el descubrimiento o consolidación de determinados biomarcadores o incluso de otros puntos de corte que no eran determinados al comienzo de su uso. Es por ello que hay registros incompletos de determinados biomarcadores que pueden tener implicaciones pronósticas o predictivas en estos pacientes. Por otra parte, las actualizaciones en la financiación de estos medicamentos, la ampliación de sus indicaciones y la inclusión de nuevos ICI en terapéutica hace que en algunos de los escenarios citados se utilicen otras estrategias de tratamiento como combinaciones de inmunoterapia y quimioterapia.

IX. CONCLUSIONES

1. En la población tratada en condiciones de práctica asistencial, destaca el elevado uso de ICI en indicaciones pendientes de financiación, la mayoría de ellas autorizadas posteriormente, así como la elevada proporción de varones, presencia de metástasis cerebrales, enfermedades autoinmunes y ECOG 2.
2. En primera línea de CPNM, los resultados de SG han sido inferiores al EC de registro, pero similares a otros estudios de vida real mientras que, en los pacientes tratados en líneas posteriores, se obtuvieron datos de SG similares a los EC. No se observaron diferencias significativas en función de la presencia o no de metástasis cerebrales.
3. Se comportaron como factores predictivos negativos en la SG de los pacientes con CPNM la presencia de un ECOG 3, la histología no adenocarcinoma y la administración de corticoides próxima al inicio del tratamiento, mientras que la administración de radioterapia de forma simultánea, una mayor duración de la respuesta y la presencia de EA se relacionaron con una mayor supervivencia.
4. En pacientes con melanoma avanzado, los resultados de efectividad en primera línea fueron similares a los EC y principales estudios en vida real, contrastando con los resultados en líneas posteriores, que fueron muy inferiores a los descritos por otros autores, tanto en términos de respuesta como de supervivencia.
5. La obtención de respuesta objetiva al tratamiento fue la única variable que se asoció de forma independiente con una mayor SG en los pacientes con melanoma avanzado.
6. En el resto de indicaciones, cabe destacar la alta tasa de respuesta objetiva y la SG obtenida en los pacientes con CU, así como la respuesta duradera observada en la paciente con glioma de alto grado e IMS.
7. En el perfil de EA, similar en general al descrito en los EC y otros estudios en vida real, cabe destacar la aparición de eventos poco frecuentes, como un caso de gangrena de Fournier u otro de osteonecrosis mandibular, si bien no puede realizarse una atribución directa de causalidad al tratamiento estudiado.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Rossi S, Toschi L, Castello A, Grizzi F, Mansi L, Lopci E. Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017;44(13):2310-25. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3802-5>
2. Díaz-Carrasco MS, González-Haba E, García Soler JI, Espuny Miró A. Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2020;(04):141-8. Disponible en: <https://doi.org/10.7399/fh.11328>
3. 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* [Internet]. 2018;4(12):1721. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.3923>
4. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2018;20(9):72. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-018-0718-6>
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(16):1535-46. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910836>
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012;12(4):252-64. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrc3239>
7. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* [Internet]. 2013;39(1):1-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761313002963>
8. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* [Internet]. 2017;541(7637):321-30. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nature21349>
9. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2017;81:116-29. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917309188>
10. Graciotti M, Berti C, Klok HA, Kandalaf L. The era of bioengineering: how will this affect the next generation of cancer immunotherapy? *J Transl Med* [Internet]. 2017;15(1):142. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1244-2>
11. Shoushtari AN, Wolchok J, Hellman M. Principles of cancer immunotherapy [Internet]. Uptodate. 2017. Disponible en: www.uptodate.com
12. Yang J, Riella LV, Chock S, Liu T, Zhao X, Yuan X, et al. The novel costimulatory pathway PDL1: B7.1 is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. *J Immunol* [Internet]. 2011;187(3):1113-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140607/>
13. Chae YK, Arya A, Iams W, Cruz MR, Chandra S, Choi J, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* [Internet]. 2018;6(1):39. Disponible en: <http://jitc.bmj.com/content/6/1/39.abstract>
14. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1):1086, s12885-018-5020-3. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-5020-3>
15. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(21):2018-28. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501824>

16. 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* [Internet]. 2018;378(22):2078-92. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
17. 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* [Internet]. 2015;373(17):1627-39. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507643>
18. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123-35. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504627>
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2017;389(10066):255-65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361632517X>
20. 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* [Internet]. 2010;363(8):711-23. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1003466>
21. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* [Internet]. 2017;390(10105):1853-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361731601X>
22. 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* [Internet]. 2015;372(4):320-30. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412082>
23. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(1):23-34. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504030>
24. 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* [Internet]. 2017;377(14):1345-56. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709684>
25. Tanda ET, Vanni I, Boutros A, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P, et al. Current State of Target Treatment in *BRAF* Mutated Melanoma. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2020;7:154. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2020.00154/full>
26. Eggermont AMM, 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* [Internet]. 2016;375(19):1845-55. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611299>
27. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(19):1824-35. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
28. Eggermont AMM, 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* [Internet]. 2018;378(19):1789-801. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
29. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(19):1803-13. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510665>

30. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1856-67. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>
31. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(11):1015-26. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de carcinoma urotelial [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018 [citado 24 de marzo de 2023]. Report No.: 28. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-carcinoma-urotelial.pdf>
33. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2018;391(10122):748-57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361733297X>
34. Galsky MD, Grande E, Davis ID, De Santis M, Arranz Arijia JA, Kikuchi E, et al. IMvigor130: A randomized, phase III study evaluating first-line (1L) atezolizumab (atezo) as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *JCO* [Internet]. 2018;36(15_suppl):TPS4589-TPS4589. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4589
35. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SYS, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931-45.
36. Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en carcinoma de células de Merkel [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018 [citado 24 de marzo de 2023]. Report No.: 49. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-avelumab-Bavencio-carcinoma-celulas-Merkel.pdf>
37. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674.
38. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;4(9):e180077. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.0077>
39. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(26):2509-20. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500596>
40. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *JCO* [Internet]. 2020;38(1):11-9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02107>
41. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2016;17(7):956-65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300663>

42. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *JCO* [Internet]. 38(1):1-10. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02105>
43. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *JCO* [Internet]. 2018;36(28):2836-44. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.6212>
44. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, de Borja R, Aronson M, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2206-11.
45. Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Documento de consenso sobre el uso de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico metastásico [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/311261-Crft_doc_cp_3.2_11_2018.pdf
46. Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Yervoy 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Tecentriq 1200 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Keytruda 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Imfinzi 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171214001/FT_1171214001.html
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Libtayo 350 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Jemperli 500 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211538001/FT_1211538001.html
54. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30(3):385-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341931083X>
55. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
56. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, et al. The oligometastatic state—separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2014;11(9):549-57. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2014.96>

57. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2017;18(3):e143-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517300748>
58. Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, Roberti MP, Yamazaki T, Routy B, et al. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. *Immunity* [Internet]. 2016;44(6):1255-69. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761316302047>
59. Yan X, Zhang S, Deng Y, Wang P, Hou Q, Xu H. Prognostic Factors for Checkpoint Inhibitor Based Immunotherapy: An Update With New Evidences. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018;9:1050. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01050/full>
60. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment—A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:1474. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01474/full>
61. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e196879.
62. Yi M, Jiao D, Xu H, Liu Q, Zhao W, Han X, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer* [Internet]. 2018;17(1):129. Disponible en: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0864-3>
63. Yuasa T, Masuda H, Yamamoto S, Numao N, Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2017;22(4):629-34. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10147-017-1122-1>
64. Bai R, Lv Z, Xu D, Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res* [Internet]. 2020;8(1):34. Disponible en: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-020-00209-0>
65. Wang Z, Zhao J, Wang G, Zhang F, Zhang Z, Zhang F, et al. Comutations in DNA Damage Response Pathways Serve as Potential Biomarkers for Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Res*. 2018;78(22):6486-96.
66. Germano G, Amirouchene-Angelozzi N, Rospo G, Bardelli A. The Clinical Impact of the Genomic Landscape of Mismatch Repair-Deficient Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1518-28.
67. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. US Food and Drug Administration, FDA [Internet]. 2019; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>
68. Trullas A, Delgado J, Genazzani A, Mueller-Berghaus J, Migali C, Müller-Egert S, et al. The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100145.
69. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-99.
70. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-26.
71. 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* [Internet]. 2018;378(22):2093-104. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801946>
72. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Annals of Oncology* [Internet]. enero

- de 2019 [citado 24 de enero de 2020];30(1):44-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419309974>
73. Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, Montesion M, Murugesan K, Vithayathil TT, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight*. 2019;4(6):e126908, 126908.
 74. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(3):e0264138. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8926248/>
 75. Food and Drug Administration. Summary of safety and effectiveness data. FoundationOne®CDx (F1CDx) [Internet]. [citado 6 de abril de 2023] p. 1-45. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019S014B.pdf
 76. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, Yuan M, Rodriguez L, Gallagher PS, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4685-9.
 77. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, Kroemer G, Gajewski TF. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* [Internet]. 2018;359(6382):1366-70. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aar6918>
 78. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* [Internet]. 2018;359(6371):104-8. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aao3290>
 79. Hakoziaki T, Richard C, Elkrief A, Hosomi Y, Benlaifaoui M, Mimpfen I, et al. The Gut Microbiome Associates with Immune Checkpoint Inhibition Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2020;8(10):1243-50. Disponible en: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2326-6066.CIR-20-0196>
 80. Salgia NJ, Bergerot PG, Maia MC, Dizman N, Hsu J, Gillece JD, et al. Stool Microbiome Profiling of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors. *European Urology* [Internet]. 2020;78(4):498-502. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283820305431>
 81. Van Wilpe S, Koornstra R, Den Brok M, De Groot JW, Blank C, De Vries J, et al. Lactate dehydrogenase: a marker of diminished antitumor immunity. *Oncol Immunology* [Internet]. 9(1):1731942. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2020.1731942>
 82. Zhang Z, Li Y, Yan X, Song Q, Wang G, Hu Y, et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1467-73.
 83. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):74.
 84. Xie X, Liu J, Yang H, Chen H, Zhou S, Lin H, et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Outcome of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Investigation* [Internet]. 2019;37(6):265-74. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07357907.2019.1639057>
 85. Chen X, Meng F, Jiang R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:746976. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.746976/full>

86. Petrova MP, Eneva MI, Arabadjiev JI, Conev NV, Dimitrova EG, Koynov KD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a potential predictive marker for treatment with pembrolizumab as a second line treatment in patients with non-small cell lung cancer. *BioScience Trends*. 2020;14(1):48-55.
87. Lalani AKA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J immunotherapy cancer* [Internet]. 2018;6(1):5. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-018-0315-0>
88. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):351-7.
89. Liu H, Yang XL, Yang XY, Dong ZR, Chen ZQ, Hong JG, et al. The Prediction Potential of the Pretreatment Lung Immune Prognostic Index for the Therapeutic Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:691002. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.691002/full>
90. Blanc-Durand F, Auclin E, Planchard D, Aix SP, Hendriks L, Sullivan IG, et al. Association of lung immune prognostic index (LIPI) with survival of first line immune checkpoint inhibitors single agent or in combination with chemotherapy in untreated advanced NSCLC patients. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30:xi5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420343969>
91. Mielgo Rubio X, Gomez Rueda A, Antoñanzas M, Falagan S, Núñez JA, Sánchez Peña AM, et al. Applicability of lung immune prognostic index (LIPI) to predict efficacy of first-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30:v619-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419597162>
92. Lavaud P, Dalban C, Negrier S, Chevreau C, Gravis G, Oudard S, et al. Validation of the lung immune prognostic index (LIPI) in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab in the GETUG-AFU 26 NIVOREN trial. *JCO* [Internet]. 2020;38(6_suppl):735-735. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.735
93. 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. *The Lancet Oncology* [Internet]. junio de 2018;19(6):737-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518302614>
94. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):529-36.
95. Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Sex and Gender Influences on Cancer Immunotherapy Response. *Biomedicines* [Internet]. 2020;8(7):232. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/7/232>
96. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* [Internet]. 2018;3(3):e000344. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920323255>
97. Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in Older Adults With Advanced Cancers: Implications for Clinical Decision-Making and Future Research. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2018;(38):400-14. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_201435
98. Wu Q, Wang Q, Tang X, Xu R, Zhang L, Chen X, et al. Correlation between patients' age and cancer immunotherapy efficacy. *Oncoimmunology*. 2019;8(4):e1568810.

