



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

CEU SAN PABLO

ESCUELA INTERNACIONAL DE

DOCTORADO

PROGRAMA DE MEDICINA

TRASLACIONAL

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA TUMORAL

EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TRATADOS DENTRO

DE ENSAYOS CLÍNICOS FASE I

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR RUNHAN LIU

DIRIGIDA POR DR. EMILIANO CALVO ALLER

CO-TUTOR: María de Miguel y Lisardo Ugidos

MADRID-2020

INDICE

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS | 7 |
| 1.INTRODUCCIÓN | 9 |
| 1.1 ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS | 9 |
| 1.2 ENSAYOS CLÍNICOS FASE I: CONCEPTOS PRINCIPALES Y DISEÑOS | 14 |
| 1.3 SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE I.... | 21 |
| 1.4. ÍNDICES PRONÓSTICOS APLICADOS A ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA | 27 |
| 1.5 TIPOS DE FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN Y EVALUACIÓN DE EFICACIA | 31 |
| 1.5.1. <i>Tipos de fármacos en investigación</i> | 31 |
| 1.5.2. <i>Evaluación de la eficacia</i> | 34 |
| 1.5.3. <i>Eficacia de los ensayos clínicos fase I</i> | 37 |
| 2. HIPÓTESIS | 39 |
| 3.OBJETIVOS | 40 |
| 4.PACIENTES Y MÉTODOS | 41 |
| 4.1 PACIENTES..... | 41 |
| 4.2. MÉTODOS ESTADÍSTICOS | 45 |
| 5. RESULTADOS | 47 |
| 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO | 47 |
| 5.1.1. <i>Características de los pacientes</i> | 47 |
| 5.1.2. <i>Tratamiento de investigación recibido</i> | 56 |
| 5.1.3. <i>Actividad antitumoral y supervivencia</i> | 64 |

| | |
|--|----|
| 5.1.4. <i>Evaluación de la toxicidad</i> | 66 |
| 5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA | 69 |
| 5.2.1 <i>Análisis univariante y multivariante de factores predictivos de actividad antitumoral</i> | 69 |
| 5.2.2 <i>Análisis de supervivencia</i> | 74 |
| 5.2.3. <i>Índices predictivos</i> | 79 |
| 6.DISCUSIÓN | 84 |
| 7. CONCLUSIONES | 90 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 92 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Índice de Karnofsky | 23 |
| Tabla 2. Escala de ECOG | 24 |
| Tabla 3. Comparación RECIST v 1.1 vs iRECIST. ⁶⁴ | 35 |
| Tabla 4. Datos demográficos | 48 |
| Tabla 5. Tipos de tumores e incidencia | 49 |
| Tabla 6. Características de los pacientes analizados. | 53 |
| Tabla 7. Valores analíticos de los pacientes analizados | 56 |
| Tabla 8. Ensayos con quimioterapia | 57 |
| Tabla 9. Ensayos con terapias dirigidas. | 58 |
| Tabla 10. Ensayos clínicos con inmunoterapia y virus oncolíticos | 60 |
| Tabla 11. Datos del tratamiento | 62 |
| Tabla 12. Efectos adversos observados | 67 |
| Tabla 13. Análisis estadístico univariante en relación con mejor respuesta radiológica | 69 |
| Tabla 14. Análisis multivariante mediante regresión logística por pasos en relación con la mejor respuesta radiológica | 73 |
| Tabla 15. Índice de START-CIOCC y supervivencia global (SG) | 82 |
| Tabla 16. Media y mediana de la Supervivencia Global (SG) en función del índice START-CIOCC | 83 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figure 1. Esquema de las diferentes fases de ensayos clínicos en oncología | 11 |
| Figura 2. Los elementos de un estudio 3+3 de escalada de dosis. | 18 |
| Figura 3. Distribución de la edad en la población anciana | 49 |
| Figura 4. Distribución de frecuencias en la población | 51 |
| Figura 5. Enfermedades secundarias de la población estudiada | 54 |
| Figura 6. Localización de las metástasis de los pacientes estudiados. | 55 |
| Figura 7. Tipo de tratamiento de investigación. | 61 |
| Figura 8. Número de ensayos por paciente. | 63 |
| Figura 9. Motivos de finalización del ensayo. | 64 |
| Figura 10. Mejor respuesta radiológica. | 65 |
| Figura 11. Respuesta radiológica en la primera reevaluación. | 65 |
| Figura 12. Tasa de respuesta (RP + RC) por tipo de tratamiento. | 66 |
| Figura 13. Toxicidad no hematológica grado 3-4. | 68 |
| Figura 14. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) de la población en el conjunto de todos los estudios. | 74 |
| Figura 15. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en función de la terapia utilizada | 75 |
| Figura 16. Supervivencia Global en función de la terapia utilizada. | 75 |
| Figura 17. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en función de la respuesta radiológica. | 76 |
| Figura 18. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en inmunoterapia en relación con la mejor respuesta radiológica. | 76 |
| Figura 19. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en quimioterapia en relación con la mejor respuesta radiológica. | 77 |
| Figura 20. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en terapia dirigida en relación con la mejor respuesta radiológica. | 77 |
| Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en pacientes en función del IMC. | 78 |
| Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en función de las líneas de tratamiento. | 78 |
| Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) | |

| | |
|--|-----------|
| y Supervivencia Global (SG) en función de los niveles de FA al inicio del tratamiento..... | 79 |
| Figura 24. La relación entre el índice 0–3 y la mejor respuesta radiológica. | 80 |
| Figura 25. La relación entre el índice 0-1 vs 2-3 y la mejor respuesta radiológica. | 81 |
| Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier de SG en relación con el índice START- CIOCC (0-3)..... | 82 |
| Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en relación con el índice de START-CIOCC. | 83 |

ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| SG | Supervivencia Global |
| SLP | Supervivencia Libre de Progresión |
| RECIST | Del inglés, Response Evaluation Criteria In solid Tumors (Criterio de respuesta de evaluación en tumores sólidos) |
| iRECIST | Del inglés, RECIST for immune-based therapeutics (RECIST para inmunoterapias) |
| RC | Respuesta Completa |
| RP | Respuesta Parcial |
| EE | Enfermedad Estable |
| PE | Progresión de la Enfermedad |
| iPENC | Progresión No Confirmada (inmune) |
| iPEC | Progresión Confirmada (inmune) |
| iRC | Respuesta Completa (inmune) |
| iRP | Respuesta Parcial (inmune) |
| iEE | Enfermedad Estable(inmune) |
| MRDS | Del inglés, Maximum Recommended Starting Dose (dosis máxima inicial recomendada) |
| NOAEL | Del inglés, Non-Observed Adverse Effect Level (dosis sin efecto adverso observado) |
| DEH | Dosis Equivalentes en Humanos |
| TLD | Toxicidad Limitante de la Dosis |
| DMT | Dosis Máxima Tolerada |
| DR | Dosis Recomendada |
| CTCAE | Del inglés, Common Terminology Criteria For Adverse Events (criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos) |
| CRM | Del inglés, modified Continual Reassessment Method (método de re-estimación continua) |
| EWOC | Del inglés, Escalation With Overdose Control (escalada con control de sobredosificación) |

| | |
|---------|---|
| PS | Del inglés, Performance Status (estado funcional) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| MSKCC | Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre |
| RMH | Royal Marsden Hospital |
| HS | Hammersmith Score |
| PMHI | Índice del Hospital Princess Margaret |
| ICI | Del inglés, Immune Checkpoint Inhibitors (inhibidores del punto de control) |
| ICTs | Del inglés, Immune Checkpoint Therapies (terapias del punto de control) |
| ALT | Alanina Transferasas |
| AST | Aspartato Transferasas |
| LDH | Lactato Deshidrogenasa |
| FA | Fosfatasa Alcalina |
| IMC | Índice Masa Corporal |
| RNL | Ratio Neutrófilos/Linfocitos |
| RPL | Ratio Plaquetas/Linfocitos |
| HTA | Hipertensión Arterial |
| DM | Diabetes Mellitus |
| EPOC | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica |
| TVP-TEP | Trombosis Vena Profunda Y Tromboembolismo Pulmonar |
| IC 95% | Intervalo De Confianza De 95% |

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Ensayos clínicos oncológicos

El primer ensayo clínico aleatorizado para el tratamiento de la meningitis tuberculosa, en 1948, que estudió el uso de la estreptomina en comparación con placebo, supuso el punto de partida de la investigación clínica moderna¹. Desde entonces, la implementación de los ensayos clínicos en oncología ha sido exponencial y hoy en día es uno de los campos de medicina con un mayor desarrollo en investigación, mejorando la supervivencia de muchos pacientes oncológicos. Un ejemplo del éxito conseguido con los ensayos clínicos es el aumento de supervivencia en pacientes metastásicos con cáncer de colon. En los años '80, cuando sólo se contaba con quimioterapia basada en 5-Fluorouracilo, la supervivencia global era inferior a los 12 meses; tras 50 años de desarrollo en investigación, con la introducción de nuevos biomarcadores y terapias dirigidas combinadas con la quimioterapia, la supervivencia global actual supera los 30 meses^{2,3}. Este éxito es el fruto del esfuerzo de diferentes áreas específicas: médicos, investigadores básicos, estadísticos, compañías farmacéuticas, entidades reguladoras, y, por supuesto, la colaboración de los pacientes. La mejora de la tecnología también ha sido un punto clave, ya que ha permitido entender mejor la biología del cáncer, realizar estudios de secuenciación genética en la práctica clínica habitual e incluso ver la evolución temporal de estas alteraciones, hacer estudios preclínicos sólidos y que áreas como la bioinformática o el *big data* formen parte del marco oncológico^{3,4}.

En el caso de los ensayos clínicos oncológicos, los pacientes con cáncer tienen acceso a fármacos innovadores que aumentan las posibilidades de supervivencia y de mejoría de su calidad de vida. Normalmente, esto ocurre en pacientes que han agotado las líneas previas de tratamiento convencional, aunque cada vez más, también ocurre en momentos más iniciales de la enfermedad en la que los tratamientos experimentales podrían aportar un mayor beneficio. Por otro lado, la inclusión de pacientes en ensayos clínicos oncológicos es particularmente interesante en aquellos que no tienen un tratamiento de referencia, y la escasa literatura científica avala su inclusión con medicamentos en experimentación. Esto supone que, para muchos pacientes oncológicos, la vía del ensayo clínico sea su única o mejor opción de tratamiento⁵.

Decidir cuál es la mejor opción terapéutica para el paciente oncológico se convierte en un desafío para los oncólogos y sus pacientes. Los pacientes que han agotado las líneas de tratamiento habitual – y en función de sus características, comorbilidades, estado general y los tratamientos recibidos previamente – tienen varias opciones: la inclusión en un ensayo clínico, la administración de tratamientos convencionales con menor aval científico (como resultados derivados de ensayos no pivotaes), tratamiento con medicación de uso compasivo o el manejo conservador paliativo⁶⁻⁸.

En líneas generales, para que un fármaco sea finalmente aceptado para comercialización, debe pasar por tres fases de ensayos clínicos en los que se tiene que confirmar su perfil de seguridad y efectividad (Figura 1). Así, los ensayos clínicos fase

I determinan la dosis adecuada del fármaco experimental y su toxicidad, los ensayos fase II evalúan datos preliminares de eficacia y seguridad y, finalmente, los ensayos fase III comparan el fármaco experimental con el tratamiento de referencia. Por último, los ensayos clínicos fase VI se realizan post-comercialización para estudiar toxicidades infrecuentes en la población general³.

Fases del desarrollo del medicamento

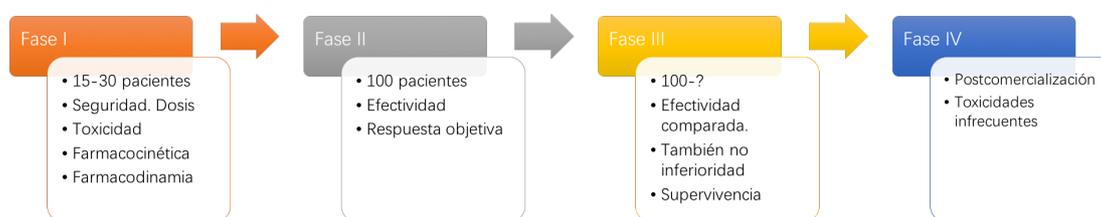


Figure 1. Esquema de las diferentes fases de ensayos clínicos en oncología. La fase I suele involucrar a un número reducido de personas para determinar la seguridad del fármaco y determinar la dosis recomendada. En la fase II, se evalúa la efectividad en un número mayor de pacientes, antes de pasar a la fase III donde se compara con otros fármacos en un mayor número de pacientes. Una vez comercializado, en la fase IV, se hace un seguimiento para identificar efectos adversos en la población global.

Cada una de las fases debe dar respuesta a diferentes preguntas sobre su seguridad y eficacia, como por ejemplo si el tratamiento funciona, si tiene efectos secundarios, si sus beneficios son mayores que sus riesgos y qué participantes tienen mayor probabilidad de beneficiarse. Si los resultados del ensayo en una fase son satisfactorios, se diseñará un nuevo estudio para la siguiente fase.

Ensayo clínico Fase I

En la fase I es donde, por primera vez, se administra el fármaco en pacientes. En esta fase se analizan los efectos adversos para determinar si el fármaco tiene un perfil de seguridad adecuado y se establece la dosis recomendada para los siguientes estudios. Normalmente esta fase implica muy pocos participantes, entre 2 y 80 personas aproximadamente^{9,10}.

Ensayo clínico Fase II

En esta fase se obtienen los primeros datos de eficacia en un número limitado de pacientes y se analizan los efectos secundarios en un mayor número de pacientes. Típicamente, en la fase II de ensayos clínicos oncológicos se evalúa la respuesta tumoral radiológica, bajo la premisa de que la reducción del tumor lograda por el fármaco puede aumentar la expectativa de vida del paciente¹¹.

Ensayo clínico Fase III

En estos estudios se evalúa si el nuevo tratamiento es eficaz en comparación con el de referencia. Aunque en la mayor parte de los ensayos fase III oncológicos el tratamiento experimental se compara con otros fármacos convencionales, en determinadas circunstancias puede ser válida la comparación con placebo o el tratamiento de referencia. Si los resultados obtenidos en esta fase son suficientes y positivos, las agencias reguladoras de medicamentos pueden conceder la autorización y comercialización del fármaco con indicaciones específicas. Habitualmente, el objetivo primario de evaluación en estos ensayos suele ser la mejoría de la supervivencia, bien medida como supervivencia libre de enfermedad (SLE) (en el contexto adyuvante), supervivencia libre de progresión (SLP) (en pacientes metastásicos) o la supervivencia global (SG). Sin embargo, existen otros tipos de ensayos clínicos fase III. Por ejemplo, en ensayos de no inferioridad de un fármaco frente a otro se estudia el beneficio de la calidad de vida o la toxicidad¹².

Ensayo clínico Fase IV o estudios de seguimiento

Examinan los efectos a largo plazo una vez el fármaco ha sido comercializado, puesto que existen efectos secundarios que pueden afectar a una proporción baja de pacientes pero que se necesitan conocer. También puede estudiarse en esta fase otras variables como la calidad de vida o la rentabilidad del fármaco. El número de participantes suele ser muy elevado, llegando incluso a algunas decenas de miles de personas¹³.

1.2 Ensayos clínicos fase I: conceptos principales y diseños

En los ensayos clínicos fase I se investiga por primera vez en humanos. Se analiza la toxicidad de un nuevo fármaco o de un fármaco ya conocido en combinación, así como su farmacocinética, y su farmacodinamia ¹⁴. El objetivo principal de los ensayos fase I es determinar la dosis recomendada (DR) para el ensayo fase II basado en la aparición de las denominadas toxicidades limitantes de dosis (TLD), además de otros parámetros secundarios. Para ello se incluyen en el ensayo cohortes consecutivas de pacientes que reciben dosis crecientes del fármaco experimental¹⁵.

Para establecer la denominada dosis máxima inicial recomendada, la FDA describe un algoritmo de cinco pasos¹⁶: 1) Determinar, a partir de los ensayos pre-clínicos, la dosis máxima sin efecto adverso observado en animales o NOAEL (del inglés, Non-Observed Adverse Effect Level). 2) Calcular la Dosis Equivalente en Humanos (DEH) mediante factores de conversión preestablecidos que buscan normalizar las dosis entre especies animales. 3) Seleccionar la DEH de la especie más apropiada; generalmente se escoge la especie en la que se identifica la DEH más baja. 4) Aplicación de un factor de seguridad que disminuye la DEH para proporcionar un margen de seguridad en humanos – generalmente un factor de 10, es decir que la dosis establecida se divide entre 10. 5) Ajuste final de la dosis máxima inicial recomendada o MRSD (del inglés, Maximum Recommended Starting Dose) de acuerdo a una variedad de factores, de manera que a veces puede reducirse aún más la dosis inicial ^{17,18}.

