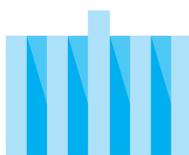




UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS  
Dr. Manuel Quintela



## Efectos adversos inmunomediados del Pembrolizumab en pacientes con cáncer broncopulmonar metastásico o melanoma metastásico

Comprendidos en Uruguay entre 2018 - 2022

### Investigadores:

Br. Catalá, Lucía  
Br. Loureiro, Federico  
Br. Motta, Paula  
Br. Olivera, Agustina  
Br. Pandolfo, Lucca  
Br. Ribeiro, Marcos

### Orientadores:

Asistente Amarillo, Dahiana  
Prof. Adj. Díaz, Carolina  
Prof. Adj. García, Federico  
Ayd. Insagaray, Belén  
Prof. Agdo. Cuello, Mauricio

Ciclo de Metodología Científica II - 2022 - Facultad de Medicina - Universidad de la República,  
Montevideo, Uruguay.

### Grupo N°11

Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"

Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"

Clínica Médica 3, Hospital Maciel

Clínica Médica C, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"

Fecha: 15/11/2022

N° de Registro: 7181857

Versión 3

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
Objetivos Generales	13
Objetivos Específicos	13
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>14</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>16</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>18</b>
Tratamiento con Pembrolizumab en Cáncer Broncopulmonar no células pequeñas con PD-L1 > 50%	18
Tratamiento de Melanoma estadio IV con inmunoterapia	22
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>26</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>33</b>

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1 - CBP no células pequeñas</b>	<b>18</b>
<b>Figura 1 - Prevalencia de antecedentes personales patológicos en pacientes con NSCLC</b>	<b>19</b>
<b>Figura 2 - Situación clínica al diagnóstico en pacientes con NSCLC</b>	<b>19</b>
<b>Figura 3 - Clasificación según tipo de terapia previa utilizada en pacientes con NSCLC</b>	<b>20</b>
<b>Figura 4 - Clasificación según localización metastásica en pacientes con NSCLC</b>	<b>20</b>
<b>Tabla sobrevida global - Pacientes portadores de NSCLC</b>	<b>20</b>
<b>Tabla sobrevida libre de progresión - Pacientes portadores de NSCLC</b>	<b>21</b>
<b>Figura 5 - Sobrevida libre de progresión en meses para pacientes con NSCLC</b>	<b>21</b>
<b>Figura 6 - Sobrevida global en meses en pacientes con NSCLC</b>	<b>21</b>
<b>Tabla 1 - Melanoma</b>	<b>22</b>
<b>Figura 7 - Prevalencia de antecedentes personales patológicos en pacientes con Melanoma</b>	<b>23</b>
<b>Figura 8 - Clasificación según localización metastásica en pacientes con Melanoma</b>	<b>23</b>
<b>Figura 9 - Situación clínica al diagnóstico en pacientes con Melanoma</b>	<b>24</b>
<b>Figura 10 - Clasificación según tipo de terapia previa utilizada en paciente con Melanoma</b>	<b>24</b>

## RESUMEN

El conocimiento sobre la carcinogénesis y el desarrollo de metástasis se ha incrementado de forma exponencial en este último tiempo, lo cual ha generado grandes avances en la terapéutica. Todo ello ha llevado a la realización de un tratamiento personalizado e individualizado, con terapias dirigidas a los procesos subyacentes en el desarrollo tumoral.

Entre los diversos aspectos que subyacen al desarrollo tumoral, el sistema inmune juega un rol clave, teniendo los diferentes tumores diversas formas de evadir al sistema inmune. Se han generado terapias que actúan modulando la respuesta inmune (inmunoterapia), cuyo objetivo es potenciar una respuesta inmune eficaz frente a células malignas.

Dentro de los mecanismos que presenta el tumor para evadir el reconocimiento y activación del sistema inmune, se encuentra el PD-1. Éste es un receptor de muerte celular programada, cuya interacción con el ligando PDL1 determina la disminución en la proliferación de linfocitos y otras células efectoras inmunes, todo lo cual determina una supresión de la respuesta inmune. Una de las más innovadoras estrategias es el desarrollo del Pembrolizumab, anticuerpo monoclonal IgG4 que actúa a nivel de PD-1 regulando negativamente la inhibición. Este fármaco está aprobado y financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en Uruguay, para el tratamiento de cáncer broncopulmonar a no células pequeñas (NSCLC) y melanoma estadio IV.

Si bien estos tratamientos no presentan los efectos adversos de la quimioterapia, no están exentos de los mismos. Dentro de ellos se destacan los efectos adversos inmunomediados, que comprenden un conjunto de enfermedades de patogenia inmune, producidas por el bloqueo de estos mecanismos de regulación inmunológica. Si bien estos suelen ser leves, pueden ser severos, determinando una gran morbimortalidad, así como la suspensión del tratamiento oncológico.

En este estudio se pretende investigar la frecuencia de efectos adversos inmunomediados del inhibidor de PD-1 Pembrolizumab, en la población uruguaya en pacientes amparados bajo el FNR entre 2018-2022.

La valoración de efectos adversos inmunomediados cobra capital importancia ya que no se cuenta con suficientes análisis de datos en vida real sobre este fármaco en Uruguay y en la región. Sería el primer reporte de efectos adversos inmunomediados del Pembrolizumab en nuestro país.

*Palabras claves: Pembrolizumab, efectos adversos, neoplasia, NSCLC, melanoma, inmunoterapia.*

## **ABSTRACT**

Knowledge about carcinogenesis and metastasis development has had an exponential growth, generating great advances in relation to treatments, trying to reach for individualized therapies rather than traditional general ones.

The immune system plays a key role in terms of the aspects underlying neoplastic development, this is the fact that made this system a target of investigation, in order to develop therapies that enhancing its functions could have an impact in tumor growth (immunotherapy). Consequently, the objective of these treatments is to obtain an efficient immune response towards malignant cells that would normally be inhibited by the neoplasm.

Furthermore, within these evasion mechanisms, the PD1 receptor is in charge of programmed cell death, and its interaction with the PDL1 ligand, which attenuates the normal immune response, is to be distinguished. One of the most innovative strategies is Pembrolizumab, a monoclonal IgG4 antibody that has a negative effect in the inhibition caused by PD1's interaction, as was mentioned before. This therapy is approved in Uruguay for the treatment of non-small cell lung cancer and stage IV melanoma, being financed by the Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Although these are targeted therapies and have no comparison in terms of adverse effects to chemotherapy, they are not exempt from risks. Within them are found the immune-related adverse events (irAEs), that include diseases with autoimmune background produced by the blockage of immunological regulation. They can be particularly severe, causing great morbidity, and up to the point of needing the suspension of treatment.

This study intends to investigate the frequency of immune-related adverse events of the previously mentioned drug, in the Uruguayan population financed by the FNR, between 2018 and 2022.

Its relevance lies in the fact that, up to this date, there is not enough analysis of real-life data of the use of this drug in Uruguay, nor in the nearby region. This would be the first report of immune-related adverse events in our country.

*Key words: Pembrolizumab, adverse effects, neoplasm, NSCLC, melanoma, immunotherapy.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Según datos de la OMS-GLOBOCAN, en el año 2020 se diagnosticaron cerca de 20 millones de nuevos casos y murieron más de 10 millones de personas por esta enfermedad (1).

Los tumores malignos se caracterizan por estar formados por células que presentan un crecimiento anormal e incontrolado, asociando además capacidad de invadir tejidos, entre ellos vasos sanguíneos y linfáticos, determinando así la ocurrencia de metástasis. Por otra parte, es conocido que el sistema inmune juega un rol de gran importancia en muchos tumores, destacando la pérdida de la inmunovigilancia como uno de los pilares que permite el desarrollo tumoral. Dentro de estos tumores se encuentran el cáncer de pulmón a no células pequeñas, y el melanoma cutáneo. El tratamiento convencional se basa tradicionalmente en el uso de los tres pilares clásicos: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Actualmente, y con el fin de realizar un tratamiento individualizado, dirigido y específico se cuenta con nuevas estrategias terapéuticas, dentro de las que se destaca la inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control inmunológicos (ICIs).

Este proyecto se centrará en uno de estos puntos de control inmunitario (ICI) con rol relevante en la inmunopatología tumoral, que cuenta con fármacos inhibidores de gran importancia clínica.

Dentro de los mecanismos con los que cuentan los tumores para la evasión tumoral se encuentra el PD-1. El principal ligando de este receptor es el PDL1, cuya unión desencadena una reacción inhibitoria del sistema inmune. La inmunoterapia con agentes anti PD-1 (dentro de ellos el Pembrolizumab), ha sido revolucionaria en el área oncológica, determinando la aparición de beneficios en supervivencia global sin precedentes. Este tratamiento ha demostrado ser beneficioso para pacientes afectados de cáncer broncopulmonar metastásico a no células pequeñas y melanoma estadio IV, siendo dichas enfermedades las que se encuentran actualmente amparadas bajo el financiamiento del Fondo Nacional de Recursos.

Pese a lo revolucionario de estas terapéuticas en relación a la supervivencia global y de progresión, y si bien cuentan con un perfil de seguridad adecuado con escasa toxicidad, su uso no está exento de reacciones adversas. Se han documentado diversos efectos inmunomediados, de etiología inflamatoria y autoinmune, que tienen un espectro de severidad variable, llevando muchas veces a la interrupción del tratamiento.

Lo que motiva este estudio es la escasa presencia de datos nacionales sobre los efectos adversos en pacientes con carcinoma broncopulmonar (CBP) metastásico y melanoma, tratados con Pembrolizumab en Uruguay, amparados por el FNR en el periodo comprendido entre 2018-2022

## MARCO TEÓRICO

El cáncer representa un importante problema de salud pública tanto a nivel mundial como nacional. En Uruguay, constituye la segunda causa de muerte en adultos luego de las enfermedades cardiovasculares, representando un 25% de la mortalidad total (2), con un progresivo aumento de su incidencia. Habitualmente se los clasifica según su sitio de origen e histología, existiendo así más de 100 subtipos definidos (3,4).

El cáncer broncopulmonar en Uruguay es el segundo más frecuente en hombres, y cuarto en mujeres (2), sin embargo ocupa el primer lugar en mortalidad en hombres, y tercer lugar en mujeres. Se clasifica en 2 tipos, el cáncer pulmonar a no células pequeñas (NSCLC), que conlleva aproximadamente el 85% de los pacientes afectados, y cáncer pulmonar a células pequeñas (5). En relación al primero mencionado, histológicamente se lo puede subclasificar en carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes; existiendo a su vez, otras formas más infrecuentes que no cobran relevancia para este estudio. Esta clasificación permite agrupar a los subtipos que compartirán una misma estrategia terapéutica (6,7).

