

ARTÍCULO DE REVISIÓN

USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO INMUNOTERAPIA ACTIVA CONTRA EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AS ACTIVE IMMUNOTHERAPY AGAINST NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Gómez Arguedas, María Paula¹; González Chan, Gloriana²; González Fernández, María Fernanda³; Monge Obando, Susan⁴; Rodríguez Guevara, Jéssica⁵ y Mora Román, Juan José⁶

¹Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-7743>. Correo: maria.gomezarguedas@ucr.ac.cr

²Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0429-1071>. Correo: gloriana.gonzalezchan@ucr.ac.cr

³Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7932-0792>. Correo: maria.gonzalezfernandez@ucr.ac.cr

⁴Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4166-0980>. Correo: susan.monge@ucr.ac.cr

⁵Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7666-6341>. Correo: andrea.rodriguezguevara@ucr.ac.cr

⁶Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-3025>. Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

Resumen: El cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcíticas corresponde al tipo más común a nivel mundial para este órgano, representando aproximadamente el 85% de todos los casos. Los tratamientos clásicos son cirugía, radioterapia y quimioterapia. Para que estas estrategias sean efectivas, es necesario diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, lo cual es un problema, debido a que en alrededor del 70% de los pacientes la patología se detecta en fases avanzadas. Se ha visto que la calidad de vida para estas personas ha mejorado considerablemente gracias a terapias más específicas como la inmunoterapia. Las opciones incluyen inmunoterapia pasiva y activa. La pasiva se enfoca en la administración de anticuerpos monoclonales que actúan directamente sobre proteínas cancerígenas (factor de crecimiento endotelial vascular y receptor del factor de crecimiento epidérmico), mientras que la activa va dirigida a las vías de los receptores PD-1/PD-L1 y CTLA-4, consideradas puntos de control del sistema inmune. Hasta el día de hoy, se han aprobado tratamientos contra este cáncer mediante mecanismos de acción de inmunoterapia activa. Ellos

son pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab y cemiplimab. Además, existen otras alternativas que se encuentran en fase de investigación, las cuales a futuro podrían considerarse parte de las estrategias terapéuticas contra esta enfermedad.

Palabras clave: cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratamiento, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales. **Fuente:** DeCS, BIREME.

Recibido: 23 Enero 2021. Aceptado: 23 Marzo 2021. Publicado: 24 Abril 2021.

Abstract: Non-small-cell lung cancer corresponds to the most common type worldwide for this organ, representing approximately 85% of all cases. The classic treatments are surgery, radiation therapy, and chemotherapy. For these strategies to be effective, it is necessary to diagnose the disease in the early stages, which is a problem since, in about 70% of patients, the pathology is detected in advanced stages. It has been seen that the quality of life for these people has considerably improved thanks to more specific therapies such as immunotherapy considerably. Options include passive and active immunotherapy. The passive one focuses on administering monoclonal antibodies that act directly on cancer proteins (vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor), while the active one targets the pathways PD-1/PD-L1 and CTLA-4 receptors considered checkpoints of the immune system. To this day, treatments have been approved for this cancer using active immunotherapy mechanisms of action. They are pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, and cemiplimab. Also, other alternatives are in the research phase, which in the future could be considered part of the therapeutic strategies against this disease.

Key words: non-small-cell lung cancer, treatment, immunotherapy, monoclonal antibodies. **Source:** DeCS, BIREME.

GLOSARIO

AJCC: Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer.
 ALK: linfoma quinasa anaplásico.
 CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.
 CD: cúmulo de diferenciación.
 CDR: región determinante de la complementariedad.
 CH: dominio o región constante de la cadena pesada.
 CL: dominio o región constante de la cadena liviana.
 CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos.
 EGF: factor de crecimiento epidérmico.
 EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.
 GLOBOCAN: Observatorio Global de Cáncer.
 HER: factor de crecimiento epidérmico humano.
 Fab: fragmento de unión al antígeno.
 Fc: fragmento cristalizante.
 FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
 HAMA: anticuerpos humanos anti-inmunoglobulinas murinas.
 HAT: hipoxantina, aminopterina, timidina.
 Ig: inmunoglobulina.
 LDCT: tomografía computarizada de baja dosis.
 LOM: Lista Oficial de Medicamentos.

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.
 mTOR: diana de la rapamicina en mamíferos.
 NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas.
 OMS: Organización Mundial de la Salud.
 PD-1: proteína 1 de muerte celular programada.
 PD-L1: ligando de la proteína 1 de muerte celular programada.
 PEG: polietilenglicol.
 PET: tomografía de emisión de positrones.
 PI3 quinasa: fosfatidilinositol-3-quinasa.
 RMN: resonancia magnética nuclear.
 TC: tomografía computarizada.
 TCR: receptor de células T.
 VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.
 VH: dominio o región variable de la cadena pesada.
 VL: dominio o región variable de la cadena liviana.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de pulmón es una de las neoplasias malignas más comunes y de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. El tipo



más común es el de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), también denominado no microcítico. Representa aproximadamente el 85% de todos los casos (1-3). En algunos países, está decreciendo, debido a la disminución del tabaquismo, producto de los tratamientos y las campañas contra el fumado. Sin embargo, a nivel mundial los casos y las muertes aumentan. En 2018, el Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés) estimó 2,09 millones de casos nuevos y 1,76 millones de muertes, lo cual representa un incremento con respecto a las cifras reportadas en 2012 (4).

Los tratamientos clásicos para el NSCLC son cirugía, radioterapia y quimioterapia. Estas estrategias son potencialmente curativas en estadios precoces. No obstante, el 70% de pacientes se encuentran en etapas avanzadas en el momento en el que son diagnosticados. En estas situaciones, la radioterapia y la quimioterapia producen una considerable paliación de los síntomas. Ahora bien, estas opciones no son exclusivas pues, dependiendo del estadio y del tipo de tumor, pueden realizarse combinaciones entre las tres (2, 5).

Debido a que la mayoría de los eventos se encuentran en etapas avanzadas, así como la baja especificidad y la gran cantidad de efectos adversos de estas terapias, se necesitan otras opciones más efectivas para incrementar las respuestas duraderas y prolongar la supervivencia de la persona. Se ha visto que la calidad de vida ha mejorado considerablemente gracias a estrategias más específicas como la inmunoterapia, la cual ha mejorado las medidas de cuidado y ha controlado las etapas migratorias del cáncer (5, 6). La inmunoterapia de tipo activo mejora el sistema inmune del cuerpo, de tal manera que ataca al cáncer y protege a la persona (7, 8). De hecho, en las últimas décadas, se ha convertido en una parte relevante del tratamiento de algunos tipos de cáncer (9). Ejemplo de ello son los anticuerpos monoclonales; glicoproteínas especializadas con la capacidad de reconocer un único antígeno o epítipo, formados a partir de los linfocitos B. A lo

largo del tiempo, estas moléculas han evolucionado hacia un proceso de humanización para eliminar la inmunogenicidad asociada a ellas (10-12).

El objetivo del presente trabajo es mostrar los anticuerpos monoclonales disponibles con su respectiva aprobación para la inmunoterapia activa frente al NSCLC.

MÉTODO

Para realizar esta investigación se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos *Ebsco Academic Research*, *Google Académico*, *Clinical Key*, *PubMed*, *Science Direct*, así como en direcciones electrónicas de instituciones oficiales. Como criterio de inclusión/exclusión de la información, la búsqueda se limitó temporalmente desde los años 2010 hasta 2020. Las palabras que se filtraron para las búsquedas en los descriptores tanto en español como en inglés fueron: cáncer de pulmón, inmunoterapia activa, anticuerpos monoclonales aprobados e inhibidores de puntos de control inmunes.

PROCESO RESPIRATORIO

Cuando se inhala, el aire entra al cuerpo, ya sea por la boca o por la nariz. Posteriormente, ingresa a los pulmones por medio de la tráquea, la cual se divide en bronquios. Estas bifurcaciones de la tráquea se extienden a través de los pulmones, donde se dividen en ramas más pequeñas llamadas bronquiolos. Al final de este complejo orgánico, se encuentran los alveolos (del latín *alveolus*: cavidad, hueco, cesto), los cuales son capaces de absorber oxígeno del aire inhalado, incorporándolo en la sangre y removiendo el dióxido de carbono (13).

En cuanto a la composición pulmonar, el pulmón derecho se compone de tres lóbulos: superior, medio e inferior; mientras que el izquierdo consta de dos: superior e inferior. Los lóbulos del pulmón derecho están separados por dos fisuras. La mayor u oblicua divide los lóbulos superior y medio del inferior y la menor u horizontal aparta al medio del superior. Por su parte, el lóbulo izquierdo solo posee una fisura, separando los lóbulos superior e inferior (14, 15).