La dosis en las sucesivas cohortes dependerá de la aparición de TLD, aquella toxicidad que se considera inaceptable debido a su gravedad o irreversibilidad, y que están preestablecidas en el protocolo del estudio. Si esto ocurre, se limita el aumento de la dosis del fármaco¹⁵. Los criterios de TLD se definen antes de comenzar el ensayo y son específicos de cada protocolo. El periodo de TLD, o tiempo durante el cual se evalúan estas toxicidades severas, también suele estar preestablecido y habitualmente incluye el primer ciclo de tratamiento. Sin embargo, con este modelo, no se analiza la aparición de toxicidades tardías o toxicidades no graves pero que pueden limitar la administración del fármaco de forma crónica. La evaluación de la toxicidad se realiza mediante criterios estandarizados que permitan una evaluación objetiva. En oncología, se sigue la terminología indicada en la guía del Instituto Nacional del Cáncer (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)¹⁹.

La DR es la dosis que va a ser usada en los siguientes ensayos clínicos y viene determinada por el número de pacientes que experimentan TLD²⁰. Esta definición se asume por el precepto de que la dosis más alta administrada de forma segura será también la más eficaz. Sin embargo, aunque este concepto aplica a tratamientos basados en quimioterapia, con las nuevas terapias dirigidas o inmunoterapias, el beneficio clínico no es necesariamente dosis dependiente. En este sentido, cobra particular relevancia el uso de otros objetivos a evaluar, como la farmacocinética, la farmacodinamia o los datos de eficacia clínica que pueden ser relevantes a la hora de

determinar la DR. Por ello a veces se usa el término de dosis biológica óptima, la menor dosis asociada a una mayor eficacia biológica.

Además de establecer la DR, así como obtener información sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, cada vez la evaluación de la respuesta tumoral cobra mayor importancia en los ensayos clínicos fase I, ya que establecer la actividad antitumoral desde fases tempranas aumenta la posibilidad de éxito ²¹.

Tipos de diseños de ensayos fase I

Actualmente hay dos aproximaciones en cuanto al diseño de ensayos clínicos: el modelo frecuentista y los métodos Bayesianos. Tradicionalmente, los ensayos clínicos estaban basados en el método frecuentista, donde los parámetros están preestablecidos y definidos desde el inicio, y no están sujetos a cambios de distribución. Más recientemente se ha introducido el método Bayesiano, un método matemático que combina información previa con información actual recopilada durante el mismo ensayo. Para desarrollar el método Bayesiano, es necesario disponer de un sistema que permita el registro de datos a tiempo real, así como un soporte informático y técnico suficiente^{3,22}.

En los modelos frecuentistas, la decisión de aumentar la dosis del fármaco está sujeta a reglas predefinidas. Éste sería el caso de los ensayos más clásicos 3+3 o de titulación de dosis acelerada. En cambio, los Bayesianos contemplan modelos estadísticos en los

que la introducción de las distintas toxicidades da lugar a curvas de dosis/toxicidad que determinan la dosis del fármaco. En este grupo, estarían los diseños de ensayos tipo adaptativos de método de la re-estimación continua o CRM (del inglés, Continual Reassessment Method), y el de escalada con control de sobredosificación o EWOC (del inglés, Escalation With Overdose Control).

Método 3+3 escalada de dosis

El diseño tradicional para identificar la dosis máxima tolerada (DMT), que incorpora el método "3 + 3" de escalada de dosis (Figura 2), sigue siendo de los más utilizados e implica tratar a 3 pacientes a la vez en cada nivel de dosis. El nivel de dosis debe aumentarse para cada grupo posterior de 3 pacientes hasta que ocurra al menos 1 TLD en un grupo de 3 pacientes. Si solo 1 de 3 pacientes tiene TLD, otros 3 pacientes son tratados con la misma dosis. Si ocurren 2 o más TLD por nivel de dosis, se debe detener el aumento de dosis y se tratan 3 pacientes más con el nivel de dosis inferior. El nivel de dosis más alto donde ≤ 1 de cada 6 pacientes tiene una TLD se considera la DR. Los niveles de dosis se definen tradicionalmente utilizando el método de Fibonacci en el que la dosis se aumenta en incrementos proporcionalmente menores según avanza el estudio: 100%, 67%, 50%, 40% seguido del 33% para todos los niveles posteriores ²³.

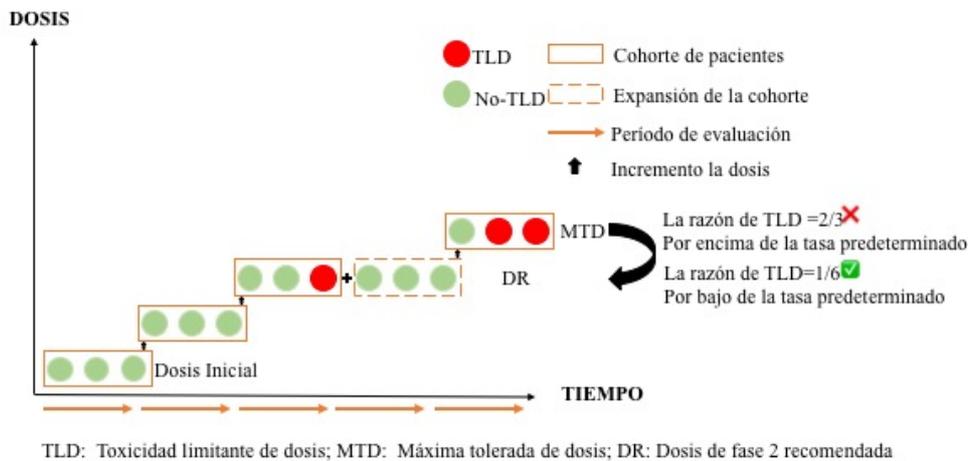


Figura 2. Los elementos de un estudio 3+3 de escalada de dosis. Estos estudios implican la participación de grupos de 3 pacientes a los cuales se le administran unas dosis que van aumentando proporcionalmente hasta que algún paciente presente alguna TLD. Si es así esa dosis se repite en otros 3 pacientes, los cuales no pueden presentar ninguna TLD si se quiere seguir aumentando la dosis. Si 2 de 6 pacientes presentan TLD, se baja a la dosis anterior y se establece la DR.

Ajuste acelerado de la dosis

En 1997, Simon et al.²⁴ desarrollaron unos diseños de ajuste acelerado de la dosis que pretenden ser más precisos y rápidos y evitar tratar a pacientes con dosis subterapéuticas, manteniendo la proporción de pacientes expuestos a una toxicidad significativa del tratamiento. Los elementos clave de estos diseños son el aumento rápido de la dosis, el aumento de la dosis intrapaciente y la capacidad de analizar ensayos utilizando un modelo de dosis-toxicidad. El más popular de estos diseños, el "diseño 4", comienza con una fase inicial acelerada que duplica la dosis en cada nivel de dosis, que comprende un solo paciente²⁴. Cuando se presenta la primera TLD, la cohorte para ese nivel de dosis se amplía a otros 3 pacientes y, posteriormente, se

emplea el diseño y el aumento de dosis estándar de fase I.

CRM (Continual Reassessment Method)

El método de estimación continua modificada (CRM) es un modelo bayesiano que combina toda la información disponible de ensayos clínicos pasados y datos de los médicos para estimar la DMT. Se establece el nivel máximo de toxicidad y la probabilidad de observar una TLD en cada dosis determinada. Sin embargo, a medida que se incorporan pacientes, el modelo recalcula esta probabilidad, ajustando la dosis a tiempo real²⁵⁻²⁸.

Escalada con control de sobredosis (EWOC)

El método CRM puede exponer a los pacientes a altas dosis tóxicas. Para resolver este problema, Babb y Rogatko et al.²⁵ sugirieron un método bayesiano alternativo llamado escalada con control de sobredosis (EWOC). El método EWOC es el método CRM con medidas de seguridad adicionales.

Por ejemplo, el método EWOC restringiría el aumento de la dosis si las probabilidades de sobredosis y sobredosis excesiva exceden los valores especificados (por ejemplo, 25% y 5%, respectivamente). Cheung et al.²⁶ han demostrado que el CRM y EWOC se pueden unificar en un modelo híbrido que parece ser capaz de determinar la DR de manera más rápida que EWOC y da menos sobredosis que el CRM.

El problema de los modelos clásicos basados en reglas preestablecidas de escalada es que a veces existen limitaciones en cuanto al estudio de dosis intermedias o esquemas de tratamiento alternativos. Si esto ocurre y la dosis del fármaco no se optimiza, los ensayos clínicos fase II y III se pueden ver afectados negativamente²². La realización de ensayos clínicos con fármacos que cada vez tienen mejores fundamentos científicos basados en la propia biología del tumor, su microambiente, o del sistema inmunológico del paciente, junto a mejores diseños de ensayos basados en modelos estadísticos que no sólo tienen en cuenta la toxicidad sino también los resultados provenientes de los estudios de farmacocinética y farmacodinamia, han cambiado el panorama de los ensayos clínicos fase I, en el que muchos más pacientes obtienen un beneficio real con el fármaco administrado. Sin embargo, esto no ocurre en todos los casos y la selección de pacientes adecuada es un requisito primordial a la hora de obtener buenos resultados que permitan la correcta evaluación de fármaco, así como maximizar las probabilidades de éxito de los pacientes. Desde la perspectiva del paciente, de hecho, la prioridad principal para participar en un ensayo es que el fármaco sea eficaz (63%) mientras que sólo para un 12% lo más importante es que no tenga efectos secundarios. Así, hasta el 75% de los pacientes oncológicos se sienten presionados para participar en ensayos clínicos debido a la propia progresión de su enfermedad²⁹.

1.3 Selección de pacientes para tratamientos en ensayos clínicos fase I

La selección adecuada de pacientes en ensayos clínicos se basa en el balance entre la eficacia del fármaco, el perfil tóxico y el beneficio para el paciente. Para ello, la muestra de pacientes debe ser relativamente homogénea y deben cumplir de forma rigurosa todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. En líneas generales, el estado general del paciente, parámetros analíticos, comorbilidades, número de líneas de tratamiento previas y la afectación metastásica del paciente en determinados órganos, puede limitar su inclusión. Por estos motivos, puede ser que hasta el 25% de los pacientes sean rechazados en la primera visita a la unidad de ensayos clínicos³⁰.

Los criterios de inclusión y exclusión tienen como objetivo garantizar la seguridad de los pacientes durante el estudio, evitar riesgos innecesarios, proporcionar datos de la idoneidad del sujeto para el estudio, minimizar el número de pacientes que finalizan el ensayo de forma prematura por deterioro clínico, y garantizar que se alcancen los objetivos primarios del estudio. Respecto a este último punto, existen también criterios de inclusión como la realización obligatoria de biopsias que, a pesar de que no evalúan la capacidad orgánica del paciente, son imprescindibles para el correcto entendimiento del fármaco y su desarrollo¹⁰.

De esta forma, un criterio de inclusión común en los protocolos es que los pacientes tengan una esperanzada de vida estimada de más de 3 meses (90 días). Este criterio se

evalúa desde distintas perspectivas como el propio criterio del investigador, o el estado funcional del paciente, pero también a través de medios más objetivos como la realización de índices o valores analíticos predictivos de supervivencia. El motivo de este criterio es básicamente ético, ya que no es aceptable exponer a pacientes con una enfermedad incurable y avanzada a tratamientos potencialmente tóxicos o que pueden afectar su calidad de vida^{14,31}.

El estado funcional o PS (del inglés Performance Status) de un paciente se define como el nivel de actividad y autocuidado que puede realizar un paciente debido a una enfermedad. Para determinar el estado funcional de los pacientes oncológicos se usa o bien la escala de Karnofsky³²⁻³⁴ o bien la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)³⁵, los cuales están relacionados con el pronóstico de los pacientes con cáncer³⁶⁻³⁸. El problema de estas escalas es que tienen un componente subjetivo, resultando en grandes diferencias dependiendo del médico que valora a los pacientes³⁸.

El índice de Karnofsky (Tabla 1) muestra un valor asignado de acuerdo con el grado de enfermedad y estado funcional; es la forma típica de medir la capacidad que los pacientes con cáncer tienen de realizar tareas rutinarias, de trabajar, el nivel de cuidados que requirieren, la gravedad y su progresión de la enfermedad. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100, otorgándosele el puntaje más alto a los pacientes con una mayor capacidad de realizar las actividades cotidianas. Es un elemento predictor independiente de mortalidad, tanto en patologías oncológicas como en las no oncológicas. Un Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte

durante los 6 meses siguientes.

Tabla 1. Índice de Karnofsky

| | |
|-----|---|
| 100 | No hay evidencias de la enfermedad. Lleva una actividad normal. |
| 90 | Signos leves de la enfermedad. Capacidad para llevar a cabo actividades normales. |
| 80 | Hay algunos síntomas de la enfermedad. Incapaz de trabajar. Capaz de vivir en el hogar y cuidarse. La actividad requiere un mayor esfuerzo. |
| 70 | Capaz de cuidar de uno mismo, pero incapaz de llevar a cabo tareas activas o trabajar. |
| 60 | Capacidad para cuidar de uno mismo con ayuda ocasional. |
| 50 | La enfermedad avanza rápidamente. Requiere atención personal e incluso médica. Incapaz de cuidarse a sí mismo. |
| 40 | Inválido. Necesita cuidados especiales constantemente. |
| 30 | Discapacidad severa. Se recomienda la hospitalización. |
| 20 | Paciente muy grave. Requiere tratamientos especiales y estar en la cama. |
| 10 | Moribundo. La enfermedad progresa muy rápidamente. |
| 0 | Muerto |

La escala ECOG (Tabla 2) es una forma práctica de medir la calidad de vida del paciente oncológico, cuyas expectativas de vida pueden cambiar rápidamente. La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el abordaje terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 (funcionamiento normal) a 5 (muerte).

Tabla 2. Escala de ECOG

| | |
|--------|--|
| ECOG 0 | El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. |
| ECOG 1 | El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno. |
| ECOG 2 | El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo. |
| ECOG 3 | El paciente necesita estar en la cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse. |
| ECOG 4 | El paciente permanece en la cama todo el día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación. |
| ECOG 5 | Fallecido. |

Además de las escalas funcionales, existen otros parámetros de exclusión en ensayos clínicos: al buscar una población homogénea y con un pronóstico vital suficiente, se excluyen pacientes con enfermedad metastásica cerebral, disfunción orgánica significativa o pacientes con enfermedades infecciosas como hepatitis B/C o VIH. Sin embargo, estos criterios dejan a una parte importante de pacientes fuera de la posibilidad de ensayos. De hecho, en la actualidad, se plantea revisar estos criterios en el caso de que los pacientes se encuentren estables y bien controlados. La FDA publicó recientemente algunas recomendaciones para aplicar criterios menos restrictivos en

ciertas circunstancias³⁹. Por ejemplo, la FDA valora la elegibilidad de pacientes con VIH en función de los recuentos linfocitarios de CD4, así como pacientes infectados por el virus de la hepatitis B y C que hayan sido tratados y presenten una baja carga viral⁴⁰. También se excluyen pacientes con disfunciones cardíacas, hepáticas o renales por una falta de conocimiento del metabolismo del fármaco⁴¹. Debido al aumento de la esperanza de vida de la población acompañado por un aumento del número de pacientes con este tipo de comorbilidades, se favorece el reclutamiento de pacientes más jóvenes que raramente representan a la población general para la que se está estudiando el fármaco. Una posibilidad sería reclutar una pequeña muestra de pacientes con disfunción orgánica para estudiar de forma adecuada la farmacocinética y vías de eliminación y, en función de los datos obtenidos de seguridad, ampliar estas cohortes con un mayor número de pacientes.

Aunque el cerebro es uno de los sitios más comunes de metástasis de tumores sólidos, los pacientes con metástasis cerebrales se excluyen rutinariamente de los ensayos clínicos. Varias razones se han utilizado para justificar este criterio de exclusión: el mal pronóstico, la falta de penetración de la barrera hematoencefálica, y el riesgo de hemorragia o toxicidad del Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, el diagnóstico más precoz de la enfermedad cerebral y los tratamientos disponibles han hecho que esta población no sea necesariamente de mal pronóstico. Por este motivo, en la mayoría de ensayos clínicos actuales se permite la participación de pacientes con metástasis cerebrales, siempre y cuando dichas lesiones estén tratadas y estables. Sin

embargo, no existe una definición estándar de metástasis cerebrales tratadas o controladas. Los datos sugieren que los pacientes con metástasis cerebrales tienen el potencial de beneficiarse de nuevas terapias, no experimentan efectos secundarios distintos al resto de la población y, siempre que se cumplan el resto de criterios, no alteran los resultados de los ensayos de nuevos fármacos³⁹.