Por otro lado, el cáncer de piel se subdivide en 2 tipos, melanoma y no melanoma. El melanoma, si bien es más infrecuente, representa un 5,2% a nivel mundial según el National Cancer Institute (8), y en Uruguay 1,96% en hombres y 1,88% en mujeres (9). Su incidencia se encuentra en aumento, con una relación directa con la exposición a las radiaciones UV, y cobra importancia ya que presenta un poder invasor y de metastatización importante (9). La vasta mayoría de las muertes por cáncer de piel son causadas por melanoma (10).

Tanto el cáncer de pulmón no células pequeñas como el melanoma comparten la característica de ser altamente inmunogénicos, lo que los hace excelentes candidatos al tratamiento con inmunoterapia. En los últimos años se han buscado distintas estrategias terapéuticas que han tratado de dejar de lado estrategias más generalizadas y tradicionales, pasando a un tratamiento más individualizado, dirigido y menos tóxico. Esta característica ha permitido el uso de la inmunoterapia, abordaje que presenta una gran especificidad, que se vale de la memoria inmunológica contra las células malignas, y de la desinhibición del sistema inmune para lograr una respuesta duradera y con un mejor perfil de toxicidad comparado con las terapias tradicionales (11).

A la hora de comprender la inmunoterapia aplicada en el cáncer, es importante introducir previamente conceptos generales de la inmunidad humana, y más específicamente de inmunidad tumoral. La respuesta inmunitaria es una reacción a componentes patógenos que son reconocidos como extraños, mediante células y moléculas específicas del sistema inmunitario, que actúan como eslabones de un mismo sistema integral encargado de defender al anfitrión. Los dos componentes

principales de la inmunidad se conocen como respuesta innata (rápida e inespecífica), y respuesta adaptativa, que se caracteriza por ser más tardía y generar una memoria inmunológica (12).

El sistema inmune juega un rol clave en las enfermedades neoplásicas malignas, pues fisiológicamente este es capaz de identificar y eliminar clones de células malignas, en un proceso llamado vigilancia inmunitaria del cáncer (12–14). Este proceso es llevado a cabo por células efectoras de la respuesta adaptativa del sistema inmune, dada su habilidad para reconocer antígenos extraños (14), destacándose el rol de los linfocitos T, quienes controlan el desarrollo y la progresión de los tumores malignos (12). Por otra parte, los linfocitos citotóxicos (CTL) CD8 + son quienes desencadenan la muerte de las células tumorales, constituyendo el principal mecanismo de protección inmunitaria antitumoral (12). El rol de las respuestas humorales in vivo, aunque existen anticuerpos antitumorales terapéuticos que han demostrado buenos resultados al ser administrados, está menos determinado. Se ha visto que “algunos anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales son capaces de provocar la muerte de células que los contienen, mediante la activación del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos” (12).

La interacción del cáncer con el sistema inmune es un proceso complejo, en el cual el tumor evade al sistema inmune en un proceso llamado Inmunoedición, que consta de tres etapas: “eliminación”, “equilibrio” y “escape” (13,14). La primera etapa es la fase en la cual el sistema inmune reconoce a las células cancerígenas, y pone en marcha los mecanismos de eliminación de elementos patógenos (13). La etapa de equilibrio, por su parte, se da cuando las células tumorales que sobreviven a la etapa de eliminación, entran en un estado de inactividad funcional mediante la acción del sistema inmune adaptativo (13). Por último, la etapa llamada escape es protagonizada por las células tumorales que han adquirido la capacidad de eludir el reconocimiento inmunológico, y por ende su eliminación, con la progresión y desarrollo del tumor (13).

Si bien en un principio se planteó que tenían un rol pasivo, las células tumorales poseen diferentes herramientas para evadir la respuesta inmunitaria, incluyendo la acentuada resistencia a los efectos citotóxicos (13), la capacidad de volverse inmunológicamente más débiles, y una gran velocidad de crecimiento tumoral que supera la habilidad del sistema inmune de controlar eficazmente al tumor (12). Se destaca dentro de los mecanismos de evasión inmune, la instauración de un microambiente inmunosupresor (13), dado por reclutamiento de células inmunes reguladoras, por consumo de IL-2, y por la expresión de CTLA-4, PD-1 y PD-L1, las cuales son proteínas “puntos de control” que inhiben el sistema inmunitario (13).

El receptor PD-1 se encuentra presente en la superficie de una variedad de células inmunes, entre ellas los LT CD8 + y tiene una funcionalidad diferente dependiendo del ligando al cual se asocia y las células en las que se encuentre. En el microambiente tumoral se destaca el ligando PDL1

expresado en la superficie de la célula tumoral, que al unirse al receptor PD-1 desencadena una reacción inhibitoria, reduciendo la proliferación de células T, así como una disminución de la expresión de citoquinas inflamatorias claves para su funcionamiento (15). Además, propicia la conversión de células T efectoras en células T reguladoras, generando así un ambiente aún más beneficioso para el crecimiento tumoral (15). Estas proteínas reguladoras de puntos de control son claves, y son fisiológicamente producidas por células del sistema inmune, para apaciguar la respuesta inmunitaria en determinadas situaciones (por ejemplo, el cese de una respuesta contra antígenos propios para evitar la autoinmunidad). Las células cancerígenas imitan este mecanismo, y en muchas ocasiones aumentan la expresión de dicho ligando, utilizándolo como un método de evasión, potenciando así el crecimiento tumoral e impidiendo el éxito de las respuestas inmunitarias fisiológicas (12). Sin embargo, en los últimos años se han empezado a estudiar y utilizar terapias que potencian el sistema inmunológico del organismo, obteniendo resultados revolucionarios en cuanto a la terapéutica oncológica.

La inmunoterapia es definida como “el uso de materiales que aumentan y/o restablecen la habilidad del sistema inmune de prevenir y combatir una enfermedad” (14). En la inmunoterapia oncológica, el objetivo es potenciar las respuestas inmunes, de forma de poder eliminar células cancerígenas (14). En líneas generales, la inmunoterapia se divide en activa y pasiva, siendo la primera “la estimulación directa de la respuesta inmune mediante la transferencia de anticuerpos o células previamente generados *in vitro*” (16); y la segunda tiene como objetivo “activar *in vivo* al sistema inmunitario e inducirlo a elaborar una respuesta específica contra los antígenos tumorales” (16). Existen diferentes métodos de inmunoterapia, tales como vacunas, anticuerpos monoclonales, células CAR-T, e inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI), entre otros (17). Este proyecto centrará la mirada particularmente en los ICIs.

En relación a la inmunidad activa, los ICIs representan una revolución a nivel de la inmunoterapia en el cáncer, siendo anticuerpos que actúan inhibiendo los puntos de control. Estos tratamientos se clasifican según su objetivo molecular, encontrando dentro de los que se unen al receptor PD-1 al Nivolumab y Pembrolizumab; a los que se unen al PD-L1 como Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab; y aquellos que se unen a la molécula CTLA 4 como el Ipilimumab y Tremelimumab (15).

Concretamente para el objetivo de este trabajo se destaca el Pembrolizumab, un anticuerpo de isotipo IgG4 kappa monoclonal humanizado, altamente selectivo para PD1, que interrumpe la interacción de la misma con el ligando clave en el crecimiento tumoral, como fue descrito previamente. Dicha unión se realiza con el objetivo de desinhibir los linfocitos T, volviéndolos reactivos contra células tumorales, potenciando así la respuesta inmune fisiológica (18). Dada su

relevancia, se ha investigado su uso en numerosas neoplasias malignas, encontrándose actualmente aprobado para su uso con indicación en infinidad de tumores, destacando entre ellas el uso en melanoma metastásico (principalmente no candidato a terapia dirigida anti BRAF-MEK), y cáncer broncopulmonar a células no pequeñas irresecable o diseminado (19).

En Uruguay, el tratamiento con este fármaco está aprobado por el FNR en ambos cánceres previamente mencionados. Para el NSCLC, se toma como condición para su cobertura, un índice de expresión de PDL1 mayor al 50% por inmunohistoquímica (IHQ), en conjunción con la ausencia de mutaciones a nivel de receptores EGFR y ALK. La ausencia de mutaciones a nivel de BRAF, es condición necesaria para la financiación del tratamiento de melanoma estadio IV (20). A pesar de contar con autorización para el tratamiento de los pacientes con los cánceres previamente mencionados, existen escasos reportes clínicos de su uso en el país.

El uso de Pembrolizumab en NSCLC fue evaluado en el estudio KeyNote-024, un estudio fase 3, donde se evaluó el uso de Pembrolizumab en pacientes con expresión PDL1 en al menos un 50%. La mediana de SLP fue de 10,3 meses vs 6 meses a favor del Pembrolizumab (21). Los datos de SVG (22) con una mediana de seguimiento de 25.2 meses mostraron que la mediana de SVG fue de 30 vs 14.2 meses a favor de Pembrolizumab. El uso de Pembrolizumab monodroga en NSCLC fue evaluado en un segundo estudio, el Keynote-042, en el que un 47% de la población presentaba una expresión de PDL1 $\geq$ 50%. El objetivo primario era la SG en las poblaciones PDL1 $\geq$ 50%,  $\geq$ 20% y  $\geq$ 1%. Con una mediana de seguimiento de 12.8 meses, la SG mediana fue de 20 vs 12.2 meses a favor de Pembrolizumab en el subgrupo con expresión PDL1 $\geq$ 50%, 17.7 vs 13 meses para aquellos que expresaban PDL1  $\geq$ 20% y 16.7 vs 12.1 meses para el total de la población (PDL1 $\geq$ 1%). En un análisis pre especificado para la población con un nivel de expresión entre 1-49%, la SG no difirió clínica ni estadísticamente siendo de 13.4 vs 12.1 meses. La SLP fue de 7.1 vs 6.4 meses, 6.2 vs 6.6 meses y 5.4 vs 6.5 meses respectivamente.

En cuanto a la indicación en melanoma, la misma se sustenta en el estudio Fase III Keynote 006 (23). Con una mediana de seguimiento de 57,7 meses, la mediana de SVG fue de 32,7 meses en los grupos con Pembrolizumab y 15,9 meses en el grupo ipilimumab. La mediana de SLP fue de 8,4 meses en los grupos combinados de Pembrolizumab versus 3,4 meses en el grupo de ipilimumab.