Adicionalmente, la pared torácica es una caja hermética, expandible en forma de cono. Su función es posible gracias a la disposición segmentaria de sus estructuras anatómicas (14). Toda la cavidad torácica está revestida por una membrana pleural. La pleura parietal es el revestimiento más interno de la pared torácica y se divide en pleura cervical, costal, mediastínica y diafragmática. Esta protege a los pulmones y permite que se deslicen contra la pared torácica mientras se expanden y se contraen al respirar (9, 14).

GENERALIDADES DEL CÁNCER DE PULMÓN

Respecto al desarrollo del cáncer de pulmón, hay dos tipos principales: microcítico y no microcítico. Este último es el más común. Los subtipos principales son: adenocarcinoma (células productoras de moco que recubren las vías respiratorias), carcinoma de células escamosas o epidermoide (células que recubren las vías respiratorias) y carcinoma de células grandes (se ven las células de gran tamaño al observarlas bajo el microscopio). Todos estos subtipos son reconocidos por la OMS desde el 2004 (13, 16-18).

Existe un amplio número de factores asociados con su desarrollo. El tabaquismo es el más importante. Aproximadamente el 90% de casos están asociados al consumo de tabaco. Otros factores como radioterapia torácica, asbesto, radón, exposición a carcinógenos ambientales, dieta baja en antioxidantes y vegetales, y factores genéticos podrían influir en su aparición (17).

Las características genéticas del individuo influyen dentro del riesgo de desarrollarlo tras la exposición a carcinógenos. Las personas no fumadoras con familiares con cáncer de pulmón poseen un riesgo dos a tres veces mayor a padecerlo en relación con personas sin antecedentes en su descendencia. Además, la capacidad para inducir enzimas del citocromo p450 (interviene en el metabolismo de varios carcinógenos) se ha correlacionado con el riesgo incrementado para generarlo. Como complemento, las mutaciones en múltiples genes supresores de

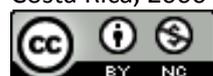
tumores, oncogenes y genes participantes en los sistemas de reparación del material genético se han asociado con su desarrollo (17, 19).

Una de las alteraciones genéticas en el desarrollo del NSCLC se encuentra relacionada con el gen supresor tp53. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y participa en la reparación del ADN (induciendo la detención del ciclo celular en la fase G1), la división celular y la apoptosis. Si se da una mutación o delección, no se detiene dicha fase, y la célula tumoral continúa dividiéndose, con la consecuente propagación del daño celular. Se han detectado mutaciones de p53 en un 50% de los tumores (17, 20). Otro gen que regula la fase G1 es RB. Si se hipermetila, se silencia y se da la progresión tumoral. Dicha mutación aparece en el 15% de los NSCLC (17).

De igual manera, otros genes involucrados incluyen la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER, por sus siglas en inglés, (mutaciones presentes en 10% de pacientes europeos y de 30 a 50% en pacientes asiáticos). Además, se encuentran otros genes como: KRAS (25% de adenocarcinomas) (17), linfoma quinasa anaplásico, ALK, por sus siglas en inglés, (2 a 7% de pacientes con translocaciones en este gen) (17, 21), ROS 1 (sufrir translocaciones, generando tumores malignos entre un 1 y 2% de este tipo de cáncer) (22), RET (23) y MET (24).

Los síntomas y signos del cáncer de pulmón dependen de la afectación locorregional o la diseminación a distancia. Usualmente se manifiestan en fases avanzadas de la enfermedad. Dentro de las manifestaciones locorregionales más comunes se contemplan tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico, disfonía y síndrome de Pancoast (afectación del vértice pulmonar asociada a dolor, síndrome de Horner, destrucción ósea y atrofia muscular). Por su parte, las de metástasis suelen observarse principalmente a nivel de hígado, hueso, glándulas suprarrenales y cerebro (17, 25).

FISOPATOLOGÍA DEL CÁNCER A NIVEL DEL SISTEMA INMUNE



Según los estudios de los últimos años, a pesar de que un tumor puede crecer en un sistema inmune funcional, la forma en que se desarrolla y crece depende de su respuesta **(7, 8)**. Este sistema biológico interactúa con el tumor en tres fases distintas: la primera, eliminación de las células neoplásicas recién desarrolladas mediante mecanismos inmunes innatos y adaptativos. La segunda, la evasión del ataque inmune por parte de algunas de ellas, con la consecuente entrada a un estado durmiente y, en tercer lugar, la proliferación de estas células, que conducen a la enfermedad clínicamente aparente, rasgo característico de ellas **(26)**. A través de estas etapas, se aprecia que el sistema inmune interactúa íntimamente con los tumores durante el desarrollo de la patología. Consecuentemente, esta interacción es capaz de prevenir o promover su crecimiento **(27)**.

Los linfocitos T reconocen epítopos lineales únicamente, los cuales son generados a partir de un procesamiento previo del antígeno y presentados ante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés). Se trata de un complejo molecular dividido en I y II, que es el primer encargado de presentar a las células T citotóxicas (CD8+, de cúmulo de diferenciación 8 positivo) péptidos de entre ocho y 11 aminoácidos **(28)**.

El NSCLC frustra la actividad del sistema inmune a través de muchos mecanismos. Uno de ellos es la expresión aberrante del MHC-I. Se necesitan moléculas pertenecientes a este complejo para presentar el antígeno a las células citotóxicas. Si no se tienen, los tumores pueden escapar de la lisis celular **(28)**.

Otro de los mecanismos utilizados es adaptarse a vías inmunes inhibitorias llamados puntos de control. Estas son necesarias para la activación de células T como CD28 y sus ligandos B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) **(29)**. El antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, por sus siglas en inglés) actúa como un regulador negativo en la fase temprana de las respuestas inmunes mediadas por células T,

interactuando con CD80 y CD86. Mediante su regulación ascendente, es posible competir por ellos **(30)**.

Además, se considera el líder de los inhibidores de puntos de control inmunes. Cuenta con la capacidad para detener a los linfocitos T potencialmente autorreactivos en la etapa inicial de su activación. Lo anterior sucede típicamente en los nodos linfáticos **(31)**.

Como complemento, la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, por sus siglas en inglés) regula las células T, incubadas en etapas posteriores de una respuesta inmune, principalmente en los tejidos periféricos **(31)**. El receptor PD-1 se va a unir a sus ligandos B7H1 (PD-L1) y B7DC (PD-L2), disminuyendo su activación **(30)**.

La interacción entre PD-1 y PD-L1 ocasiona la inactivación de la respuesta citotóxica innata en contra del tumor. El mecanismo implica la inhibición de la cascada de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3 quinasa, por sus siglas en inglés), impidiendo que estas células destruyan a la célula cancerosa. Asimismo, sucede el bloqueo de la secreción o la producción de los mediadores citotóxicos **(32, 33)**.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes son diagnosticados luego de que notifican al médico síntomas como: tos persistente, infección recurrente en el pecho, sibilancias, disnea, expectoración con sangre, dolor continuo en el pecho o en el hombro, ronquera o disminución de la voz, pérdida inexplicable de peso, pérdida de apetito y cansancio extremo. El diagnóstico se define con base en los resultados de varios exámenes y pruebas **(18)**.

En el examen físico, se evalúan los ganglios linfáticos del cuello y se identifica cualquier signo de la enfermedad **(18)**. Igualmente, se cuenta con la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT, por sus siglas en inglés), la citología de esputo y la radiografía de tórax **(34, 35)**.



En caso de su detección, se requieren diferentes pruebas, entre ellas: la tomografía computarizada (TC, por sus siglas en inglés), la tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), el ultrasonido endobronquial, la resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro (en estadios avanzados) y el tórax, y el escaneo del hueso (en caso de metástasis) **(34, 35)**.

También, existen procedimientos para la recolección de tejido pulmonar, con el propósito de establecer un panorama más certero. Por ejemplo: la biopsia, la broncoscopia, la aspiración con aguja o biopsia de núcleo, la toracocentesis, la toracoscopia, la mediastinoscopia y la torocotomía **(35)**.

Una vez realizadas las pruebas diagnósticas, se le puede asignar al paciente un estadio. Es trascendental conocerlo, porque ayuda a decidir cuál o cuáles terapias usar y determina si el cáncer se ha diseminado. En adición, le permite al equipo médico definir los riesgos y los beneficios de los diversos procedimientos y tratamientos. Si bien algunos pueden ser favorables para un estadio dado, pueden afectar otros. La clasificación estándar del NSCLC emplea el sistema TNM. Implica conocer el tamaño y la ubicación del tumor, la ubicación del cáncer en los nódulos linfáticos y, si se ha diseminado, determinar hasta dónde; es decir, si existe metástasis **(36, 37)**.