Finalmente, existen datos de laboratorio que también se han asociado con un mal pronóstico, como hipoalbuminemia, aumento de los marcadores inflamatorios (incluida leucocitosis), aumento del péptido C-reactivo, linfopenia y ciertas anomalías metabólicas como la hipercalcemia^{42,43}. Un ejemplo de ellos es la evaluación de factores pronósticos del Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) para el carcinoma metastásico de células renales. Estos criterios, publicados por Motzer et al. en 1999, describieron cinco características, la mayor parte de ellas analíticas, que se asociaron con una supervivencia más corta del paciente. Los 5 factores pronósticos fueron: estado funcional bajo (<80%), lactato deshidrogenasa sérica alta (> 1,5 veces el límite superior de la normalidad), hemoglobina baja (< límite inferior de la normalidad), calcio sérico corregido alto (> 10 mg / dL) y ausencia de nefrectomía previa. Se consideró que los pacientes con 3 o más factores de riesgo estaban en una categoría de "bajo riesgo" con una mediana de supervivencia de 4 meses en comparación con la categoría de "riesgo favorable", que contenía pacientes sin factores de riesgo y una mediana de supervivencia de 20 meses⁴⁴.

1.4. Índices pronósticos aplicados a ensayos clínicos en oncología

Diferentes series de índices pronósticos han sido publicadas con el objetivo de mejorar la selección de pacientes para ensayos clínicos de fase I⁴⁵⁻⁴⁹. De ellos, el único que ha sido validado prospectivamente es el índice del Royal Marsden Hospital (RMH). Arkenau et al. realizaron inicialmente un análisis retrospectivo sobre 212 pacientes tratados en ensayos de fase I y revisaron sus datos demográficos, así como una serie de variables clínicas y analíticas⁴⁷. Tres variables independientes estaban asociadas con una menor supervivencia global (SG): aumento del lactato deshidrogenasa (LDH) por encima del límite superior de normalidad, hipoalbuminemia (<35 g / L) y más de dos sitios de metástasis. Utilizando estas variables, se desarrolló una puntuación que podría dividir a estos pacientes en dos grupos: pacientes con mal pronóstico (puntuación RMH 0 a 1) y pacientes con buen pronóstico (puntuación RMH 2 a 3). Este estudio condujo posteriormente a la validación prospectiva del índice RMH. En este estudio, se evaluaron 78 pacientes que fueron tratados en 19 ensayos clínicos fase I. El 95% de los pacientes tenían una puntuación de rendimiento ECOG de 0 a 1, en su mayoría fueron tratados con nuevos agentes biológicos (68%) y una minoría (32%) recibió un tratamiento basado en citotóxicos. La mediana de SG para toda la población del estudio fue de 27, con una SG de 33,0 semanas para los pacientes con una puntuación de 0 a 1 y una SG de 15,7 semanas en pacientes con una puntuación de 2 a 3 (P = 0,036)⁴⁵.

El índice RMH se aplicó posteriormente por la MD Anderson Cancer Center en sus

pacientes de ensayos de fase I. Revisaron retrospectivamente 229 pacientes consecutivos con tumores de pulmón, páncreas y cabeza y cuello que fueron tratados en 57 ensayos fase I. Aplicaron la puntuación de RMH a estos pacientes y encontraron que los pacientes con una buena puntuación de pronóstico de RMH tenían una mediana de supervivencia más larga que aquellos con una puntuación de mal pronóstico (33,9 semanas frente a 21,1 semanas, $P < 0,0001$)⁵⁰.

Stavraka et al. realizaron un análisis multivariante en 118 pacientes para intentar identificar las variables que predecían la supervivencia en los pacientes remitidos a la unidad de oncología de fase I de su institución para diseñar el Hammersmith Score (HS). El análisis multivariado identificó cuatro valores predictivos negativos independientes para SG: albúmina < 35 g / dl ($p = 0,01$), LDH > 450 UI / dl ($p < 0,001$), sodio < 135 mmol / dl ($p = 0,06$) y ECOG PS ≥ 2 ($P = 0,04$). Sobre la base de tres de estas variables, excluyendo ECOG PS, se diseñó una puntuación para estratificar a los pacientes en grupos de bajo riesgo (puntuación HS 0 a 1) o de alto riesgo (puntuación HS 2-3). Los pacientes del grupo de bajo riesgo tuvieron una mediana de SG de 31,2 semanas en comparación con una mediana de 8,9 semanas en el grupo de alto riesgo ($P < 0,001$)⁴⁶.

Chau et al. evaluaron 17 características clínicas en 233 pacientes incluidos en ensayos fase I para crear su propia puntuación de riesgo, el índice del Hospital Princess Margaret (PMHI)⁴⁸. En su cohorte de pacientes, la mediana de SG fue de 320 días. Encontraron que una LDH alta, más de dos sitios metastásicos y ECOG PS > 0 se asociaron

negativamente con la SG, y que una albúmina <35 g / L, más de dos sitios metastásicos y ECOG PS > 1 estaban asociadas con la mortalidad a los 90 días. Se asignó un punto a cada una de estas variables y los pacientes con una puntuación de PMHI de 0–1 tuvieron una tasa de mortalidad a los 90 días más baja en comparación con los pacientes con una puntuación de 2-3 (7% y 37%, respectivamente).

Posteriormente, se diseñó un estudio europeo multicéntrico para generar y validar un modelo de pronóstico de mortalidad a 90 días. Se evaluaron los datos de 2232 pacientes tratados en ensayos fase I en 14 unidades de oncología. La mediana de SG fue de 38,6 semanas con una tasa de mortalidad a los 90 días del 16,5%. Se estudiaron dos modelos pronósticos utilizando diferentes variables. La combinación de variables más predictiva incluyó la albúmina, la LDH, ECOG PS y el número de sitios metastásicos. Cuando se comparó con el índice RMH utilizando curvas de característica operativa del receptor (Receiver Operating Characteristic curve, ROC), no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Cuando los dos modelos derivados en este estudio (modelos A y B) se aplicaron a pacientes con PS 0–1, los pacientes con puntuaciones más altas identificaron pacientes con SG de menos de 11 semanas. Cuando se utilizó el índice RMH para definir el grupo de menor riesgo, su mediana de SG fue de 14,6 semanas⁵¹.

Más recientemente, en 2017, Bigot et al. del Hospital Gustave-Roussy, realizaron un estudio retrospectivo de los factores de riesgo de supervivencia en una cohorte de 155

pacientes tratados en ensayos de fase I con terapias de checkpoint inmunitario (ICTs). Su objetivo era determinar si el índice RMH era aplicable a las ICTs en los ensayos de fase I y estudiar nuevas variables que pudieran definir mejor el pronóstico en sus pacientes. Un índice de riesgo basado en los resultados del análisis multivariante (relación neutrófilos-linfocitos (NLR) $> 6 = 1$; LDH $>$ límite superior normal (ULN) = 1; albúmina < 35 g / l = 1) mostró que los pacientes que presentaban una puntuación alta (> 1) obtuvieron una SG significativamente más corta (20,4 semanas; IC del 95%: 5,7-35,2) en comparación con aquellos con una puntuación baja (0 o 1) (68,9 semanas; IC del 95%: 50-83,7) (HR 2,9, 95 % CI 1,87-4,64). En la cohorte de validación de 113 pacientes, los pacientes que presentaron una puntuación alta mostraron una SG inferior (HR 6,3; IC del 95%: 2,7-14,8). Por tanto, para los ensayos clínicos basados en inmunoterapia, el RMH podría ser subóptimo. El puntaje inmune de Gustave Roussy, basado en albúmina > 35 g / l, LDH $<$ ULN y NLR < 6 , permite una mejor selección de pacientes para los ensayos de fase I de ICTs⁵².

Por último, en 2019, en el Princess Margaret Hospital se realizó otro estudio cuyo objetivo fue desarrollar y validar prospectivamente un índice pronóstico para los pacientes tratados en ensayos de fase I de inmunoncología. Analizaron 192 pacientes con tumor sólido avanzado tratados en 13 ensayos de inmunoncología fase I, dirigidos a ICTs y/o moléculas co-estimuladoras. Se desarrolló un sistema de puntuación pronóstica a partir del análisis multivariante de supervivencia con 10 factores clínicos, y posteriormente se comprobó en dos cohortes de validación independientes. En la

cohorte completa, la mediana de SLP y SG fueron 13,4 (IC95%: 11,9 a 17,9) y 73,6 (IC 95%: 44,9 a 93,7) semanas, respectivamente. La mortalidad a los 90 días fue del 16%, y la tasa de respuesta general fue del 20%. En el análisis multivariante, el ECOG mayor o igual a 1, número de sitios metastásicos > 2, y la albúmina inferior al límite inferior normal fueron factores pronósticos estadísticamente significativos. Los pacientes con 2–3 factores en comparación con los pacientes con 0–1 tenían una SG más corta (HR=3.4, IC 95% = 1.9 a 6.1; P <.001), SLP (HR = 2.3, IC 95%= 1.7 a 3.2; P <.001), mayor mortalidad a los 90 días (odds ratio = 8.1, IC 95% = 3.0 a 35.4; P <.001), y una tasa de respuesta general más baja (odds ratio = 0.4, IC 95% = 0.2 a 0.8; P = .019)⁵³.

1.5 Tipos de fármacos en investigación y evaluación de eficacia

1.5.1. Tipos de fármacos en investigación

Existen diferentes grupos farmacológicos oncológicos en ensayos clínicos fase I. Fundamentalmente se dividen en tres: quimioterapias, terapias dirigidas e inmunoterapias. Cada uno de ellos tiene características propias en cuanto a mecanismo de acción, toxicidades, farmacocinética y farmacodinamia que deben considerarse al realizar el diseño del ensayo en concreto.

Quimioterapia:

Los citostáticos son fármacos que producen un daño molecular directo que acaba

induciendo la apoptosis o muerte celular. La mayoría de estos fármacos actúan durante el proceso de división celular, ya que las células tumorales tienen una mayor tasa de división que las células normales, por lo que su mecanismo de acción es inespecífico. Muchas veces se utilizan combinaciones de fármacos para crear sinergismo y salvar fenómenos de resistencia celular. La quimioterapia puede actuar a diferentes niveles: sobre la síntesis y función de macromoléculas, sobre la organización citoplasmática, sobre la síntesis y función de la membrana celular o sobre el microambiente tumoral. Así, los grupos de quimioterapias principales son los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los inhibidores de la topoisomerasa y los que producen alteraciones en los microtúbulos. Los efectos secundarios dependerán de cada fármaco en sí, ya que cada uno tiene un perfil tóxico distinto, aunque los más frecuentes son la astenia, mucositis, síntomas digestivos, trastornos hematológicos y neurotoxicidad. Sin embargo, debido a su perfil tóxico y a su limitada eficacia, la quimioterapia, en la actualidad, no es el grupo farmacológico más estudiado en investigación. Aunque hay algunos nuevos fármacos antineoplásicos en investigación, en la mayor parte de ensayos clínicos estos fármacos se combinan con terapias dirigidas o inmunoterapias, ya que en general tienen efectos sinérgicos⁵⁴.

Terapias dirigidas:

Las terapias dirigidas son tratamientos que actúan selectivamente sobre la alteración biológica específica del tumor. En ocasiones, existen alteraciones moleculares que son generales a un tipo de tumor. Por ejemplo, es bien conocido el beneficio de terapias

antiangiogénicas en pacientes con cáncer de colon metastásico. Otras, en cambio, precisan de estudios genéticos más complejos. Este sería el caso de los estudios de secuenciación genética, bien en tumor o bien en biopsia líquida, en pacientes con cáncer de pulmón metastásico. Estudiar el perfil genético de un paciente concreto puede ofrecer información acerca de alteraciones en genes específicos, como el del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*)⁵⁵, el de la quinasa de linfoma anaplásico (*ALK*)⁵⁶, el protooncogen *BRAF*⁵⁷ o el *ROS1*⁵⁸, que abren nuevas opciones terapéuticas en estos pacientes. Desde el punto de vista farmacológico, en función de en qué parte de la cascada molecular ejerzan su acción, existen dos tipos de tratamientos: los anticuerpos monoclonales y los tratamientos inhibidores tirosina quinasa o TKIs (del inglés, Tyrosin Kinase Inhibitors)⁵⁹. En líneas generales, los efectos secundarios de estos fármacos suelen ser mejor tolerados que las quimioterapias. Sin embargo, el perfil de toxicidad es muy amplio, y aunque la toxicidad severa sea menos significativa, la acumulación de toxicidades crónicas con estas terapias puede conllevar reducciones o limitaciones de dosis⁶⁰.

Inmunoterapia

La inmunoterapia ha supuesto una revolución terapéutica en oncología durante la última década⁶¹. Aunque algunas inmunoterapias se han usado desde hace tiempo, como es el caso de las citoquinas en cáncer renal, la nueva revolución ha llegado de la mano de los inhibidores del punto de control inmunitario o ICIs (del inglés, Immune Checkpoint Inhibitors), de las cuales dos (*CTLA-4*⁶² y *PD-1/PD-L1*⁶³) están

actualmente comercializados. Además de las citoquinas y los ICIs existen otros grupos de inmunoterapia en estudio, como vacunas, virus oncolíticos, agonistas o co-activadores, terapias celulares o incluso combinaciones de estos fármacos entre sí o asociados a la quimioterapia o terapias dirigidas. Aunque hasta la fecha este tipo de terapias no son útiles en todos los pacientes oncológicos, algunos pacientes prolongan su vida significativamente. La tolerancia de estos fármacos suele ser mejor que la de las quimioterapias o incluso terapias dirigidas, pero existe una toxicidad que puede llegar a ser grave. Así, pueden aparecer reacciones paradójicas debido a la inmunoterapia, como las pseudoprogresiones o hiperprogresiones y la hiperestimulación del sistema inmune, que puede inducir procesos inflamatorios o alteraciones hormonales, como fenómenos de autoinmunidad⁶¹.

1.5.2. Evaluación de la eficacia

Existen diferentes métodos de evaluación de la eficacia farmacológica entre los que destacan fundamentalmente dos: supervivencia y respuesta tumoral. Los análisis de supervivencia incluyen: el tiempo que un paciente está recibiendo un tratamiento experimental y durante el cual obtiene un beneficio (es decir, no experimenta progresión de la enfermedad (PE)), la supervivencia libre de progresión (SLP), y la supervivencia global (SG), que es el tiempo total de vida del paciente desde que comienza dicho fármaco hasta que fallece.

En lo referente a la respuesta tumoral, su evaluación se basa en técnicas de diagnóstico por la imagen o radiografías, como el TAC o la resonancia magnética nuclear. La guía criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) se usa de forma internacional para evaluar de forma homogénea la respuesta tumoral a tratamientos antineoplásicos y terapias dirigidas. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE). En 2009, sacaron una nueva versión modificada (RECIST v1.1) y, con la introducción de la inmunoterapia, se desarrolló la guía iRECIST, para el uso en ensayos con inmunoterapias ^{64,65}.

Tabla 3. Comparación RECIST v 1.1 vs iRECIST. ⁶⁴. iPENC = progresión de la enfermedad no confirmada; iPEC = progresión e la enfermedad confirmada; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable.

| | RECIST 1.1 | iRECIST |
|---|--|---|
| Definiciones de enfermedad mensurable y no mensurable; número y sitio de la enfermedad diana | Las lesiones mensurables tienen un diámetro ≥ 10 mm (≥ 15 mm para las lesiones ganglionares); máximo de cinco lesiones (dos por órgano); todas las demás enfermedades se consideran sin diana (debe ser ≥ 10 mm en el eje corto para la enfermedad ganglionar) | Similar a RECIST 1.1: las lesiones nuevas se evalúan según RECIST 1.1 pero se registran por separado. |

| | | |
|---|---|--|
| RC RP EE | No puede haber cumplido los criterios de progresión antes de la RC, RP o EE | Antes de iRC, iRP o iEE, puede haber tenido iPENC (uno o más casos) pero no iPEC. |
| Confirmación de RP o RC | Solo requerido para ensayos no aleatorios | Según RECIST 1.1 |
| Confirmación de EE | No requerido | Según RECIST 1.1 |
| Nuevas lesiones | Da lugar a evolución; se registra pero no se mide | Da lugar a iPENC. iPEC solo se asigna en base a esta categoría si en la próxima evaluación aparecen nuevas lesiones adicionales o se observa un aumento en el tamaño de nuevas lesiones (≥ 5 mm para la suma de la nueva lesión indicadora o cualquier aumento de la nueva lesión no-indicadora); la aparición de nuevas lesiones, aunque ninguna se haya registrado previamente, también puede confirmar iPEC |
| Revisión a ciegas independiente y recopilación centralizada de exploraciones | Recomendado en algunas circunstancias | Se recomienda la recopilación de exploraciones (pero no una revisión independiente) para todos los ensayos |
| Confirmación de progresión | No requerido (a menos que sea ambiguo) | Obligatorio |
| Consideración del estado clínico | No incluido en la evaluación | Se considera la estabilidad clínica al decidir si el tratamiento se continúa después de la iPEN. |

1.5.3. Eficacia de los ensayos clínicos fase I

Generalmente, para que un ensayo clínico de oncología en fase I se considere eficaz, se establece una tasa de respuesta en torno al 4-6% y una tasa de mortalidad relacionada con la toxicidad de un 0.5%⁶⁶⁻⁷⁴. Sin embargo, estas tasas están basadas en ensayos con un solo fármaco antineoplásico. En un análisis retrospectivo reciente⁵, que analizaba 460 ensayos clínicos en fase I desde 1991 hasta 2002, la tasa de respuesta alcanzaba el 10,6%. Sin embargo, la tasa de mortalidad fue muy similar, del 0,49%. En otro estudio que analizaba la efectividad de las terapias dirigidas en ensayos clínicos fase I⁷⁵, la tasa de beneficio clínico a los 3 meses, establecido como EE/PR/CR, fue del 21% para los pacientes que habían recibido del 0-33% de la DMT, 50% para los que recibieron 34-65% y del 31% para los que recibieron más del 66% de la DMT^{70,71,75,76}.