Los ICIs presentan un perfil de toxicidad diferente a los tratamientos convencionales, dado su peculiar mecanismo de acción, destacándose que los efectos adversos observados en su gran mayoría son inmunomediados, de etiología autoinmune e inflamatoria (15). En relación a los tratamientos cuyo objetivo molecular era el PD-1 o PDL1, se destaca una incidencia de los efectos adversos de alrededor de un 30%, viéndose un porcentaje aún más elevado en el caso de terapias duales (anti PD-1 combinado con un anti CTLA-4). Dichos efectos adversos pueden ser clasificados

según un criterio temporal, en relación al tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición del fenómeno dado, destacándose su mayor frecuencia en las primeras 12 semanas (24), así como diferenciarse según el aparato o sistema que se ve afectado. Considerando la conjunción de ambos criterios, se puede identificar que, dentro de los primeros temporalmente documentados, las reacciones del sistema tegumentario, gastrointestinal y respiratorio; mientras que en las tardías se destacan las reacciones del sistema nervioso, musculoesquelético y endócrino.

Con relación a los efectos adversos dermatológicos, se destacan el rash cutáneo, efecto adverso predominante, así como prurito, vitiligo, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Los últimos dos, de estar presentes, indicarían discontinuación del tratamiento. Por otra parte, se identifican variadas reacciones del sistema gastrointestinal como la colitis, transaminitis, hepatitis autoinmune, y pancreatitis. En lo que respecta a la afectación del aparato respiratorio, se destaca cualquier grado de neumonitis como el efecto adverso de mayor relevancia (15).

Siguiendo con el criterio temporal previamente estipulado, dentro de los fenómenos más tardíos, se destaca por su gravedad la afectación del sistema nervioso. Existen variadas manifestaciones, tanto en el sistema nervioso central, como en el periférico. Dentro de los que afectan el primero se destacan la meningitis aséptica y la encefalitis, mientras que en relación a los efectos adversos a nivel del sistema nervioso periférico se identifican distintos síndromes, como Miastenia Gravis, Guillain-Barre, otras neuropatías periféricas y mielitis transversa (15).

Continuando con los efectos adversos inmunomediados, se destacan por su alta prevalencia las disfunciones del sistema endócrino, y dentro de estas se incluyen hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia suprarrenal primaria, además de la pancreatitis ya mencionada. Dentro de estas afecciones, el hipotiroidismo es una de las más frecuentes (15).

Con respecto a la toxicidad músculo esquelética, se encuentra entre un 1-7% de los pacientes, y dentro de estas se puede evidenciar artritis inflamatoria, polimialgia reumática y arteritis de las células gigantes, entre otras (15).

Los efectos adversos cardiovasculares si bien son poco frecuentes (1%), cuando ocurren tienen una elevada mortalidad (50%). Dentro de estos el más relevante es la miocarditis, que se ha visto mayormente en pacientes con terapia combinada, y en presencia de antecedentes como diabetes mellitus tipo 1 (15).

Sobre la toxicidad ocular, ésta se categoriza según el área de ojo afectada en: inflamación ocular, inflamación orbital, enfermedad Retinal/Coroidal y neuropatía óptica (15). Por ende, es importante la valoración con oftalmólogo para un diagnóstico oportuno y óptimo tratamiento.

La incidencia de efectos renales es variable, sus efectos suelen aparecer tras meses de administración de tratamiento. Con una incidencia del 2%, se observa una injuria renal aguda, dado por la elevación de los niveles de creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN), así como la incapacidad para regular el equilibrio ácido-base, el balance hidroelectrolítico, y una disminución del filtrado glomerular. Además, eventualmente se podría generar una insuficiencia renal severa, pudiendo incluir la necesidad de hemodiálisis crónica (15).

En nuestro estudio realizaremos un análisis descriptivo de los efectos adversos anteriormente mencionados, lo que representa un pilar clave, para evitar suspensiones del tratamiento, así como reconocimiento precoz y oportuno de los efectos adversos con el fin de poder continuar con una terapia que determina una sobrevida global y libre de progresión como ya fue mencionado. Además de esta forma se logrará una menor morbilidad y una mejora en la calidad de vida de los pacientes mientras están bajo la acción terapéutica de los ICIs.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales**

- Conocer y determinar la frecuencia de los efectos adversos inmunomediados en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) metastásicos tratados con Pembrolizumab.

### **Objetivos Específicos**

- Valorar las características de la población de estudio y sus comorbilidades
- Estudiar la frecuencia de efectos adversos inmunomediados, y el tipo de efecto adverso reportado.
- Determinar la frecuencia de suspensión del tratamiento por efectos adversos inmunomediados.
- Evaluar la relación entre efectos adversos inmunomediados y comorbilidades previas, edad del paciente, sexo y tipo de tumor.

## METODOLOGÍA

En relación a la metodología empleada para el diseño de este estudio, se realizó un estudio observacional, de carácter descriptivo, y dentro de estos de tipo transversal. El mismo se desarrolló a través del análisis de datos de la población sobre pacientes portadores de melanoma o NSCLC metastásico, en tratamiento con Pembrolizumab financiado por el FNR en Uruguay, en el periodo comprendido entre su aprobación en 2018 y junio de 2022.

Los datos a tomar en cuenta se recolectaron de los formularios de solicitud de inicio de tratamiento y seguimiento, para el fármaco Pembrolizumab en ambas patologías. Dada la obtención de datos a través del FNR, se realizó un muestreo por conveniencia, de carácter no probabilístico, teniendo como totalidad de individuos a observar la cantidad de registros brindados por la institución. A través de dicho análisis se buscó identificar los efectos adversos del tratamiento mencionado, caracterizarlos, evaluar la proporción de pacientes que lo presentan, así como los diferentes patrones que se describen en los pacientes que se ven afectados.

Se analizó la relación entre la aparición de efectos adversos para la totalidad de pacientes tratados con Pembrolizumab, y dentro de los mismos se separaron en 2 grupos; pacientes con melanoma y pacientes con CBP metastásico a células no pequeñas. Se planeó valorar la aparición de efectos adversos en cada uno de estos grupos en relación con las características individuales de cada paciente, el tipo de tumor, la situación clínica que presenten, ya sea debut de la enfermedad o recaída, estadificación TNM y comorbilidades previas. Se planeó determinar la frecuencia de suspensión del tratamiento por efectos adversos inmunomediados.

En relación a los criterios de inclusión, se incluyeron pacientes portadores de melanoma o NSCLC metastásico tratados con Pembrolizumab financiado por el FNR, entre 2018 y 2022. El financiamiento del FNR en sí mismo, se ve supeditado a una serie de criterios de inclusión específicos para cada neoplasia maligna. En relación a los criterios de exclusión, no se cuenta con ninguno, todos los datos de individuos brindados por esta institución se tomaron en cuenta para el análisis de datos.

Las variables estudiadas se enumeran a continuación:

- **Edad:** Se tomará la edad de cada paciente al inicio del tratamiento con Pembrolizumab.
- **Sexo:** Se evidenciará si los pacientes son de sexo masculino o femenino.
- **Tipo de tumor:** Distinción entre el tipo de cáncer que padece el paciente, pudiendo ser melanoma o cáncer broncopulmonar metastásico a no células pequeñas.
- **Situación Clínica:** debut de la enfermedad, recaída post tratamiento sistémico neoadyuvante, recaída post cirugía, entre otros.

- **Estadificación TNM:** Sistema mediante el cual se le asigna una letra o número para describir el tumor, construyendo la T al tamaño del tumor primario, la letra N a la afectación nodular linfática, y la letra M a la presencia de metástasis (25).
- **Número de metástasis:** Cantidad de lugares afectados por metástasis del tumor primario
- **Sitio de metástasis:** Órgano afectado por la metástasis, en caso de presentarla.
- **Suspensión de tratamiento:** Necesidad de suspender el tratamiento con Pembrolizumab, debido a la aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente (20).
- **Antecedentes personales cardiovasculares:** Presencia de algún tipo de afectación del sistema cardiovascular previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Dentro de estos se incluye la cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, arritmias, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (IC), claudicación intermitente, y trombosis venosa profunda.
- **Antecedentes personales respiratorios:** Presencia de algún tipo de afectación del aparato respiratorio previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Se consideran asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tuberculosis.
- **Antecedentes personales neurológicos:** Presencia de algún tipo de afectación del sistema nervioso previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Incluyéndose accidente vascular encefálico, encefalopatía vascular, epilepsia, síndrome parkinsoniano y demencia.
- **Antecedentes personales nefrourológicos:** Presencia de algún tipo de afectación del aparato nefrourológico previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Tomando en cuenta la presencia de insuficiencia renal, necesidad de diálisis e infección urinaria.
- **Antecedentes personales gastrointestinales:** Presencia de algún tipo de afectación del aparato gastrointestinal previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Dentro de estas se incluye la hepatopatía y enfermedad diverticular.
- **Antecedentes personales hematológicos:** Presencia de algún tipo de afectación del sistema hematológico previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Conteniendo dentro de esta categoría a los trastornos hemorrágicos, estados trombofílicos y anemias.
- **Antecedentes personales metabólicos:** Presencia de algún tipo de afectación del sistema metabólico previo al inicio del tratamiento con Pembrolizumab. Considerándose dentro de esta variable a la diabetes mellitus, distiroidismos, y obesidad.
- **Otras neoplasias:** Concomitancia de otras neoplasias malignas diagnosticadas previamente al inicio del tratamiento.
- **Virus de inmunodeficiencia humana:** Presencia de un diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana, previo al inicio de la terapia antitumoral.