Una vez establecidas las categorías T, N y M, la información obtenida se combina para asignar una etapa general establecida por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés). A los grupos se les aplica los números romanos I, II, III o IV. Cuanto más elevado es el valor, más avanzado se encuentra el cáncer **(36)**.

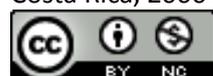
TRATAMIENTOS TRADICIONALES

Cuando los pacientes se encuentran entre las fases I-III, el objetivo está basado en la curación. Sin embargo, si se hallan en la IV, el tratamiento implica cuidados paliativos, así como la prolongación de la vida **(5)**.

Existen tres alternativas clásicas: cirugía, radioterapia y quimioterapia. La cirugía es una de las primeras estrategias para la cura del paciente. Se realiza en el 25% de las personas en etapas I o II, donde su objetivo es la resección del tumor y la preservación del tejido funcional **(3, 5)**. Hay cuatro tipos de procedimientos quirúrgicos que pueden realizarse: en primer lugar, lobectomía en donde se extirpa un lóbulo pulmonar; en segundo lugar, resección en cuña en donde se extirpa una porción de tejido en forma triangular; en tercer lugar, segmentectomía en donde se extirpa parte de un lóbulo y, en cuarto lugar, neumonectomía (se extirpa un pulmón). Pueden llevarse a cabo si el cáncer se encuentra en un pulmón y en los ganglios linfáticos cercanos. Usualmente se realiza en conjunto con la administración de radioterapia o quimioterapia y siempre se acompaña de terapia adyuvante **(35, 38, 39)**.

Por otro lado, la radioterapia implica el uso de rayos o partículas de alta energía para destruir las células cancerosas. Dependiendo de la etapa del NSCLC, su función es como tratamiento principal, tratamiento primario, antes o después de la cirugía, para tratar la metástasis o para aliviar los síntomas **(35, 40)**. No obstante, sus efectos inmunosupresores pueden alterar el equilibrio a favor de la proliferación tumoral, al inhibir la eficacia de la respuesta inmune. La principal desventaja de su administración en este cáncer es la cantidad de parénquima pulmonar y de otros órganos torácicos irradiados. En consecuencia, se presentan muchos efectos secundarios como tos, inflamación bronquial, esofagitis, neumonitis, fibrosis pulmonar, derrame pericárdico crónico o pericarditis aguda y mielitis transversa. Técnicas modernas de administración como la radioterapia acelerada hiperfraccionada han permitido el ajuste de mejores dosis y optimizar la precisión de la localización **(17, 41, 42)**.

Como tratamiento convencional está la quimioterapia. Corresponde al uso de fármacos tóxicos para destruir las células cancerosas. No todas las personas con NSCLC la necesitan, pero las



situaciones en las que se recomiendan son: antes de la cirugía, como terapia adyuvante, en caso de que el cáncer esté localmente avanzado y en cáncer metastásico. Existen distintos medicamentos administrados solos o combinados (9, 35).

Dentro de la lista de medicamentos usados se encuentran los mostrados en la Tabla No. 1 (ver Tabla No. 1). En el caso de Costa Rica, el Manual de Normas para el Tratamiento del Cáncer establece un esquema para tratar el NSCLC, el cual se observa en la Tabla No. 2 (ver Tabla No. 2).

Tabla No. 1. Mecanismos de acción de fármacos utilizados para el tratamiento del NSCLC (43)

Nombre	Mecanismo de acción
Cisplatino	Se une covalentemente a las bases de ADN, causando la formación de enlaces cruzados y provocando la inhibición de la síntesis de ADN.
Carboplatino	Agente alquilante compuesto de platino que se une covalentemente al ADN e interfiere con su función, al producir enlaces cruzados intercadena.
Paclitaxel (taxol) solo o ligado a albúmina	Promueve el ensamblaje de los microtúbulos, al mejorar la acción de los dímeros de tubulina, lo que estabiliza las estructuras existentes e inhibe su desensamblaje. Esto, en conjunto, interfiere con la fase mitótica G ₂ tardía y afecta la replicación celular. Además, puede distorsionar los husos mitóticos (ruptura de los cromosomas), suprimir la proliferación celular y modular la respuesta inmune.
Docetaxel	Ocasiona el ensamblaje de microtúbulos, a partir de dímeros de tubulina. Asimismo, al impedir su despolimerización, estabiliza su formación, con la consecuente inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas.
Gemcitabina	Antimetabolito de pirimidina que impide la síntesis de ADN, mediante la inhibición de la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa, específica del ciclo celular para la fase S. También, bloquea la progresión celular en la fase G ₁ /S.
Vinorelbina	Alcaloide semisintético de la vinca que se une a la tubulina e inhibe la formación de microtúbulos. Lo anterior detiene a la célula en la metafase, puesto que interrumpe la formación del huso mitótico. Es específico para las fases M y S. Aunado a ello, afecta la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas mediante el bloqueo de la utilización del ácido glutámico.
Pemetrexed	Antifolato que altera los procesos metabólicos dependientes de folato esenciales para la replicación celular. Inhibe las enzimas involucradas en el metabolismo del folato y la síntesis de ADN, lo que impide la producción de nucleótidos.



Tabla No. 2. Esquema de tratamiento del NSCLC en Costa Rica, de acuerdo con el Manual de Normas para el Tratamiento del Cáncer (44)

Línea terapéutica	Esquema	Dosificación
Primera línea	Cisplatino más paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² durante 3 horas el día 1, y luego cisplatino 80 mg/m ² el día 1 o 2 <i>Repetir cada 21 días</i>
	Carboplatino más paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² durante 3 horas el día 1, y luego carboplatino AUC 6 el día 1 <i>Repetir cada 21 días</i>
	Docetaxel más cisplatino o carboplatino	Docetaxel 75 mg/m ² el día 1, y luego cisplatino 75 mg/m ² o carboplatino AUC 6 el día 1 <i>Repetir cada 21 días</i>
	Cisplatino más gemcitabina	Gemcitabina 1,25 g/m ² los días 1 y 8 (o 15) infundida en 30 minutos, y cisplatino 100 mg/m ² el día 1 <i>Repetir cada 21 o 28 días</i>
	Cisplatino más vinorelbina	Vinorelbina 30 mg/m ² los días 1, 8 y 15, y cisplatino 120 mg/m ² el día 1 <i>Repetir cada 28 días</i>
	Gemcitabina más vinorelbina	Gemcitabina 1,2 g/m ² los días 1 y 8 (o 15), y vinorelbina 30 mg/m ² los días 1 y 8 (o 15) <i>Repetir cada 21 o 28 días</i>
Segunda línea	Docetaxel	75 mg/m ² intravenosa cada 3 semanas
	Docetaxel semanal	30 mg/m ² /sem por 6 semanas <i>Repetir ciclo cada 8 semanas</i>
	Pemetrexed	500 mg/m ² con ácido fólico (1 mg cada día) y vitamina B12 (1 mg intramuscular cada tres semanas) <i>Repetir cada 3 semanas</i>

Estos tratamientos están asociadas a un amplio espectro de efectos tóxicos, los cuales se manifiestan a través de síntomas como: náuseas, vómito, cansancio, pérdida de pelo, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y cardiotoxicidad. En adición, puede afectar las células productoras de sangre de la médula ósea (inmunosupresión medular). Aquellos pacientes a los que se les brinda un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia se encuentran sujetos a efectos secundarios más graves y desagradables (45-48).

La supervivencia del cáncer de pulmón, a pesar de la introducción de nuevos tratamientos

quimioterápicos, sigue siendo escasa. Además, las opciones tradicionales van de la mano con gran cantidad de efectos no deseados. Por esa razón, se están desarrollando estrategias basadas en nuevas dianas terapéuticas. Actualmente, los tratamientos estándar incluyen la terapia dirigida. Esta se enfoca en los genes, las proteínas específicas del cáncer o los mediadores de sus rutas metabólicas. Un ejemplo es la inmunoterapia activa, cuyo objetivo es potenciar el sistema inmune para que genere una respuesta más efectiva. Dentro de esta estrategia terapéutica, un grupo farmacológico esencial son los anticuerpos monoclonales (9, 17).

GENERALIDADES DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos son glucoproteínas que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig). Su secreción por las células B permite identificar y neutralizar organismos o antígenos extraños. La mayoría de los mamíferos poseen cinco tipos de Ig o isotipos, establecidos por la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Cada uno posee características y funciones específicas (10, 49).