99. Lichtenstein MRL, 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. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2019;14(3):547-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086418334543>
100. Yan X, Tian X, Wu Z, Han W. Impact of Age on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy for Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10:1671. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01671/full>
101. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Tomasello G, Cattaneo M, Barbin F, et al. Impact of BMI on Survival Outcomes of Immunotherapy in Solid Tumors: A Systematic Review. *IJMS* [Internet]. 2021;22(5):2628. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2628>
102. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, Cannita K, Santini D, Perrone F, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunotherapy Cancer* [Internet]. 2019;7(1):57. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-019-0527-y>
103. Richtig G, Hoeller C, Wolf M, Wolf I, Rainer BM, Schuler G, et al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: An observational multi-centre study. Haass NK, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2018;13(10):e0204729. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0204729>
104. 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* [Internet]. 2021;11:703143. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.703143/full>
105. Pirker R. Is smoking history the truly best biomarker for immune checkpoint inhibitor treatment in advanced non-small cell lung cancer? *ESMO Open* [Internet]. 2018;3(5):e000421. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920322924>
106. Yang F, Markovic SN, Molina JR, Halfdanarson TR, Pagliaro LC, Chintakuntlawar AV, et al. Association of Sex, Age, and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status With Survival Benefit of Cancer Immunotherapy in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(8):e2012534. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2769134>
107. Sehgal K, Gill RR, Widick P, Bindal P, McDonald DC, Shea M, et al. Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4(2):e2037120. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776172>
108. Coureau M, Meert AP, Berghmans T, Grigoriu B. Efficacy and Toxicity of Immune -Checkpoint Inhibitors in Patients With Preexisting Autoimmune Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:137.
109. Han CY, Fitzgerald C, Lee M, Valero C, Gönen M, Shoushtari A, et al. Association Between Toxic Effects and Survival in Patients With Cancer and Autoimmune Disease Treated With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1352-4.
110. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31(6):724-44. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342036364X>
111. Xie W, Huang H, Xiao S, Fan Y, Deng X, Zhang Z. Immune checkpoint inhibitors therapies in patients with cancer and preexisting autoimmune diseases: A meta-analysis of observational studies. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2020;19(12):102687. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997220302640>

112. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1507-8.
113. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *j immunotherapy cancer* [Internet]. 2019;7(1):306. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-019-0805-8>
114. Moor RJ, Roberts KE, Mason R, Gunawan B, Feng S, Hong JH, et al. Immune-related adverse events and nivolumab outcomes in non-small cell lung cancer patients: A multi-institutional, retrospective cohort study. *JCO* [Internet]. 2018;36(15_suppl):9067-9067. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9067
115. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2017;12(12):1798-805. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086417308250>
116. Carteni G, Cortesi E, Giannarelli D, De Giglio A, Sabbatini R, Buti S, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *j immunotherapy cancer* [Internet]. 2019;7(1):99. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-019-0579-z>
117. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019;145(2):479-85. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-018-2805-3>
118. Foster CC, Kochanny S, Khattri A, Acharya R, Dekker A, Tan YHC, et al. Association of immune-related adverse events (irAEs) with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with metastatic head and neck cancer receiving anti-PD-1 therapy. *JCO* [Internet]. 2018;36(15_suppl):6014-6014. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6014
119. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, Pumpalova YS, Sahin IH, Shyr Y, et al. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in gastrointestinal (GI) cancer: Immune-related adverse events (irAEs) and efficacy. *JCO* [Internet]. 2019;37(15_suppl):4116-4116. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4116
120. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* [Internet]. 2018;115:71-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500217305883>
121. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2020 [citado 6 de febrero de 2022];18(1):87. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01549-2>
122. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. febrero de 2020 [citado 6 de febrero de 2022];82(2):311-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962219310242>
123. Hua C, Boussemart 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* [Internet]. 2016;152(1):45. Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2015.2707>
124. Nardin C, Jeand'heur A, Bouiller K, Valnet-Rabier MB, Dresco F, Castagna J, et al. Vitiligo under anti-programmed cell death-1 therapy is associated with increased survival in melanoma patients. *Journal of the*

- American Academy of Dermatology [Internet]. 82(3):770-2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221933107X>
125. 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. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017;28(3):583-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419319593>
 126. Haanen JBAG, Carbone 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. *Annals of Oncology* [Internet]. julio de 2017 [citado 24 de enero de 2020];28:iv119-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421534>
 127. Fucà G, Galli G, Poggi M, Lo Russo G, Proto C, Imbimbo M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* [Internet]. 2019;4(1):e000457. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920301897>
 128. De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, Blanc-Durand F, El-Amarti L, Caramella C, et al. Impact of early introduction of steroid on immune-checkpoint inhibitors (ICI) in patients with advanced non-small cell lung cancer treated. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30:xi16. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420344252>
 129. Pan EY, Merl MY, Lin K. The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2020;26(4):814-22. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219872786>
 130. Garant A, Guibault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2017 [citado 24 de marzo de 2021];120:86-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842817303979>
 131. Petrelli F, Morelli AM, Luciani A, Ghidini A, Solinas C. Risk of Infection with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Target Oncol*. 202d. C.;16(5):553-68.
 132. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, Ghidini A, Pizzutilo EG, Ruggieri L, et al. Association of Steroids Use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2020;12(3):546. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/546>
 133. Routy B, Gopalakrishnan V, Daillère R, Zitvogel L, Wargo JA, Kroemer G. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018;15(6):382-96. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0006-2>
 134. Pinato DJ, Gramenitskaya D, Altmann DM, Boyton RJ, Mullish BH, Marchesi JR, et al. Antibiotic therapy and outcome from immune-checkpoint inhibitors. *J Immunotherapy Cancer* [Internet]. 2019;7(1):287. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-019-0775-x>
 135. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30(10):1572-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419609671>
 136. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut* [Internet]. 2016;65(5):749-56. Disponible en: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-310861>
 137. Homicsko K, Richtig G, Tuchmann F, Tsourtis Z, Hanahan D, Coukos G, et al. Proton pump inhibitors negatively impact survival of PD-1 inhibitor based therapies in metastatic melanoma patients. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018;29:40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419327589>

138. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31(4):525-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420359275>
139. Li C, Xia Z, Li A, Meng J. The effect of proton pump inhibitor uses on outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020;8(24):1655-1655. Disponible en: <http://atm.amegroups.com/article/view/59053/html>
140. Hussain N, Naeem M, Pinato DJ. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(1):55-61.
141. Chiang CH, Chen YJ, Chiang CH, Chen CY, Chang YC, Wang SS, et al. Effect of metformin on outcomes of patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective cohort study. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00262-022-03363-6>
142. Cani M, Bironzo P, Garetto F, Buffoni L, Cotogni P. Immune Checkpoint Inhibitors and Opioids in Patients with Solid Tumours: Is Their Association Safe? A Systematic Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1):116.
143. Bessede A, Marabelle A, Guégan JP, Danlos FX, Cousin S, Peyraud F, et al. Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann Oncol*. 2022;33(9):909-15.
144. Cortellini A, Tucci M, Adamo V, Stucci LS, Russo A, Tanda ET, et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020;8(2):e001361. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2020-001361>
145. Zhang Y, Chen H, Chen S, Li Z, Chen J, Li W. The effect of concomitant use of statins, NSAIDs, low-dose aspirin, metformin and beta-blockers on outcomes in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Immunology* [Internet]. 2021;10(1):1957605. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2021.1957605>
146. Vafaei S, Zekiy AO, Khanamir RA, Zaman BA, Ghayourvahdat A, Azimizonuzi H, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs); a new frontier. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2022;22(1):2. Disponible en: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-021-02407-8>
147. Zhu S, Zhang T, Zheng L, Liu H, Song W, Liu D, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2021;14(1):156. Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-021-01164-5>
148. Song Y, Fu Y, Xie Q, Zhu B, Wang J, Zhang B. Anti-angiogenic Agents in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Strategy for Cancer Treatment. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 27 de marzo de 2023];11:1956. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01956/full>
149. Yi M, Jiao D, Qin S, Chu Q, Wu K, Li A. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment. *Mol Cancer* [Internet]. 2019;18(1):60. Disponible en: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0974-6>
150. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017;14(6):365-79. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.211>
151. Formenti SC, Demaria S. Combining Radiotherapy and Cancer Immunotherapy: A Paradigm Shift. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2013;105(4):256-65. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/105/4/256/926146>

152. Pilonis KA, Vanpouille-Box C, Demaria S. Combination of Radiotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. *Seminars in Radiation Oncology* [Internet]. 2015;25(1):28-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429614000812>
153. Aliru ML, Schoenhals JE, Venkatesulu BP, Anderson CC, Barsoumian HB, Younes AI, et al. Radiation therapy and immunotherapy: what is the optimal timing or sequencing? *Immunotherapy* [Internet]. 2018;10(4):299-316. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2017-0082>
154. Ko EC, Formenti SC. Radiotherapy and checkpoint inhibitors: a winning new combination? *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2018;10:175883591876824. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758835918768240>
155. Guida M, Bartolomeo N, De Risi I, Fucci L, Armenio A, Filannino R, et al. The Management of Oligoprogression in the Landscape of New Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancers* [Internet]. 2019;11(10):1559. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1559>
156. Bledsoe TJ, Rutter CE, Lester-Coll NH, Bi X, Decker RH. Radiation to Oligoprogressive Sites of Disease Can Prolong the Duration of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* [Internet]. 2016;96(2):E479. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301616321587>
157. Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C, Trifiletti DM, Mackley HB, Drabick JJ, et al. Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2020;151:141-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814020306800>
158. Kaszycki MA, Leventhal J. Review of Immune Checkpoint Inhibitors and Radiotherapy Related Skin Toxicities. *J Dermatol & Skin Sci* [Internet]. 2021;3(3):10-9. Disponible en: <https://www.dermatoljournal.com/articles/review-of-immune-checkpoint-inhibitors-and-radiotherapy-related-skin-toxicities.html>
159. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V, de Vries JF, Aerts JGJV, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(9):1276. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2738064>
160. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado 10 de diciembre de 2020];378(2):158-68. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1703481>
161. Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41573-021-00259-5>
162. Pezo RC, Wong M, Martin A. Impact of the gut microbiota on immune checkpoint inhibitor-associated toxicities. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819870911.
163. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunotherapy Cancer* [Internet]. 2019;7(1):93. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-019-0577-1>
164. 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* [Internet]. 2019;16(9):563-80. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41571-019-0218-0>

165. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *JCO* [Internet]. 2015;33(28):3193-8. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.60.8448>
166. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015;26(12):2375-91. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419357151>
167. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncol* [Internet]. 2017;22(4):470-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2016-0419>
168. Shulgin B, Kosinsky Y, Omelchenko A, Chu L, Mugundu G, Aksenov S, et al. Dose dependence of treatment-related adverse events for immune checkpoint inhibitor therapies: a model-based meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1748982.
169. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *JCO* [Internet]. 2019;37(11):867-75. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.01998>
170. Man J, Ritchie G, Links M, Lord S, Lee CK. Treatment-related toxicities of immune checkpoint inhibitors in advanced cancers: A meta-analysis. *Asia-Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2018;14(3):141-52. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajco.12838>
171. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunotherapy Cancer* [Internet]. 2017;5(1):95. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-017-0300-z>
172. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* [Internet]. 2017;6(10):e1344805. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2017.1344805>
173. Rajha E, Chaftari P, Kamal M, Maamari J, Chaftari C, Yeung SCJ. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterology Report* [Internet]. 2020;8(1):25-30. Disponible en: <https://academic.oup.com/gastro/article/8/1/25/5679826>
174. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2018;(38):13-9. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_100013
175. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019;28(154):190012. Disponible en: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0012-2019>
176. 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. *Chest* [Internet]. 2017;152(2):271-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369217308826>
177. Varricchi G, Marone G, Mercurio V, Galdiero MR, Bonaduce D, Tocchetti CG. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *CMC* [Internet]. 2018;25(11):1327-39. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/151423/article>

178. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* [Internet]. 2017;2(4):e000247. Disponible en: <https://esmoopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/esmoopen-2017-000247>
179. Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood*. 2022;139(25):3594-604.
180. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, Champiat S, Voisin AL, Ebbo M, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer*. 2019;122:72-90.
181. Davis EJ, Salem JE, Young A, Green JR, Ferrell PB, Ancell KK, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2019;24(5):584-8.
182. 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. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2017;73:1-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916330684>
183. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrausch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(4):387-94.
184. Majem M, García-Martínez E, Martínez M, Muñoz-Couselo E, Rodríguez-Abreu D, Alvarez 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* [Internet]. 2020;22(2):213-22. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-019-02273-x>
185. 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. *JCO* [Internet]. 2018;36(17):1714-68. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6385>
186. Chiu M, Lipka MB, Bhateja P, Fu P, Dowlati A. A detailed smoking history and determination of MYC status predict response to checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2020;9(1):55-60. Disponible en: <http://tlcr.amegroups.com/article/view/36056/24190>
187. Martin Oken, Richard Creech, Douglass Tormey, John Horton, Thomas Davis, Eleanor McFadden, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. diciembre de 1982;5(6):649-56.
188. Kazandjian D, Gong Y, Keegan P, Pazdur R, Blumenthal GM. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1481-5.
189. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* [Internet]. 2009;45(2):228-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804908008733>
190. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2016;62:132-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916320433>
191. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *JCO* [Internet]. 2017 [citado 17 de octubre de 2021];35(21):2439-49. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.7511>
192. Bahig H, Tonneau M, Blais N, Wong P, Filion E, Campeau MP, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for oligo-progressive disease refractory to systemic therapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A registry-based phase II randomized trial (SUPPRESS-NSCLC). *Clinical and Translational Radiation Oncology* [Internet]. 2022;33:115-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405630821001075>

193. Champiat S, Derclé L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017;23(8):1920-8. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741>
194. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under Immunotherapy. *IJMS* [Internet]. 2019;20(11):2674. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2674>
195. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versión 5.0. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institut.; 2017 p. 155.
196. Nieto-Gómez P, Castaño-Amores C, Rodríguez-Delgado A, Álvarez-Sánchez R. Analysis of oncological drugs authorised in Spain in the last decade: association between clinical benefit and reimbursement. *Eur J Health Econ.* 2023;
197. Remer M, Muller D, Cave J, Nolan L, Fenton P, Bates AT, et al. Real-world use of anti-PD-1 checkpoint inhibitors in the management of non-small cell lung cancer: experience from a large UK teaching hospital. *Lung Cancer* [Internet]. 2018;115:S35. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500218301119>
198. Pasello G, Pavan A, Attili I, Bortolami A, Bonanno L, Menis J, et al. Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2020;87:102031.
199. Schwartzberg L, Korytowsky B, Penrod JR, Zhang Y, Le TK, Batenchuk C, et al. Real-World Clinical Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced/Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer After Platinum Chemotherapy. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2019;20(4):287-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730419300841>
200. Mencoboni M, Ceppi M, Bruzzone M, Taveggia P, Cavo A, Scordamaglia F, et al. Effectiveness and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non Small-Cell Lung Cancer in Real-World: Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2021;13(6):1388. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/6/1388>
201. Van Zeijl MCT, Haanen JBAG, Wouters MWJM, de Wreede LC, Jochems A, Aarts MJB, et al. Real-world Outcomes of First-line Anti-PD-1 Therapy for Advanced Melanoma: A Nationwide Population-based Study. *Journal of Immunotherapy* [Internet]. 2020;43(8):256-64. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/JI.0000000000000334>
202. Gupta VG, Rangaraju RR, Abbas W, Bajpai P, Khetrpal R. Immune checkpoint inhibitors: Real-world experience from India in advanced solid cancers that have progressed on chemotherapy. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2019;08(01):65-8. Disponible en: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/sajc.sajc_167_18
203. Hsieh ST, Ho HF, Tai HY, Chien LC, Chang HR, Chang HP, et al. Real-world results of immune checkpoint inhibitors from the Taiwan National Health Insurance Registration System. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2021;25(21):6548-56. Disponible en: https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27097
204. O'Connor J, Seidl-Rathkopf K, You P, Nussbaum NC, Torres AZ, Fessele KL, et al. Adoption of immunotherapy into real-world practice: Insights from the use of checkpoint inhibitors. *JCO* [Internet]. 2017;35(15_suppl):14583. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14583
205. Calvo V, Fernández MA, Collazo-Lorduy A, Franco F, Núñez B, Provencio M. Use of immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors and pre-existing autoimmune or inflammatory disease: real-world data. *Lung Cancer Manag.* 2021;10(4):LMT51.