Esta mejoría de las tasas de respuesta también se ha objetivado con tratamientos de inmunoterapia. Así, en el ensayo MK-3475 con pembrolizumab se incluyeron 32 pacientes con tumores sólidos avanzados de los cuales dos obtuvieron RC, tres RP y quince EE. Además, algunas de estas respuestas fueron mantenidas en el tiempo y con un perfil de toxicidad favorable⁷⁷.

En la actualidad se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos con diferentes tipos de tratamientos: combinaciones de inmunoterapia, inmunoterapia con terapias dirigidas, combinaciones de terapias dirigidas, o incluso de quimioterapias con uno de los

anteriores. El beneficio clínico de los pacientes incluidos en este tipo de ensayos puede ser mayor, sin embargo, no existe en la actualidad un índice de riesgo o un modelo predictivo que pueda usarse para seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar de tratamientos en investigación en fase I y así obtener mejores tasas de respuesta. Más importante desde una perspectiva clínica, dichos factores predictivos podrían utilizarse para identificar a aquellos pacientes en los que un tratamiento adicional en ensayos clínicos en fase temprana no les proporcionaría ningún beneficio, para así evitar su participación.

2. HIPÓTESIS

Los ensayos clínicos fase I, tradicionalmente, han evaluado datos de seguridad sin que el beneficio clínico, o tasa de respuesta en este caso, haya sido considerado uno de los objetivos prioritarios. Con la llegada de nuevos fármacos, terapias dirigidas e inmunoterapias, la medición de las tasas de respuesta y evaluación temprana de la actividad de estos fármacos se ha convertido en uno de los parámetros principales a estudiar, junto con la evaluación de la seguridad. En este contexto, identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de alcanzar respuesta radiológica y supervivencia global permitiría una mejor evaluación del fármaco en investigación y evitaría la administración de un tratamiento potencialmente tóxico a pacientes con pocas probabilidades de respuesta.

En esta tesis, analizamos una cohorte de pacientes tratados en ensayos clínicos fase I con el objetivo de determinar si existen variables clínicas y/o analíticas que sean predictivas de respuesta a los tratamientos experimentales y realizamos un índice predictivo de respuesta a tratamientos en investigación.

3.OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Determinar variables clínicas y/o analíticas predictivas de respuesta radiológica a tratamientos experimentales fase I evaluados en una cohorte retrospectiva de pacientes.

Objetivos secundarios:

- Realizar un análisis descriptivo de los pacientes incluidos en este estudio, incluyendo características clínicas y parámetros de respuesta (tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global).
- Generar una escala o índice con dichos factores predictivos que permita identificar a aquellos pacientes candidatos a ensayos clínicos fase I.

4.PACIENTES Y MÉTODOS

Esta tesis es un estudio retrospectivo que analiza los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos incluidos en la Unidad de Early Drug Development in Oncology START-Madrid HM CIOCC de manera consecutiva durante un periodo de 10 años, entre noviembre de 2008 y diciembre de 2018, para valorar potenciales factores predictivos, clínicos, analíticos y de respuesta tumoral a dichos tratamientos en investigación.

4.1 Pacientes

Se analizaron las bases de datos de la unidad de Ensayos Clínicos Fase I START-CIOCC, extrayendo los datos de todos los pacientes incluidos en ensayos clínicos que fueron considerados aptos y recibieron al menos una dosis del tratamiento experimental. Se excluyeron los pacientes tratados en aquellos ensayos que eran únicamente de farmacocinética (estudios de bioequivalencia, de interacción farmacológica, estudios fase 0 y farmacológicos puros), por ser metodológicamente diferentes: estos ensayos son de muy corta duración, habitualmente con la finalidad de investigar las interacciones potenciales de un fármaco experimental, y no tienen entre sus objetivos la valoración de eficacia antitumoral preliminar.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes, creando una base de datos con una serie de parámetros clínicos y analíticos. Los valores analíticos pertenecen al análisis de sangre del día 1 del primer ciclo de tratamiento o, si no lo hubiera, el más reciente en los 7 días previos.

A continuación, se listan todas las variables que se revisaron e incluyeron en la base de datos de la tesis. Se incluyen los valores de referencia o puntos de corte de las variables numéricas, de cara a convertirlas en variables nominales dicotómicas para facilitar el análisis estadístico. A su vez, muchas de las variables nominales se agrupan en un número discreto de opciones.

VARIABLES REVISADAS E INCLUIDAS EN NUESTRA BASE DE DATOS:

- Edad en el momento de empezar el tratamiento. A la hora de convertirlo en variable dicotómica, se dividió en menores y mayores de 70 años.
- Sexo.
- Tipo de tumor. Esta variable posteriormente se agrupó en cinco categorías: tumores digestivos, torácicos, de mama, ginecológicos y otros.
- Código de ensayo fase I en el que participa el paciente.
- Tipo de tratamiento: quimioterapia, terapia biológica o dirigida e inmunoterapia. Aquellos ensayos donde se combinaban varias opciones se clasificaron en función del tratamiento principal.
- Mecanismo de acción del fármaco.

- Estado funcional según la escala ECOG PS (entre 0 y 2).
- Fecha de inicio del tratamiento.
- Fecha de la última dosis de tratamiento.
- Tiempo en tratamiento: el tiempo transcurrido entre la primera y la última dosis recibida.
- Tiempo dentro del ensayo clínico: el tiempo transcurrido entre la primera dosis de tratamiento y la fecha en la que el paciente sale del estudio según consta en la historia clínica.
- Motivo de salida del estudio.
- Mejor respuesta obtenida según criterios RECIST.
- Respuesta en la primera reevaluación según criterios RECIST.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo desde la primera dosis de tratamiento hasta que se constata la progresión radiológica o, en su defecto, el paciente presenta síntomas clínicos de progresión.
- Fecha de muerte o de última visita (anotando si el paciente sigue vivo en la última visita médica).
- Supervivencia global (SG): tiempo desde la primera dosis de tratamiento hasta el día de fallecimiento del paciente.
- Índice de masa corporal (IMC), definido como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado (se divide entre $< 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 25 \text{ kg/m}^2$).
- Antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía isquémica y

enfermedad tromboembólica venosa.

- Suma de comorbilidades (en función de la variable anterior).
- Número de sitios (órganos) con metástasis. Se clasificó como ≤ 2 y > 2 sitios metastásicos. Adicionalmente, se anotó la presencia o no de metástasis hepáticas, pleuro-pulmonares, ganglionares, peritoneales, óseas, en sistema nervioso central, cutáneas, adrenales, pancreáticas, testiculares y renales. Se describe, además, la presencia o ausencia de recaída locorregional (en caso de tumor primario extirpado) o progresión locorregional del tumor primario.
- Número de líneas de tratamientos sistémicos recibidos para la enfermedad localmente avanzada y/o metastásica. Se dicotomiza en ≤ 2 o > 2 .
- Fecha del diagnóstico de la enfermedad avanzada y/o metastásica.
- Parámetros analíticos hematológicos en el día 1 del primer ciclo de tratamiento o, si no lo hubiera, el más reciente en los 7 días previos:
 - Hemoglobina (punto de corte: 12 g/dL)
 - Leucocitos totales (punto de corte: 11000/mm³)
 - Neutrófilos (punto de corte: 7500/mm³)
 - Linfocitos (punto de corte: 1200/mm³)
 - Plaquetas (punto de corte: 450000/ μ l)
- Ratio neutrófilos/linfocitos (RNL). Se utilizó un punto de corte de 5 en base a estudios previamente publicados.
- Ratio plaquetas/linfocitos (RPL): punto de corte de 300.
- Parámetros bioquímicos:

- Niveles de calcio (punto de corte de 8.5 mg/dL; solamente tres pacientes tenían hipercalcemia en la analítica, por lo que se decidió estudiar la hipocalcemia) y magnesio (punto de corte de 1.6 mg/dL).
- Creatinina (1.2 mg/dL o más).
- Bilirrubina total (punto de corte de 1.2 mg/dL), transaminasas ALT/AST (aspartato y alanina transferasas, ambas con un punto de corte de 40 U/L), gamma glutamil transpeptidasa (con un punto de corte de 40 U/L), fosfatasa alcalina, (FA) (punto de corte de 130 U/L).
- Lactato deshidrogenasa (LDH, punto de corte de 600U/L).
- Albúmina (punto de corte de 3.5g/dL).

4.2. METODOS ESTADÍSTICOS

Analizamos 28 variables (edad, sexo, ECOG PS, IMC, hipotiroidismo, HTA, DM, Trombosis vena profunda-Tromboembolismo pulmonar (TVP-TEP), números de líneas previas, metástasis hepáticas, número de sitio de metástasis y parámetros analíticos (hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, albumina, FA, ALT, AST, leucocitos, bilirrubina total, creatina, GGT, LDH, Ratio neutrofilos / linfocitos, Ratio plaquetas / linfocitosq, Calcio, Magnesio), respuesta radiológica, toxicidad y tipo de terapia administrada durante la participación del paciente en ensayo. La estadística descriptiva se generó a través de una base de datos en Excel en forma de medianas, rangos y porcentajes. Los datos se expresaron en tablas y figuras. Las variables asociadas a

respuesta objetiva en el análisis univariable ($p < 0.05$, prueba de chi-cuadrado) se incluyeron en el análisis multivariable de regresión logística por pasos. Los que se encontraron estadísticamente significativos se incluyeron en una puntuación predictiva de actividad antitumoral.

El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la SLP y la SG, y la prueba del log-rank se utilizó para comparar las curvas de supervivencia (Kaplan y Meier, 1958⁷⁸). Todos los valores p presentados provienen de pruebas bilaterales. La fecha límite para el presente análisis fue el 31 de diciembre de 2018. El Programa SPSS (Versión 24.0, Chicago, IL, EE. UU.) se utilizó para el análisis estadístico.

El estado general del paciente se recogió según Performance Status/ECOG, la respuesta radiológica según RECIST y los efectos adversos según el NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). En este modelo se considera un evento adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no relacionado con esas intervenciones. El grado hace referencia a la magnitud de los efectos adversos.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo

5.1.1. Características de los pacientes

De un total de 982 pacientes incluidos en la Unidad de Early Drug Development START-Madrid HM CIOCC desde noviembre de 2008 hasta diciembre del 2016, se excluyeron 209 pacientes, ya que no cumplían con los criterios de inclusión de los estudios. El análisis final se realizó sobre 773 pacientes. Se recopilaron los datos de seguimiento hasta el 31/12/2018.

Del total de 773 pacientes incluidos, un 48.12% fueron varones, la edad media fue de 58,67 años y sólo un 2,07% de los pacientes presentaba un ECOG de 2 a la inclusión en el ensayo, fundamentalmente porque la mayor parte de los ensayos sólo permiten la inclusión de pacientes con ECOG 0-1. La distribución por patologías evidenció un predominio de tumores digestivos (29%) y torácicos (20%). Respecto a la respuesta al tratamiento experimental, la mayoría de los pacientes presentaron PE (48.64%), seguido de EE (37.53%), mientras que en un 13.82% de casos los pacientes obtuvieron algún tipo de respuesta (RP o RC). De los pacientes que obtuvieron respuestas tumorales, un 50.5% fueron debidas a tratamientos con quimioterapia, un 21.57% por inmunoterapia y un 28.43% con terapias dirigidas. En las Tabla 4 y 5 y las Figuras 2 y 3 se resumen las características demográficas principales.

Tabla 4. Datos demográficos

| Pacientes | 773 | |
|--|------------------|-----------------|
| Sexo | Varones | 372 (48.12%) |
| | Mujeres | 401 (51.88%) |
| Edad | Media (rango) | 58.67 (18 – 87) |
| | >65 años | 262 (33.6%) |
| | >70 años | 139 (17.8%) |
| | >75 años | 58 (7.5%) |
| ECOG PS | 0 | 431(55.76%) |
| | 1 | 326(42.17%) |
| | 2 | 16(2.07%) |
| Tipos de tumor | Digestivo | 223(29%) |
| | Pulmón/Tórax | 153(20%) |
| | Mama | 111(14%) |
| | Ginecológico | 89(12%) |
| | Otros | 197(25%) |
| Respuesta radiológica (738) | RC | 14(1.90%) |
| | RP | 88(11.92%) |
| | EE | 277(37.53%) |
| | PE | 359(48.64%) |
| | No valorable | 35 |
| Primera respuesta radiológica (738) | RC | 2(0.27%) |
| | RP | 69(9.35%) |
| | EE | 308(41.73%) |
| | PE | 359(48.64%) |
| | No valorable | 35 |
| Tasa de respuesta (738) | Global | 103(13.96%) |
| | Inmunoterapia | 22(21.57%) |
| | Quimioterapia | 52(50.50%) |
| | Terapia dirigida | 29(28.43%) |

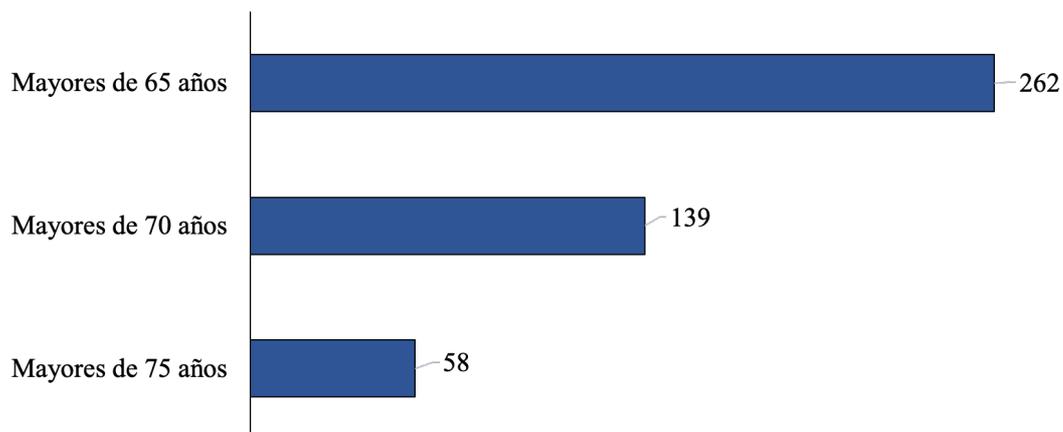


Figura 3. Distribución de la edad en la población anciana

Tabla 5. Tipos de tumores e incidencia

| Tumores primarios | Número de pacientes |
|--|--|
| Carcinoma de pulmón | 150(19.4%) (32 microcíticos, 118 no microcíticos) |
| Carcinoma colorrectal | 120 (15.52%) |
| Carcinoma infiltrante de mama | 104(13.45%) |
| Carcinoma de ovario | 63 (8.15%) |
| Adenocarcinoma de páncreas | 62(8.02%) |
| Carcinoma urotelial de vejiga o vía urinaria | 42(5.43%) |
| Melanoma | 36(4.66%) (10 oculares, 26 cutáneos) |
| Adenocarcinoma gástrico y de la unión gastro-esofágica | 28(3.62%) |
| Sarcoma no GIST | 23(2.98%) (1 osteosarcoma, 4 condrosarcomas, 19 sarcomas de partes blandas de distintas histologías). |
| Carcinoma de endometrio | 16(2.07%) |

| | |
|---|---|
| Carcinoma de cérvix | 12(1.55%) (2 escamosos,10 adenocarcinomas) |
| Colangiocarcinoma | 11(1.42%) |
| Gliomas | 10(1.29%) (8 glioblastomas) |
| Tumor neuroendocrino | 10(1.29%) |
| Carcinoma adenoide quístico | 9(1.16%) (6 de glándulas salivales, 1 de pulmón y 2 de seno paranasal) |
| Carcinoma renal | 8(1.03%) |
| Cáncer de mama triple negativo | 7(0.91%) |
| Mesotelioma | 6 (0.78%) |
| Adenocarcinoma ampular | 5(0.65%) |
| Adenocarcinoma de próstata | 5(0.65%) |
| Carcinoma de origen desconocido | 5(0.65%) |
| Carcinoma de tiroides | 5(0.65%) (2 folicular, 3 medular) |
| Linfoma no Hodgkin | 4(0.52%) |
| Carcinoma escamoso de pene | 4 (0.52%) |
| Sarcoma del estroma gastrointestinal (GIST) | 3 (0.39%) |
| Carcinoma escamoso de laringe | 3(0.39%) |
| Carcinoma adrenal | 2(0.26%) |
| Carcinoma de células de Merkel | 2(0.26%) |
| Carcinoma escamoso de boca | 2(0.26%) |
| Carcinoma escamoso de cabeza y cuello | 2(0.26%) |
| Carcinoma mucinoso de apéndice | 2(0.26%) |
| Carcinomas pelvis renal | 2(0.26%) |
| Carcinoma piel (no melanoma) | 2(0.26%) |
| Carcinoma intestino delgado | 1(0.13%) |
| Carcinoma de nasofaringe | 1(0.13%) |
| Carcinoma de esófago | 1(0.13%) |

| | |
|-----------------------------|----------|
| Hepatocarcinoma | 1(0.13%) |
| Histiocitosis Langerhans | 1(0.13%) |
| Timoma | 1(0.13%) |
| Leucemia de células peludas | 1(0.13%) |