- **Alcoholismo:** Presencia de un consumo de alcohol diario que supera las unidades de bebida estándar (UBE) estipuladas para cada sexo (26).
- **Tabaquismo:** Establecida relación de dependencia con el consumo de tabaco, cuantificada como la cantidad de cigarrillos fumados diariamente durante el último mes.
- **Efectos adversos dermatológicos** (rash cutáneo, prurito, vitiligo, impétigo bulloso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).
- **Efectos adversos gastrointestinales** (colitis, transaminitis, hepatitis autoinmune, pancreatitis, dolor abdominal, vómitos, náuseas, diarrea).
- **Efectos adversos respiratorios** (neumonitis)
- **Efectos adversos neurológicos** (meningitis aséptica, encefalitis, miastenia Gravis, Guillain-Barre, neuropatías periféricas, mielitis transversa).
- **Efectos adversos endocrinos** (hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo, tirotoxicosis, hipofisitis, hiperglucemia, insuficiencia adrenal primaria).
- **Efectos adversos musculoesqueléticos** (artritis inflamatoria, arteritis de células gigantes, miositis, mialgia, artralgia, fatiga)
- **Efectos adversos cardiovasculares** (miocarditis).
- **Efectos adversos hematológicos** (anemia, trombocitopenia).
- **Efectos adversos oculares** (toxicidad ocular).
- **Efectos adversos nefrourológicos** (nefritis, insuficiencia renal aguda).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados. Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias absolutas y relativas, y posteriormente en gráfico de barras y de torta. En relación a las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de resumen tales como la media y desvío estándar, previamente estudiando la normalidad de cada una de las variables. Para el contraste de variables cuantitativas se utilizó el test de T de Students, mientras que para las variables cualitativas se utilizará el test de Chi Cuadrado. A la hora de realizar dicho contraste se empleó el software excel o bien SPSS versión 22.0.

Para el análisis de curvas de sobrevida se utilizó el test de Kaplan Meier, comparando las curvas mediante test de log-rank. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa a un valor p menor a 0,05.

La sobrevida libre de progresión fue calculada como el tiempo entre el inicio del tratamiento y la última solicitud ingresada al FNR, o suceso del evento muerte (lo que ocurriese primero). La sobrevida global se calculó como el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte. Se censuraron tanto los pacientes perdidos en el seguimiento como aquellos vivos al punto de cierre.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En cuanto a los aspectos éticos, como ya se especificó, se utilizaron datos proporcionados por el FNR. Esta institución ya cuenta con el consentimiento informado de los pacientes para el uso de sus datos con fines de investigación. Dicho consentimiento se encuentra en anexos. Respecto a la confidencialidad de los datos, se accede a la información en forma anónima, según los estatutos del FNR.

Todos los investigadores realizan esta investigación de forma honoraria, con el fin de poder sentar las bases para futuras investigaciones sobre inmunoterapia y cáncer en Uruguay.

## RESULTADOS

### Tratamiento con Pembrolizumab en Cáncer Broncopulmonar no células pequeñas con PD-L1 > 50%

<b>TABLA 1 - CBP no células pequeñas</b>		
<b>n = 137</b>	<b>Fr. abs.</b>	<b>Fr. rel.</b>
<b>EDAD</b>		
Media	63,2	DE (10.56)
Mediana	64,0	(35-88)
<b>SEXO</b>		
Femenino	57	41,61%
Masculino	80	58,39%
<b>PROCEDENCIA</b>		
Montevideo	77	56,20%
Interior	60	43,80%
<b>PRESTADOR DE SALUD</b>		
Público	12	8,76%
Privado	125	91,24%
<b>ESTADÍO</b>		
Metástasis a distancia	125	91,91%
Locorregionalmente avanzado	11	8,09%
Sin dato	1	0,74%
<b>KARNOFSKY</b>		
Actividad irrestricta	93	69,40%
Actividad normal con limitaciones	40	29,85%
Actividad muy limitada	1	0,75%
Incapacidad de cuidarse	0	0,00%
Sin dato	3	2,24%
<b>IMC</b>		
Desnutrición	6	4,51%
Normopeso	63	47,37%
Sobrepeso	46	34,59%
Obesidad	18	13,53%
Sin dato	4	3,01%
<b>SITUACIÓN AL DEBUT</b>		
Debut de la enfermedad	104	78,20%
Recaída post tto sistémico adyuvante	12	9,02%
Recaída post cirugía	13	9,77%
Otra situación clínica	8	6,02%

En el presente estudio se analizaron un total de 137 pacientes con NSCLC. Se describe una media de 63.2 +/- 10.56 y una mediana de edad para dicha muestra de 64 años con un rango de edad de 35 a 88 años. En relación a las características de la población, 57 pacientes, es decir un 41.6%, pertenecen al sexo femenino, y 80 pacientes al sexo masculino, que se corresponden con un 58.4%. En cuanto a la procedencia, Montevideo aloja un 56.2% de la muestra, y el interior del país un

43.8%, considerándose dentro del interior el resto de los departamentos pertenecientes al territorio uruguayo. Por otra parte, tomando en cuenta el prestador de salud de estos pacientes, a un 91.2% les fue brindado el tratamiento con Pembrolizumab por parte del sector de salud privado, mientras que a un 8.76% les fue brindado por medio del sector público.

Al momento del diagnóstico todos los pacientes tienen una valoración del estado general según la escala Karnofsky y el índice de masa corporal (IMC). Según la primera escala mencionada, 69.4% presentaba actividad irrestricta al diagnóstico. En cuanto al IMC, la mayoría de los pacientes se catalogaron como normopeso, en un 46.6%, seguido en frecuencia por sobrepeso con un 33.8%, luego obesidad con 13.5%, y en última instancia desnutrición con 4.5%. En relación al estadio de la enfermedad, un 91.9% presentaba metástasis a distancia al momento del diagnóstico, mientras que un 8.1% contaba con un cáncer locorregionalmente avanzado.

Del total de la muestra, el 93.4% de los pacientes contaban con antecedentes personales patológicos a destacar. Desglosando los porcentajes según su categoría, se destaca un 53.3% de pacientes con hábitos tóxicos, enfatizando un 86.1% de los pacientes con hábito tabáquico; seguido por los antecedentes cardiovasculares, respiratorios y neurológicos, entre otros. Dentro de los antecedentes cardiovasculares, como se ve representado en la figura 1, se destacan en orden de frecuencia la presencia de hipertensión arterial (HTA) (61.8%), arritmias (14.5%), cardiopatía isquémica (12.7%), entre otros. Posteriormente se describe el porcentaje de pacientes con antecedentes respiratorios, donde predomina la presencia de EPOC (58,1%), así como de asma (29.0%). En la esfera metabólica se destaca el hipotiroidismo (50.0%) y diabetes (37.5%). Otros antecedentes personales engloban las patologías urológicas, neurológicas, y digestivas.

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

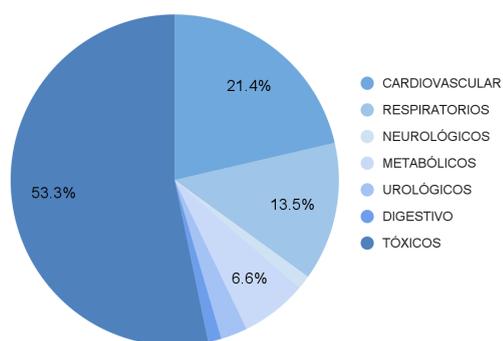


Figura 1 - Prevalencia de antecedentes personales patológicos en pacientes con NSCLC

**SITUACIÓN CLÍNICA**

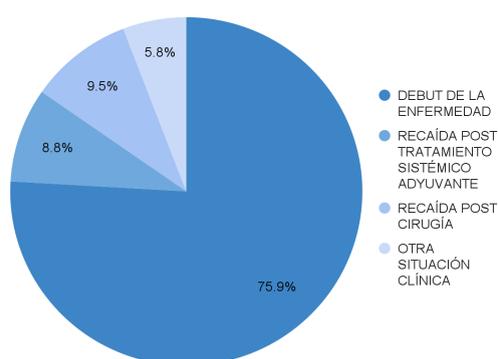


Figura 2 - Situación clínica al diagnóstico en pacientes con NSCLC

En relación a la situación clínica al momento del diagnóstico, la mayoría se presentó como debut de la enfermedad en un 75.9%, seguido por recaída post tratamiento sistémico adyuvante, recaída posterior al tratamiento quirúrgico, y otra situación clínica en el último lugar; como se

evidencia en la figura 2. Otra clasificación utilizada se basó en la utilización de algún tipo de terapia previa durante el curso de su enfermedad: un 59.1% fueron tratados previamente y un 40.9% no. En relación al tratamiento previo, el mismo consistió en tratamientos sistémicos y quirúrgicos, como se ve representado en la figura 3.

Un 69.3% de la muestra presentó un único sitio metastásico a distancia, 10.2% más de un sitio, y un 20.4% no presentó metástasis a distancia. Con respecto a la localización de las mismas, como se describe en la figura 4, se destacan 31.1% con localización a nivel pulmonar, el 17.9% localización ósea, y el 15.9% pleural. En un menor porcentaje se identifica la prevalencia de las metástasis hepáticas, y del sistema nervioso central, tanto controladas como no controladas, cada una de estas categorías representa alrededor de un 7.3% de los pacientes.

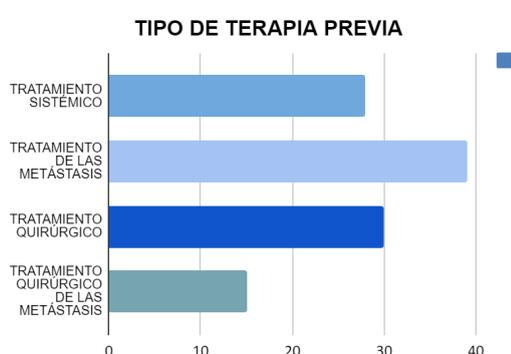


Figura 3 - Clasificación según tipo de terapia previa utilizada en pacientes con NSCLC

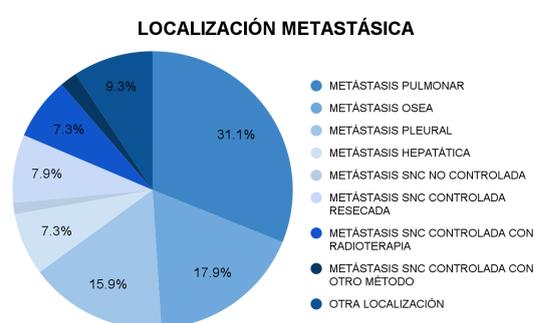


Figura 4 - Clasificación según localización metastásica en pacientes con NSCLC

SOBREVIDA GLOBAL					
Pacientes portadores de NSCLC					
Parámetro		Mediana	Intervalo de confianza al 95%		Valor P
			Lím. inferior	Lím. superior	
Sexo	Masculino	22.8	15.4	30.2	0.229
	Femenino	10.9	5.29	16.4	
Procedencia	Interior	22.8	13.1	32.5	0.265
	Montevideo	14.2	6.89	21.4	
Metástasis al debut	No	23.1	0.00	48.5	0.387
	Sí	15.2	7.66	22.7	
Prestador de salud	Público	9.82	8.76	10.9	0.994
	Privado	17.7	9.48	25.9	

La mediana de seguimiento de este estudio fue de 13 meses. La mediana de sobrevida global fue de 15.4 (IC 95% 5.25-25.6) meses. En cuanto al análisis de subgrupos, se ve que la mediana de SVG fue mayor para el sexo masculino, siendo la misma de 22.8 meses, en comparación con la del sexo femenino, de 10.9 meses, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, haciendo referencia a la procedencia, hay una mediana de SVG mayor para el interior del país,

de 22.9 meses en comparación con la de Montevideo de 14.2 meses, tampoco estadísticamente significativa. La ausencia de metástasis al debut arrojó una mediana de SVG de 23.1 meses, mientras que para los pacientes con metástasis al debut la mediana fue de 15.2. Por último, los pacientes procedentes de prestador de salud privado presentaron numéricamente un tiempo mayor de sobrevida global, con una mediana de 17.7 meses. Estos datos pueden verse en la tabla a continuación.