206. Alonso-García M, Sánchez-Gastaldo A, Muñoz-Fuentes MA, Molina-Pinelo S, Boyero L, Benedetti JC, et al. Real-World Analysis of Nivolumab and Atezolizumab Efficacy in Previously Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2022;15(5):533. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/5/533>
207. Martínez Lago N, Cousillas Castiñeiras A, Fernández Montes A, Carnero Lopez B, Gonzalez Villarroel P, Vázquez-Rivera F, et al. P-34 Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable or mismatch repair deficient gastrointestinal tumors. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021;32:S107. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421012783>
208. Donia M, Kimper-Karl ML, Høyer KL, Bastholt L, Schmidt H, Svane IM. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer*. 2017;74:89-95.
209. Gan CL, Stukalin I, Meyers DE, Dudani S, Grosjean HAI, Dolter S, et al. Outcomes of patients with solid tumour malignancies treated with first-line immuno-oncology agents who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Eur J Cancer*. 2021;151:115-25.
210. Skovlund E, Leufkens HGM, Smyth JF. The use of real-world data in cancer drug development. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2018;101:69-76. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095980491830950X>
211. Burock S, Meunier F, Lacombe D. How can innovative forms of clinical research contribute to deliver affordable cancer care in an evolving health care environment? *European Journal of Cancer* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 10 de enero de 2023];49(13):2777-83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804913004243>
212. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. abril de 2017;18(4):446-53.
213. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.
214. Ott PA, Le DT, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Bono P, et al. Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced (adv) chemotherapy-refractory (CT-Rx) esophagogastric (EG) cancer according to microsatellite instability (MSI) status: checkmate 032. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017;28:v229-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420379485>
215. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *JCO* [Internet]. 2016;34(15_suppl):4010-4010. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4010
216. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1823-33. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>
217. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. 2022 [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
218. Servicio de Promoción y Educación para la Salud. Informe de situación del consumo de tabaco en la Región de Murcia, 2021 [Internet]. Murcia: Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia.; 2021 may [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/482200-Situacion_Tabaquismo_RM_2021_25.05.2021.pdf

219. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2012;131(5):1210-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.27339>
220. 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. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015;16(4):375-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515700768>
221. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015;16(8):908-18. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515000832>
222. Chen L, Walker MS, Zhi J, Komatsoulis GA, Jun M, Stepanski E, et al. Real-world prevalence of autoimmune disease (AD) among patients (pts) receiving immune checkpoint inhibitors (ICI) in ASCO's CancerLinQ database. *JCO* [Internet]. 2019;37(15_suppl):6583-6583. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6583
223. El-Refai SM, Brown JD, Black EP, Talbert JC. Immune Checkpoint Inhibition and the Prevalence of Autoimmune Disorders Among Patients With Lung and Renal Cancer. *Cancer Inform* [Internet]. 2017;16:117693511771252. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1176935117712520>
224. 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. *Targ Oncol* [Internet]. 2022;17(5):507-15. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-022-00901-1>
225. The Santeon NSCLC Study Group, Cramer-van der Welle CM, Verschueren MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel FMNH, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):6306. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-85696-3>
226. Sindhu KK, Leiter A, Moshier E, Lin JY, Carroll E, Brooks D, et al. Durable disease control with local treatment for oligoprogression of metastatic solid tumors treated with immune checkpoint blockade. *Cancer Treatment and Research Communications* [Internet]. 2020;25:100216. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468294220300526>
227. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2020;148:157-66. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814020301845>
228. Park HJ, Kim KW, Won SE, Yoon S, Chae YK, Tirumani SH, et al. Definition, Incidence, and Challenges for Assessment of Hyperprogressive Disease During Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4(3):e211136. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2777859>
229. Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, et al. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [Internet]. 2020;297(1):87-96. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200443>
230. Chen Y, Hu J, Bu F, Zhang H, Fei K, Zhang P. Clinical characteristics of hyperprogressive disease in NSCLC after treatment with immune checkpoint inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2020;20(1):707. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07206-4>

231. Onesti CE, Frères P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment. *J Thorac Dis.* enero de 2019;11(1):35-8.
232. Kim CG, Kim KH, Pyo KH, Xin CF, Hong MH, Ahn BC, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30(7):1104-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419312311>
233. Li J, He Q, Yu X, Khan K, Weng X, Guan M. Complete response associated with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1623-9.
234. Nyein AF, Bari S, Hogue S, Zhao Y, Maller B, Sha S, et al. Effect of prior antibiotic or chemotherapy treatment on immunotherapy response in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2022;22(1):101. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09210-2>
235. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(12):1774. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2749683>
236. Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2019;130:10-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500219303034>
237. Schett A, Rothschild SI, Curioni-Fontecedro A, Krähenbühl S, Früh M, Schmid S, et al. Predictive impact of antibiotics in patients with advanced non small-cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: Antibiotics immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2020;85(1):121-31. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-019-03993-1>
238. Stephens SJ, Moravan MJ, Salama JK. Managing Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract.* 2018;14(1):23-31.
239. Kordbacheh T, Honeychurch J, Blackhall F, Faivre-Finn C, Illidge T. Radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 combinations in lung cancer: building better translational research platforms. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018;29(2):301-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419350756>
240. Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Ruez LE, Zatarain-Barrón ZL, et al. Immunotherapy at any line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote-CLICaP). *Thorac Cancer* [Internet]. 2020;11(2):353-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1759-7714.13272>
241. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *JCO* [Internet]. 2019;37(7):537-46. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
242. Velcheti V, Chandwani S, Chen X, Pietanza MC, Piperdi B, Burke T. Outcomes of first-line pembrolizumab monotherapy for PD-L1-positive (TPS \geq 50%) metastatic NSCLC at US oncology practices. *Immunotherapy* [Internet]. 2019;11(18):1541-54. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2019-0177>
243. 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. *The Lancet* [Internet]. 2016;387(10027):1540-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615012817>

244. Sun L, Davis CW, Hwang WT, Jeffries S, Sulyok LF, Marmarelis ME, et al. Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastases Treated With Pembrolizumab-based Therapy. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2021;22(1):58-66.e3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730420303272>
245. Debieuvre D, Juergens RA, Asselain B, Audigier-Valette C, Auliac JB, Barlesi F, et al. Two-year survival with nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A real-world pooled analysis of patients from France, Germany, and Canada. *Lung Cancer* [Internet]. 2021;157:40-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500221001653>
246. 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.
247. Dudnik E, Yust-Katz S, Nechushtan H, Goldstein DA, Zer A, Flex D, et al. Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases. *Lung Cancer*. 2016;98:114-7.
248. Geier M, Descourt R, Corre R, Léveillé G, Lamy R, Goarant E, et al. Real-Life Intracerebral Efficacy of Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2018;13(10):S384-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086418313418>
249. Gauvain C, Vauléon E, Chouaid C, Le Rhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Lung Cancer*. 2018;116:62-6.
250. Crinò L, Bronte G, Bidoli P, Cravero P, Minenza E, Cortesi E, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;129:35-40.
251. Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, Mahajan A, Herbst RS, Chiang AC, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):655-63.
252. Nadal E, Rodriguez-Abreu D, Massuti B, Juan-Vidal O, Huidobro Vence G, Lopez R, et al. Updated analysis from the ATEZO-BRAIN trial: Atezolizumab plus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with untreated brain metastases. *JCO* [Internet]. 2022;40(16_suppl):9010-9010. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9010
253. Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, Kerner T, Tóth V, Szakonyi J, et al. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma-Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study. *Biomedicines*. 2022;10(7):1737.
254. Jang SR, Nikita N, Banks J, Keith SW, Johnson JM, Wilson M, et al. Association Between Sex and Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Melanoma. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 [citado 1 de abril de 2023];4(12):e2136823. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786790>
255. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Impact of clinicopathological characteristics on survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma: Clinicopathological features and efficacy of immunotherapy in melanoma. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;144(1):169-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.31813>
256. Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;114(3):256-61. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/bjc2015467>

257. Xu J, Zhao J, Wang J, Sun C, Zhu X. Prognostic value of lactate dehydrogenase for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2021;100(14):e25318. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000025318>
258. Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;116(12):1558-63. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/bjc2017142>
259. Filippi AR, Fava P, Badellino S, Astrua C, Ricardi U, Quaglino P. Radiotherapy and immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2016;120(1):1-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016311501>
260. Drakaki A, Dhillon PK, Wakelee H, Chui SY, Shim J, Kent M, et al. Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1824645.
261. Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, Khan H, Farmakiotis D. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [citado 12 de diciembre de 2022];106:142-54. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971221002812>
262. Hamid O, Robert C, Daud A, Carlino MS, Mitchell TC, Hersey P, et al. Long-term outcomes in patients with advanced melanoma who had initial stable disease with pembrolizumab in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-006. *Eur J Cancer*. 2021;157:391-402.
263. Gauci ML, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S, et al. Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2019;25(3):946-56. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/25/3/946/9612/Long-Term-Survival-in-Patients-Responding-to-Anti>
264. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *JCO* [Internet]. 2010;38(33):3937-46. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00995>
265. La J, Cheng D, Brophy MT, Do NV, Lee JSH, Tuck D, et al. Real-World Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in the Veterans Affairs System. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:918-28.
266. Casarotto E, Chandwani S, Mortier L, Dereure O, Dutriaux C, Dalac S, et al. Real-world effectiveness of pembrolizumab in advanced melanoma: analysis of a French national clinicobiological database. *Immunotherapy* [Internet]. 2021;13(11):905-16. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2021-0077>
267. Lamba N, Ott PA, Iorgulescu JB. Use of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors and Association With Overall Survival Among Patients With Metastatic Melanoma in the Anti-PD-1 Era. *JAMA Netw Open*. 1 de agosto de 2022;5(8):e2225459.
268. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-92.
269. Reijers ILM, Rozeman EA, Mallo H, Uyterlinde W, Adriaansz S, Lijnsvelt J, et al. Switch to checkpoint inhibition (CPI) after targeted therapy (TT) at time of progression or during ongoing response: A retrospective analysis of patients with advanced BRAF mutated melanoma. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018;29:viii449. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419497147>

270. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, Ye F, Zhao S, Johnpulle R, et al. Sequencing Treatment in BRAF V600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *Journal of Immunotherapy* [Internet]. 2017;40(1):31-5. Disponible en: <https://journals.lww.com/00002371-201701000-00004>
271. Haist M, Stege H, Ebner R, Fleischer MI, Loquai C, Grabbe S. The Role of Treatment Sequencing with Immune-Checkpoint Inhibitors and BRAF/MEK Inhibitors for Response and Survival of Patients with BRAFV600-Mutant Metastatic Melanoma—A Retrospective, Real-World Cohort Study. *Cancers* [Internet]. 2022;14(9):2082. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/9/2082>
272. Iglesias Rey L, Vilchez Simo R, Aguin Losada S, Garcia Arroyo FR, Pena C, Carral Maseda A, et al. Real-world outcomes for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with nivolumab: A Galician multicentric study (Spain). *JCO* [Internet]. 2021;39(15_suppl):e18002-e18002. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18002
273. Matsuki T, Okamoto I, Fushimi C, Takahashi H, Okada T, Kondo T, et al. Real-World, Long-Term Outcomes of Nivolumab Therapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Impact of the Magnitude of Best Overall Response: A Retrospective Multicenter Study of 88 Patients. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3427.
274. Grimm MO, Grünwald V, Müller-Huesmann H, Ivanyi P, Schostak M, von der Heyde E, et al. Real-World Data on the Use of Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma after Prior Therapy: Interim Results from the Noninterventional NORA Study. *European Urology Focus* [Internet]. 2022;8(5):1289-99. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405456921003060>
275. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2017;18(3):312-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517300657>
276. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2019;12(1):54. Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0738-1>
277. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2017 [citado 22 de marzo de 2023];71:53-69. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916325266>
278. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-8.
279. Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J Immunotherapy Cancer* [Internet]. 2018;6(1):128. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-018-0442-7>
280. Seligson ND, Knepper TC, Ragg S, Walko CM. Developing Drugs for Tissue-Agnostic Indications: A Paradigm Shift in Leveraging Cancer Biology for Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):334-42.
281. Popat S, Liu SV, Scheuer N, Gupta A, Hsu GG, Ramagopalan SV, et al. Association Between Smoking History and Overall Survival in Patients Receiving Pembrolizumab for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5(5):e2214046. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792672>
282. Birim O, Maat APWM, Kappetein AP, van Meerbeeck JP, Damhuis R a. M, Bogers AJJC. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(1):30-4.

283. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, et al. Validation of the Charlson Comorbidity Index in Patients With Head and Neck Cancer: A Multi-institutional Study. *Laryngoscope* [Internet]. 1997;107(11):1469-75. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1097/00005537-199711000-00009>
284. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. *Med Oncol* [Internet]. 2018;35(10):132. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-018-1194-4>
285. Tomasiak B, Bieńkowski M, Braun M, Popat S, Dziadziuszko R. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 – Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* [Internet]. 2021;158:97-106. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500221004311>
286. Li F, Zhai S, Lv Z, Yuan L, Wang S, Jin D, et al. Effect of histology on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12:968517. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.968517/full>
287. Xu Y, Wan B, Chen X, Zhan P, Zhao Y, Zhang T, et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):413-28.
288. Shah M, Marmarelis ME, Mamtani R, Hennessy S. Association Between Survival and Very High Versus High PD-L1 Expression in Patients Receiving Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(8):731-6.
289. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1653-9.
290. Grizzi G, Caccese M, Gkoutakos A, Carbognin L, Tortora G, Bria E, et al. Putative predictors of efficacy for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: facing the complexity of the immune system. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2017;17(12):1055-69. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737159.2017.1393333>
291. To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in Treating EGFR-Mutant Lung Cancer: Current Challenges and New Strategies. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:635007. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.635007/full>
292. Hastings K, Yu HA, Wei W, Sanchez-Vega F, DeVeaux M, Choi J, et al. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1311-20.
293. Li Y, Zhang Z, Hu Y, Yan X, Song Q, Wang G, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) May Predict the Outcomes of Advanced Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). *Front Oncol*. 2020;10:654.
294. Yang T, Hao L, Yang X, Luo C, Wang G, Lin Cai C, et al. Prognostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021;11(9):e049123. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2021-049123>
295. Zhao X, Wu X, Yu H, Wang H, Sun S, Hu Z, et al. Prognostic value of hematologic parameters in advanced non-small cell lung cancer patients receiving anti-PD-1 inhibitors. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:1003581. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1003581/full>
296. Yang Y, Deng L, Yang Y, Zhang T, Wu Y, Wang L, et al. Efficacy and Safety of Combined Brain Radiotherapy and Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2022;23(2):95-107. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730421001601>

297. Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2021;9(5):467-75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326002030391X>
298. Yamaguchi O, Kaira K, Hashimoto K, Mouri A, Miura Y, Shiono A, et al. Radiotherapy is an independent prognostic marker of favorable prognosis in non-small cell lung cancer patients after treatment with the immune checkpoint inhibitor, nivolumab. *Thorac Cancer*. 2019;10(4):992-1000.
299. Lim JU, Kim SH, Kang HS, Kim SK, Kim JS, Kim JW, et al. Predictive Role of Prior Radiotherapy and Immunotherapy-Related Adverse Effects in Advanced NSCLC Patients Receiving Anti-PD-1/L1 Therapy. *J Clin Med*. 2021;10(16):3719.
300. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* [Internet]. 2018;36(28):2872-8. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.79.0006>
301. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *JCO* [Internet]. 2019;37(22):1927-34. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.00189>
302. Skribek M, Rounis K, Afshar S, Grundberg O, Friesland S, Tsakonas G, et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2021;145:245-54.
303. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* [Internet]. 2018;359(6371):91-7. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aan3706>
304. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018;29(6):1437-44. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419348938>
305. Joshi I, Peravali M, Geng X, Rao S, Chen KY, Veytsman I, et al. Impact of Baseline Clinical Biomarkers on Treatment Outcomes in Patients With Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab-Based Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(5):438-45.
306. Rizzo A, Cusmai A, Giovannelli F, Acquafredda S, Rinaldi L, Misino A, et al. Impact of Proton Pump Inhibitors and Histamine-2-Receptor Antagonists on Non-Small Cell Lung Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2022 [citado 8 de febrero de 2023];14(6):1404. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/6/1404>
307. Dar S, Merza N, Qatani A, Rahim M, Varughese T, Mohammad A, et al. Impact of proton-pump inhibitors on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;78:103752.
308. Kok PS, Yoon WH, Lord S, Marschner I, Friedlander M, Lee CK. Tumor Response End Points as Surrogates for Overall Survival in Immune Checkpoint Inhibitor Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precision Oncology* [Internet]. 2021;(5):1151-9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.21.00108>
309. Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2018;19(6):e893-900. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152573041830202X>

310. 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* [Internet]. 2022;14(16):3878. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/16/3878>
311. Fan Y, Xie W, Huang H, Wang Y, Li G, Geng Y, et al. Association of Immune Related Adverse Events With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Cancers: A Systemic Review and Meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2021 [citado 13 de febrero de 2023];11:633032. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.633032/full>
312. Bastholt L, Schmidt H, Bjerregaard JK, Herrstedt J, Svane IM. Age favoured overall survival in a large population-based Danish patient cohort treated with anti-PD1 immune checkpoint inhibitor for metastatic melanoma. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2019;119:122-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804919304149>
313. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, Nosrati M, Minor DR, Abendroth R, et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1):490. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4374-x>
314. Mohiuddin JJ, Chu B, Facciabene A, Poirier K, Wang X, Doucette A, et al. Association of Antibiotic Exposure With Survival and Toxicity in Patients With Melanoma Receiving Immunotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):162-70.
315. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang SC. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;119:1-12.
316. 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* [Internet]. 8 de noviembre de 2018 [citado 5 de marzo de 2022];k4226. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k4226>
317. 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.
318. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(7):1008. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2019.0393>
319. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2016;60:190-209. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916001519>
320. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):406-17.
321. Haryal A, Townsend MJ, Baskaran V, Srivoleti P, Giobbie-Hurder A, Sack JS, et al. Immune checkpoint inhibitor gastritis is often associated with concomitant enterocolitis, which impacts the clinical course. *Cancer*. 2023;129(3):367-75.
322. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology*. 2020;72(1):315-29.
323. Remash D, Prince DS, McKenzie C, Strasser SI, Kao S, Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(32):5376-91.
324. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38(6):976-87.

325. Parlati L, Vallet-Pichard A, Batista R, Hernvann A, Sogni P, Pol S, et al. Incidence of grade 3-4 liver injury under immune checkpoints inhibitors: A retrospective study. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2018;69(6):1396-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818322967>
326. Karam JD, Noel N, Voisin AL, Lanoy E, Michot JM, Lambotte O. Infectious complications in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2020;141:137-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804920310339>
327. Ross JA, Komoda K, Pal S, Dickter J, Salgia R, Dadwal S. Infectious complications of immune checkpoint inhibitors in solid organ malignancies. *Cancer Med*. 2022;11(1):21-7.
328. Morelli T, Fujita K, Redelman-Sidi G, Elkington PT. Infections due to dysregulated immunity: an emerging complication of cancer immunotherapy. *Thorax* [Internet]. 2022;77(3):304-11. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2021-217260>
329. Horisberger K, Portenkirchner C, Rickenbacher A, Biedermann L, Gubler C, Turina M. Complete Recovery of Immune Checkpoint Inhibitor–induced Colitis by Diverting Loop Ileostomy. *Journal of Immunotherapy* [Internet]. 2020;43(4):145-8. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CJI.0000000000000309>
330. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345-61.
331. Mineiro dos Santos Garrett NF, Carvalho da Costa AC, Barros Ferreira E, Damiani G, Diniz dos Reis PE, Inocência Vasques C. Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. Woloschak GE, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 [citado 6 de febrero de 2022];16(8):e0255716. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0255716>
332. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(2):115-24. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065044>
333. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(26):2521-32. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503093>
334. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *JCO* [Internet]. 2014;32(10):1020-30. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.0105>
335. Trinidad C, Nelson KC, Glitza Oliva IC, Torres-Cabala CA, Nagarajan P, Tetzlaff MT, et al. Dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy with an interstitial granulomatous pattern. *J Cutan Pathol*. 2018;45(7):504-7.
336. Burillo-Martinez S, Morales-Raya C, Prieto-Barrios M, Rodriguez-Peralto JL, Ortiz-Romero PL. Pembrolizumab-Induced Extensive Panniculitis and Nevus Regression: Two Novel Cutaneous Manifestations of the Post-immunotherapy Granulomatous Reactions Spectrum. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):721-2.
337. Wat M, Mollanazar NK, Ellebrecht CT, Forrestel A, Elenitsas R, Chu EY. Lichen-planus-pemphigoides-like reaction to PD-1 checkpoint blockade. *J Cutan Pathol*. 2022;49(11):978-87.
338. Goldinger SM, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E, French LE, et al. Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4023-9.
339. Abdel-Rahman O, Eltobgy M, Oweira H, Giryes A, Tekbas A, Decker M. Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Immunotherapy*. 2017;9(14):1175-83.

340. Pundole XN, Sarangdhar M, Suarez-Almazor ME. Rheumatic and Musculoskeletal Adverse Events with Immune Checkpoint Inhibitors: Data from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology* [Internet]. 2019;2(3):65-73. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/innovationsjournals-JIPO/article/2/3/65/434937/Rheumatic-and-Musculoskeletal-Adverse-Events-with>
341. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 18 de marzo de 2023];69(11):1751-63. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23177>
342. Pundole X, Jones AL, Tetzlaff MT, Williams MD, Murphy WA, Otun A, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by treatment with anti-PD-1 immunotherapy: a case report. *Immunotherapy*. 2020;12(17):1213-9.
343. Shi Z, Liu X, Chen M, Zhang N, Guan H, Ye D. The risks of hematological toxicities of nivolumab in cancer patients: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(52):e32393.
344. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;103:7-16.
345. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:11S-26S.
346. Delanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e48-57.
347. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *Oncologist*. 2020;25(4):290-300.
348. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2017;58:70-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737217301007>
349. 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(2):173-82.
350. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4431-9.
351. Brancatella A, Viola N, Brogioni S, Montanelli L, Sardella C, Vitti P, et al. Graves' Disease Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature. *Eur Thyroid J*. 2019;8(4):192-5.
352. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res* [Internet]. 2019;12(1):2. Disponible en: <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-019-0063-3>
353. Rubino R, Marini A, Roviello G, Presotto EM, Desideri I, Ciardetti I, et al. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy. *Endocrine*. 2021;74(1):172-9.
354. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-16.

355. 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.
356. Shalata W, Abu-salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers* [Internet]. 2021d. C.;13(20):5218. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/20/5218>
357. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-89.
358. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2019;74(13):1714-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719363120>
359. Lal JC, Brown SA, Collier P, Cheng F. A retrospective analysis of cardiovascular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardio-Oncology* [Internet]. 2021;7(1):19. Disponible en: <https://cardiooncologyjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40959-021-00106-x>
360. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):479-88.
361. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(16):754-66.
362. Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilariño N, Alemany M, et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021;78(7):864. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2777621>
363. Dow ER, Yung M, Tsui E. Immune Checkpoint Inhibitor-associated Uveitis: Review of Treatments and Outcomes. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(1):203-11.
364. Chaudot F, Sève P, Rousseau A, Maria ATJ, Fournie P, Lozach P, et al. Ocular Inflammation Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *JCM* [Internet]. 2022;11(17):4993. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/17/4993>
365. Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H, Imbimbo M, Delyon J, Gautron Moura B, et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2021;149:153-64.
366. Patrinely JR, Johnson R, Lawless AR, Bhave P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol*. 2021;7(5):744-8.
367. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2022;19(4):254-67. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00600-w>
368. Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, Roblot P, Puyade M, Martin M. Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review. *Cancers* [Internet]. 2022;14(4):955. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/4/955>
369. 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.

370. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, Goldinger SM, Geukes Foppen MH, Hojberg L, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1154-61.
371. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1668-74.
372. Kim H, Kim D, Kim M, Lee Y, Ahn HK, Cho JH, et al. Long-term outcomes in patients with advanced and/or metastatic non–small cell lung cancer who completed 2 years of immune checkpoint inhibitors or achieved a durable response after discontinuation without disease progression: Multicenter, real-world data (KCSG LU20-11). *Cancer* [Internet]. 2022 [citado 4 de marzo de 2023];128(4):778-87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33984>

ANEXO I. TRATAMIENTOS PREVIOS Y POSTERIORES RECIBIDOS
POR LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

I.1. CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

I.1.1. Nivolumab

I.1.1.1. Segunda línea

CPNM	NIVOLUMAB				
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	2ª LÍNEA (77)	
Esquema	79 (100,0%)	79 (100,0%)	27 (34,2%)	7 (8,9%)	3 (3,8%)
CBDCA – GEMCITABINA	7 (8,9%)	-	2 (7,4%)	1 (14,3%)	-
CBDCA-GEMCITABINA → PEMETREXED	1 (1,3%)	-	-	-	-
CBDCA – PTX	17 (21,5%)	-	-	-	-
CBDCA – PTX → PEMETREXED	8 (10,1%)	-	-	-	-
CBDCA – VNR	8 (10,1%)	-	-	-	-
CBDCA-VNR → PEMETREXED	1 (1,3%)	-	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL	9 (11,4%)	-	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL → PEMETREXED	5 (6,3%)	-	-	-	-
CDDP – GEMCITABINA	8 (10,1%)	-	-	-	-
CDDP – VNR	7 (8,9%)	-	-	-	-
DOCETAXEL	-	-	7 (25,9%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)
ETOPÓSIDO	-	-	-	1 (14,3%)	-
CDDP – PEMETREXED → PEMETREXED	1 (1,3%)	-	-	-	-
GEMCITABINA	-	-	4 (14,8%)	1 (14,3%)	-
GEMCITABINA-VNR	4 (5,1%)	-	9 (33,3%)	1 (14,3%)	-
CPT-11	-	-	1 (3,7%)	-	1 (33,3%)
NIVOLUMAB	-	79 (100,0%)	-	-	-
PTX	-	-	-	1 (14,3%)	-
PEMETREXED	3 (3,8%)	-	1 (3,7%)	-	-
VNR	--	-	4 (7,4%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, CPT-11: irinotecán, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

ANEXO I. Tabla 1. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con nivolumab en segunda línea de tratamiento.