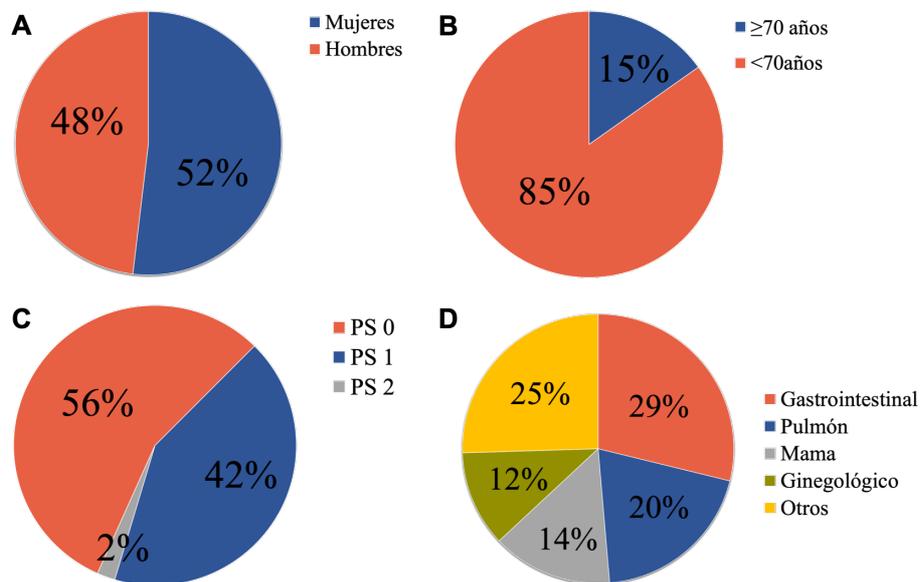


Figura 4. Distribución de frecuencias en la población según sexo (A), edad (B), ECOG-PS (C) y tipo de tumor (D).

El IMC solo estaba disponible en 751 pacientes; en los 22 pacientes restantes no pudo ser evaluado ya que no se encontraba disponible en la historia clínica del paciente. El IMC se utiliza para clasificar el estado ponderal del individuo y es un cálculo común para adultos, independientemente del sexo. La mediana de nuestra cohorte fue de 24.7 (rango 14.99–41.11), dentro del rango de normopeso (18.5 – 24.9). Sin embargo, casi

la mitad de los pacientes (46.6%) puntuaron un IMC por encima de 25, rango considerado sobrepeso, mientras que un total de 37 pacientes (4.93%) tenían un IMC por debajo del recomendado.

Algunos pacientes presentaban enfermedades asociadas, principalmente hipertensión arterial y diabetes mellitus (Tabla 6) (Figura 5). La mayoría de pacientes presentaban metástasis, principalmente en el pulmón, el hígado o los ganglios. La mediana fue de dos órganos con metástasis, con un total de 233 pacientes (30.1%) con metástasis en tres o más órganos (Tabla 6) (Figura 6).

Tabla 6. Características de los pacientes analizados. IMC= Índice de masa corporal; HTA= Hipertensión arterial; DM= Diabetes mellitus; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TVP-TEP= Trombosis vena profunda y Tromboembolismo pulmonar.

| | | | |
|---|----------------|---|-------------|
| IMC | | | |
| Mediana | 24.7 | Número de órganos con metástasis | Mediana |
| (rango) | (14.99-41.11) | | 2(0-6) |
| <18.5 | 37(4.93%) | | 0 |
| $18.5 \leq \text{IMC} < 25$ | 364(48.47%) | | 233(30.14%) |
| $25 \leq$ | 350(46.60%) | | 1 |
| Enfermedad asociada | | 2 | 197(25.49%) |
| HTA | 172(22.25%) | >2 sitios | 188(24.31%) |
| DM | 62(8.02%) | | 155(20.05%) |
| EPOC | 36(4.66%) | Órganos con metástasis | |
| TVP-TEP | 37(4.79%) | Pulmón-Pleura | 368(47.61%) |
| Hipotiroidismo | 32(4.14%) | Hepáticas | 329(42.56%) |
| Cardiopatía isquémica | 12(1.55%) | Ganglionares | 301(38.94%) |
| Líneas previas | | Óseas | 196(25.36%) |
| Mediana | 2(0-17) | Peritoneales | 147(19.02%) |
| Ninguna | 132(17.08%) | Adrenales | 40(5.17%) |
| 1 | 194(25.10%) | Cutáneas | 34(4.40%) |
| 2 | 161(20.83%) | SNC | 44(5.69%) |
| >2 | 286(37.00%) | Páncreas | 13(1.68%) |
| Tiempo de enfermedad desde el diagnóstico al inicio de la fase I | | Renal | 12(1.55%) |
| Mediana | 17.46meses | Testículo | 4(0.52%) |
| >12 meses | (0.5-149meses) | | |
| | 364(47.1%) | | |

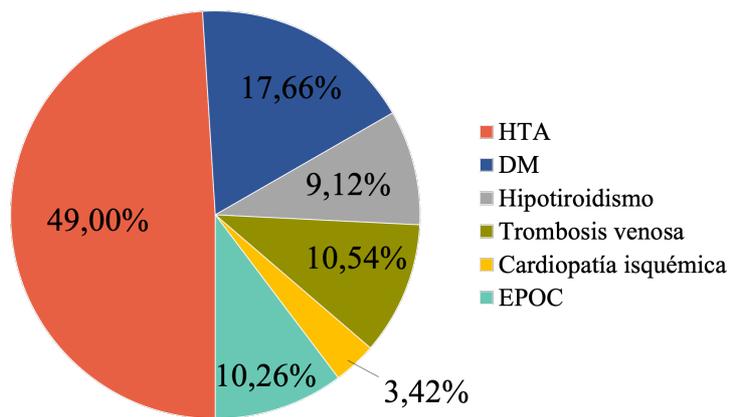


Figura 5. Enfermedades secundarias de la población estudiada. HTA=hipertensión arterial; SM=Diabete Mellitus; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En la Tabla 6 y la Figura 5 se puede encontrar la información resumida sobre la localización de las metástasis. La mediana de localizaciones de la enfermedad metastásica fue 2 (rango 0–6). Un total de 233 pacientes (30.1%) tenían 3 o más sitios con metástasis. La localización más frecuente de diseminación metastásica fue la pulmonar o pleural (47.61%), seguido de la hepática (42.56%) y la ganglionar (38.94%).

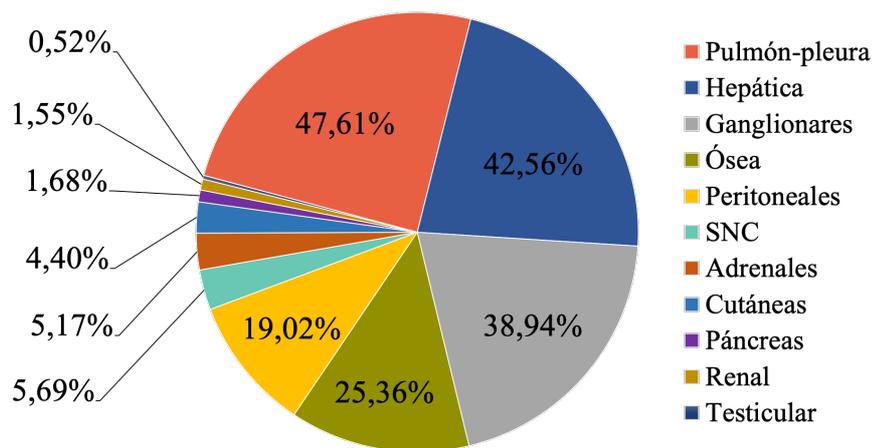


Figura 6. Localización de las metástasis de los pacientes estudiados.

En cuanto al estado de la enfermedad, 159 pacientes (20.6%) presentaban recidiva local o progresión locorregional del tumor primario, de los cuales 28 (3.6%) presentaban exclusivamente enfermedad locorregional, sin metástasis.

En lo referente a las terapias previas al tratamiento de investigación, la mediana del número de líneas de tratamiento sistémico administradas previamente (para enfermedad avanzada o metastásica) fue de 2 (rango 0–9). El 36.09% de los pacientes ya había recibido tres o más líneas de tratamiento previas, mientras que para el 17.12%, el ensayo clínico suponía la primera línea de tratamiento metastásico. Respecto al tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad avanzada/metastásica hasta el inicio del tratamiento de investigación, la mediana fue de 17,46 meses (rango 0,5–149 meses). En el 47,1% de los casos, habían pasado más de 12 meses desde el diagnóstico (Tabla 6).

Por último, en la Tabla 7, se resumen los valores analíticos basales de los pacientes analizados en el estudio.

Tabla 7. Valores analíticos de los pacientes analizados

| Valor analizados | Mediana (rango) |
|------------------------------|---|
| Leucocitos | 6460/mm ³ (1630-21790) |
| Neutrófilos | 4460/mm ³ (240-85900) |
| Linfocitos | 1310/mm ³ (160-139000) |
| Hematíes | 4.09×10 ⁶ //μL(2.63-9.6×10 ⁶ /μL) |
| Hemoglobina | 12.22g/dL(1.62-18) g/dL |
| Plaquetas | 234×10e3/μL(32.5-855) |
| Creatinina | 0.77mg/dL(0.37-57.17) |
| Calcio | 9.2mg/dL(4.5-11.2) |
| Magnesio | 1.9mg/dL (0.9-2.79) mg/dL |
| Bilirrubina total | 0.42mg/dL (0.1-15) |
| ALT | 19 U/L(2-333) |
| AST | 23 U/L (7-331) |
| FA | 95 U/L (35-2030) |
| LDH | 436 U/L (1.003-9105) |
| GGT | 42 U/L (1.77-1923) |
| Albúmina | 4g/dL (0.78-5.1) |
| Ratio neutrófilos/linfocitos | 3.28(0.0084-80.66) |
| Ratio plaquetas/linfocitos | 179.50(0.47-2287.5) |

5.1.2. Tratamiento de investigación recibido

En este estudio se han incluido pacientes que participaron en 85 ensayos clínicos de fase I distintos. En las Tablas 8–10 se detallan el código del ensayo, mecanismo de

acción y número de pacientes incluidos en cada uno de ellos; los ensayos con combinaciones de varios fármacos se han clasificado según el mecanismo de acción principal.

Tabla 8. Ensayos con quimioterapia

| Nombre del ensayo | N | Fármaco | Mecanismo de acción |
|--------------------------|----------|---|----------------------------|
| PM60184-A-002-10 | 38 | PM060184 | Antimicrotúbulos |
| DOXILNAP1002 | 14 | Doxil | Antraciclina |
| 08-PDX-01 | 27 | Peg-docetaxel | Antimicrotúbulos |
| PM104-A-005-09 | 13 | Carboplatino + PM00104 | Alquilante |
| E7389-702 | 2 | E7389/702+cisplatino+gemcitabina | Antimicrotúbulos |
| PM1183-A-003-10 | 45 | Doxorrubicina+PM1183 | Alquilante |
| PM1183-A-004-10 | 19 | Gemcitabina+PM1183 | Alquilante |
| PM1183-A-007-13 | 13 | Paclitaxel(+/- bevacizumab)+ PM1183 | Alquilante |
| DOXILNAP1004 | 9 | DOXIL/CAELYX | Citotóxico |
| PM1183-B-005-14 | 9 | Lurbinectedin | Alquilante |
| CNTO888STM1002 | 20 | QT estándar + CNTO 888 | Angiogénesis |
| E7080-702 | 7 | Dacarbacina + E7080 | Vías mitogénicas |
| PIM4946 | 36 | Platino + pemetrexed o + paclitaxel + GDC-0980 | Vías mitogénicas |
| EMR200066-0 | 13 | Gemcitabina+ AS703026 | Vías mitogénicas |
| I2I-MC-JMMC | 19 | Gemcitabina+ LY2603618 | Ciclo celular |
| 3160A6-2208-WW | 9 | Capecitabina+ bosutinib | Supervivencia |
| I2I-MC-JMMG | 6 | Cisplatino + pemetrexed + LY2603618 | Ciclo celular |

| | | | |
|---------|----|--|--------------------|
| M18-002 | 14 | Gemcitabina(+/- nab-paclitaxel) + demcizumab | Angiogénesis |
| M18-004 | 4 | Carboplatino + pemetrexed + demcizumab | Angiogénesis |
| M14-144 | 8 | Veliparib / Paclitaxel & Carboplatin / FOLFIRI | Citotóxico + iPARP |
| M14-361 | 14 | Veliparib / Etopósido/carboplatino | Citotóxico + iPARP |
| M14-429 | 4 | ABBV-221 | anti EGFR |

Tabla 9. Ensayos con terapias dirigidas.

| Nombre | N | Fármaco | Mecanismo de acción |
|----------------|----------|------------------|----------------------------|
| I4H-MC-JW AA | 16 | LY2780301 | Vías mitogénicas |
| CLGX8181X2101 | 3 | LGX818 | Vías mitogénicas |
| CC115-ST-001 | 4 | CC-115 | Vías mitogénicas |
| CDK0-125A-002 | 7 | CR8 | Ciclo celular |
| BO21189 | 5 | RO4987655 | Vías mitogénicas |
| BP28179 | 31 | RO5520985 | Angiogénesis |
| TED10499 | 28 | SAR566658 | Anticuerpo conjugado |
| C24002 | 3 | TAK-441 | Diferenciación |
| C22001 | 12 | TAK.960 | Ciclo celular |
| GO28399 | 1 | Vemurafenib | Vías mitogénicas |
| SPI-BEL-12-103 | 5 | Belinostat – C14 | Expresión génica |
| CBGJ398X2101 | 8 | BGJ398 | Vías mitogénicas |
| DAF4873G | 10 | MEHD7945A | Vías mitogénicas |
| B7661001 | 16 | PF-06647020 | anti-PTK7 |
| BAY17496 | 6 | BAY1251152 | anti-CDK9 |
| BAY80-6946 | 2 | Copanlisib | Inhibidor de la PI3K |

| | | | |
|---------------|----|---|--------------------------------------|
| C34001 | 1 | TAK-659 | anti-SYK |
| GO29656 | 1 | GDC-0927 | Antiestrogeno |
| JNJ-42756493 | 3 | Erdafitinib | Inhibidor del panFGFR |
| KO-TIP-001 | 1 | Tipifarnib | Inhibidor de la Farnesyl transferasa |
| MCLA-128-CL01 | 14 | zenocutuzumab | anti HER2/3 |
| PRN1371-001 | 2 | PRN1371 | Inhibidor del receptor FGFR |
| PUMA-NER-5201 | 6 | Neratinib (EGFR, HER2, HER3) mutations or EGFR gene amplification | Anti-HER |
| XL147-202 | 4 | Letrozol + XL147 | Vías mitogénicas |
| AT13387-04 | 1 | Abiraterona+ AT13387-04 | Degradación proteica |
| CMEK162X2203 | 5 | MEK172 + AEB071 | Vías mitogénicas |
| YM155-CL-03 | 1 | Rituximab+ YM155 | Anticuerpo conjugado |
| CMEK162X2101 | 11 | BKM120+ MEK162 | Vías mitogénicas |
| EMR200066-006 | 7 | MSC1936369B + SAR245409 | Vías mitogénicas |
| A7471004 | 27 | PF00299804 + CP 751,871 | Vías mitogénicas |
| CMEK162X2110 | 2 | LGX818+MEK162 | Vías mitogénicas |
| CBGJ398X2102 | 5 | pan FGFR kinase inhibitor & PI3-K Inh | Inhibidor pan-FGFR & PI3K |
| ABBV-085 | 2 | ABBV-085 | anti-LRRC15 |
| AMC303 | 3 | AMC303 | anti-CD44 |
| CLGK974X2101 | 4 | LGK974 | anti-porcupine |
| CLXS196X2101 | 1 | LXS196 | anti-PKC |
| SYD985,001 | 1 | SYD985 | Anti-HER2 |
| TAS-119-102 | 2 | TAS-119 | Inhibidor de la Aurora A quinasa |
| 1200.122 | 13 | Afatinib + Cetuximab | Anti-EGFR |
| BRF114144 | 2 | Dabrafenib /Dabrafenib/trametinib | Citotóxico |
| CLDK378A2103 | 3 | Midazolam, warfarina & Ceritinib | Anti-ALK |

| | | | |
|------------------------------|----|--|--|
| CLEE011X2107 | 7 | LEE011 (CDK4/6 Inh) & Letrozol +/- BYL719 | Inhibidor de la CDK4/6 + inhibidor de la aromatasa |
| CLEE011X2108 | 3 | LEE011, BYL719, BKM122 & Fulvestrant | Inhibidor de la CDK4/6 + anti-estrógeno |
| D5160C00008 | 1 | EGFRm+/T790m+ Inhibitor | Anti-EGFR |
| D5160C00009 (food effect) | 1 | EGFRm+/T790M+ Inhibitor (food) | Anti-EGFR |
| GO27983 | 1 | GDC-0068+Abiraterone Vs Abiraterone | Anti-AKT T |
| GO29030 | 1 | MEHD7945A and Cobimetinib | Anti-EGFR+ inhibidor de MEK |
| BP29889 | 3 | Vanucizumab & RO7009789 | Antiangiogenic+ anti- CD40 |
| H9H-MC-JBEG | 1 | Galunisertib/Durvalumab | Inhibidor de TGF-b + anti-PD1 |
| I4T-MC-JVDF | 12 | Ramucirumab/Pembrolizumab | Antiangiogénico + anti- PD1 |
| I8J-MC-JYCA | 2 | LY3300054/Ramucirumab | Antiangiogénico + anti- PD1 |
| WP29158 | 1 | Alectinib & Atezolizumab | Anti-ALK + anti-PDL1 |
| WP29945 | 1 | Atezolizumab & RO6958688 | Anti-CEA + anti-PD1 |