<b>SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN</b>					
Pacientes portadores de NSCLC					
Parámetro		Mediana	Intervalo de confianza al 95%		Valor P
			Lím. inferior	Lím. superior	
Sexo	Masculino	6.73	3.78	9.69	0.595
	Femenino	6.41	2.76	10.1	
Procedencia	Interior	6.74	3.23	10.2	0.845
	Montevideo	6.64	3.15	10.1	
Metástasis al debut	No	2.50	2.02	2.98	0.111
	Sí	7.29	5.32	9.27	
Prestador de salud	Público	2.07	1.43	2.71	0.485
	Privado	7.29	4.96	9.63	

La mediana de sobrevida libre de progresión se estimó en 6.64 meses (IC 95% 4.19-9.08). En términos de las categorizaciones realizadas, la mediana de SLP de sexo femenino y masculino fue similar (6.41 y 6.73 respectivamente). En cuanto a la procedencia, en Montevideo la misma fue de 6.64 meses, que se asemeja a la mediana de SLP de 6.74 meses del interior del país. Por otro lado, según la clasificación metastásica, la presencia de metástasis al debut obtuvo una mediana de 2.50 meses, en comparación con ausencia de las mismas, que fue de mayor valor, con 7.29 meses. Por último, en relación al prestador de salud tratante, se destaca una mediana en el sector privado de 7.29 meses, mientras que en el sector público, de 2.07 meses. Nuevamente las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

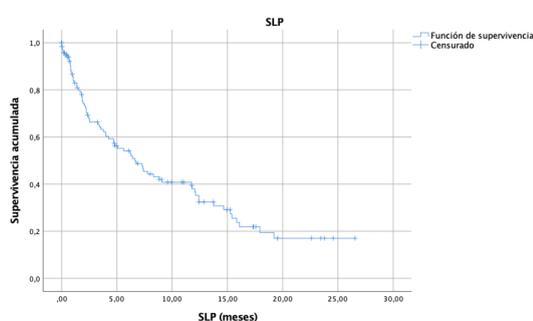


Figura 5 - Sobrevida libre de progresión en meses para pacientes con NSCLC

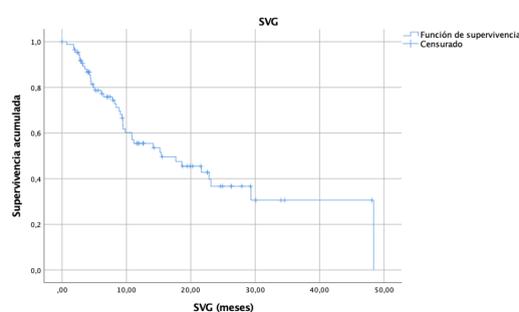


Figura 6 - Sobrevida global en meses en pacientes con NSCLC

## Tratamiento de Melanoma estadio IV con inmunoterapia

<b>TABLA 1 - Melanoma</b>		
<b>n = 94</b>	<b>Fr. abs.</b>	<b>Fr. rel.</b>
<b>EDAD</b>		
Media	66.8	DE (12.61)
Mediana	67	(30-91)
<b>SEXO</b>		
Femenino	31	33.0%
Masculino	63	67.0%
<b>PROCEDENCIA</b>		
Montevideo	42	44.7%
Interior	52	55.32%
<b>PRESTADOR DE SALUD</b>		
Público	17	18.1%
Privado	77	81.9%
<b>ESTADÍO</b>		
IIIC Irresecable	12	12.8%
IV M1a	27	28.7%
IV M1b	14	14.9%
IV M1c	29	30.9%
IV M1d	12	12.8%
<b>ECOG</b>		
Actividad irrestricta	59	62.8%
Actividad normal con limitaciones	31	33.0%
Actividad muy limitada	4	04.3%
Incapacidad de cuidarse	0	00.0%
<b>IMC</b>		
Desnutrición	1	01.1%
Normopeso	24	25.5%
Sobrepeso	40	42.6%
Obesidad	29	30.9%
<b>SITUACIÓN CLÍNICA AL DEBUT</b>		
Debut de la enfermedad	43	45.74%
Recaída post tto sistémico adyuvante	8	8.51%
Recaída post cirugía	8	8.51%
Otra situación clínica	8	8.51%

Se analizaron un total de 94 pacientes con melanoma metastásico, dentro de dicha muestra se identifica una media de 66.8 años +/- 12.61 y una mediana de edad de 67 años con un rango de edad de 30 a 91 años.

Del total de pacientes, se encontraron 31 de sexo femenino (33.0%) y 63 de sexo masculino (67.0%) . En cuanto a la procedencia, la mayoría son procedentes del interior del país en un 55.3%.

En relación al prestador que brindó el tratamiento, el 81.9% de la muestra proviene del sector privado, mientras que el restante 18.1% proviene del sector público.

Con respecto al estadio al momento de diagnóstico, se destaca una predominancia del estadio IV M1c con un 30.9%, entendiéndose por este estadio aquellos pacientes con metástasis no alojada en el sistema nervioso central con o sin inclusión de las localizaciones metastásicas caracterizadas en M1a (cutáneas, tejido conectivo, musculares y linfáticas no regionales), o M1b siendo estas pulmonares. En relación a estos últimos dos estadios mencionados, representan un 28.7% y 14.9%, respectivamente. Por último, se identifica el estadio IIIc irresecable y estadio IV M1d, dado por la presencia de metástasis en el SNC pudiendo o no incluir cualquiera de las localizaciones anteriormente mencionadas, ambos con una frecuencia de 12.8%.

Predominaron los pacientes que presentaron un ECOG de actividad irrestricta al diagnóstico, con un 62.8%, en comparación a aquellos con actividad con limitaciones 33.0%, y actividad muy limitada 4.3%. Acerca de la clasificación por IMC, se destaca el porcentaje de pacientes con sobrepeso al diagnóstico, representando un 42.6%, seguido en frecuencia por los pacientes con obesidad, con un 30.9%, y por último normopeso 25.5% y desnutrición 1.1%.

En los pacientes con melanoma estadio IV, el 66.0% presentó antecedentes personales patológicos a destacar, viéndose los mismos desglosados según su prevalencia en la figura 7. Dentro de estos, los principales fueron los cardiovasculares en un 38.0%, destacándose dentro de los mismos, la presencia de HTA, cardiopatía isquémica, arritmias, valvulopatías, entre otros. Siguiendo a estos, con un 24.0% se reconocen los antecedentes endócrino-metabólico, definidos por la presencia de hipotiroidismo, diabetes u obesidad. En relación a los hábitos tóxicos, un 12.0%, presentaron el hábito tabáquico y alcoholismo. Se vieron con menor frecuencia los antecedentes neoplásicos, respiratorios, hematológicos, neurológicos, urológicos, digestivos y HIV.

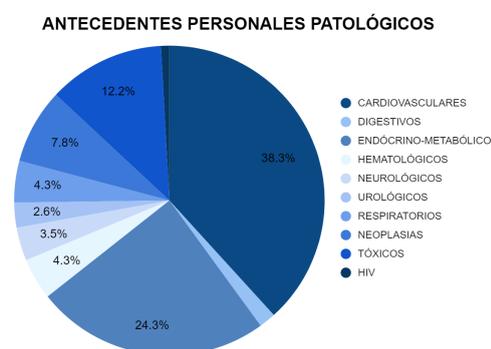


Figura 7 - Prevalencia de antecedentes personales patológicos en pacientes con Melanoma

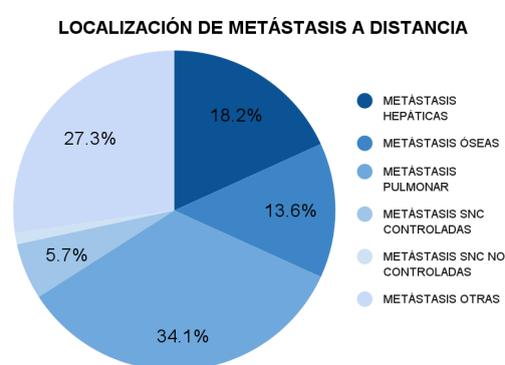


Figura 8 - Clasificación según localización metastásica en pacientes con Melanoma

En cuanto a la cantidad de metástasis a distancia, un 51.1% de la muestra presentó un solo sitio metastásico y un 18.1% presentó metástasis en más de un sitio, habiendo un 30.9% que no presentó ninguna. En cuanto al reporte de las localizaciones metastásicas, como se describe en la figura 8, las pulmonares se presentaron en un 34.1% de los pacientes, un 18.2% hepáticas, y un 13.6% óseas. Por último, se halló metástasis controladas y no controladas a nivel del sistema nervioso central en un menor porcentaje. Se destaca un porcentaje de 27.3% en el que no se especificaba la localización.

Al momento del inicio del tratamiento con Pembrolizumab, un 46.0% de la población se presentó con recaída a distancia, mientras que en el 35.0% al debut de la enfermedad metastásica, como se muestra en la figura 9.

Con respecto a la presencia de tratamientos previos a la solicitud del fármaco, 85.0% de los pacientes fueron tratados previamente. Dentro de estos últimos, como se distingue en la figura 10, un 57.0% recibió tratamiento quirúrgico del tumor primario, mientras que a un 28.0% se le realizó exéresis de metástasis, y al 15.0% restante se le realizó otro tipo de terapia.