I.1.1.2. Tercera línea

CPNM	NIVOLUMAB			3ª LÍNEA (34)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
Esquema	34 (100,0%)	34 (100,0%)	34 (100,0%)	9 (26,5%)	2 (5,9%)
CBDCA – GEMCITABINA	4 (11,8%)	1 (2,9%)	-	1 (11,1%)	-
CBDCA – PTX	8 (23,5%)	2 (5,9%)	-	-	-
CBDCA – PTX → PEMETREXED	5 (14,7%)	-	-	-	-
CBDCA – PEMETREXED	3 (8,8%)	-	-	-	-
CBDCA – PEMETREXED → PEMETREXED	1 (2,9%)	-	-	-	-
CBDCA – VNR	2 (5,9%)	-	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL	2 (5,9%)	-	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL → PEMETREXED	1 (2,9%)	-	-	-	-
CDDP – GEMCITABINA	1 (2,9%)	-	-	-	-
CDDP – GEMCITABINA → PEMETREXED	1 (2,9%)	-	-	-	-
CDDP – PEMETREXED → PEMETREXED	1 (2,9%)	-	-	-	-
CDDP-VNR	2 (5,9%)	-	-	-	-
CRIZOTINIB	-	1 (2,9%)	-	-	-
DOCETAXEL	-	8 (23,5%)	-	-	-
GEMCITABINA	-	3 (8,8%)	-	3 (33,3%)	-
GEMCITABINA – CPT-11	1 (2,9%)	-	-	-	1 (50,0%)
GEMCITABINA – VNR	2 (5,9%)	10 (29,4%)	-	-	-
CPT-11	-	-	-	-	1 (50,0%)
NIVOLUMAB	-	-	34 (100,0%)	-	-
PTX	-	2 (5,9%)	-	1 (11,1%)	-
PEMETREXED	-	5 (14,7%)	-	-	-
VNR	-	2 (5,9%)	-	4 (44,4%)	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, CPT-11: irinotecán, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

ANEXO I. Tabla 2. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con nivolumab en tercera línea de tratamiento

I.1.1.3. Cuarta línea

CPNM	NIVOLUMAB			4ª LÍNEA (11)		
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea
Esquema	11 (100,0%)	11 (100,0%)	11 (100,0%)	11 (100,0%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)
CBDCA – GEMCITABINA	-	2 (18,2%)	-	-	-	-
CBDCA – PTX	2 (18,2%)	-	1 (9,1%)	-	-	-
CBDCA – PTX – BEVACIZUMAB	-	-	-	-	-	-
CDDP	-	-	1 (9,1%)	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL	2 (18,2%)	-	-	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL → Pemetrexed	1 (9,1%)	-	-	-	-	-
CDDP – Pemetrexed	1 (9,1%)	-	-	-	-	-
→ Pemetrexed	1 (9,1%)	-	-	-	-	-
CDDP-VNR	1 (9,1%)	-	-	-	-	-
CRIZOTINIB	-	-	1 (9,1%)	-	-	-
DOCETAXEL	-	2 (18,2%)	2 (18,2%)	-	-	-
ERLOTINIB	1 (9,1%)	-	-	-	-	-
GEMCITABINA	-	2 (18,2%)	1 (9,1%)	-	-	-
GEMCITABINA – PTX	-	1 (9,1%)	-	-	-	-
GEMCITABINA – VNR	-	1 (9,1%)	1 (9,1%)	-	-	-
CPT-11	-	-	-	-	-	1 (100,0%)
NIVOLUMAB	-	-	-	90,9%	-	-
NIVOLUMAB-CRIZOTINIB	-	-	-	1 (9,1%)	-	-
PTX	1 (9,1%)	-	-	-	1 (50,0%)	-
PEMETREXED	1 (9,1%)	3 (27,3%)	-	-	-	-
VNR	-	-	4 (36,4%)	-	1 (50,0%)	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, CPT-11: irinotecán, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

ANEXO I. Tabla 3. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con nivolumab en cuarta línea de tratamiento

I.1.1.4. Quinta línea

CPNM	NIVOLUMAB			5ª LÍNEA (2)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
Esquema	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
CBDCA – PTX	-	-	-	1 (50,0%)	-
CBDCA – PTX → Pemetrexed	1 (50,0%)	-	-	-	-
CBDCA – VP16	-	-	-	1 (50,0%)	-
CDDP – VP16	1 (50,0%)	-	-	-	-
DOCETAXEL	-	1 (50,0%)	-	-	-
GEMCITABINA – CPT-11	-	1 (50,0%)	-	-	-
GEMCITABINA – VNR	-	-	1 (50,0%)	-	-
NIVOLUMAB	-	-	-	-	2 (100,0%)
TOPOTECAN	-	-	1 (50,0%)	-	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, CPT-11: irinotecán, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina, VP16: etopósido.

ANEXO I. Tabla 4. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con nivolumab en quinta línea de tratamiento

I.1.1.5. Sexta línea

CPNM	NIVOLUMAB						6ª LÍNEA (1)
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea	
Esquema	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CBDCA – GEMCITABINA → PEMETREXED	1 (100,0%)	-	-	-	-	-	-
DOCETAXEL	-	-	1 (100,0%)	-	-	-	-
ERLOTINIB	-	-	-	1 (100,0%)	-	-	-
NIVOLUMAB	-	-	-	-	-	-	1 (100,0%)
PTX	-	-	-	-	1 (100,0%)	-	-
PEMETREXED	-	1 (100,0%)	-	-	-	-	-

CBDCA: carboplatino, PTX: paclitaxel

ANEXO I. Tabla 5. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con nivolumab en sexta línea de tratamiento

I.1.1.6. Octava línea

CPNM	NIVOLUMAB							8ª LÍNEA (1)
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea	7ª línea	8ª línea
Esquema	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CBDCA – PTX	-	-	-	1 (100,0%)	-	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL	1 (100,0%)	-	-	-	-	-	-	-
ERLOTINIB	-	1 (100,0%)	-	-	1 (100,0%)	-	-	-
GEMCITABINA – PTX	-	-	1 (100,0%)	-	-	-	-	-
GEMCITABINA – VNR	-	-	-	-	-	-	1 (100,0%)	-
NIVOLUMAB	-	-	-	-	-	-	-	1 (100,0%)
PEMETREXED	-	-	-	-	-	1 (100,0%)	-	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina,

ANEXO I. Tabla 6. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con nivolumab en octava línea de tratamiento

I.1.2. Pembrolizumab

I.1.2.1. Primera línea

CPNM	PEMBROLIZUMAB			
	1ª LÍNEA (14)			
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
	14 (100,0%)	4 (28,6%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
CBDCA – PTX	-	1 (25,0%)	-	-
CDDP – GEMCITABINA	-	1 (25,0%)	-	-
GEMCITABINA	-	1 (25,0%)	-	-
GEMCITABINA – VNR	-	1 (25,0%)	-	-
PEMBROLIZUMAB	14 (100,0%)	-	-	-
PEMETREXED	-	-	1 (100,0%)	-
VNR	-	-	-	1 (100,0%)

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

ANEXO I. Tabla 7. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con pembrolizumab en primera línea de tratamiento

I.1.2.2. Segunda línea

CPNM	PEMBROLIZUMAB			
	2ª LÍNEA (13)			
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
	13 (100,0%)	13 (100,0%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)
CBDCA – GEMCITABINA	3 (23,1%)	-	-	-
CBDCA – DOCETAXEL	1 (7,7%)	-	-	-
CBDCA – PTX	2 (15,4%)	-	-	-
CBDCA – PTX → PEMETREXED	1 (7,7%)	-	-	-
CBDCA – PTX-BEVACIZUMAB	-	-	1 (20,0%)	-
CBDCA – VNR	1 (7,7%)	-	-	-
CDDP	1 (7,7%)	-	-	-
CDDP – DOCETAXEL	1 (7,7%)	-	-	-
DOCETAXEL	-	-	2 (40,0%)	-
GEMCITABINA	-	-	-	1 (50,0%)
GEMCITABINA → PEMETREXED	1 (7,7%)	-	-	-
GEMCITABINA – VNR	1 (7,7%)	-	1 (20,0%)	-
PEMBROLIZUMAB	-	13 (100,0%)	-	-
PEMETREXED	-	-	1 (20,0%)	-
VNR	1 (7,7%)	-	-	1 (50,0%)

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

ANEXO I. Tabla 8. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con pembrolizumab en segunda línea de tratamiento

I.1.2.3. Tercera línea

CPNM	PEMBROLIZUMAB			3ª LÍNEA (13)
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	
Esquema	3 (100,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)	
CBDCA – PTX	1 (33,3%)	1 (33,3%)	-	
ERLOTINIB	2 (66,7%)	-	-	
GEFITINIB	-	1 (33,3%)	-	
GEMCITABINA	-	1 (33,3%)	-	
PEMBROLIZUMAB	-	-	3 (100,0%)	

CBDCA: carboplatino, PTX: paclitaxel.

ANEXO I. Tabla 9. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con pembrolizumab en tercera línea de tratamiento

I.1.3. Atezolizumab

I.1.3.1. Segunda línea

CPNM	2ª LÍNEA		ATEZOLIZUMAB (7)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
Esquema	7 (100,0%)	7 (100,0%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)
ATEZOLIZUMAB	-	7 (100,0%)	-	-
CBDCA – GEMCITABINA	2	-	-	-
CBDCA – GEMCITABINA → PEMETREXED	1	-	-	-
CBDCA – PTX	2	-	-	-
CDDP – VNR	2	-	-	-
GEMCITABINA	-	-	-	1 (100,0%)
VNR	-	-	3 (100,0%)	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

ANEXO I. Tabla 10. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CPNM tratados con atezolizumab en segunda línea de tratamiento

I.2. MELANOMA LOCALIZADO

I.2.1. Nivolumab en adyuvancia

MELANOMA	ADYUVANCIA	NIVOLUMAB (7)
Esquema	Adyuvancia 7 (100,0%)	1ª línea 1 (14,3%)
DACARBAZINA	-	1 (100,0%)
NIVOLUMAB	7 (100,0%)	-

ANEXO I. Tabla 11. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con nivolumab en adyuvancia.

I.2.2. Pembrolizumab en adyuvancia

MELANOMA	ADYUVANCIA
Esquema	Adyuvancia
	1 (100,0%)
PEMBROLIZUMAB	1 (100,0%)

ANEXO I. Tabla 12. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en adyuvancia.

I.1. MELANOMA AVANZADO

I.1.1. Ipilimumab

I.1.1.1. Primera línea

MELANOMA	1ª LÍNEA		IPILIMUMAB (1)
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea
	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CDDP – DACARBAZINA	-	-	1 (100,0%)
IPILIMUMAB	1 (100,0%)	-	-
PEMBROLIZUMAB	-	2 (100,0%)	-

CDDP: cisplatino.

ANEXO I. Tabla 123. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab en primera línea de tratamiento

I.1.1.2. Segunda línea

MELANOMA	2ª LÍNEA		IPILIMUMAB (6)
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea
	6 (100,0%)	6 (100,0%)	5 (83,3%)
CDDP – DACARBAZINA	3 (50,0%)	-	-
CBDCA – PTX	-	-	1 (20,0%)
DABRAFENIB-TRAMETINIB	-	-	1 (20,0%)
DACARBAZINA	1 (16,7%)	-	-
IPILIMUMAB	-	6 (100,0%)	-
PEMBROLIZUMAB	-	-	1 (20,0%)
NIVOLUMAB	-	-	2 (40,0%)
VEMURAFENIB	2 (33,3%)	-	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel.

ANEXO I. Tabla 13. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab en segunda línea de tratamiento

I.1.1.3. Tercera línea

MELANOMA	3ª LÍNEA			IPILIMUMAB (2)			
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea	7ª línea
	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
DABRAFENIB – TRAMETINIB	-	-	-	1 (100,0%)	-	-	-
DACARBAZINA	-	2 (100,0%)	-	-	-	-	-
EC ANTI-PD-L1	-	-	-	-	1 (100,0%)	-	-
FOTEMUSTINA	-	-	-	-	-	1 (100,0%)	-
INTRONA	2 (100,0%)	-	-	-	-	-	-
IPILIMUMAB	-	-	2 (100,0%)	-	-	-	-
TEMOZOLOMIDA	-	-	-	-	-	-	1 (100,0%)

EC: ensayo clínico

ANEXO I. Tabla 145. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab en tercera línea de tratamiento

I.1.1.4. Cuarta línea

MELANOMA	4ª LÍNEA			IPILIMUMAB (1)		
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea
	1 (100,0%)	1(100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CDDP	-	-	-	-	1 (100,0%)	-
CDDP – DACARBAZINA	1 (100,0%)	-	-	-	-	-
CDDP – DACARBAZINA-CARMUSTINA	-	-	-	-	-	1 (100,0%)
IPILIMUMAB	-	-	-	1 (100,0%)	-	-
PTX	-	-	1 (100,0%)	-	-	-
TEMOZOLOMIDA	-	1 (100,0%)	-	-	-	-

CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel.

ANEXO I. Tabla 15. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab en cuarta línea de tratamiento

I.1.1.5. Quinta línea

MELANOMA	5ª LÍNEA			IPILIMUMAB (2)	
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
CBDCA – PTX	-	-	2 (100,0%)	-	-
DACARBAZINA	1 (50%)	-	-	-	-
FOTEMUSTINA	-	1 (50,0%)	-	-	-
INTERLEUQUINA	1 (50%)	-	-	-	-
INTRONA	-	1 (50,0%)	-	-	-
IPILIMUMAB	-	-	-	-	2 (100,0%)
TEMOZOLOMIDA	-	-	-	2 (100,0%)	-

CBDCA: carboplatino, PTX: paclitaxel.