En general, comprenden dos cadenas pesadas idénticas de 55 a 70 kDa unidas de manera covalente a un oligosacárido y dos cadenas ligeras sin glicosilaciones de 24 kDa. Ambos tipos de cadenas se unen mediante puentes disulfuro y otras uniones no covalentes. Las pesadas están enlazadas entre sí por al menos un puente de este tipo. La unión se encuentra en una región llamada bisagra, constituida por alrededor de 12 residuos de aminoácidos (10). Las regiones hipervariables de cada cadena pesada y ligera se combinan para formar el fragmento de unión al antígeno (Fab, por sus siglas en inglés). Como complemento, el fragmento cristizable (Fc) está compuesto por dos dominios constantes. Este último es responsable de la función efectora y de unir el anticuerpo con las células involucradas en la respuesta inmune (11, 49). Los fragmentos Fab están constituidos por las regiones variables de las cadenas pesadas (VH, por sus siglas en inglés) y el primer dominio constante de las cadenas pesadas (CH1, por sus siglas en inglés), que interactúan con los dominios constante y variable de las cadenas livianas (VL y CL, por sus siglas en inglés), obteniéndose dos sitios idénticos de unión al antígeno. Cada uno de ellos posee las regiones determinantes de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés). Por su parte, las regiones dos y tres de las cadenas pesadas (CH2 y CH3) forman la Fc (10).

En el laboratorio se desarrollaron los anticuerpos monoclonales. En el caso del cáncer, han sido de gran relevancia para su tratamiento, al estar diseñados para la restauración, el mejoramiento o

la imitación del ataque del sistema inmune contra las células cancerosas, dado que pueden unirse a los antígenos encontrados en la superficie de estas células (11, 50).

En la década entre 1930 y 1940 se llevaron a cabo trabajos por parte de varios científicos. Sin embargo, la primera descripción de estas moléculas se publicó hasta 1970. Allí, se describió la técnica de cómo se aisló un solo clon de células plasmáticas, generando un anticuerpo homogéneo, proliferado por el paso repetido de las células del bazo en ratones (11).

Más adelante, el primer anticuerpo monoclonal murino se produjo en 1975, cuando Georges Köhler y César Milstein utilizaron la tecnología del hibridoma. Fusionaron células de esplenocitos (separadas del bazo de un ratón inmunizado) con células de mieloma tumoral (11, 51). La técnica implicó generar una línea celular estable capaz de producir un isotipo determinado de Ig contra un antígeno dado, mediante la fusión de una célula mielóide y un linfocito B de un animal al que se le aplicó el antígeno, por medios físicos y químicos (10). Estas células fueron cultivadas en conjunto con las del mieloma y el agente fusionante (polietilenglicol o PEG) en un medio específico. El PEG permite la unión rápida y manejable de las células de mamífero, lo que fusiona las membranas plasmáticas del mieloma adyacente y/o de las células secretoras de anticuerpos, formando así, una sola célula con dos o más núcleos (52).

En cuanto al medio de cultivo, híbridos de dos linfocitos o dos células de mieloma no son capaces de sobrevivir mucho tiempo en el cultivo, ya que son sometidos a una selección de hipoxantina, aminopterina y timidina (HAT). Solo las células de hibridoma fusionadas pueden lograrlo gracias a contar con la vía *de novo* para la síntesis de pirimidinas (53).

El primer anticuerpo monoclonal, obtenido mediante esta tecnología, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) fue



muromonab en 1986. Su indicación fue contra el rechazo primario de trasplantes de riñón. A pesar de su potencial, estos fármacos, al ser generados con proteínas de ratones, no fueron bien tolerados por los humanos durante largos períodos. Muchos pacientes presentaban una respuesta de anticuerpos humanos anti-inmunoglobulinas murinas (HAMAs, por sus siglas en inglés). Como consecuencia, se produjeron efectos adversos graves como nefrotoxicidad y/o reacciones anafilácticas. Por tanto, los mecanismos de producción fueron reevaluados y, eventualmente, cambiados, permitiendo anticuerpos con mayores porciones de origen humana **(11, 50, 54)**.

Las investigaciones posteriores condujeron a la obtención de un anticuerpo quimérico. Este grupo presenta la región variable específica por el antígeno del anticuerpo murino, y las cadenas pesadas y ligeras restantes humanas, obteniendo así moléculas 65% humanas y 35% murinas, aproximadamente. Se identifican con nombres que terminan en -ximab **(11)**. En comparación con los murinos, exhiben una vida media prolongada en el ser humano y muestran una inmunogenicidad reducida. No obstante, igualmente se han observado respuestas inmunes, específicamente en el 40% de los empleados en humanos **(11, 55)**.

Posteriormente, se incorporó la técnica de humanización. Con ella, se transfirieron las regiones hipervariables de anticuerpos murinos a una molécula humana, produciéndose moléculas 90 a 95% humanas. De esta manera, se minimizaron los componentes del anticuerpo de ratón y se mejoró la tolerancia. Fueron denominados humanizados y se consignan con el sufijo -zumab **(11, 55)**.

Con el avance tecnológico subsecuente, se crearon anticuerpos monoclonales completamente humanos. Para ello, se contó con animales que poseían genes de Ig humanas. Estos transgenes incluían partes de las regiones variables, proporcionando la recombinación de los anticuerpos humanos. En este sentido, las Ig endógenas propias del animal son inactivadas,

dando como resultado moléculas de origen humano. Son menos antigénicas y mejor toleradas en comparación con las otras clases. Sus nombres se registran con la terminación -umab **(11, 56)**.

La generación de anticuerpos monoclonales humanos es muy compleja y muestra baja productividad. Por ello, han sido necesarias técnicas más complejas para su producción. Algunas son la terapia de fagos, la terapia ribosomal y los animales transgénicos **(10, 50)**.

Con esto se evidencia que la biología molecular y la ingeniería genética han extendido su contexto de producción y de aplicación. Además, en los últimos años, diversos estudios los han posicionado como opciones para el diagnóstico y/o el tratamiento en padecimientos cardiovasculares, autoinmunes, inflamatorios y cáncer. Una ventaja es su especificidad dirigida, la cual constituye su modo central de acción. También se destacan las opciones de métodos de estudio de las interacciones patógeno-hospedador, y la oportunidad de marcación, detección y cuantificación de diferentes moléculas **(10, 12)**.

INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Uno de los objetivos centrales de la inmunoterapia es potenciar el sistema inmune para que este genere una respuesta más efectiva. En otras palabras, se encarga de estimular o reforzar sus defensas naturales para buscar las células tumorales y atacarlas con mayor eficiencia. Debido a ello, se han fabricado sustancias similares a los componentes del sistema inmune **(9)**.

La inmunoterapia usa tanto la respuesta inmune pasiva como la activa en el tratamiento contra el cáncer. La pasiva se enfoca en la administración de anticuerpos monoclonales formados previamente, actuando sobre proteínas cancerígenas conocidas y que se pueden asociar al tumor. Sin embargo, su inconveniente es que pueden generar resistencia **(8)**. Adicionalmente, no requiere la activación del sistema inmune. Esta se caracteriza por una actividad temporal, pudiendo hacer uso de anticuerpos monoclonales. Estos se unen a



antígenos asociados a tumores y activan la eliminación de células cancerosas por dicho sistema (57).

En contraposición, la activa posee distintas modalidades dentro de las cuales se pueden destacar: las citoquinas, la terapia bioquímica y la terapia inmunomoduladora con anticuerpos monoclonales (8). Esta última va dirigida a las vías consideradas puntos de control del sistema inmune (58).

INMUNOTERAPIA PASIVA

La terapia dirigida se orienta a los genes, a las proteínas específicas, y a las condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y a la supervivencia del cáncer. Bloquea su crecimiento y su diseminación, y a la vez causa menos daño en células sanas (59). Los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la tirosina quinasa y los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) son las principales terapias de este tipo empleadas para el tratamiento del NSCLC avanzado, metastásico o recurrente (60).

Los anticuerpos monoclonales logran identificar sustancias en las células cancerosas, así como elementos normales en la sangre o los tejidos que pueden ayudar al crecimiento tumoral. Los dos más destacados son los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés).

En relación con el primer grupo, las células cancerosas producen una sustancia llamada VEGF, inductora del proceso de angiogénesis. Este consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos, favoreciendo el crecimiento de las células cancerígenas. Dado que el tumor necesita los nutrientes transportados por ellos para crecer y diseminarse, las terapias antiangiogénicas intentan evitar que lleguen a él, impidiendo la formación de dichos vasos (59, 60).