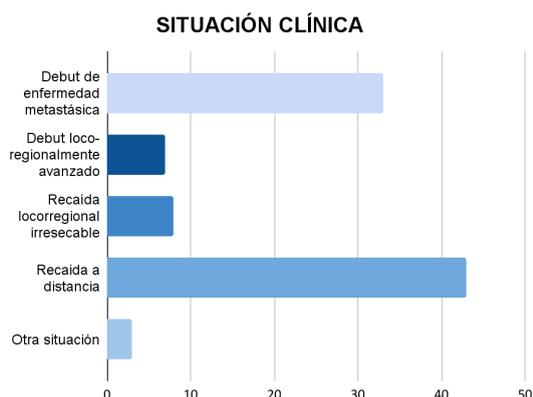


Figura 9 - Situación clínica al diagnóstico en pacientes con Melanoma

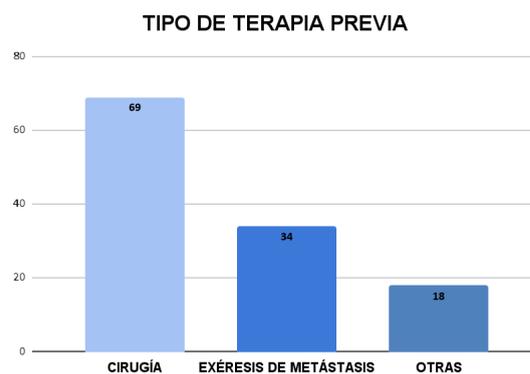


Figura 10 - Clasificación según tipo de terapia previa utilizada en pacientes con Melanoma

No se pudo calcular la sobrevida global ni la sobrevida libre de progresión en pacientes con melanoma, dado que no contamos con datos completos de seguimiento de los pacientes, lo cual nos generaría importantes sesgos.

### Efectos adversos inmunomediados

No se registraron efectos adversos inmunomediados durante el transcurso del tratamiento en los 231 pacientes que recibieron Pembrolizumab, tanto para NSCLC como melanoma metastásico en nuestro estudio.

Dada la ausencia de efectos adversos reportados no se pudo reportar la frecuencia de los mismos, su categorización ni vinculación con las características de ambas poblaciones estudiadas, así como tampoco con las distintas comorbilidades, la edad, el sexo y el tipo de tumor de los pacientes.

Consiguientemente, no se registraron suspensiones de tratamiento con Pembrolizumab secundarias a efectos adversos inmunomediados.

## DISCUSIÓN

En cuanto a la muestra de pacientes analizada con NSCLC, las características de la población referida son semejantes a las características epidemiológicas referidas a nivel mundial (27), con un predominio del sexo masculino, y una edad media de 63.2 años. El tabaquismo está presente en 86.1% de los pacientes, en concordancia con los estudios que demuestran al humo de tabaco como el principal factor de riesgo para la adquisición de cáncer broncopulmonar (28). En el presente estudio destacamos que la mayoría de los pacientes presentaron un IMC que los clasificó como normopeso; además, casi un 50.0% presentaron sobrepeso u obesidad; lo cual llama poderosamente la atención, dado que sería esperable en una patología oncológica en estadio IV, una repercusión del estado general, con desnutrición proteico-calórica. Esto puede responder al hecho de que el sobrepeso y la obesidad afectan a un 65.0% de la población adulta del Uruguay (29), sumado a que el IMC como indicador de desnutrición no es lo más adecuado, siendo sus variaciones tardías. Es importante destacar que también puede representar un sesgo, dado que al indicarse el Pembrolizumab en dosis fijas, quizás los clínicos no fueron exactos a la hora de colocar el dato.

En lo que respecta a la localización metastásica, los sitios metastásicos más frecuentes son el pulmonar, óseo y pleural, coincidente con lo reportado a nivel internacional. Debemos destacar a diferencia de otros países, que en nuestro país se incluyeron pacientes con NSCLC con metástasis encefálicas que en los estudios pivotaes no fueron incluidos (22). Esto se basa en que en realidad, otros estudios han mostrado la eficacia del Pembrolizumab en este grupo de pacientes.

En cuanto a las características de la población portadora de melanoma estadio IV, la media de edad de estudio coincide con la media de edad vista en el estudio "Melanoma cutáneo en Uruguay: características clínico-epidemiológicas y sobrevida en cohorte de pacientes de dos centros de referencia en el período 2008-2017" (30). En referencia a la distribución por sexo, en contraposición con el estudio mencionado, que tiene una distribución equitativa (30), en el presente estudio la mayoría de los pacientes son de sexo masculino. Estas diferencias en las características de la población estudiada, pueden deberse a que el artículo con el cual se están comparando los resultados toma en cuenta a todos los pacientes con melanoma, independientemente de su estadio. En este estudio, en cambio, se describen las características de una población más reducida: pacientes con melanoma estadio IV y tratados con Pembrolizumab. A partir de lo expuesto anteriormente, se podría suponer que el sexo masculino se asocia a estadios más avanzados del melanoma. En relación a la procedencia de los pacientes de la muestra se destaca una predominancia de pacientes en los departamentos del interior del país; dicha asociación puede deberse a la realización de tareas rurales con un alto índice de fotoexposición prolongada, en conjunción con una deficiencia en la concientización de la misma, y la poca utilización de métodos protectores y preventivos. Este factor

de exposición solar prioritario en el interior, y por ende en el trabajo rural, tiene relación con la predominancia de pacientes del sexo masculino, ya que la mayoría de las personas que realizan este tipo de trabajo son hombres, por lo que están más expuestos a factores de riesgo ambientales para melanoma.

Finalizando con la valoración de las características de ambas poblaciones, se destaca una sorprendente y acentuada diferencia entre la cantidad de pacientes tratados dentro del sector privado, representando un 91.0% para NSCLC y 82.0% para melanoma, en contraposición al sector público. Esta diferencia en el acceso a fármacos de alto costo financiados por el FNR entre los sectores público y privado resulta llamativamente alta; si bien las razones que expliquen la misma pueden ser múltiples y variadas, es clave a futuro mejorar los eslabones en relación al diagnóstico, estadificación y tratamiento de estos pacientes.

En relación al objetivo general de nuestro estudio, el cual era conocer y determinar la frecuencia de los efectos adversos inmunomediados en pacientes con melanoma y NSCLC metastásico tratados con Pembrolizumab; se destaca el hecho de que en un total de 231 pacientes analizados no se encontraron efectos adversos inmunomediados así como tampoco otros efectos adversos no inmunes. Al comparar nuestros datos con la literatura internacional hay una gran incongruencia. El estudio de Cercós Lletí et al. "Toxicidad inmuno-relacionada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial" (31), describe una frecuencia de efectos adversos inmunomediados que oscila entre un 15 a un 90 % versus un 0% registrado en nuestro estudio.

Los efectos adversos inmunomediados más prevalentes para el Pembrolizumab son toxicidad cutánea, astenia, anorexia, náuseas, artralgias, hipotiroidismo y colitis entre otros (32).

La diferencia de los hallazgos entre la bibliografía internacional y este estudio, se podría explicar por un subregistro por parte de los médicos o prestadores de salud tratantes, probablemente por la dificultad para la implementación del formulario de seguimiento dado su impracticidad, y la ausencia de exigencias clínicas y paraclínicas para el seguimiento por parte del FNR.

A su vez, debido a que no se cuenta con datos de efectos adversos reportados por parte del FNR, no se pudo determinar tampoco la frecuencia de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos inmunomediados.

Destacamos que es de suma importancia que el FNR conozca este subregistro, dado que es fundamental para nuestro país el seguimiento de registros adversos en medicaciones de alto costo dado los recursos limitados en nuestra población. Se propone en un futuro poder volcar estos datos al FNR y realizar propuestas de nuevos formularios que permitan al médico tratante el llenado de forma fácil y la exigencia en la monitorización paraclínica cuando se utilizan estos fármacos.

En términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión en NSCLC, existe una amplia variedad de datos a nivel internacional y regional. Sin embargo, la información disponible es acotada a nivel nacional, lo que limita de forma importante la posibilidad de comparación de la misma con la hallada en este estudio. Contamos con un estudio nacional del 2004, de Delgado y col., en el cual se reportó una mediana de sobrevida global de 4,5 meses para todos los subgrupos (pacientes tratados solo con quimioterapia) (33).

Como analizamos en el marco teórico, las medianas de sobrevida global con Pembrolizumab en pacientes con expresión de PD-L1 mayor al 50% fueron de 30 meses en el Keynote 024 (22) y 20 meses en el Keynote 042 (34).

En el presente estudio, la SVG es algo mayor a estos valores, con 15.4 meses. Si bien podemos evidenciar que es ligeramente menor, esto está en concordancia con otros estudios realizados en poblaciones de vida real, en donde las medianas de sobrevida con inmunoterapia se han reportado también como menores. Por ejemplo, un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos que incluyó 566 pacientes de dos centros, mostró medianas de sobrevida global de 19.6 y 21.1 meses (35). Otro estudio con más de 4000 pacientes evidencia medianas de sobrevida global que apenas superan los 10 meses (10.6 meses en pacientes con NSCLC escamoso (n=814) y 12,0 (95 % IC, 11.3–12.8) meses en aquellos con enfermedad no escamosa (n=3457) (35). Muchas veces esto se debe a que los pacientes en la vida real no tienen las características que podemos ver en los pacientes que ingresan a los ensayos clínicos, que generalmente tienen condiciones ideales, pocas comorbilidades, etc. Por otra parte, también se ha visto que en la vida real, muchas veces no llegan a recibir segundas líneas de tratamiento, lo cual también puede terminar afectando la sobrevida global.

Por otra parte, se vio que la mediana de SVG para pacientes con metástasis al debut es menor que para los pacientes con ausencia de las mismas, como era de esperar. A pesar de que los datos no fueran estadísticamente significativos, no se puede dejar de mencionar el hecho de que los pacientes a los cuales se les proporcionó el tratamiento desde el sector privado tienen mayor sobrevida que los pacientes tratados por el sector público, con una mediana de 17.7 y 9.82 respectivamente. El valor de la mediana de la SVG del sector privado casi dobla al valor del sector público, lo cual es sumamente preocupante pudiendo corresponderse con un mejor acceso al servicio médico por parte de la sociedad privada, mayores recursos tanto para diagnóstico como seguimiento, y niveles más altos de educación que apoyan a la comprensión de los diagnósticos y adherencia a los tratamientos. En Uruguay, no hay estudios de sobrevida en la población de NSCLC tratados con inmunoterapia. La escasa bibliografía que existe en este ámbito estudia la sobrevida en pacientes tratados con quimioterapia. Dado este contexto, se describe una sobrevida de entre 6.8 a

8.6 meses para NSCLC tratado con quimioterapia con platino, así como una sobrevida de 2.5 a 5.5 meses para pacientes tratados con tratamiento exclusivamente sintomático (33). Dichas conclusiones son las únicas disponibles hasta el momento acerca de la sobrevida de NSCLC en el país, independientemente del tratamiento realizado.