ANEXO I. Tabla 16. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab en quinta línea de tratamiento

I.1.2. Ipilimumab-nivolumab

I.1.2.1. Primera línea

MELANOMA	1ª LÍNEA	IPILIMUMAB – NIVOLUMAB (2)
Esquema	1ª línea 1 (100,0%)	2ª línea 1 (100,0%)
DABRAFENIB – TRAMETINIB	-	1 (100,0%)
IPILIMUMAB – NIVOLUMAB	1 (100,0%)	-

ANEXO I. Tabla 17. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab junto a nivolumab en primera línea de tratamiento.

I.1.3. Nivolumab

I.1.3.1. Primera línea

MELANOMA	1ª LÍNEA	NIVOLUMAB (15)	
Esquema	1ª línea 15 (100,0%)	2ª línea 6 (40,0%)	3ª línea 3 (20,0%)
CBDCA – PTX	-	-	1 (33,3%)
DABRAFENIB-TRAMETINIB	-	1 (16,7%)	1 (33,3%)
EC ANTIPD-L1	-	2 (33,3%)	-
EC ICOS	-	-	1 (33,3%)
NIVOLUMAB	15 (100,0%)	-	-
TEMOZOLOMIDA	-	1 (16,7%)	-
VEMURAFENIB – COBIMETINIB	-	2 (33,3%)	-

EC: ensayo clínico, CBDCA: carboplatino, ICOS: agonista del coestimulador inducible de linfocitos T, PTX: paclitaxel.

ANEXO I. Tabla 18. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con nivolumab en primera línea de tratamiento

I.1.3.2. Segunda línea

MELANOMA	2ª LÍNEA	NIVOLUMAB (3)	
Esquema	1ª línea 3 (100,0%)	2ª línea 3 (100,0%)	3ª línea 2 (66,7%)
DABRAFENIB – TRAMETINIB	2 (66,7%)	-	-
NIVOLUMAB	-	3 (100,0%)	-
VEMURAFENIB – COBIMETINIB	1 (33,3%)	-	2 (100,0%)

ANEXO I. Tabla 20. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con nivolumab en segunda línea de tratamiento

I.1.3.3. Tercera línea

MELANOMA	3ª LÍNEA		NIVOLUMAB (2)
	1ª línea	2ª línea	3ª línea
Esquema	2 (100,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
CDDP – DACARBAZINA	2 (100,0%)	-	-
IPILIMUMAB	-	2 (100,0%)	-
NIVOLUMAB	-	-	2 (100,0%)

CDDP: cisplatino

ANEXO I. Tabla 19. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con nivolumab en tercera línea de tratamiento.

I.1.4. Pembrolizumab

I.1.4.1. Primera línea

MELANOMA	1ª LÍNEA	PEMBROLIZUMAB (9)
	1ª línea	2ª línea
Esquema	9 (100,0%)	1 (11,1%)
CDDP – DACARBAZINA	-	1 (100,0%)
PEMBROLIZUMAB	(100,0%)	

CDDP: cisplatino

ANEXO I. Tabla 20. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en primera línea de tratamiento.

I.1.4.2. Segunda línea

MELANOMA	2ª LÍNEA		PEMBROLIZUMAB (2)
	1ª línea	2ª línea	3ª línea
Esquema	2 (100,0%)	2 (100,0%)	1 (50,0%)
CDDP – DACARBAZINA	-	-	1 (100,0%)
DABRAFENIB – TRAMETINIB	1 (50,0%)	-	-
IPILIMUMAB	1 (50,0%)	-	-
PEMBROLIZUMAB	-	2 (100,0%)	-

CDDP: cisplatino

ANEXO I. Tabla 21. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en segunda línea de tratamiento

I.1.4.3. Tercera línea

MELANOMA	3ª LÍNEA		PEMBROLIZUMAB (1)
	1ª línea	2ª línea	3ª línea
Esquema	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
DACARBAZINA	1 (100,0%)	-	-
DABRAFENIB – TRAMETINIB	-	1 (100,0%)	-
PEMBROLIZUMAB	-	-	1 (100,0%)

ANEXO I. Tabla 22. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en tercera línea de tratamiento.

I.2. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

I.2.1. Nivolumab

I.2.1.1. Segunda línea

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	2ª LÍNEA		NIVOLUMAB (8)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
Esquema	8 (100,0%)	8 (100,0%)	5 (62,5%)	2 (25,0%)
CBDCA – 5FU – PTX	3 (37,5%)	-	-	-
CBDCA – GEMCITABINA	-	-	1 (20,0%)	-
CETUXIMAB – PTX	3 (37,5%)	-	1 (20,0%)	-
CDDP	1 (12,5%)	-	-	-
CDDP – 5FU – PTX	1 (12,5%)	-	-	-
DOCETAXEL	-	-	1 (20,0%)	-
METOTREXATO	-	-	1 (20,0%)	1 (50,0%)
NIVOLUMAB	-	8 (100,0%)	-	-
PTX	-	-	1 (20,0%)	-
VNR	-	-	-	1 (50,0%)

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina, 5FU: 5-fluorouracilo.

ANEXO I. Tabla 23. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CCC tratados con nivolumab en segunda línea de tratamiento.

I.2.1.2. Tercera línea

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	3ª LÍNEA			NIVOLUMAB (8)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
Esquema	4 (100,0%)	4 (100,0%)	4 (100,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
CAPECITABINA	-	-	-	-	1 (50,0%)
CBDCA	-	1 (25,0%)	-	1 (50,0%)	-
CBDCA – 5FU – PTX	-	1 (25,0%)	-	-	-
CBDCA – PTX	1 (25,0%)	-	-	-	-
CETUXIMAB – PTX	1 (25,0%)	1 (25,0%)	-	1 (50,0%)	-
CDDP	1 (25,0%)	-	-	-	-
CDDP – 5FU – DOCETAXEL	1 (25,0%)	-	-	-	-
METOTREXATO	-	1 (25,0%)	-	-	1 (50,0%)
NIVOLUMAB	-	-	4 (100,0%)	-	-

CBDCA: carboplatino, CDDP: cisplatino, PTX: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracilo.

ANEXO I. Tabla 246. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CCC tratados con nivolumab en tercera línea de tratamiento.

I.3. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

I.3.1. Nivolumab

I.3.1.1. Primera línea

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	1ª LÍNEA	NIVOLUMAB (1)
Esquema	1ª línea	
	1 (100,0%)	
NIVOLUMAB	1 (100,0%)	

ANEXO I. Tabla 27. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CCR tratados con nivolumab en primera línea de tratamiento.

I.3.1.2. Segunda línea

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	2ª LÍNEA			NIVOLUMAB (15)	
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
	15 (100,0%)	15 (100,0%)	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
AXITINIB	-	-	2 (20,0%)	-	-
CABOZANTINIB	-	-	6 (60,0%)	-	-
CDDP	-	-	-	1 (25,0%)	-
EVEROLIMUS	-	-	1 (10,0%)	2 (50,0%)	1 (100,0%)
NIVOLUMAB	-	15 (100,0%)	-	1*(25,0%)	-
PAZOPANIB	1 (6,7%)	-	-	-	-
SUNITINIB	13 (86,7%)	-	1 (10,0%)	-	-
TEMSIRÓLIMUS	1 (6,7%)	-	-	-	-

CDDP: cisplatino

ANEXO I. Tabla 28. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CCR tratados con nivolumab en segunda línea de tratamiento.

I.3.1.3. Tercera línea

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	3ª LÍNEA			NIVOLUMAB (4)	
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
	4 (100,0%)	4 (100,0%)	4 (100,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)
AXITINIB	-	1 (25,0%)	-	-	-
EVEROLIMUS	1 (25,0%)	1 (25,0%)	-	-	-
NIVOLUMAB	-	-	4 (100,0%)	-	-
PAZOPANIB	-	1 (25,0%)	-	-	-
SORAFENIB	-	-	-	1 (50,0%)	-
SUNITINIB	3 (75,0%)	1 (25,0%)	-	1 (50,0%)	-
TEMSIRÓLIMUS	-	-	-	-	1 (100,0%)

ANEXO I. Tabla 29. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CCR tratados con nivolumab en tercera línea de tratamiento.

I.3.1.4. Cuarta línea

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	4ª LÍNEA			NIVOLUMAB (n=1)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
Esquema	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CABOZANTINIB	-	-	1 (100,0%)	-	-
EVERÓLIMUS	-	-	-	-	1 (100,0%)
NIVOLUMAB	-	1* (100,0%)	-	1 (100,0%)	-
SUNITINIB	1 (100,0%)	-	-	-	-

ANEXO I. Tabla 30. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CCR tratados con nivolumab en cuarta línea de tratamiento.

I.4. CARCINOMA UROTELIAL

I.4.1. Atezolizumab en segunda línea de tratamiento

CARCINOMA UROTELIAL	2ª LÍNEA	
	1ª línea	2ª línea
Esquema	2 (100,0%)	2 (100,0%)
CBDCA – GEMCITABINA	2 (100,0%)	-
ATEZOLIZUMAB	-	2 (100,0%)

CBDCA: carboplatino

ANEXO I. Tabla 31. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CU tratados con atezolizumab en segunda línea de tratamiento.

I.4.2. Nivolumab en segunda línea de tratamiento

CARCINOMA UROTELIAL	2ª LÍNEA	
	1ª línea	2ª línea
Esquema	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CBDCA – GEMCITABINA	1 (100,0%)	-
NIVOLUMAB	-	1 (100,0%)

CBDCA: carboplatino

ANEXO I. Tabla 32. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CU tratados con nivolumab en segunda línea de tratamiento.

I.4.3. Pembrolizumab

I.4.3.1. Primera línea

CARCINOMA UROTELIAL	1ª LÍNEA	
	PEMBROLIZUMAB (1)	
Esquema	1ª línea	
	1 (100,0%)	
PEMBROLIZUMAB	0 (100,0%)	

ANEXO I. Tabla 33. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CU tratados con pembrolizumab en primera línea de tratamiento.

I.4.3.2. Tercera línea

CARCINOMA UROTELIAL	3ª LÍNEA		PEMBROLIZUMAB (1)	
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CBDCA – GEMCITABINA	1 (100,0%)	-	-	-
PTX	-	1 (100,0%)	-	-
PEMBROLIZUMAB	-	-	1 (100,0%)	-
VNR	-	-	-	1 (100,0%)

CBDCA: carboplatino, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbina

ANEXO I. Tabla 34. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con CU tratados con pembrolizumab en tercera línea de tratamiento.

I.5. CANAL ANAL

I.5.1. Nivolumab en tercera línea de tratamiento

CÁNCER CANAL ANAL	3ª LÍNEA		NIVOLUMAB (1)	
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CBDCA – PTX	-	1 (100,0%)	-	-
GEMCITABINA	-	-	-	1 (100,0%)
MMC – 5FU	1 (100,0%)	-	-	-
NIVOLUMAB	-	-	1 (100,0%)	-

CBDCA: carboplatino, MMC: mitomicina C, PTX: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracilo

ANEXO I. Tabla 35. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con cáncer del canal anal tratados con nivolumab en tercera línea de tratamiento

I.6. GLIOMA

I.6.1. Nivolumab en primera línea de tratamiento

GLIOMA	1ª LÍNEA	NIVOLUMAB (1)
Esquema		1ª línea
		1 (100,0%)
NIVOLUMAB		1 (100,0%)

ANEXO I. Tabla 36. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con glioma tratados con nivolumab en primera línea de tratamiento

I.7. CÁNCER DE COLON

I.7.1. Pembrolizumab en sexta línea de tratamiento

CÁNCER DE COLON	6ª LÍNEA					
	PEMBROLIZUMAB					
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea	6ª línea
	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CAPECITABINA	-	-	-	-	1 (100,0%)	-
CAPECITABINA – CPT11 – BEVACIZUMAB	1 (100,0%)	-	-	-	-	-
CETUXIMAB – CPT11	-	1 (100,0%)	-	-	-	-
FOLFOX – PANITUMUMAB	-	-	-	1 (100,0%)	-	-
PEMBROLIZUMAB	-	-	-	-	-	1 (100,0%)
SUNITINIB	-	-	1 (100,0%)	-	-	-

CPT11: irinotecán, FOLFOX: folinato cálcico, 5-fluorouracilo y oxaliplatino.

ANEXO I. Tabla 37. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con cáncer de colon tratados con pembrolizumab en sexta línea de tratamiento.

I.8. CÁNCER DE ESÓFAGO

I.8.1. Nivolumab en tercera línea de tratamiento

CÁNCER DE ESÓFAGO	3ª LÍNEA			
	NIVOLUMAB (1)			
Esquema	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
FOLFIRI	-	1 (100,0%)	-	-
FOLFOX	-	-	-	1 (100,0%)
NIVOLUMAB	-	-	1 (100,0%)	-
PTX – TRASTUZUMAB	1 (100,0%)	-	-	-

FOLFIRI: folinato cálcico, 5-fluorouracilo e irinotecán, FOLFOX: folinato cálcico, 5-fluorouracilo y oxaliplatino, PTX: paclitaxel.

ANEXO I. Tabla 38. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con cáncer de esófago tratados con nivolumab en tercera línea de tratamiento

I.9. CÁNCER DE ESTÓMAGO

I.9.1. Pembrolizumab en quinta línea de tratamiento

CÁNCER DE ESTÓMAGO Esquema	5ª LÍNEA			PEMBROLIZUMAB (1)	
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea	5ª línea
	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
CAPECITABINA – OXALIPLATINO – TRASTUZUMAB	1 (100,0%)	-	-	-	-
EC en combinación con PTX	-	1 (100,0%)	-	-	-
FOLFIRI	-	-	1 (100,0%)	-	-
NIVOLUMAB	-	-	-	-	1 (100,0%)
PTX – OXALIPLATINO	-	-	-	1 (100,0%)	-

EC: ensayo clínico, FOLFIRI: folinato cálcico, 5-fluorouracilo e irinotecán, PTX: paclitaxel

ANEXO I. Tabla 39. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con cáncer de estómago tratados con pembrolizumab en quinta línea de tratamiento.