Tabla 10. Ensayos clínicos con inmunoterapia y virus oncolíticos

| Nombre | N | Fármaco | Mecanismo de acción |
|-------------------|----------|---|-------------------------------------|
| CA209-032 | 64 | Nivolumab + ipilimumab | Inhibidores del punto de control |
| ColoAd1-1001 | 15 | Enadenotucirev | Adenovirus |
| Amgen 20140318 | 2 | Talimogene Laherparepvec & Pembrolizumab | Virus oncolítico |

| | | | |
|----------------|----|---|-----------------------|
| CA209-358 | 1 | Nivolumab | anti-PDL1 |
| JNJ-63723283 | 1 | JNJ-63723283 | anti-PD1 |
| CPDR001X2101 | 11 | PDR001 | anti-PD1 |
| CPDR001X2103 | 2 | PDR001 & ACZ885, CJM112, TMT212, EGF816 | anti-PD1 |
| EMR 200647-001 | 1 | MSB0011359C | anti-PD1 |
| GO29313 | 10 | MOXR0916 | anti-OX40 |
| GO29674 | 6 | MOXR0916 & Atezolizumab(MPDL3280A) | anti-OX40 + anti-PDL1 |
| R2810-ONC-1423 | 5 | REGN2810 | anti-PD1 |

La Figura 7 muestra los distintos tipos de tratamiento a los que fueron sometidos los pacientes. Respecto al tipo de estudio, 325 pacientes (42.82%) fueron tratados con quimioterapia, 303 (39.92%) con terapia dirigida y 131 (17.26%) con inmunoterapia.

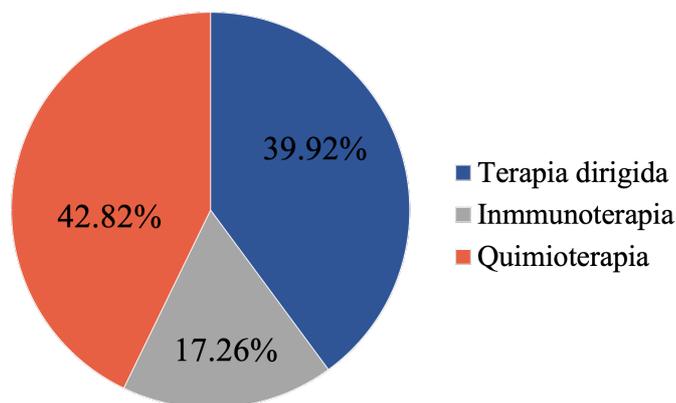


Figura 7. Tipo de tratamiento de investigación. La mayoría de pacientes se trataron con quimioterapia o terapia dirigida, mientras que un número más reducido de pacientes fue tratado con inmunoterapias.

Para la mayor parte de los pacientes (87,84%), el ensayo clínico supuso su único tratamiento de investigación, mientras que el 12.16% restante había participado en más de un ensayo clínico (Tabla 11) (Figura 8).

Tabla 11. Datos del tratamiento

| | |
|---|------------------------|
| Número de ensayos (mediana) (rango) | 1(1-4) |
| 1 | 679(87.84%) |
| 2 | 80(10.35%) |
| 3 | 13(1.68%) |
| 4 | 1(0.13%) |
| Tipo de estudio | |
| Quimioterapia | 325(42.82%) |
| Terapia dirigida | 303(39.92%) |
| Inmunoterapia | 131(17.26%) |
| Tiempo de tratamiento | |
| Mediana (rango) | 1.5 meses (0.25-46.27) |
| Tiempo en el estudio | |
| Mediana (rango) | 2.1 meses (0.25-46.73) |
| Motivo de salida | |
| Progresión tumoral | 697(90.28%) |
| Toxicidad | 31(4.02%) |
| Retirada de consentimiento | 19(2.46%) |
| Tratamiento local | 19(2.46%) |
| Fin de tratamiento previsto | 6(0.78%) |

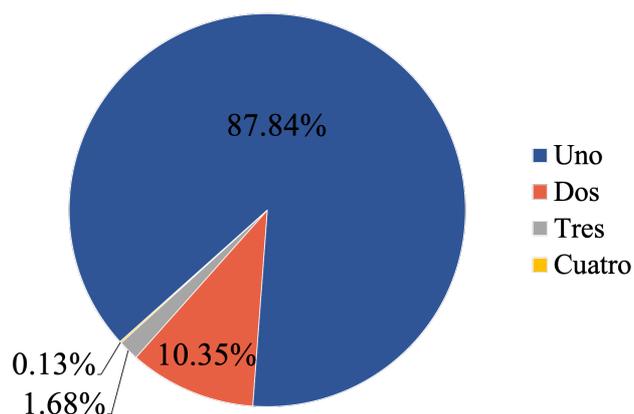


Figura 8. Número de ensayos por paciente. Para la mayoría de pacientes el ensayo analizado era su primer ensayo.

La mediana de tiempo de tratamiento fue de un mes y medio (rango 0,25 – 46,27 meses).

La mediana de tiempo dentro del estudio (desde el día 1 del primer ciclo hasta el día en que se decide que el paciente sale del ensayo) fue de 2,1 meses (rango 0.25 – 46.73).

El motivo primordial de salida del ensayo fue la progresión tumoral, seguido de toxicidad relacionada con el tratamiento, retirada del consentimiento por parte del paciente, tratamiento local de la enfermedad con cirugía o radioterapia y fin del tratamiento previsto (Tabla 11) (Figura 9).

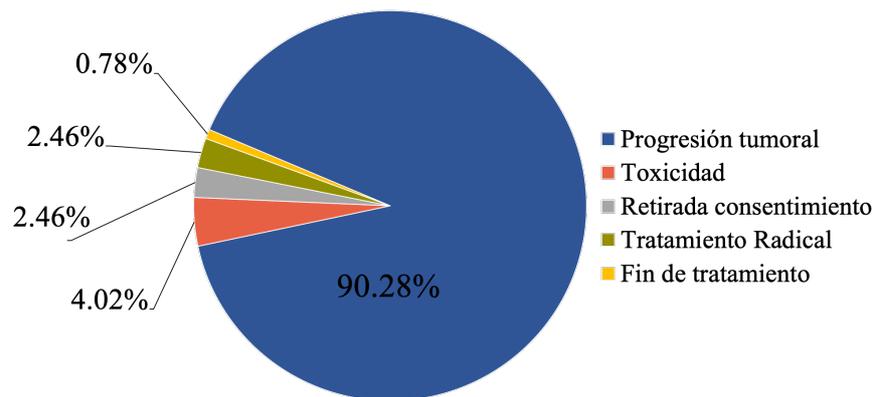


Figura 9. Motivos de finalización del ensayo. La gran mayoría de pacientes que salieron de los ensayos antes de tiempo fue por causas de progresión de la enfermedad.

5.1.3. Actividad antitumoral y supervivencia

En 35 pacientes no se pudo completar la evaluación radiológica por abandono precoz, bien debido a la toxicidad o bien por retirada del consentimiento informado. La tasa de respuesta radiológica inicial y en la primera reevaluación fueron similares y están recogidos en la Figura 10 y la Figura 11, respectivamente.

738 pacientes (95.5%) se pudieron evaluar, mientras que en 35 pacientes no se pudo completar la evaluación radiológica por abandono precoz, bien debido a la toxicidad o bien por retirada del consentimiento informado. De los pacientes evaluados, 359 (48.64%) tuvieron PE como mejor respuesta, 277 (37.53%) EE, 88 (11.92%) RP y 14 (1.90%) RC.

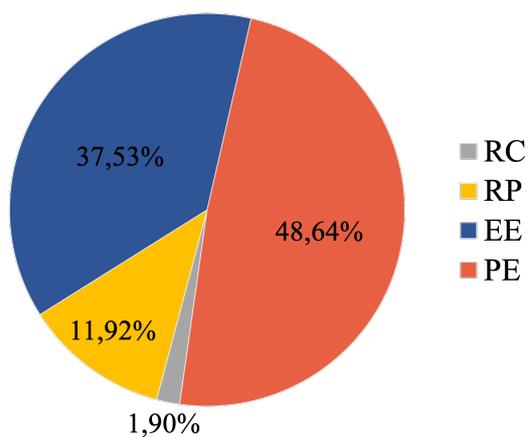


Figura 10. Mejor respuesta radiológica. RC=Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial; EE=Enfermedad Estable; PE=Progresión de la Enfermedad.

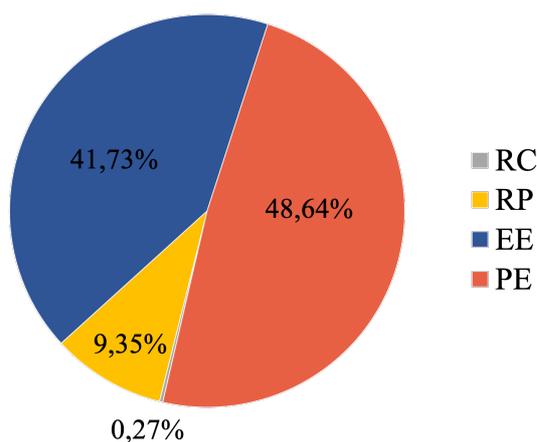


Figura 11. Respuesta radiológica en la primera reevaluación. RC=Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial; EE=Enfermedad Estable; PE=Progresión de la Enfermedad.

La respuesta RECIST en la primera reevaluación, efectuada normalmente a las 6–8 semanas de haber iniciado el tratamiento, fue RC en 2 (0.27%), RP en 69 (9.35%), EE en 308 (41.73%) y PE en 359 (48.64%) pacientes.

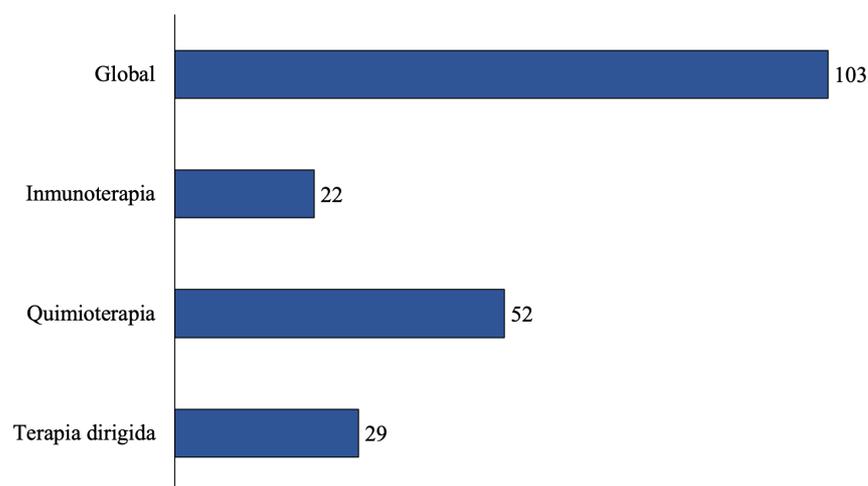


Figura 12. Tasa de respuesta (RP + RC) por tipo de tratamiento. La quimioterapia, en global, da una mejor respuesta radiológica en comparación con los otros tipos de terapia.

5.1.4. Evaluación de la toxicidad

Aproximadamente un tercio de la población (37.13%) presentó toxicidades de algún tipo, especialmente los pacientes en ensayos de quimioterapia. Un total de 137 pacientes (17.72%) tuvieron al menos una toxicidad hematológica grado 3-4, 198 pacientes (25.61%) tuvieron al menos una toxicidad no hematológica grado 3-4. Los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una tasa de toxicidad hematológica severa más alta (N=109, 79.56%) en comparación con los pacientes tratados con terapias dirigidas (N=25, 18.25%). No se identificaron toxicidades hematológicas grado 3-4 en los pacientes tratados con inmunoterapia. Un total de 48 pacientes (6.21%) tuvieron más de un episodio de toxicidad hematológica severa. La neutropenia fue la toxicidad hematológica severa más frecuente (N=119, 15.39%); 17 pacientes mostraron neutropenia febril (2.20%). 55 pacientes (7.12%) presentaron trombopenia severa y 22 pacientes (2.85%) anemia G3-4. La Tabla 12 y la Figura 13 recogen las principales

toxicidades experimentadas por los pacientes, clasificadas según si son hematológicas

o no.

Tabla 12. Efectos adversos observados

| | | |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------|
| Toxicidad hematológica g3-4 | Global | 137(17.72%) |
| | Anemia | 22(2.85%) |
| | Neutropenia | 119(15.39%) |
| | Trombopenia | 55(7.12%) |
| | Neutropenia febril | 17(2.20%) |
| Toxicidad no hematológica g3-4 | Global | 198(25.61%) |
| | Toxicidad hepática | 98(12.68%) |
| | Toxicidad digestiva | 36(4.66%) |
| | Toxicidad cardiovascular | 19(2.46%) |
| | Toxicidad metabólica | 15(1.94%) |
| | Toxicidad ocular | 11(1.42%) |
| | Toxicidad respiratoria | 6(0.78%) |
| | Toxicidad cutánea | 10(1.29%) |
| | Toxicidad neurológica | 8(1.03%) |
| | Toxicidad endocrina | 4(0.52%) |
| | Toxicidad renal | 3(0.39%) |

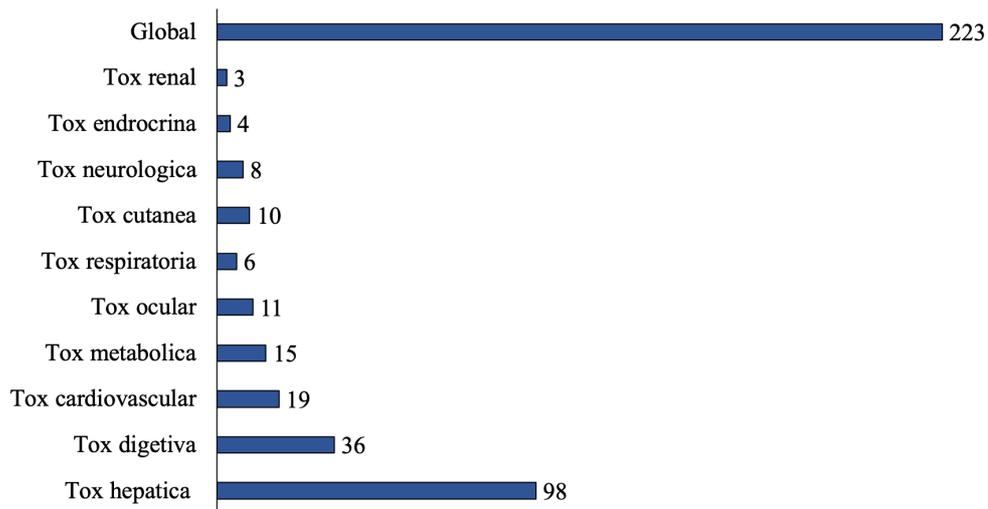


Figura 13. Toxicidad no hematológica grado 3-4

Un 7.2% de los pacientes tuvieron otras toxicidades grado 3-4 no clasificadas en las categorías anteriores, que fueron mayoritariamente síntomas constitucionales (astenia, anorexia) e infecciones. La mediana de toxicidades graves por paciente fue 1 (rango 1-5), con el 11.8% de los pacientes con dos o más toxicidades grado 3-4 distintas.