Los datos obtenidos en nuestro estudio, en cuanto a la SLP, se obtuvo una mediana de 6.64 meses. Es un poco menor que la que podemos ver en el Keynote 024 (10 meses), pero más cercana a la del Keynote 042, que fue de 7 meses. Esto también es similar a lo visto en los estudios en vida real que mencionamos.

A diferencia de lo que sucede con la SVG, la mediana de SLP de las personas con metástasis al debut es mayor que los pacientes que no cuentan con estas metástasis. Nuevamente, al igual que en la SVG donde la tendencia de la mediana fue superior para el sector privado que en el público, se observó que la mediana de SLP del sector privado triplicó a la del sector público.

En relación al análisis de la sobrevida libre de progresión de los pacientes portadores de NSCLC en este estudio, según cada categorización se destacan diferencias relevantes en los valores de las medianas, pero en contraposición a este hecho, ninguno de estos valores demostró ser estadísticamente significativo. Dicha ausencia de significancia se puede atribuir al carácter reducido de la muestra incluida en este estudio. Además, es necesario tener presente que se trata de una medición de carácter débil, ya que la definición del estatus de cada paciente se ve condicionado por la ausencia de información acerca de la causa de suspensión del tratamiento (fallecido, efectos adversos, otros), así como la omisión de reporte por parte del FNR acerca del concepto mediante el cual define la progresión de cada caso. Estas apreciaciones son tomadas en cuenta a la hora de realizar la comparación con la bibliografía mencionada anteriormente.

Este estudio presenta como principal limitación el subregistro de efectos adversos que llevó a no poder cumplir el objetivo inicial planteado. Otras limitaciones son que únicamente se cuenta con los datos de pacientes tratados con Pembrolizumab por medio del FNR, y no se obtiene información acerca de aquellos que reciben el mismo tratamiento por sus propios medios económicos (los cuales no se hallan en los registros del FNR). Otra debilidad del FNR es que en el estudio dentro de los sitios de metástasis se encuentra un alto porcentaje no contaban con localización específica, lo que también puede ser tomado como un sesgo teniendo en cuenta que la suma es de casi un tercio de la población.

Pese a las limitaciones anteriormente descritas estas fueron el puntapié para transformarlas en fortalezas dado que permitió que el estudio sea el primer estudio en Uruguay donde se analiza la población de pacientes tratados con Pembrolizumab en nuestro territorio. Posibilitó conocer las características de la población tratada con este fármaco, la sobrevida global y libre de progresión.

A su vez, nos desafió a proponer la ideación de nuevos formularios de seguimiento del FNR, para poder registrar de forma fiel las características de cada paciente, su enfermedad, y el registro de variables clínicas y paraclínicas indispensable para la continuación, renovación de la terapéutica, así como prevención y valoración de efectos adversos. Dicho formulario se sugiere pueda ser establecido para su realización en formato escrito u online, considerándose de gran importancia para el aumento en la practicidad y simplificación de su utilización por cualquier personal relacionado al tratamiento del paciente.

En anexo 4 se encuentra un ejemplo sugerido de formulario a implementar para NSCLC, en contraposición al formulario previamente utilizado, adjuntado en el anexo 3.

Es así que de este estudio surge la necesidad de perfeccionamiento del modo de recolección de los registros, una mejora en la información volcada al FNR, y una actuación en la importancia en el manejo interdisciplinario de estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**

Mediante la realización de este estudio de investigación no se lograron recabar datos acerca de los efectos adversos inmunomediados en pacientes con NSCLC y melanoma metastásico, en tratamiento con Pembrolizumab en Uruguay en la franja temporal comprendida desde 2018 hasta 2022. Se destaca un gran subregistro de los mismos, por lo cual se sugiere la realización e implementación de un nuevo formulario de mantenimiento, enfocado hacia el seguimiento clínico y paraclínico de los pacientes. Se destaca la ausencia de registro de efectos adversos, su prevalencia y gravedad, así como la incidencia en la suspensión del tratamiento onco-específico.

A partir de este estudio, se desprende la necesidad de una mejora en la eficacia y eficiencia en la recolección de datos, para poder lograr un registro en vida real, adaptado a las características de nuestra población, con el fin de una correcta optimización de los recursos, logrando una monitorización de estos tratamientos de elevado coste, en búsqueda de una mejoría de la sobrevida a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer today [Internet]. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer - Mayo 2022 [Internet]. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--Mayo-2022-uc108>
3. What Is Cancer? - NCI [Internet]. 2007 [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
4. Neoplasms - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009369>
5. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 21 de mayo de 2015;1(1):15009. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.9>
6. Carcinoma, Non-Small-Cell Lung - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=non+small+cell+lung+cancer>
7. Lung Cancer—Patient Version - NCI [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/lung>
8. Melanoma of the Skin - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
9. MELANOMA [Internet]. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/MELANOMA-uc294>
10. Cáncer de piel (incluye el melanoma)—Versión para pacientes - NCI [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel>
11. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. Ther Deliv [Internet]. octubre de 2013 [citado 23 de mayo de 2022];4(10):1307-20. Disponible en: <https://www.future-science.com/doi/10.4155/tde.13.88>
12. Abbas AK. Inmunología Celular y Molecular 8ª Edición [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788490228944/Inmunología+Celular+y+Molecular+8ª+Ed>
13. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science [Internet]. 25 de marzo de 2011 [citado 23 de mayo de 2022];331(6024):1565-70. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1203486>
14. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. Semin Oncol Nurs [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 23 de mayo de 2022];35(5):150923. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208119301056>
15. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J. National Comprehensive Cancer Network - Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 4.2021. 2021.
16. Inogés S, Rodríguez Calvillo M, López Díaz de Cerio A, Zabalegui N, Melero I, Sánchez Ibarrola A, et al. Inmunoterapia activa en el tratamiento de neoplasias hematológicas. An Sist Sanit Navar [Internet]. abril de 2004 [citado 30 de mayo de 2022];27(1). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
17. Melero I, Navarro B, Teijeira A, Coukos G. Cancer immunotherapy full speed ahead. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 de diciembre de 2017
18. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 21 de mayo de 2015 [citado 23 de mayo de 2022];372(21):2018-28. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501824>
19. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccines Immunother [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 23 de mayo de 2022];12(11):2777-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
20. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento Sistémico del Cáncer de Pulmón Metastásico. Normativa de cobertura [Internet]. 2021. Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_canpulmon.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canpulmon.pdf)

21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de noviembre de 2016 [citado 15 de noviembre de 2022];375(19):1823-33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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. *J Clin Oncol* [Internet]. marzo de 2019 [citado 13 de noviembre de 2022];37(7):537-46. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
23. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2015;372(26):2521-32.
24. Patrinely JR, Johnson R, Lawless AR, Bhawe 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* [Internet]. mayo de 2021 [citado 31 de mayo de 2022];7(5):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995124/>
25. Estadificación del cáncer [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificacion-delcancer.html>
26. Ochoa Mangado E, Madoz-Gúrpide A, Vicente Muelas N. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol. *Med Segur Trab* [Internet]. marzo de 2009 [citado 29 de mayo de 2022];55(214). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2009000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2009000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
27. Estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html>
28. Información Cáncer de Pulmón | Fondo Nacional de Recursos [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/info\\_c\\_pulmon](http://www.fnr.gub.uy/info_c_pulmon)
29. Sobrepeso y obesidad | Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/sobrepeso-y-obesidad>
30. Amarillo D, De Boni D, Nantes F, Tambasco C, Brayer C, Palacios C, et al. Melanoma cutáneo en Uruguay: características clínico-epidemiológicas y sobrevida en cohorte de pacientes de dos centros de referencia en el período 2008-2017. *Rev Médica Urug* [Internet]. 2020 [citado 14 de noviembre de 2022];36(2):74-98. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-03902020000200074&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902020000200074&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
31. Bolós T, Boix C, Bujaldón Q, Lletí C. Toxicidad inmuno-relacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial [Internet]. *ILAPHAR | Revista de la OFIL*. 2021 [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/toxicidad-inmuno-relacionada-asociada-al-uso-de-pembrolizumab-en-la-practica-asistencial/>
32. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*. 18 de marzo de 2021;184(6):1575-88.
33. Suárez L, Delgado L, Afonzo Y, Barrios E, Musé I, Viola A. Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial. *Rev Médica Urug* [Internet]. diciembre de 2004 [citado 15 de noviembre de 2022];20(3):187-92. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-03902004000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902004000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
34. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 4 de mayo de 2019;393(10183):1819-30.
35. Velcheti V, Hu X, Yang L, Pietanza MC, Burke T. Long-Term Real-World Outcomes of First-Line Pembrolizumab Monotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With ≥50% Expression of Programmed Cell Death-Ligand 1. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [citado 15 de noviembre de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.834761>

## ANEXOS

### Anexo 1. Gráficos acerca de la sobrevida libre de progresión (SLP) según clasificación específica.

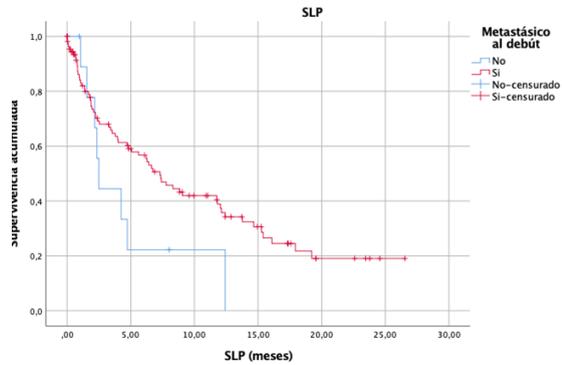


Figura 11 - Sobrevida libre de progresión según presencia o ausencia de metástasis locorregional en pacientes con NSCLC