I.10. CÁNCER DE CÉLULAS DE MERKEL

I.10.1. Avelumab en primera línea de tratamiento

CCM	1ª LÍNEA	AVELUMAB (1)
Esquema	1ª línea	
	1 (100,0%)	
AVELUMAB	1 (100,0%)	

ANEXO I. Tabla 40. Líneas de tratamiento recibidas en los pacientes con cáncer de células de Merkel tratados con avelumab en primera línea de tratamiento

ANEXO II. EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS EN LOS PACIENTES
INCLUIDOS

II.1. FRECUENCIA Y GRADO DE EVENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTI-PD-1/PD-L1

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Alteraciones analíticas y otras exploraciones complementarias	809	611 (75,5%)	135 (16,7%)	54 (6,7%)	9 (1,1%)	–	–
Otras alteraciones en pruebas analíticas y exploraciones complementarias*	193 (23,9%)	179 (92,7%)	10 (5,2%)	4 (2,1%)	–	–	–
Linfopenia	117 (14,5%)	42 (35,9%)	55 (47,0%)	20 (17,1%)	–	–	–
Aumento creatinina	103 (12,7%)	76 (73,8%)	25 (24,3%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	–	–
Aumento GGT	95 (11,7%)	65 (68,4%)	13 (13,7%)	13 (13,7%)	4 (4,2%)	–	–
Aumento GPT	71 (8,8%)	61 (85,9%)	5 (7,0%)	4 (5,6%)	1 (1,4%)	–	–
Aumento GOT	60 (7,4%)	55 (91,7%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	–	–
Aumento colesterol	47 (5,8%)	41 (87,2%)	6 (12,8%)	–	–	–	–
Aumento bilirrubina	32 (4,0%)	27 (84,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	–	–	–
Neutropenia	27 (3,3%)	15 (55,6%)	5 (18,5%)	7 (25,9%)	–	–	–
Trombocitopenia	25 (3,1%)	22 (88,0%)	2 (8,0%)	–	1 (4,0%)	–	–
Aumento TSH	18 (2,2%)	18 (100,0%)	–	–	–	–	–
Pérdida de peso	12 (1,5%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	–	–	–	–
Aumento ACTH	2 (0,2%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Alteraciones prolactina sanguínea	2 (0,2%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Descenso ACTH	2 (0,2%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Aumento troponina	1 (0,1%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Aumento lipasa	1 (0,1%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Ganancia de peso	1 (0,1%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones del metabolismo y la nutrición	790	633 (80,1%)	127 (16,1%)	22 (2,8%)	8 (1,0%)	–	–
Hipoglucemia	165 (20,9%)	150 (90,9%)	13 (7,9%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	–	–
Hiperpotasemia	117 (14,8%)	89 (76,1%)	22 (18,8%)	6 (5,1%)	–	–	–
Hiponatremia	97 (12,3%)	65 (67,0%)	27 (27,8%)	2 (2,1%)	3 (3,1%)	–	–
Anorexia	77 (9,7%)	41 (53,2%)	35 (45,5%)	1 (1,3%)	–	–	–
Hiperglucemia	66 (8,4%)	62 (93,9%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	–	–
Hipertrigliceridemia	65 (8,2%)	46 (70,8%)	11 (16,9%)	6 (9,2%)	2 (3,1%)	–	–
Hipernatremia	47 (5,9%)	42 (89,4%)	5 (10,6%)	–	–	–	–
Hipopotasemia	43 (5,4%)	39 (90,7%)	–	4 (9,3%)	–	–	–
Hiperuricemia	42 (5,3%)	42 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hipocalcemia	21 (2,7%)	15 (71,4%)	6 (28,6%)	–	–	–	–
Hipomagnesemia	20 (2,5%)	–	–	–	–	–	–

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Hipercalcemia	15 (1,9%)	12 (80,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)			
Hipofosfatemia	8 (1,0%)	–	–	–			
Hipermagnesemia	3 (0,4%)	3 (100,0%)	–	–			
Hiperfosfatemia	2 (0,3%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–			
Sobrecarga hierro	1 (0,1%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Deshidratación	1 (0,1%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Alteraciones generales y en el lugar de la administración	333	179 (53,8%)	95 (28,5%)	40 (12,0%)	1 (0,3%)	–	18 (5,4%)
Astenia	173 (52,0%)	71 (41,0%)	72 (41,6%)	30 (17,3%)	–	–	–
Cuadro gripal	62 (18,6%)	–	–	–	–	–	–
Fiebre	41 (12,3%)	22 (53,7%)	1 (2,4%)	–	–	–	18 (43,9%)
Dolor torácico no cardiaco	31 (9,3%)	25 (80,6%)	1 (3,2%)	5 (16,1%)	–	–	–
Edema extremidades	12 (3,6%)	12 (100,0%)	–	–	–	–	–
Edema generalizado	4 (1,2%)	–	4 (100,0%)	–	–	–	–
Escalofríos	4 (1,2%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	–	–	–	–
Edema facial	3 (0,9%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–	–	–	–
Malestar	2 (0,6%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Fallo multiorgánico	1 (0,3%)	–	–	–	1 (100,0%)	–	–
Alteraciones gastrointestinales	274	170 (62,8%)	82 (29,9%)	18 (6,6%)	2 (0,7%)	–	–
Diarrea	84 (30,7%)	65 (77,4%)	15 (17,9%)	4 (4,8%)	–	–	–
Dolor abdominal	33 (12,0%)	24 (72,7%)	6 (18,2%)	3 (9,1%)	–	–	–
Estreñimiento	30 (10,9%)	8 (26,7%)	21 (70,0%)	1 (3,3%)	–	–	–
Sequedad oral	25 (9,1%)	18 (69,2%)	7 (26,9%)	–	–	–	–
Náuseas	24 (8,8%)	17 (70,8%)	7 (29,2%)	–	–	–	–
Vómitos	19 (6,9%)	14 (73,7%)	5 (26,3%)	–	–	–	–
Mucositis	16 (5,8%)	8 (50,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)	–	–	–
Flatulencia	7 (2,6%)	7 (100,0%)	–	–	–	–	–
Dispepsia	7 (2,6%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	–	–	–	–
Gastritis	6 (2,2%)	–	4 (66,7%)	2 (33,3%)	–	–	–
Colitis	5 (1,8%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	–	–
Reflujo gastroesofágico	5 (1,8%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	–	–	–	–
Otras alteraciones gastrointestinales*	4 (1,5%)	–	2 (50,0%)	2 (50,0%)	–	–	–
Fisura rectal	2 (0,7%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Disfagia	2 (0,7%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Incontinencia fecal	2 (0,7%)	2 (100,0%)	–	–	–	–	–

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Distensión abdominal	1 (0,4%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Obstrucción intestinal	1 (0,4%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Hemorragia digestiva alta	1 (0,4%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	201	81 (40,3%)	76 (37,8%)	37 (18,4%)	6 (3,0%)	1 (0,5%)	–
Disnea	56 (27,9%)	18 (32,1%)	20 (35,7%)	14 (25,0%)	4 (7,1%)	–	–
Tos	52 (25,9%)	30 (57,7%)	14 (26,9%)	8 (15,4%)	–	–	–
Neumonitis	22 (10,9%)	4 (18,2%)	11 (50,0%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	–
Hemorragia broncopulmonar	17 (8,5%)	8 (44,4%)	8 (44,4%)	1 (5,6%)	–	–	–
Tos productiva	17 (84,6%)	9 (52,9%)	4 (23,5%)	4 (23,5%)	–	–	–
Alteración de la voz	13 (6,5%)	3 (23,1%)	9 (69,2%)	1 (7,7%)	–	–	–
Derrame pleural	6 (3,0%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	–	–	–
Otras alt. respiratorias, torácicas o mediastínicas*	6 (3,0%)	–	4 (66,7%)	2 (33,3%)	–	–	–
Dolor orofaríngeo	4 (2,0%)	4 (100,0%)	–	–	–	–	–
Sibilancias	2 (1,0%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Edema laríngeo	1 (0,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hipo	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Congestión nasal	1 (0,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Fístula bronquial	1 (0,5%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Rinitis alérgica	1 (0,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Fallo respiratorio	1 (0,5%)	–	–	–	–	1 (100,0%)	–
Infección	184	36 (19,6%)	103 (56,0%)	33 (17,9%)	5 (2,7%)	7 (3,8%)	–
Infección del pulmón	66 (35,9%)	6 (9,1%)	41 (62,1%)	13 (19,7%)	2 (3,0%)	4 (6,15%)	–
Otras infecciones*	17 (9,2%)	11 (64,7%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)	–	–	–
Infección respiratoria del tracto superior	14 (7,6%)	2 (14,3%)	12 (85,7%)	–	–	–	–
Infección tracto urinario	14 (7,6%)	–	10 (71,4%)	4 (28,6%)	–	–	–
Infección tejidos blandos	10 (5,4%)	–	5 (50,0%)	5 (50,0%)	–	–	–
Infección dental	9 (4,9%)	–	9 (100,0%)	–	–	–	–
Sepsis	8 (4,3%)	–	–	3 (37,5%)	2 (25,0%)	3 (37,5%)	–
Muguet	6 (3,3%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	–	–	–	–
Faringitis	5 (2,7%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–	–
Infección herida	5 (2,7%)	–	2 (40,0%)	3 (60,0%)	–	–	–
Herpes zóster	4 (2,2%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	–	–	–	–
Reactivación herpes	4 (2,2%)	4 (100,0%)	–	–	–	–	–
Conjuntivitis infecciosa	2 (1,1%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Colitis infecciosa	2 (1,1%)	–	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–
Sinusitis	2 (1,1%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Paroniquia	2 (1,1%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Infección del pene	2 (1,1%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Reactivación citomegalovirus	2 (1,1%)	–	–	2 (100,0%)	–	–	–
Infección abdominal	1 (0,5%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Infección de las encías	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Infección esofágica	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Infección glándula salivar	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Infección ocular	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Infección ósea	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Infección uña	1 (0,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Laringitis	1 (0,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Otitis externa	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Otitis media	1 (0,5%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	171	93 (54,4%)	61 (35,7%)	17 (9,9%)	–	–	–
Prurito	61 (35,7%)	40 (65,6%)	14 (23,0%)	7 (11,5%)	–	–	–
Urticaria	25 (14,6%)	15 (60,0%)	9 (36,0%)	1 (4,0%)	–	–	–
Otras alteraciones de piel y tejido subcutáneo*	23 (13,5%)	7 (30,4%)	12 (52,2%)	4 (17,4%)	–	–	–
Eritema multiforme	14 (8,2%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	–	–	–	–
Piel seca	13 (7,6%)	8 (61,5%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)	–	–	–
Eczema	10 (5,5%)	4 (40,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	–	–	–
Hiperhidrosis	8 (4,7%)	1 (12,5%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	–	–	–
Erupción acneiforme	5 (2,9%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	–	–	–
Alopecia	3 (1,8%)	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hiperqueratosis	3 (1,8%)	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Erupción papulopustular	3 (1,8%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–	–	–	–
Hiperpigmentación de la piel	2 (1,2%)	2 (100,0%)	–	–	–	–	–
Ulceración de la piel	1 (0,6%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo	146	69 (47,3%)	66 (45,2%)	11 (7,5%)	–	–	–
Artralgias	43 (29,4%)	24 (55,8%)	18 (41,9%)	1 (2,3%)	–	–	–
Dolor espalda	30 (20,5%)	16 (53,3%)	11 (36,7%)	3 (10,0%)	–	–	–
Artritis*	24 (16,4%)	4 (16,7%)	17 (70,8%)	3 (12,5%)	–	–	–
Mialgias	22 (15,1%)	11 (50,0%)	10 (45,5%)	1 (4,5%)	–	–	–

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Otras alteraciones musculoesqueléticas*	8 (5,4%)	–	7 (87,5%)	1 (12,5%)	–	–	–
Dolor costal	5 (3,4%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–	–
Debilidad muscular miembros inferiores	5 (3,4%)	5 (100,0%)	–	–	–	–	–
Calambres musculares	3 (2,1%)	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Dolor óseo	1 (0,7%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Dolor de cuello	1 (0,7%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Dolor de pecho	1 (0,7%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Osteonecrosis mandibular	1 (0,7%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Exostosis	1 (0,7%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Miositis	1 (0,7%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Alteraciones de la sangre y sistema linfático	130	81 (62,3%)	39 (30,0%)	9 (6,9%)	1 (0,8%)	–	–
Anemia	128 (98,5%)	79 (61,7%)	39 (30,5%)	9 (7,0%)	1 (0,8%)	–	–
Otras alteraciones de la sangre y sistema linfático	2 (1,5%)	2 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones del sistema nervioso	117	49 (41,9%)	35 (29,9%)	32 (27,4%)	–	1 (0,9%)	–
Cefalea	28 (23,9%)	21 (75,0%)	5 (17,9%)	2 (7,1%)	–	–	–
Mareo	17 (14,5%)	8 (47,1%)	8 (47,1%)	1 (5,9%)	–	–	–
Síncope	13 (11,1%)	–	–	13 (100,0%)	–	–	–
Neuralgia	11 (9,4%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	–	–	–
Parestesia	9 (7,7%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	–	–	–	–
Afonía	8 (6,8%)	–	–	8 (100,0%)	–	–	–
Hipersomnia	7 (6,0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	–	–	–
Neuropatía sensitiva periférica	5 (4,3%)	–	5 (100,0%)	–	–	–	–
Disgeusia	5 (4,3%)	5 (100,0%)	–	–	–	–	–
Disestesia	3 (2,6%)	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Accidente isquémico transitorio	2 (1,7%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Presíncope	2 (1,7%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones plexo braquial	2 (1,7%)	–	–	2 (100,0%)	–	–	–
Alteraciones nervio oculomotor	1 (0,9%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Disartria	1 (0,9%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Encefalopatía	1 (0,9%)	–	–	–	–	1 (100,0%)	–
Movimientos involuntarios	1 (0,9%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Letargia	1 (0,9%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones endocrinas	84	42 (50,0%)	35 (41,7%)	7 (8,3%)	–	–	–
Hipotiroidismo	44 (52,4%)	17 (38,6%)	24 (54,5%)	3 (6,8%)	–	–	–
Hipertiroidismo	29 (34,5%)	23 (79,3%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)	–	–	–