5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

5.2.1 Análisis univariante y multivariante de factores predictivos de actividad antitumoral

Las siguientes variables fueron estudiadas en un análisis univariante para ver su posible correlación con la respuesta tumoral: el sexo, la edad, la ECOG PS, el IMC, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo, Historia de trombosis venosa), número de localizaciones de las metástasis, presencia de metástasis hepáticas y las líneas de tratamiento sistémico previas para la enfermedad avanzada o metastásica. Además, se han estudiado los valores analíticos en función de los valores comentados previamente (recuento de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, neutrófilo, linfocitos, creatinina, calcio, albúmina, bilirrubina total, GOT, GPT, FA, LDH, GGT, magnesio, ratio N/L, radio P/L). Se analizó la correlación entre estas 28 variables y la respuesta radiológica categorizada como adecuada (RC + RP) o deficiente (EE +PE) (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis estadístico univariante en relación con mejor respuesta radiológica

| Variable | Respuesta radiológica | | p-valor |
|-------------|-----------------------|------------------|---------|
| | Deficiente (EE+PE) | Adecuada (RC+RP) | |
| Sexo | | | |
| Hombre | 309(48.6%) | 45(44.1%) | 0.402 |
| Mujer | 327(51.4%) | 57(55.9%) | |
| Edad | | | |
| ≥ 70 años | 100(15.7%) | 10(9.8%) | 0.119 |
| < 70 años | 536(84.3%) | 92(90.2%) | |

| | | | |
|------------------------------------|------------|------------|--------|
| ECOG | | | |
| 0-1 | 622(97.8%) | 101(99.0%) | 0.417 |
| 2 | 14(2.2%) | 1(1.0%) | |
| IMC | | | |
| < 25 kg/m ² | 346(54.7%) | 43(42.2%) | 0.018 |
| ≥ 25 kg/m ² | 286(45.3%) | 59(57.8%) | |
| HTA | | | |
| No | 498(78.1%) | 76(74.5%) | 0.418 |
| Sí | 139(21.9%) | 26(25.5%) | |
| Diabetes Mellitus | | | |
| No | 583(92.0%) | 93(91.2%) | 0.789 |
| Sí | 51(8.0%) | 9(8.8%) | |
| Hipotiroidismo | | | |
| No | 570(96.0%) | 84(93.3%) | 0.257 |
| Sí | 24(4.0%) | 6(6.7%) | |
| TVP-TEP | | | |
| No | 605(95.1%) | 97(95.1%) | 0.990 |
| Sí | 31(4.9%) | 5(4.9%) | |
| Metástasis | | | |
| 0-2 | 506(79.6%) | 85(83.3%) | 0.376 |
| más de 2 | 130(20.4%) | 17(16.7%) | |
| M1 hepáticas | | | |
| No | 357(56.5%) | 68(66.7%) | 0.053 |
| Sí | 275(43.5%) | 34(33.3%) | |
| Líneas previas | | | |
| 0-2 | 389(61.4%) | 81(79.4%) | <0.001 |
| > 2 | 245(38.6%) | 21(20.6%) | |
| Leucocitos(/mm³) | | | |
| ≤ 11000 | 582(91.5%) | 94(92.2%) | 0.827 |
| > 11000 | 54(8.5%) | 8(7.8%) | |

| | | | |
|-------------------------------------|------------|-----------|-------|
| Hemoglobina | | | |
| ≥ 12 g/dL | 330(51.9%) | 63(61.8%) | 0.063 |
| <12 g/dL | 306(48.1%) | 39(38.2%) | |
| Plaquetas(/mm³) | | | |
| ≤ 450000 | 606(95.3%) | 30(4.7%) | 0.420 |
| > 450000 | 30(4.7%) | 3(2.9%) | |
| Neutrófilos(/mm³) | | | |
| <7500 | 525(82.5%) | 91(89.2%) | 0.092 |
| ≥ 7500 | 111(17.5%) | 11(10.8%) | |
| Linfocitos(/mm³) | | | |
| ≥1200 | 349(54.9%) | 63(61.8%) | 0.193 |
| <1200 | 287(45.1%) | 39(38.2%) | |
| Creatina | | | |
| ≤1.2mg/dl | 591(92.9%) | 95(94.1%) | 0.676 |
| >1.2mg/dl | 45(7.1%) | 6(5.9%) | |
| Calcio | | | |
| ≥8.5 mg/dl | 561(90.0%) | 95(95.0%) | 0.113 |
| <8.5 mg/dl | 62(10.0%) | 5(5.0%) | |
| Albúmina | | | |
| ≥3.5 g/dl | 543(85.4%) | 91(90.1%) | 0.204 |
| < 3.5 g/dl | 93(14.6%) | 10(9.9%) | |
| Bilirrubina total | | | |
| ≤1.2 mg/dl | 618(97.2%) | 98(97.0%) | 0.937 |
| >1.2 mg/dl | 18(2.8%) | 3(3.0%) | |
| ALT | | | |
| ≤ 40 U/L | 533(83.8%) | 87(86.1%) | 0.551 |
| > 40 U/L | 103(16.2%) | 14(13.9%) | |
| AST | | | |
| ≤ 40 U/L | 518(81.4%) | 91(90.1%) | 0.033 |
| > 40 U/L | 118(18.6%) | 10(9.9%) | |

| | | | |
|------------------|------------|-----------|--------|
| FA | | | |
| < 130 U/L | 427(67.1%) | 89(88.1%) | <0.001 |
| ≥ 130 U/L | 209(32.9%) | 12(11.9%) | |
| LDH | | | |
| ≤ 600 U/L | 484(76.1%) | 87(86.1%) | 0.025 |
| > 600 U/L | 152(23.9%) | 14(13.9%) | |
| GGT | | | |
| ≤ 40 U/L | 295(46.4%) | 65(64.4%) | 0.001 |
| > 40 U/L | 341(53.6%) | 36(35.6%) | |
| Magnesio | | | |
| ≥ 1.6 mg/dl | 557(87.6%) | 88(87.1%) | 0.899 |
| < 1.6 mg/dl | 79(12.4%) | 13(12.9%) | |
| Ratio N/L | | | |
| ≤ 5 | 465(73.1%) | 84(82.4%) | 0.047 |
| > 5 | 171(26.9%) | 18(17.6%) | |
| Ratio P/L | | | |
| ≤ 300 | 512(80.5%) | 89(87.3%) | 0.104 |
| >300 | 124(19.5%) | 13(12.7%) | |

Según los resultados hallados en el análisis univariante, siete variables se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con la respuesta radiológica: el IMC, el número de líneas previas de tratamiento, la FA, el AST(GOT), la GGT, la LDH y la RNL.

Con las variables significativas se llevó a cabo el análisis multivariante mediante regresión logística por pasos (Tabla 14).

Tabla 14. Análisis multivariante mediante regresión logística por pasos en relación con la mejor respuesta radiológica

| | Valor de Referencia | Estimación | Odds Ratio | Error Estándar | Valor de p |
|--------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| IMC | < 25 | -0.520 | 0.594 | 0.225 | 0.021 |
| Línea previa | ≤ 2 | 0.829 | 2.290 | 0.263 | 0.002 |
| FA | ≤ 130 | 0.944 | 2.571 | 0.376 | 0.012 |
| AST(GOT) | ≤ 40 | -0.095 | 0.909 | 0.401 | 0.813 |
| GGT | ≤ 40 | 0.399 | 1.491 | 0.263 | 0.129 |
| LDH | ≤ 600 | 0.252 | 1.287 | 0.326 | 0.439 |
| Ratio N/L | ≤ 5 | 0.421 | 1.523 | 0.292 | 0.149 |

De las siete variables incluidas, sólo tres demostraron ser significativas en el análisis multivariante: el IMC (OR=0.594, p=0.021), el número de líneas previas (OR=2.290, p=0.002) y la FA (OR= 2.571, p=0.012). Por tanto, un IMC mayor de 25, haber recibido dos líneas de tratamiento o menos y un valor de FA al inicio del tratamiento de 130 o menos, fueron factores independientes asociados a la respuesta radiológica de los pacientes incluidos en ensayos clínicos fase I.

5.2.2 Análisis de supervivencia

La SLP de la población general del estudio fue de 2,3 meses (IC95%:2.029–2.571) y la SG de 10,7 meses (IC95%: 9.747–11.653) (Figura 14).

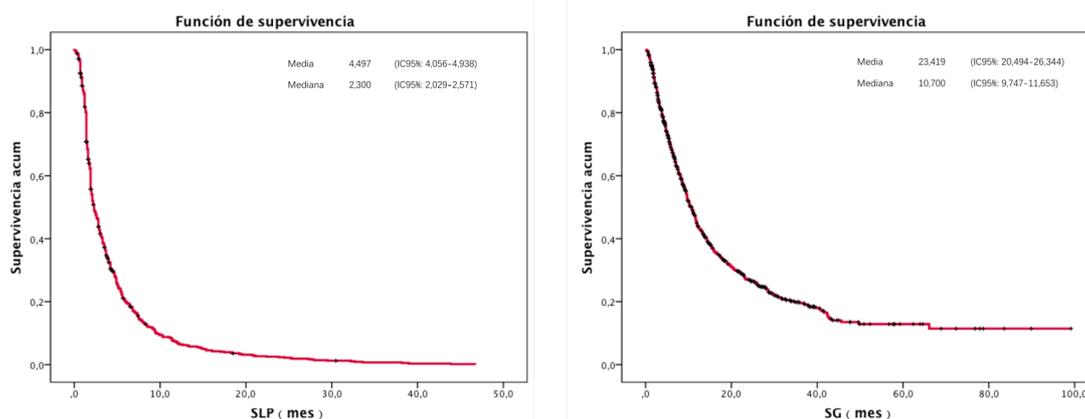
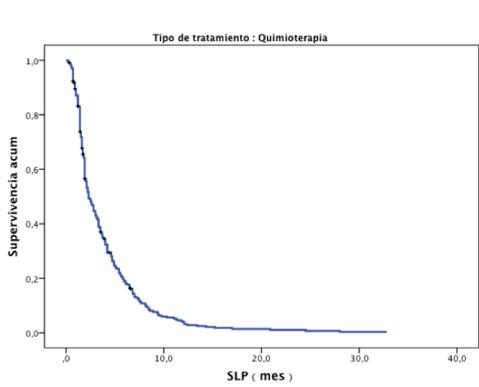


Figura 14. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) de la población en el conjunto de todos los estudios.

Las medianas de SLP entre los diferentes tratamientos fue similar: 2,3 meses (IC95%: 1.733–2.867) con inmunoterapia, 2,3 meses (IC95%: 1.887–2.713) con quimioterapia y 2,2 meses (IC95%: 1.863–2.537) con terapias dirigidas. Por otro lado, la SG fue de 15,8 meses (IC95%: 8.947–22.653) con inmunoterapia, 9,7 meses (IC95%: 8.504–10.896) con quimioterapia y 11,3 meses (IC95%: 9.054–13.546) con terapias dirigidas (Figura 15) (Figura 16).



| Tipo de tratamiento | Media SLP (IC95%) | Mediana SLP (IC95%) |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| - Quimioterapia | 3,875 (3,418-4,333) | 2,300 (1,887-2,713) |
| - Inmunoterapia | 6,327 (4,751-7,904) | 2,300 (1,733-2,867) |
| - Terapia dirigida | 4,447 (3,707-5,186) | 2,200 (1,863-2,537) |
| - Global | 4,497 (4,056-4,938) | 2,300 (2,029-2,571) |

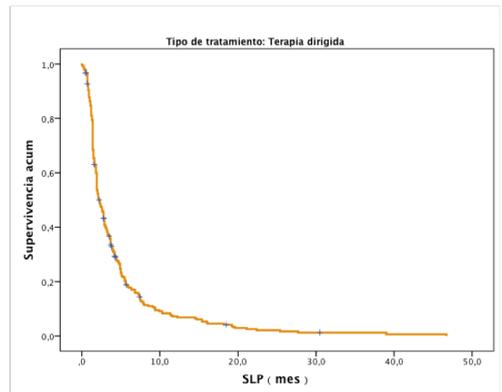
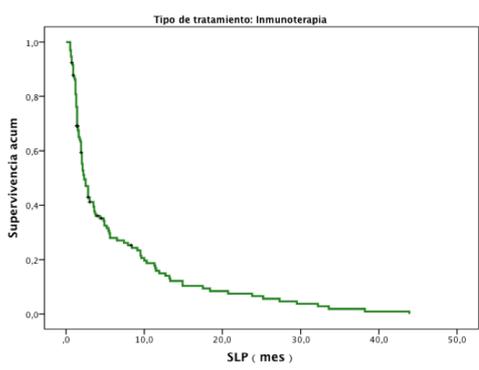
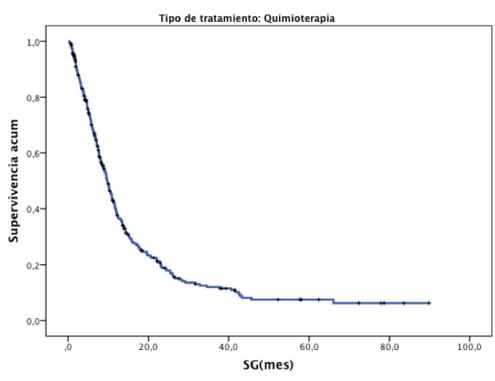


Figura 15. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en función de la terapia utilizada. La inmunoterapia tubo una SLP media superior a los otros tipos de tratamiento.



| Tipo de tratamiento | Media SG (IC95%) | Mediana SG (IC95%) |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|
| - Quimioterapia | 17,334 (14,485-20,183) | 9,700 (8,504-10,896) |
| - Inmunoterapia | 23,428 (19,195-27,661) | 15,800 (8,947-22,653) |
| - Terapia dirigida | 26,278 (21,276-31,280) | 11,300 (9,054-13,546) |
| - Global | 4,497 (4,056-4,938) | 2,300 (9,747-11,653) |

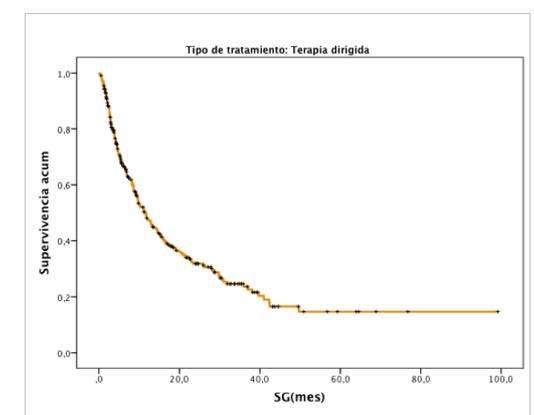
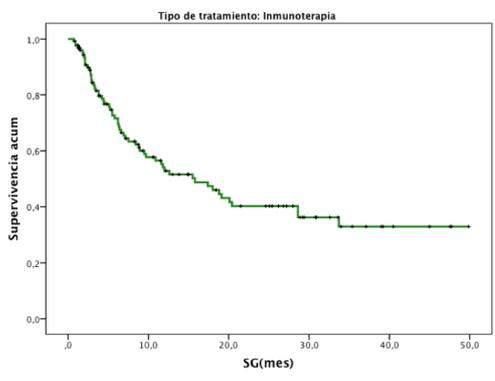


Figura 16. Supervivencia Global en función de la terapia utilizada. La terapia dirigida tubo una SG media superior a las otras terapias.

Se realizaron pruebas del log-rank para determinar si los pacientes que obtuvieron una respuesta radiológica adecuada presentaban también mejor SG y SLP (Figura 17 – 20).

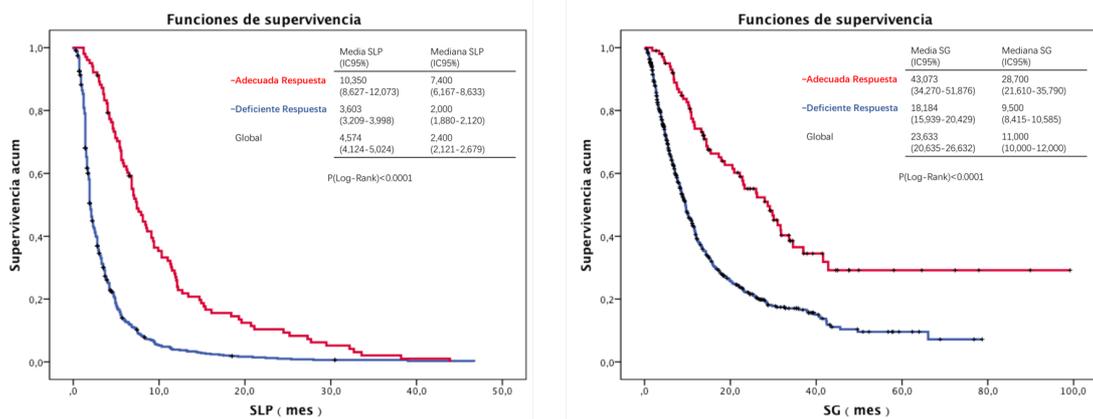


Figura 17. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en función de la respuesta radiológica.