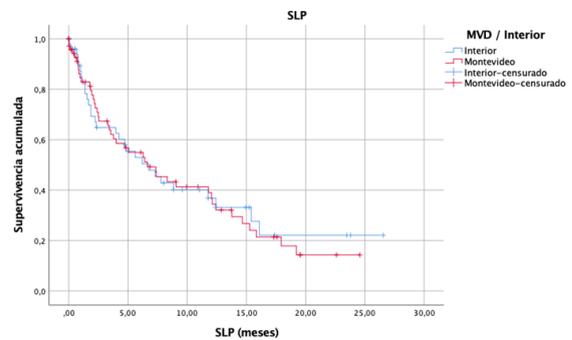


Figura 12 - Sobrevida libre de progresión según procedencia de pacientes con NSCLC

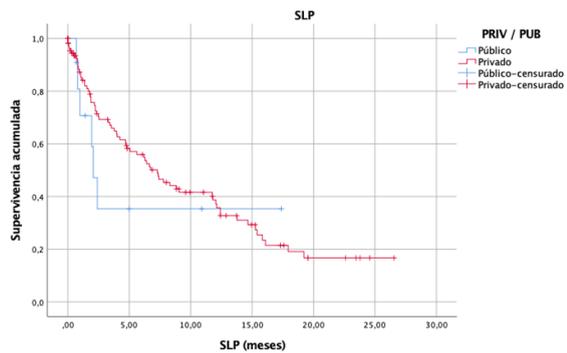


Figura 13 - Sobrevida libre de progresión según prestador de salud en pacientes con NSCLC

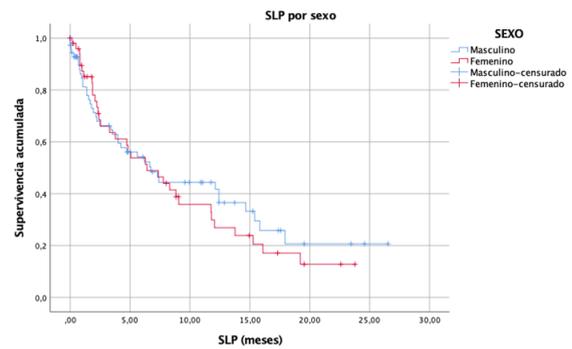


Figura 14 - Sobrevida libre de progresión según sexo en pacientes con NSCLC

## Anexo 2. Gráficos acerca de la sobrevida global (SVG) según clasificación específica.

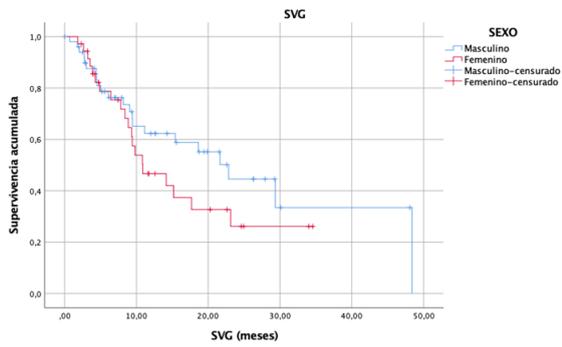


Figura 15 - Sobrevida global según sexo en pacientes con NSCLC

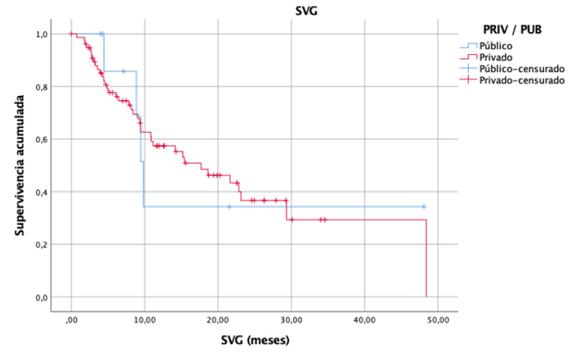


Figura 16 - Sobrevida global según prestador de salud en pacientes con NSCLC

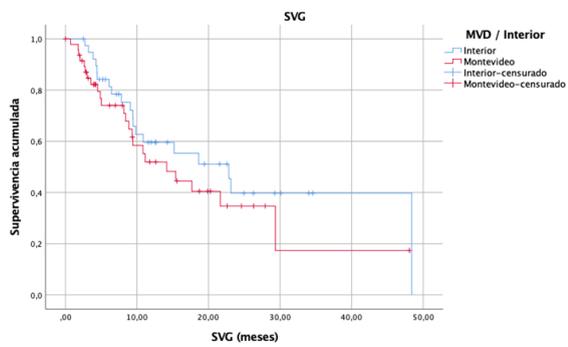


Figura 17 - Sobrevida global según procedencia en pacientes con NSCLC

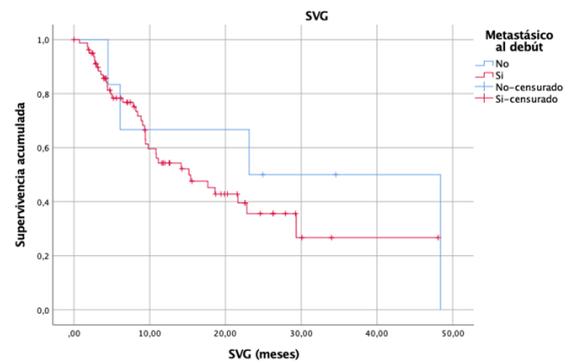


Figura 18 - Sobrevida global según situación metastásica al debut en pacientes con NSCLC

### Anexo 3. Formulario actual de seguimiento del Cáncer de Pulmón



Vigencia: 01/12/2021  
Página 1 de 1

#### Formulario de solicitud de DOSIS MENSUAL TRATAMIENTO del Cáncer de Pulmón

Fecha de solicitud : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_ años Sexo:  Femenino  Masculino Institución de origen \_\_\_\_\_

#### MEDICO ONCÓLOGO SOLICITANTE:

Nº de caja profesional \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO:  NO  SI Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Motivo:  Intolerancia  Progresión lesional  Abandono  Fallecimiento  
 Otra: \_\_\_\_\_

#### CAMBIO DE TRATAMIENTO No Si

Droga que recibía:  Erlotinib  Gefitinib  Atezolizumab  Pembrolizumab

En tratamiento desde: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a dosis de \_\_\_\_\_ mg.

Motivo de cambio:

- Efectos adversos. Especifique: \_\_\_\_\_  
 Otros. Especifique \_\_\_\_\_

#### INFORMACIÓN DEL MES EN CURSO

Fecha de inicio de tratamiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha de último control: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Complicaciones:

- Por el tratamiento. Especifique \_\_\_\_\_  
 Por su enfermedad. Especifique \_\_\_\_\_

#### SEGUIMIENTO

En forma trimestral informe sobre respuesta al tratamiento, documentado con paraclínica que corresponda:

Respuesta Completa  Respuesta Parcial  Enfermedad estable  Progresión lesional

Comentarios que juzgue relevantes:  
\_\_\_\_\_

#### DOSIS SOLICITADA

- Erlotinib: \_\_\_\_\_ mg/día.  
 Gefitinib: \_\_\_\_\_ mg/día.  
 Atezolizumab: \_\_\_\_\_ mg i/v cada 3 semanas  
 Pembrolizumab: \_\_\_\_\_ mg i/v cada 3 semanas

#### Anexo 4. Ejemplo de formulario sugerido de seguimiento del Cáncer de Pulmón



### Formulario de solicitud de DOSIS MENSUAL TRATAMIENTO del Cáncer de Pulmón

Fecha de solicitud: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo:  F  M Institución de origen: \_\_\_\_\_

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formarán parte de una Base de Datos centralizada en el Fondo Nacional de Recursos, que podrá ser utilizada, además por otras Instituciones asistenciales o académicas. El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal

#### **MEDICO ONCÓLOGO SOLICITANTE**

N° de caja profesional: \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

#### **INFORMACIÓN DEL MES EN CURSO**

Tratamiento que recibe:  Erlotinib  Gefitinib  Atezolizumab  Pembrolizumab

Fecha de inicio de tratamiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, a dosis de \_\_\_\_\_ mg

Fecha de último control: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha de administración de la última dosis:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### **Realización de paraclínica de seguimiento:**

- Funcional enzimograma hepático  NO  SÍ
- TSH  NO  SÍ
- Amilasa  NO  SÍ
- Hemograma  NO  SÍ
- Glicemia  NO  SÍ
- Función renal  NO  SÍ

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Tolerancia al tratamiento:  Buena  Mala

**Dermatológicos**

NO  SÍ

- Rash cutáneo
- Prurito
- Vitiligo
- Impétigo bulloso
- Sd Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica

**Gastrointestinales**

NO  SÍ

- Colitis
- Transaminitis
- Hepatitis autoinmune
- Pancreatitis
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Náuseas
- Diarrea

**Músculo  
esqueléticos**

NO  SÍ

- Artritis inflamatoria
- Arteritis de células gigantes
- Miositis
- Mialgia
- Artralgia
- Fatiga

**Neurológicos**

NO  SÍ

- Meningitis aséptica
- Encefalitis
- Miastenia Gravis
- Guillain-Barre
- Neuropatías periféricas
- Mielitis transversa

**Endocrinos**

NO  SÍ

- Hipotiroidismo subclínico
- Hipotiroidismo
- Tirotoxicosis
- Hipofisitis
- Hiperglicemia
- Insuficiencia adrenal primaria

**Respiratorios**

NO  SÍ

- Neumonitis
- Otro

**Cardiovascular**

NO  SÍ

- Miocarditis

**Hematológico**

NO  SÍ

- Anemia
- Trombocitopenia

**Oculares**

NO  SÍ

- Toxicidad Ocular

**Nefrourológicos**

NO  SÍ

- Nefritis
- Insuficiencia renal aguda

**PARACLÍNICA**

- Alteraciones en el funcional enzimograma hepático  NO  Sí ¿cuál/es?  
\_\_\_\_\_
- Alteraciones perfil tiroideo  NO  Sí, ¿cuál/es?  
\_\_\_\_\_
- Alteraciones en la amilasa  NO  Sí ¿valor?  
\_\_\_\_\_
- Alteraciones hemograma  NO  Sí, ¿cuáles?  Anemia  Trombocitopenia
- Hiperglucemia  NO  Sí ¿valor?  
\_\_\_\_\_
- Alteraciones en la función renal  NO  Sí, ¿cuál/el?  
\_\_\_\_\_

---

**SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO**

NO  SI

En caso de suspensión, especifique fecha de la misma \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Motivo de suspensión:  Intolerancia  Indicación médica  Abandono  Fallecimiento

Otra. ¿Cuál? \_\_\_\_\_

---

En caso de **fallecimiento**:

Motivo de defunción \_\_\_\_\_

Fecha de defunción \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_