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Otras alteraciones endocrinas*	6 (7,1%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)	–	–	–
Insuficiencia suprarrenal	3 (3,6%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	–	–	–	–
Hipofisitis	2 (2,4%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones vasculares	41	11 (26,8%)	14 (34,1%)	13 (31,7%)	2 (4,9%)		1 (2,4%)
Evento tromboembólico	13 (38,3%)	–	7 (53,8%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	–	–
Hipertensión arterial	12 (29,3%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	–	–	1 (8,3%)
Hipotensión arterial	10 (24,4%)	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	–	–	–
Vasculitis	3 (7,3%)	–	1 (33,3%)	2 (66,7%)	–	–	–
Isquemia periférica	2 (4,9%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–
Sofofos	1 (2,4%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones psiquiátricas	32	21 (65,6%)	9 (28,1%)	2 (6,3%)	–	–	–
Insomnio	12 (37,5%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)	–	–	–	–
Depresión	7 (21,9%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	–	–	–	–
Agitación	5 (15,6%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–	–
Pérdida de libido	3 (9,4%)	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Ansiedad	2 (6,3%)	–	–	2 (100,0%)	–	–	–
Alucinaciones	1 (3,1%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Inquietud	1 (3,1%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Manía	1 (3,1%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones renales y genitourinarias	22	10 (45,5%)	10 (45,5%)	2 (9,1%)	–	–	–
Hematuria	7 (31,8%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	–	–	–
Aumento frecuencia urinaria	6 (27,3%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	–	–	–	–
Cólico nefrítico	2 (9,1%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–
Incontinencia urinaria	2 (9,1%)	2 (100,0%)	–	–	–	–	–
Retención de orina	2 (9,1%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Urgencia miccional	2 (9,1%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Proteinuria	1 (4,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones oculares	17	7 (41,2%)	8 (47,1%)	2 (11,8%)	–	–	–
Hemorragia vítrea	5 (29,4%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–	–
Desórdenes en el párpado	2 (11,8%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Sequedad ocular	2 (11,8%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Edema periorbital	2 (11,8%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Retinopatía	1 (5,9%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Queratitis	1 (5,9%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Lagrimo	1 (5,9%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–

	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	3397 (100,0%)	2102 (61,9%)	914 (26,9%)	307 (9,0%)	41 (1,2%)	14 (0,4%)	19 (0,6%)
Uveítis	1 (5,9%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Pérdida de visión	1 (5,9%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Dolor ocular	1 (5,9%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones cardíacas	14	1 (7,1%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	–
Fibrilación auricular	5 (35,7%)	–	1 (20,0%)	1 (20,0%)	3 (60,0%)	–	–
Insuficiencia cardíaca	2 (14,3%)	–	–	2 (100,0%)	–	–	–
Otras alteraciones cardíacas*	2 (14,3%)	–	–	–	–	2 (100,0%)	–
Arritmia	1 (7,1%)	–	–	–	–	1 (100,0%)	–
Infarto de miocardio	1 (7,1%)	–	–	–	1 (100,0%)	–	–
Fibrilación ventricular	1 (7,1%)	–	–	–	–	1 (100,0%)	–
Miocarditis	1 (7,1%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Dolor torácico cardíaco	1 (7,1%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Neoplasias	5	–	2 (40,0%)	–	3 (60,0%)	–	–
Otras neoplasias	5 (100,0%)	–	2 (40,0%)	–	3 (60,0%)	–	–
Alteraciones del aparato reproductor y la mama	6	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	–	–	–
Menopausia precoz	2 (33,3%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Amenorrea	1 (16,7%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Edema genital	1 (16,7%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Ginecomastia	1 (16,7%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Otras alteraciones ap. reproductor y mama*	1 (16,7%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones auditivas y del equilibrio	10	4 (40,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	–	–	–
Vértigo	6 (60,0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	–	–	–	–
Acúfenos	1 (10,0%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Hipoacusia	3 (30,0%)	2 (66,7%)	–	1 (33,3%)	–	–	–
Traumatismo, intoxicación, complicaciones del proceso	5	–	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–
Reacción asociada a la perfusión	4 (80,0%)	–	3 (75,0%)	1 (25,0%)	–	–	–
Radiodermitis	1 (20,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones hepatobiliares	4	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	–	–	–
Colecistitis	2 (50,0%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–
Cólico hepático	1 (25,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Otras alteraciones hepatobiliares*	1 (25,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones sistema inmune	1	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Reacción alérgica	1 (100,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–

ANEXO II. Tabla 1. Eventos adversos en pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1.

*Otras exploraciones complementarias (193): 124 aumentos de urea, 32 descensos de T3L, 15 aumentos de T4L, 9 descensos de T4L, 4 aumentos de amilasa, 3 aumentos de FSH, 2 aumentos de T3L, 2 descensos amilasa, un aumento de cortisol, un descenso de hierro sanguíneo. Otras alteraciones gastrointestinales (4): un episodio de hematoquecia, una diverticulitis, un episodio de melenas y una hernia de hiato. Otras alteraciones respiratorias, torácicas o mediastínicas (6): 5 reagudizaciones de EPOC y una bronquiolitis. Otras infecciones (17): 11 gastroenteritis, 5 infecciones con foco no especificado y una gangrena de Fournier. Otras alteraciones de piel y tejido subcutáneo (23): 8 vitíligo, 7 psoriasis, 4 líquenes planos (dos de ellos fueron exacerbaciones) y una reacción liquenoide, un episodio de rosácea, otro de paniculitis y un penfigoide ampolloso. Otras alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (8): 6 tendinopatías, 1 sinovitis, una fascitis plantar. Otras alteraciones de la sangre y sistema linfático (2): 2 reacciones leucemoides. Otras alteraciones endocrinas (6): 5 tiroiditis y un síndrome de Graves-Basedow. Otras alteraciones cardíacas (2): 2 eventos cardiovasculares desconocido. Otras neoplasias (11): 2 carcinomas uroteliales, 2 carcinomas basocelulares, un cáncer de pulmón no microcítico. Otras alteraciones aparato reproductor y mama (1): una balanitis. Otras alteraciones hepatobiliares (1): una esteatosis hepática.

II.2. FRECUENCIA Y GRADO DE EVENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTI-CTLA-4

ANTI-CTLA-4	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	62	30 (48,4%)	21 (33,9%)	10 (16,1%)	1 (1,6%)	–	–
Alteraciones del metabolismo y la nutrición	22	13 (59,1%)	5 (22,7%)	4 (18,2%)	–	–	–
Hiponatremia	4 (18,2%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	–	–	–	–
Hiperglucemia	4 (18,2%)	4 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hiperpotasemia	3 (13,6%)	–	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–	–	–
Hipoglucemia	3 (13,6%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	–	–	–
Hipertrigliceridemia	3 (13,6%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	–	–	–
Anorexia	2 (9,1%)	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–
Hiperuricemia	2 (9,1%)	2 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hipopotasemia	1 (4,5%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones del sistema nervioso	2	2 (100,0%)	–	–	–	–	–
Cefalea	1 (50,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Disgeusia	1 (50,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones gastrointestinales	6	–	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	–	–
Colitis	2 (33,3%)	–	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–
Estreñimiento	2 (33,3%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Diarrea	1 (16,7%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Vómitos	1 (16,7%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Alt. generales y en el lugar de la administración	6	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	–	–	–
Astenia	5 (83,3%)	–	4 (80,0%)	1 (20,0%)	–	–	–
Fiebre	1 (16,7%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	3	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Mialgias	1 (33,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Debilidad muscular	1 (33,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Dolor de espalda	1 (33,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	4	–	3 (75,0%)	1 (25,0%)	–	–	–
Urticaria	2 (50,0%)	–	2 (100,0%)	–	–	–	–
Eczema	1 (25,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Eritema multiforme	1 (25,0%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Alteraciones de la sangre y sistema linfático	6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	–	–	–	–
Anemia	6 (100,0%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	–	–	–	–
Alteraciones analíticas y en otras exploraciones complementarias	12	7 (58,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	–	–	–

ANTI-CTLA-4	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	62	30 (48,4%)	21 (33,9%)	10 (16,1%)	1 (1,6%)	–	–
Aumento GPT	3 (25,0%)	3 (100,0%)	–	–	–	–	–
Aumento GGT	2 (16,7%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Aumento GOT	1 (8,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Aumento bilirrubina	1 (8,3%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Aumento colesterol	1 (8,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Aumento creatinina	1 (8,3%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Aumento TSH	1 (8,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Neutropenia	1 (8,3%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Otras alteraciones analíticas y en exploraciones complementarias*	1 (8,3%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Infección	1	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Sinusitis	1 (100,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–

*Otras exploraciones complementarias (1): *Aumento de urea.*

ANEXO II. Tabla 2. Eventos adversos en pacientes tratados con anti-CTLA-4.

II.3. FRECUENCIA Y GRADO DE EVENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTI-PD-1 JUNTO A ANTI-CTLA-4

Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1	GLOBAL	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5	No indicado
	15 (100,0%)	8 (53,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	–	–	–
Alt. respiratorias, torácicas y mediastínicas	1	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Disnea	1 (100,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones del metabolismo y la nutrición	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–	–	–	–
Hiponatremia	1 (33,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hipopotasemia	1 (33,3%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hipertrigliceridemia	1 (33,3%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Alteraciones endocrinas	1	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Hipotiroidismo	1 (100,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones generales y en el lugar de la administración	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–	–
Astenia	1 (50,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Dolor torácico no cardíaco	1 (50,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones psiquiátricas	2	2 (100,0%)	–	–	–	–	–
Insomnio	1 (50,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Ansiedad	1 (50,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Alteraciones analíticas y otras exploraciones complementarias	4	1 (25,0%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	–	–	–
Aumento GPT	1 (25,0%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Aumento GGT	1 (25,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Aumento GOT	1 (25,0%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–
Trombocitopenia	1 (25,0%)	1 (100,0%)	–	–	–	–	–
Infección	2	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)	–	–	–
Infección del pulmón	1 (50,0%)	–	1 (100,0%)	–	–	–	–
Sepsis	1 (50,0%)	–	–	1 (100,0%)	–	–	–

ANEXO II. Tabla 3. Eventos adversos asociadas al tratamiento con anti-CTLA-4 junto a anti-PD-1.

II.4. EVENTOS ADVERSOS RESPONSABLES DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

SUSPENSIÓN POR TOXICIDAD	N	%	GRADO DE LA REACCIÓN			
			2	3	4	5
Alteraciones cardíacas	6	13,6%	1 (16,7%)	1 (16,7%)	-	4 (66,7%)
Fibrilación ventricular	1	2,3%	-	-	-	1
Arritmias	1	2,3%	-	-	-	1
Insuficiencia cardíaca	1	2,3%	-	1	-	-
Otras alteraciones cardíacas ¹	2	4,5%	-	-	-	2
Miocarditis	1	2,3%	1	-	-	-
Alteraciones del sistema nervioso	1	2,3%	-	-	1 (100,0%)	-
Encefalopatía	1	2,3%	-	-	1	-
Alteraciones generales	3	6,8%	-	3 (100,0%)	-	-
Astenia	3	6,8%	-	3	-	-
Alteraciones musculoesqueléticas	2	4,5%	2 (100,0%)	-	-	-
Artritis	1	2,3%	1	-	-	-
Artralgias	1	2,3%	1	-	-	-
Alteraciones gastrointestinales	9	20,5%	1 (11,1%)	5 (55,6%)	3 (33,3%)	-
*Colitis	4	9,1%	-	1	3	-
Diarrea	3	6,8%	1	2	-	-
Mucositis oral	1	2,3%	-	1	-	-
Gastritis	1	2,3%	-	1	-	-
Alteraciones endocrinas	1	2,3%	-	1 (100%)	-	-
Hipotiroidismo	1	2,3%	-	1	-	-
Alteraciones de la piel	1	2,3%	-	2 (200,0%)	-	-
Otras alt. del tejido subcutáneo ²	1	2,3%	-	2	-	-
Alteraciones vasculares	2	4,5%	-	-	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Evento tromboembólico	1	2,3%	-	-	1	-
Síndrome vena cava superior	1	2,3%	-	-	-	1
Alteraciones respiratorias	8	18,2%	1 (12,5%)	2 (25,0%)	2 (25,0%)	3 (37,5%)
Neumonitis	6	13,6%	1	2	2	1
Hemorragia broncopulmonar	1	2,3%	-	-	-	1
Insuficiencia respiratoria	1	2,3%	-	-	-	1
Infección	7	15,9%	-	1 (14,2%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)
Infección pulmón / bronquial	2	2,3%	-	-	-	2
Infección bronquial	1	2,3%	-	-	1	-
**Sepsis	2	4,5%	-	-	1	1
Reactivación citomegalovirus	1	2,3%	-	1	-	-
Otras infecciones ³	1	2,3%	-	-	1	-
Exploraciones complementarias	3	6,8%	-	-	3 (100,0%)	-
Aumento enzimas hepáticas	3	6,8%	-	-	3	-
Alteraciones oculares	1	2,3%	-	1 (100,0%)	-	-
Uveítis	1	2,3%	-	1	-	-
GLOBAL	44	16,8%	5 (11,4%)	16 (36,4%)	12 (27,3%)	11 (25,0%)

¹2 eventos cardiovasculares desconocidos, ²reacción liquenoide, ³gangrena de Fournier.

*Dos pacientes tratados con anti-CTLA- 4 suspendieron el tratamiento por colitis grado 3 y 4. ***El paciente tratado con la combinación de fármacos suspendió el tratamiento por sepsis grado 3.