Asimismo, los fármacos que bloquean el EGFR pueden ser eficaces para interrumpir o para retrasar el crecimiento cancerígeno. Los EGFR son proteínas encontradas en la superficie de ciertas células, incluidas las cancerosas. El factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) se adhiere a su receptor y hace que las células crezcan y se dividan. Sus inhibidores lo bloquean, impidiendo la función de dicho factor (59, 60).

INMUNOTERAPIA ACTIVA

La terapia inhibidora de puntos de control inmune es una inmunoterapia activa empleada para el tratamiento de pacientes diagnosticados con NSCLC avanzado (60). Son vías moleculares que evitan que los linfocitos T ataquen el tejido sano, y sí afectan las células extrañas. Los receptores de células T (TCR, por sus siglas en inglés) tienen la capacidad de identificar y erradicar las células tumorales. Sin embargo, estas expresan moléculas de bloqueo de tales puntos, alterando las vías de reconocimiento inmune e induciendo mecanismos de resistencia (29, 61).

Dichas moléculas son coinhibidoras, lo que promueve la tolerancia inmune, y disminuye la magnitud y la duración de la respuesta de los linfocitos T. Se han descrito distintos puntos de control. Los más estudiados clínicamente corresponden a CTLA-4, PD-1 y al ligando que se acopla a este último (PD-L1). Las tres son dianas terapéuticas de especial interés frente a las cuales ya se dispone de agentes eficaces (3, 26).

Cabe señalar que la inhibición específica de PD-L1 no bloquea las interacciones entre PD-1 y PD-L2. Esto permite una acción más específica con menos toxicidad no deseada. También, dicha inhibición puede prevenir la señalización inversa de PD-L1 y la regulación descendente de linfocitos T, resultante a través de CD80, contribuyendo a que se generen menos efectos secundarios (31).

Es importante destacar que los fármacos que actúan sobre PD-1 y PD-L1 son más selectivos, tienen menos efectos no deseados y son más



seguros a la hora de aplicarlos. Debido a ello, generalmente se asocian con un perfil de toxicidad más bajo en comparación con los inhibidores de CTLA-4 (62, 63).

ANTICUERPOS MONOCLONALES APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL NSCLC MEDIANTE INMUNOTERAPIA ACTIVA

Se han aprobado varios anticuerpos monoclonales dirigidos a puntos de control inmune dentro del tratamiento del cáncer, ya sea solos o en combinación con quimioterapia basada en platino (64). Para el tratamiento específico del NSCLC poseen aprobación por parte de autoridades reguladoras como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) dos inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y dos PD-L1 (atezolizumab y durvalumab) (1, 29). Igualmente, la FDA aprobó el cemiplimab para esta patología (65) y se espera que pronto lo haga la EMA. Como complemento, se cuenta con la combinación de un inhibidor de PD-1 junto con uno de CTLA-4 para el tratamiento específico de cáncer metastásico en donde se ha observado progresión de la enfermedad tras su tratamiento con quimioterapia (46, 62).

PEMBROLIZUMAB

Es un anticuerpo IgG4 dirigido a PD-1. Fue aprobado por la FDA en setiembre de 2014 para el tratamiento de melanomas avanzados (27). En octubre de 2015, esta misma autoridad reguladora lo aprobó como segunda línea para NSCLC avanzado/metastásico, en pacientes con al menos 1% de expresión de PD-L1. En comparación con la quimioterapia estándar, en los resultados de un estudio fase II/III se exhibió un aumento de supervivencia entre 2,2 y 9,1 meses, dependiendo de la expresión de PD-L1 (29).

Posteriormente, fue considerado por la misma entidad como único inhibidor de punto de control para primera línea de tratamiento en NSCLC avanzado. Mediante un ensayo clínico de fase III, se reveló una supervivencia general superior en comparación con la quimioterapia basada en platino, en pacientes con expresión de PD-L1

mayor o igual al 50% y sin alteraciones del EGFR o de la ALK (62, 66). Por ende, se indicó como terapia individual de primera línea en quienes presenten enfermedad en estadio III o no puedan ser tratados con cirugía, quimioterapia o radioterapia (siempre y cuando la proteína PD-L1 esté expresada y no se tenga una mutación en los genes EGFR o ALK). En el caso de personas con mutaciones en dichos genes, se les administra únicamente si su enfermedad empeora después del tratamiento con una terapia aprobada por la FDA para estas condiciones genéticas (66).

A partir de 2014 y hasta el 2017 se desarrolló otro estudio clínico en fase III, para uso de primera línea en pacientes con NSCLC que presentaran un 1% o más de PD-L1 en sus tumores (en lugar del 50% o más utilizado en el ensayo clínico con el cual se estableció el umbral actual para uso terapéutico). En este estudio aleatorizado, la monoterapia con el anticuerpo monoclonal prolongó significativamente la supervivencia general, en comparación con la quimioterapia estándar en pacientes con un puntaje de proporción tumoral PD-L1 de 50% o más, 20% o más, y 1% o más. Por ello, se sugirió que la monoterapia se podía establecer como opción de primera línea para pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, sin alteraciones en el gen EGFR o ALK y con bajo porcentaje de su receptor (67).

NIVOLUMAB

Este anticuerpo monoclonal humano es una IgG4 kappa. Fue el primer inhibidor de punto de control (anti PD-1) aprobado por la FDA para NSCLC escamoso como terapia de segunda línea en marzo de 2015. En un estudio de fase III se apreció un incremento de la supervivencia de 3,2 meses, con una reducción del riesgo de muerte de un 40% con respecto a la quimioterapia. Además, se aprobó para el de tipo no escamoso en octubre del mismo año. Esta acreditación fue a partir de una investigación de fase III, que demostró una mayor supervivencia de 9,5 a 12,2 meses en comparación con la quimioterapia estándar (26, 29).



Dada su seguridad y su eficacia como terapia de segunda línea, se realizó un estudio de fase I, en el cual se evaluó el beneficio potencial como monoterapia. Se obtuvo que su empleo fue generalmente bien tolerado, mostró una actividad prometedora y un perfil de seguridad manejable. Por ello, se están evaluando en ensayos de fase III contra terapias estándar de primera línea para pacientes con NSCLC avanzado (68).

ATEZOLIZUMAB

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une selectivamente y con gran afinidad a PD-L1, impidiendo su interacción (69). En octubre de 2016, la FDA aprobó este medicamento para NSCLC avanzado o metastásico. El aval se basó en dos estudios de fase II y fase III que mostraron una ventaja en la supervivencia de 2,9 y de 4,2 meses, respectivamente, en comparación con docetaxel (70). Ambos exhibieron una mejor supervivencia independientemente del estado de expresión de PD-L1 y la histología (escamosa y no escamosa), así como un aumento de las respuestas duraderas (71).

Otro estudio de fase III sugirió que la adición de dicho anticuerpo a bevacizumab y quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1 y las alteraciones genéticas EGFR o ALK (2).

Este fármaco se usa en adultos cuya enfermedad ha empeorado, durante o después del tratamiento con quimioterapia con platino. También se puede considerar en pacientes cuyo cáncer tiene una mutación en los genes EGFR o ALK, si la enfermedad ha empeorado tras el tratamiento con terapia aprobada por la FDA para estas mutaciones. Como terapia de primera línea, se utiliza en adultos con enfermedad no escamosa sin mutación en los genes EGFR o ALK, acompañado de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino o una formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina (72).

DURVALUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa. Presenta alta afinidad, al bloquear la unión de PD-L1 a PD-1 y CD80, lo que permite que las células T reconozcan y eliminen las células tumorales (73). Fue aprobado en los Estados Unidos para su uso en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron quimioterapia basada en platino (74).

Igualmente, se han realizado investigaciones en NSCLC. Por ejemplo, en un estudio de fase III, se observó una mejora en la supervivencia libre de progresión con durvalumab como terapia de consolidación en comparación con placebo en pacientes con NSCLC en estadio III que no tuvieron progresión de la patología, después de dos o más ciclos de quimioterapia a base de platino (75). A partir de esto, en febrero de 2018, dicha autoridad reguladora aprobó su uso para el tratamiento de pacientes con NSCLC en estadio III, cuyos tumores no pueden extirparse quirúrgicamente y el cáncer que poseen no ha progresado después del tratamiento con quimiorradiación (76, 77).

En adición, ha sido el primer inhibidor de punto de control aprobado en pacientes con NSCLC no reseables en este estadio, como terapia de consolidación. De forma similar, se están investigando otras terapias similares en esta población (73).

IPILIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 de tipo IgG1 y el primero de esta categoría aprobado por la FDA. Es un agente eficaz, aprobado para el tratamiento del melanoma, carcinoma celular renal y cáncer colorrectal (78). No obstante, en el tratamiento de NSCLC no ha tenido una actividad clara como único agente.

El 15 de mayo de 2020 la FDA autorizó la combinación de nivolumab más ipilimumab como primera línea para pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresaran un porcentaje mayor o igual a 1% de PD-L1, sin alteraciones en los genes EGFR o ALK (79). A pesar de que CTLA-4 y PD-1 regulan



de manera negativa la activación de las células T, ambos receptores tienen papeles diferentes. Por ello, existen estudios que proponen una terapia combinada con anticuerpos para el bloqueo de ambas vías **(27)**.

La eficacia de la combinación de nivolumab más ipilimumab se investigó mediante un ensayo de fase III. Consistió en una investigación aleatoria de pacientes con NSCLC metastásico o recurrente y sin quimioterapia previa. El tratamiento resultó en una mayor supervivencia general que la quimioterapia, independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Asimismo, no surgieron nuevas preocupaciones de seguridad con un seguimiento más prolongado **(80)**.

CEMPLIMAB

Se trata de un anticuerpo humano de alta afinidad de tipo IgG4. Esta molécula bloquea las interacciones de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 **(81)**.

Su eficacia fue evaluada mediante un ensayo multicéntrico, aleatorio, abierto de fase III **(82)**. Se determinó que este fármaco incrementó significativamente la supervivencia general (22,1 meses frente a 14,3 meses para la quimioterapia) y la supervivencia libre de progresión (6,2 meses contra 5,6 meses) cuando se comparó con quimioterapia basada en platino. El estudio contó con pacientes con NSCLC avanzada localmente, que no eran candidatos para resección quirúrgica, quimiorradiación definitiva o con cáncer metastásico **(65)**.

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Las recientes investigaciones se han dirigido a pacientes que presentan alteraciones en los genes EGFR o ALK. Actualmente, existen varios anticuerpos monoclonales que se examinan en investigaciones clínicas. Uno de ellos es el cetuximab, cuya diana específica es el EGFR **(83)**. Este estudio se encuentra en fase III en conjunto con el afatinib **(84)**. Este último es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la

familia ErbB. Propicia una unión covalente que bloquea de manera irreversible las vías de señalización de los homodímeros y heterodímeros producidos por miembros de la familia ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4 **(85)**.

Por otra parte, se dispone de un estudio fase III para el bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que interactúa con VEGF) combinado con osimertinib como tratamiento inicial en pacientes con mutaciones en EGFR **(86-88)**. En el 2018, el osimertinib fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en pacientes NSCLC avanzados con tales mutaciones **(89)**. Lo anterior se debe a que se une a formas mutantes específicas de proteínas EGFR, incluida una llamada T790M. Esta molécula está vinculada a la resistencia a otros medicamentos dirigidos a esta diana terapéutica **(90)**.

De igual manera, se encuentra el amucirumab, una molécula de tipo IgG1, la cual inhibe la actividad del receptor del VEGF2, impidiendo la angiogénesis **(91, 92)**. Un estudio de fase III se basó en pacientes cuya enfermedad había empeorado durante o después del tratamiento con platino **(93)**.

Otro anticuerpo monoclonal en investigación es el bavituximab, específicamente en un ensayo de fase III. Esta molécula quimérica IgG1 localiza los fosfolípidos aniónicos expresados en el endotelio tumoral, especialmente fosfatidilserina. Se ha apreciado en estudios preclínicos que inhibe el crecimiento tumoral, incrementa la supervivencia y aumenta los efectos de la quimioterapia y la radiación **(94)**. Por ello, se efectuó un estudio para observar su adición al docetaxel **(95)**.

Además, los ensayos en curso están explorando la eficacia de los inhibidores adicionales de puntos de control, como avelumab, tanto en monoterapia como en combinación, para aquellos pacientes que se encuentran en etapas tempranas y avanzadas de NSCLC **(29)**. Avelumab es un anticuerpo humano IgG1 dirigido contra PD-L1. En el 2017 fue aprobado por la FDA para el tratamiento del



carcinoma metastásico de células de Merkel en pacientes mayores de 12 años (96). Aún se encuentra en desarrollo para NSCLC. Con relación a este fármaco, en el 2015, se realizó un estudio de fase III contra docetaxel en pacientes positivos para PD-L1 y en los cuales la quimioterapia basada en platino no había funcionado (97). Cabe destacar que esta investigación finalizó en el 2017, sin cumplir su objetivo. Sin embargo, se observó que la actividad clínica y la seguridad respaldan otros estudios de avelumab en pacientes con NSCLC, lo que, consecuentemente, da pie a nuevos ensayos clínicos con un ajuste en el tratamiento y que podrían definir un papel importante para su tratamiento (98).

La mayoría de los estudios empleados para evaluar el uso de anticuerpos monoclonales se encuentran en las fases I y II, como se aprecia en la Tabla No. 3 (ver Tabla No. 3) (99). En la actualidad, hay más de 300 ensayos clínicos que comprenden esas fases. En relación con la fase III, para julio de 2020 únicamente tres se habían completado y el resto estaban en desarrollo.

Tabla No. 3. Estudios clínicos relacionados con el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del NSCLC a julio de 2020 (99).

Estado del estudio	Fase de investigación			
	Fase I temprana	Fase I	Fase II	Fase III
No reclutando aún	--	7	21	5
Reclutando	2	53	61	15
Activo, no reclutando	--	22	33	20
Suspendido	--	1	1	--
Terminado	--	14	18	2
Completado	--	42	64	3
Retirado	1	8	13	7
Estatus desconocido	--	3	6	--

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En este sentido, el de células no pequeñas es el más común. El

SITUACIÓN EN COSTA RICA

Con relación al uso de los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente para tratar el NSCLC, cabe destacar que en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) que maneja la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), no se encontraron dichas moléculas (100). A pesar de ello, existen medicamentos registrados ante el Ministerio de Salud de Costa Rica, bajo los nombres comerciales de Tecentriq® (atezolizumab) y Keytruda® (pembrolizumab) e Imfinzi® (durvalumab) (101).

En cuanto a su disponibilidad a nivel de hospitales privados en el país, como lo son el Hospital Cima, el Hospital La Católica y el Hospital Clínica Bíblica, se consultó vía telefónica sobre su manejo. Se indicó que no se encuentran en inventario dentro de las farmacias correspondientes. Por lo tanto, a este nivel es necesario realizar el pedido oportuno con base en el protocolo del manejo del paciente, según la demanda que exista.

tratamiento clásico se basa en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, las cuales no son muy efectivas, pues la gran mayoría de casos son detectados en etapas avanzadas. Poseen una baja



especificidad y presentan muchos efectos adversos. Por esto, es necesario contar con un tratamiento más efectivo y específico como, por ejemplo, la inmunoterapia activa.

Los anticuerpos monoclonales cuentan con una alta especificidad para abordar dianas terapéuticas y logran identificar sustancias en las células cancerosas, así como elementos normales en sangre o tejidos que promueven el crecimiento de células tumorales. Actualmente, se cuenta con diversas opciones para el tratamiento de estos pacientes: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab y cemiplimab. En la LOM que maneja la CCSS no se encuentra ninguno de estos medicamentos. A pesar de ello, atezolizumab, durvalumab y pembrolizumab están registrados ante el Ministerio de Salud, por lo que pueden ser comercializados en Costa Rica.

Con respecto a aquellos en fase de investigación, la mayoría se hallan en las fases I y II; existen más de 300 ensayos clínicos. En relación con la fase III, solo se habían completado tres estudios a la fecha de julio de 2020. Esto permite comprender que falta mucha información por conocer en los próximos años para determinar el verdadero potencial de esta terapia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declararon ningún conflicto de interés.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

REFERENCIAS

1. Lingling Z, Jiewei L, Li W, Danli Y, Jie Z, Wen L et al. Molecular Regulatory Network of PD-1/PD-L1 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Pathol Res Pract*. 2020 Abr;216(4):152852.
2. Zhang S, Bai X, Shan F. The Progress and Confusion of anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int Immunopharmacol*. 2020 Mar;80:106247.
3. Khanna P, Blais N, Gaudreau PO, Corrales L.

Immunotherapy Comes of Age in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017 Ene;18(1):13-22.

4. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1-24.
5. Gadgeel SM, Ramalingam SS, Kalemkerian GP. Treatment of Lung Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2012 Set;50(5):961-974.
6. Sosa Iglesias V, Theys J, Groot AJ, Barbeau LMO, Lemmens A, Yaromina A et al. Synergistic Effects of NOTCH/γ-Secretase Inhibition and Standard of Care Treatment Modalities in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Front Oncol*. 2018 Nov 7;8:460.
7. Anusha A, Kumar S, Kaushik S, Jyoti A. Cancer Immunotherapy. *J Pharm Sci & Res*. 2017;9(5):662-666.
8. Bustos A, Banguero A, Guerrero L, Segura C, Ramos R. Inmunoterapia en oncología: un nuevo desafío radiológico. *Radiología*. 2019;61(2):134-142.
9. American Cancer Society. Cómo se usa la inmunoterapia para tratar el cáncer. 2019; Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/como-se-usa-la-inmunoterapia.html>. Consultado: el 13 de mayo de 2020.
10. Bermúdez K, Hidalgo G, Mora R, Rodríguez K, Ysmael-Acle B, Mora JJ. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2019;13(1):11-29.
11. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Oct;35(5):150927.
12. Gaughan CL. The Present State of the Art in Expression, Production and Characterization of Monoclonal Antibodies. *Mol Divers*. 2016 Feb;20(1):255-270.
13. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón?. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>. Consultado: el 17 de mayo de 2020.
14. Deatrck KB, Long J, Chang AC. Thoracic Wall, Pleura, Mediastinum, & Lung. En: Doherty GM, editor. *Current Diagnosis & Treatment: Surgery*. 14va ed. Estados Unidos: McGraw Hill; 2015.
15. Wall JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW. *Seidel's Guide to Physical Examination*. 9na ed. Maryland: Elsevier; 2019.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

16. Grossi F, Genova C, Crinò L, Delmonte A, Turci D, Signorelli D et al. Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Dic;123:72-80.
17. Navarro F, López JL, Castillo C, Losada C, Álvarez-Mon M. Cáncer de pulmón no microcítico. *Medicine*. 2017;12(31):1811-1824.
18. European Society for Medical Oncology. What is Non-Small-Cell Lung Cancer? Let us answer some of your questions. Lugano: European Society for Medical Oncology; 2019. 63 p.
19. Rojas AP, Bruges RE, Cañas A, Jaramillo LF. Regulación epigenética en cáncer de pulmón: implicaciones para el clínico. *Univ Med*. 2016;57(3):332-347.
20. Cao X, Hou J, An Q, Assaraf YG, Wang X. Towards the Overcoming of Anticancer Drug Resistance Mediated by p53 Mutations. *Drug Resist Updat*. 2020 Mar;49:100671.
21. Muller IB, De Langen AJ, Honeywell RJ, Giovannetti E, Peters GJ. Overcoming Crizotinib Resistance in ALK-rearranged NSCLC with the second-generation ALK-inhibitor ceritinib. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(2):147-157.
22. Dickinson E, Zhao D, Reckamp KL. Targeted Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (Beyond Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase). En: Horn L, editor. *Pulmonary Adenocarcinoma: Approaches to Treatment*. Missouri: Elsevier; 2019.
23. Li F, Feng Y, Fang R, Fang Z, Xia J, Han X et al. Identification of *RET* Gene Fusion by Exon Array Analyses in "pan-negative" Lung Cancer from Never Smokers. *Cell Res*. 2012 May;22(5):928-931.
24. Tsuta K, Kozu Y, Mimae T, Yoshida A, Kohno T, Sekine I et al. c-MET/Phospho-MET Protein Expression and MET Gene Copy Number in non-small Cell Lung Carcinomas. *J Thorac Oncol*. 2012 Feb;7(2):331-339.
25. Jaureguizar A, Arrieta PL. Cáncer de pulmón. *Medicine*. 2018;12(65):3803-3811.
26. Sánchez J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(12):682-687.
27. Rangel MM, Aguilar E, Rojas A. Immunotherapy and Gene Therapy as Novel Treatments for Cancer. *Colomb Med*. 2017 Set;48(3):138-147.
28. De León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Med*. 2018;18(3):80-89.
29. Bianco A, Malapelle U, Rocco D, Perrotta F, Mazzarella G. Targeting Immune Checkpoints in non-small Cell Lung Cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:46-50.
30. Brahmer JR. Immune Checkpoint Blockade: The Hope for Immunotherapy as a Treatment of Lung Cancer? *Semin Oncol*. 2014 Feb;41(1):126-132.
31. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016 Feb;39(1):98-106.
32. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer Immunotherapy: the Beginning of the End of Cancer? *BMC Med*. 2016;14:73.
33. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul;11(7):964-975.
34. American Society of Clinical Oncology. Lung Cancer non-small Cell: Diagnosis. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/diagnosis>. Consultado: el 8 de junio de 2020.
35. RadiologyInfo.org. Cáncer pulmonar; 2019. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=lung-cancer>. Consultado: el 9 de junio de 2020.
36. American Joint Committee on Cancer. Las Etapas del Cáncer: Lo que usted debe saber. Illinois: American Joint Committee on Cancer; 2020.
37. American Thoracic Society. Estadificación del cáncer de pulmón. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1-2.
38. Rotman JA, Plodkowski AJ, Hayes SA, De Groot PM, Shepard JAO, Munden RF et al. Postoperative Complications after Thoracic Surgery for Lung Cancer. *Clin Imaging*. 2015 Set 1;39(5):735-749.
39. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2019 Ago;94(8):1599-1622.
40. American Cancer Society. Cómo se usa la radioterapia para tratar el cáncer; 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/conceptos-basicos.html>. Consultado: el 15 de febrero de 2021.
41. Loi M, Desideri I, Greto D, Mangoni M, Sottili M, Meattini I



- et al. Radiotherapy in the Age of Cancer Immunology: Current Concepts and Future Developments. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Abr;112:1-10.
42. Bates JE, Morris CG, Milano MT, Yeung AR, Hoppe BS. Immunotherapy with Hypofractionated Radiotherapy in Metastatic non-small Cell Lung Cancer: An Analysis of the National Cancer Database. *Radiother Oncol*. 2019 Set;138:75-79.
43. Wolters Kluwer Health. UpToDate; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>. Consultado: el 20 de febrero de 2021.
44. Piedra Quesada V. Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica. San José: Imprenta Nacional; 2014.
45. Ruhlmann CH, Iversen TZ, Okera M, Muhic A, Kristensen G, Feyer P et al. Multinational Study Exploring Patients' Perceptions of side-effects Induced by chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2015 Nov;117(2):333-337.
46. Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ et al. Characteristics, Incidence, and Risk Factors of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients with non-small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:150-156.
47. Herrera F. Actualidades en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Rev Med Hondur*. 2011;79(1):25-30.
48. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Front Pharmacol*. 2018 Mar 22;9:245.
49. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, De Haan L. Monoclonal Antibody Therapeutics: History and Future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Oct;12(5):615-622.
50. Mauriz JL, Ordoñez R, Prieto N, González J. La biotecnología en la salud humana: el hito de los anticuerpos. *Ambiociencias*. 2014;12:12-33.
51. Ansar W, Ghosh S. Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. *Indian Journal of Clinical Medicine*. 2013 Jul 22;4:9-21.
52. Greenfield EA. Polyethylene Glycol Fusion for Hybridoma Production. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018;2018(3):191-196.
53. Holzlöhner P, Hanack K. Generation of Murine Monoclonal Antibodies by Hybridoma Technology. *J Vis Exp*. 2017 Ene 2;(119):54832.
54. Villaescusa L. Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama Actual Med*. 2017;41(409):1022-1028.
55. García SE, García P, Ramos F. Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm*. 2011;52(3):46-57.
56. García A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011;26(5):301-306.
57. Carter BW, Halpenny DF, Ginsberg MS, Papadimitrakopoulou VA, De Groot PM. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: Current Status and the Role of Imaging. *J Thorac Imaging*. 2017 Set;32(5):300-312.
58. American Society of Clinical Oncology. Qué es la inmunoterapia. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/como-se-trata-el-cancer/inmunoterapia/que-es-la-inmunoterapia>. Consultado: el 3 de junio de 2020.
59. American Society of Clinical Oncology. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Tipos de tratamiento. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmon-de-celulas-no-pequeñas/tipos-de-tratamiento>. Consultado: el 25 de mayo de 2020.
60. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Patient Version. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. Consultado: el 10 de febrero de 2021.
61. American Cancer Society. Inhibidores de puntos de control inmunitarios y sus efectos secundarios. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/inhibidores-puntos-de-control-inmunitarios.html>. Consultado: el 17 de mayo de 2020.
62. Salehi-Rad R, Li R, Paul MK, Dubinett SM, Liu B. The Biology of Lung Cancer: Development of More Effective Methods for Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):25-38.
63. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomed Pharmacother*. 2020 Abr;124:09821.
64. Carbone C, Piro G, Di Noia V, D'Argento E, Vita E, Ferrara MG et al. Lung and Gut Microbiota as Potential Hidden Driver of Immunotherapy Efficacy in Lung Cancer. *Mediators Inflamm*. 2019 Nov 11;2019:1-10.
65. United States Food and Drug Administration. FDA Approves Cemiplimab-rwlc for Non-Small Cell Lung Cancer with High PD-L1 Expression. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-cemiplimab-rwlc-non-small-cell-lung-cancer-high-pd-l1-expression>. Consultado: el 5 de



marzo de 2021.

66. National Cancer Institute. Pembrolizumab. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/pembrolizumab>. Consultado: el 25 de febrero de 2021.

67. 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*. 2019 May 4;393(10183):1819-1830.

68. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Set 1;34(25):2980-2987.

69. Cuéllar S. Atezolizumab (Tecentriq®) en carcinoma urotelial y cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med*. 2018;42(413):431-437.

70. United States Food and Drug Administration (FDA). Atezolizumab (TECENTRIQ). 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/atezolizumab-tecentriq>. Consultado: el 18 de junio de 2020.

71. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardello F, Von Pawel J et al. Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (OAK): a Phase 3, Open-label, Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2017 Ene 21;389(10066):255-265.

72. National Cancer Institute. Atezolizumab. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/atezolizumab>. Consultado: el 27 de febrero de 2021.

73. Botticella A, Mezquita L, Le Pechoux C, Planchard D. Durvalumab for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Clinical Evidence and Real-world Experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1-10.

74. United States Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information: IMFINZI® (Durvalumab Injection, for Intravenous Use). Maryland, United States: Food and Drug Administration; 2017. 32 p.

75. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.

76. United States Food and Drug Administration. FDA

Expands Approval of Imfinzi to Reduce the Risk of Non-Small Cell Lung Cancer Progressing. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approval-imfinzi-reduce-risk-non-small-cell-lung-cancer-progressing>. Consultado: el 21 de junio de 2020.

77. United States Food and Drug Administration. FDA Approves Durvalumab after Chemoradiation for Unresectable Stage III NSCLC. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-after-chemoradiation-unresectable-stage-iii-nsclc>. Consultado: el 21 de junio de 2020.

78. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, Stallone G et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol*. 2020 Oct 8;11:574271.

79. United States Food and Drug Administration. FDA Approves Nivolumab plus Ipilimumab for First-Line mNSCLC (PD-L1 Tumor Expression $\geq 1\%$); 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnslc-pd-l1-tumor-expression-1>. Consultado: el 23 de junio de 2020.

80. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2020-2031.

81. Rischin D, Gil-Martin M, González-Martin A, Braña I, Hou JY, Cho D et al. PD-1 Blockade in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Data from Cemiplimab Phase I Expansion Cohorts and Characterization of PD-L1 Expression in Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159(2):322-328.

82. United States National Library of Medicine. Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088540>. Consultado: el 5 de marzo de 2021.

83. Kubach J, Hubo M, Amendt C, Stroh C, Jonuleit H. IgG1 anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibodies Induce CD8-Dependent Antitumor Activity. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):821-830.

84. United States National Library of Medicine. S1403, Afatinib Dimaleate with or without Cetuximab in Treating Patients with Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. 2020. Disponible en:



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02438722>. Consultado: el 20 de junio de 2020.

85. Ministerio de Salud de Chile. Información de evaluación científica en la evidencia disponible: cáncer de pulmón. 2018. Disponible en: <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblio.ref.referencesource.1021783>. Consultado: el 25 de junio de 2020.

86. United States National Library of Medicine. AZD9291 (Osimertinib) with or without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients with EGFR-Mutant Lung Cancer. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181060>. Consultado: el 26 de febrero de 2021.

87. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a Humanized anti-VEGF Monoclonal Antibody for Cancer Therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jul 29;333(2):328-335.

88. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological Activity of Bevacizumab, a Humanized anti-VEGF Antibody *in vitro*. *Angiogenesis.* 2004;7(4):335-345.

89. National Cancer Institute. Osimertinib Improves Survival in Advanced Lung Cancer with EGFR Mutations. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/osimertinib-lung-cancer-improves-survival-flaura>. Consultado: el 26 de junio de 2020.

90. Zhang H. Osimertinib Making a Breakthrough in Lung Cancer Targeted Therapy. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5489-5493.

91. Effing SMA, Gyawali B. Assessing the Risk-Benefit Profile of Ramucirumab in Patients with Advanced Solid Tumors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *EClinicalMedicine.* 2020 Jul 15;25:100458.

92. Yang MJ, Choi YJ, Kim HJ, Kim DY, Seol YM. Treatment with Ramucirumab-paclitaxel in a metastatic gastric cancer patient undergoing hemodialysis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 19;100(7):e24795.

93. United States National Library of Medicine. A Study of Chemotherapy and Ramucirumab Versus Chemotherapy Alone in Second Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Received Prior First Line Platinum-based Chemotherapy; 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01168973>. Consultado: el 27 de junio de 2020.

94. Gerber DE, Spigel DR, Giordano D, Shtivelband M, Ponomarova OV, Shan JS et al. Docetaxel Combined with

Bavituximab in Previously Treated, Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2016 May;17(3):169-176.

95. United States National Library of Medicine. Phase 3 Study of Bavituximab Plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients with Late-stage Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (SUNRISE). 2017. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999673>. Consultado: el 25 de junio de 2020.

96. Gaiser MR, Bongiorno M, Brownell I. PD-L1 Inhibition with Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Abr;11(4):345-359.

97. United States National Library of Medicine. Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200); 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395172>. Consultado: el 2 de marzo de 2021.

98. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garrassino M, de Marinis F et al. Avelumab versus Docetaxel in Patients with Platinum-Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200): an Open-Label, Randomised, Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1468-1479.

99. United States National Library of Medicine. Clinical trials. 2020. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov>. Consultado: el 23 de junio de 2020.

100. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista Oficial de Medicamentos; 2020. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/lom>. Consultado: el 10 de marzo de 2021.

101. Ministerio de Salud de Costa Rica. Consulta de productos registrados en plataforma; 2021. Disponible en: https://registrelo.go.cr/cfmx/ms/consultasPublicas/index.cfm;jsessionid=F3D5B00668068AA24FE62129FD7038DD.ms_registrelo?reporte=1&CFID=7104684&CFTOKEN=95709b96264d9202-E74EE278-0816-C9D3-C402CD0D1170CC23. Consultado: el 10 de marzo de 2021.

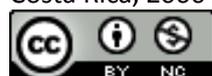
CORRESPONDENCIA

Mora Román, Juan José

Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

DECLARACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

a- Participar activamente en la discusión de los resultados: María Paula Gómez Arguedas, Gloriana



González Chan, María Fernanda González Fernández, Susan Monge Obando, Jéssica Rodríguez Guevara, Juan José Mora Román.

b- Revisión y aprobación de la versión final del trabajo: Juan José Mora Román.

c- Encargado de suministrar material necesario para la realización de la investigación: Juan José Mora Román.

d- Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos: María Paula Gómez Arguedas, Gloriana González Chan, María Fernanda González Fernández, Susan Monge Obando, Jéssica Rodríguez Guevara, Juan José Mora Román.

e-. Desarrollo de la metodología de investigación: María Paula Gómez Arguedas, Gloriana González Chan, María Fernanda González Fernández, Susan Monge Obando, Jéssica Rodríguez Guevara, Juan José Mora Román.

f- Participar en la redacción y revisión del manuscrito: María Paula Gómez Arguedas, Gloriana González Chan, María Fernanda González Fernández, Susan Monge Obando, Jéssica Rodríguez Guevara, Juan José Mora Román.

g- El que dirigió la investigación y actuó de coordinador. Será responsable por todos los aspectos del trabajo, garantizando que los asuntos relativos a la exactitud, la confiabilidad y la integridad de cualquier parte del trabajo puedan ser adecuadamente investigadas y resueltas: Juan José Mora Román.

h- Encargado de la búsqueda de fondos para la investigación: Juan José Mora Román.

i- El que desarrollo la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó: María Paula Gómez Arguedas, Gloriana González Chan, María Fernanda González Fernández, Susan Monge Obando, Jéssica Rodríguez Guevara, Juan José Mora Román.

j- El que realizó la revisión crítica del manuscrito

final: Juan José Mora Román.

k- Participar en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final: María Paula Gómez Arguedas, Gloriana González Chan, María Fernanda González Fernández, Susan Monge Obando, Jéssica Rodríguez Guevara, Juan José Mora Román.