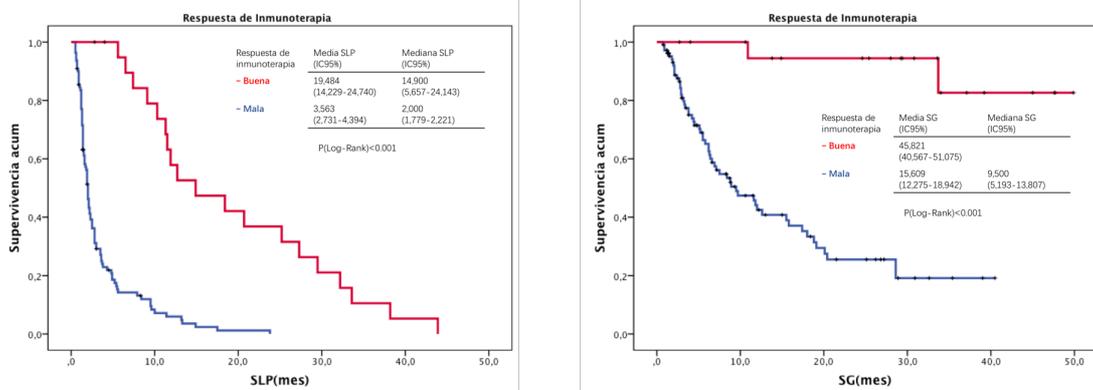


Figura 18. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en inmunoterapia en relación con la mejor respuesta radiológica.

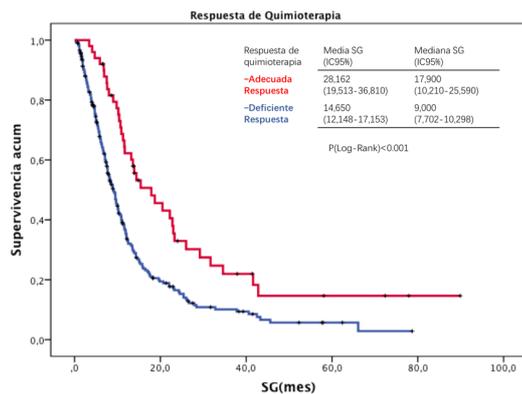
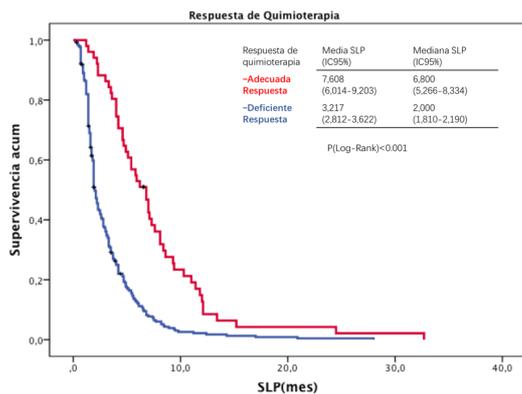


Figura 19. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en quimioterapia en relación con la mejor respuesta radiológica.

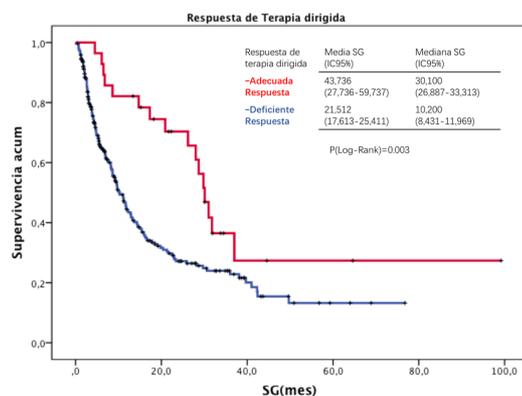
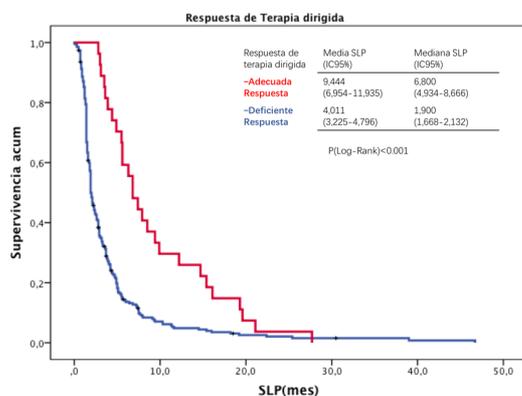


Figura 20. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en terapia dirigida en relación con la mejor respuesta radiológica.

Posteriormente se comprobó, mediante curvas de Kaplan-Meier, si las variables previamente significativas en el análisis multivariable se correlacionaban también con SLP y SG. En la curva del IMC, los pacientes con un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ obtuvieron mejor SG y SLP de forma significativa. Así, en esta población, la SG fue de 12,1 meses y la SLP de 2,7 meses, mientras que los de menor IMC tuvieron una SG de 9,6 meses y una SLP de 2,2 meses ($p=0.006$ y $p=0.001$ respectivamente) (Figura 21).

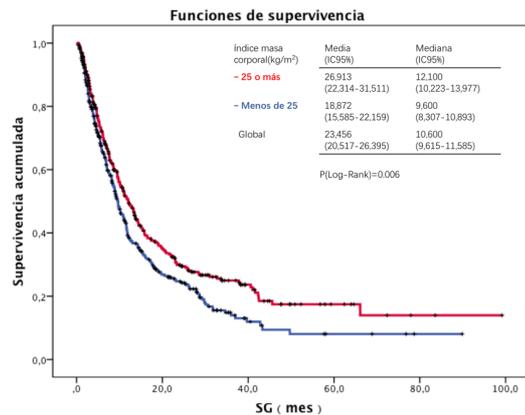
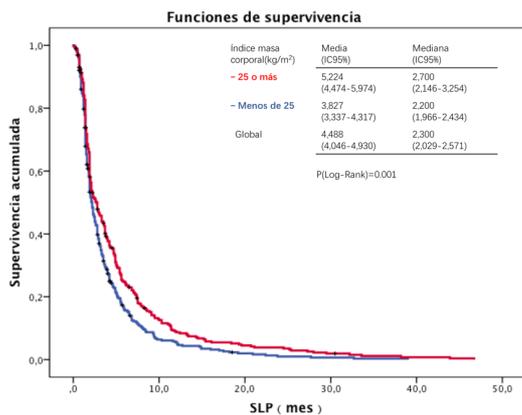


Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en pacientes en función del IMC.

El número de líneas previas recibidas no fue estadísticamente significativo en las pruebas del log-rank. La SLP fue de 2,6 meses para aquellos pacientes con dos o menos líneas de tratamiento y de 2,0 meses para los demás ($p=0.082$); la SG fue de 10,7 meses en ambos subgrupos ($p=0.673$) (Figura 22).

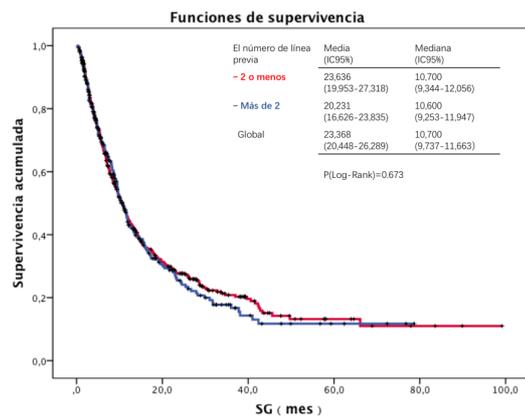
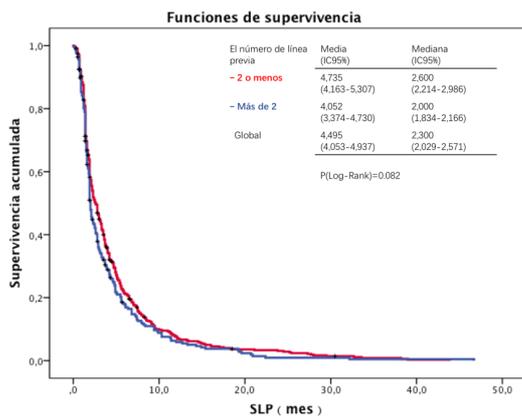


Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en función de las líneas de tratamiento.

Finalmente, altos niveles de FA se correlacionaron significativamente de manera negativa con la supervivencia. Los pacientes con niveles elevados de FA tuvieron peor SLP (1,9 meses vs 2,9 meses, $p < 0.001$) y SG (5,8 meses vs 12,6 meses, $p < 0.001$) (Figura 23).

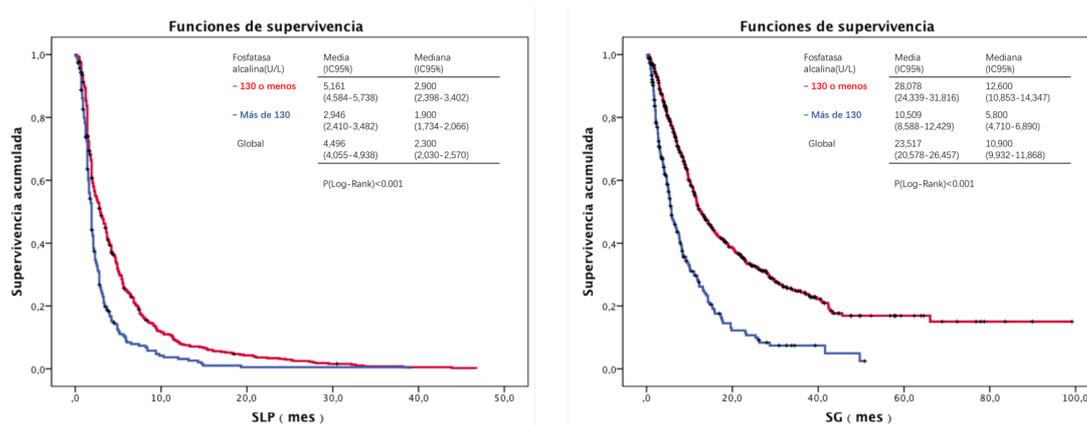


Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) en función de los niveles de FA al inicio del tratamiento.

5.2.3. Índices predictivos

Con las variables IMC, número de líneas previas y FA, se realizó un índice para seleccionar a aquellos pacientes candidatos a recibir un tratamiento experimental. El índice START-CIOCC asignó un valor 1 a cada variable de mal pronóstico: $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, haber recibido 3 líneas o más de tratamiento previo y/o tener un valor de $FA > 130 \text{ U/L}$.

Del total de la población del estudio, 169 pacientes (22.6%) obtuvieron una puntuación de 0 o de buen pronóstico, 347 pacientes (46.39%) de 1, 191 (25.53%) de 2 y 41 pacientes (5.48%) de 3.

Estudiando a los 103 pacientes que obtuvieron alguna respuesta con el tratamiento experimental (RC+RP), la mayor parte de ellos clasificaron como START-CIOCC índice 1 (N=57, 55.3%) o 0 (N=29, 28.2%). Dentro del grupo de 356 pacientes que presentan progresión de la enfermedad como mejor respuesta, la mayoría (43.3%) se clasificó con índice 1, seguido de índice 2 (26.4%). Por último, los pacientes cuya mejor respuesta fue EE (N=271) presentaron mayoritariamente una puntuación de 1 (47.6%) y 2 (28.8%) (Figura 24).

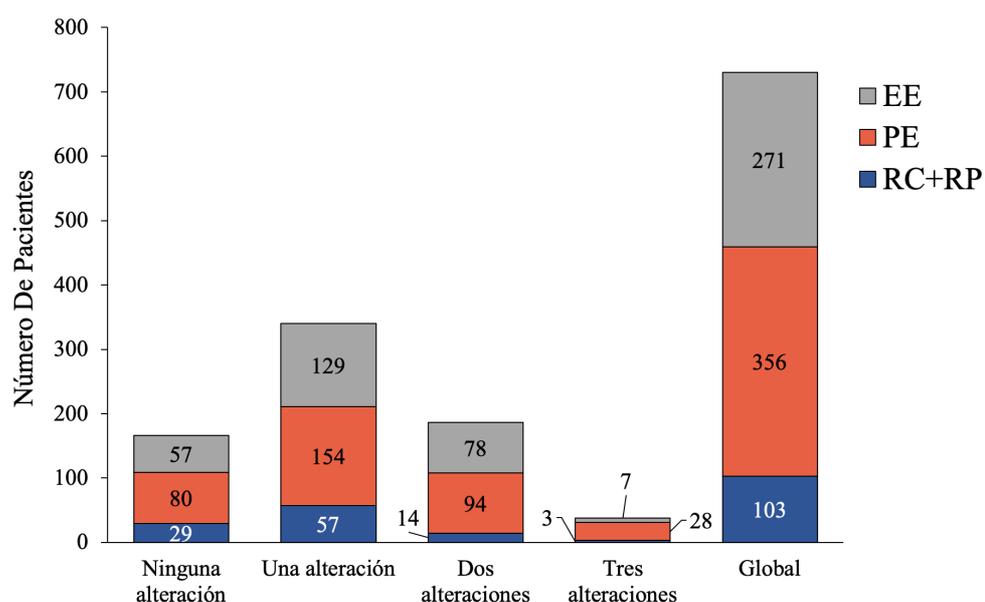


Figura 24. La relación entre el índice 0-3 y la mejor respuesta radiológica. EE=Enfermedad estable; PE=Progresión de la enfermedad; RC=Respuesta completa; RP=Respuesta parcial.

Con estos datos se agrupó a los pacientes en dos categorías de acuerdo con su puntuación: 0-1 (o de buen pronóstico) y 2-3 (o de mal pronóstico). Los pacientes de mal pronóstico (30.7%) obtuvieron una baja tasa de respuesta radiológica objetiva del 7,6%, mientras que los de buen pronóstico (69,3%) ascendieron a un 17%; las diferencias entre ambos subgrupos fueron estadísticamente significativas ($p=0.003$) (Figura 25).

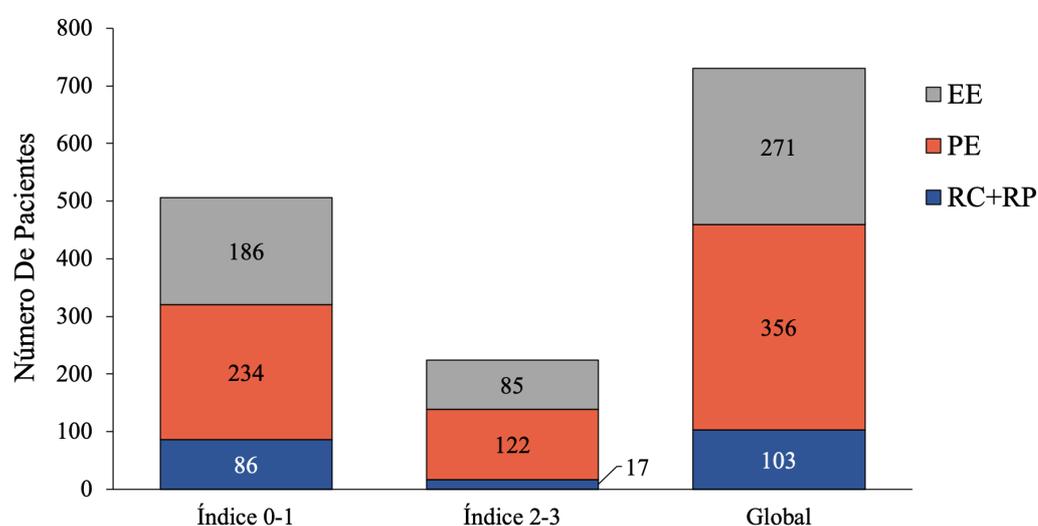


Figura 25. La relación entre el índice 0-1 vs 2-3 y la mejor respuesta radiológica. EE=Enfermedad estable; PE=Progresión de la enfermedad; RC=Respuesta completa; RP=Respuesta parcial.

Respecto a la relación entre el índice START-CIOCC y la SG, cuanto más variables positivas, menor supervivencia. Así, mientras los pacientes con 0-1 variables positivas tuvieron una supervivencia mayor a los diez meses, este tiempo se redujo a la mitad para los que puntuaron 3 (Tabla 15) (Figura 26).

Tabla 15. Índice de START-CIOCC y supervivencia global (SG)

| VARIABLES ALTERADAS | Media | Mediana | P-valor |
|---------------------|--------|---------|---------|
| Ninguna | 21.305 | 10.90 | <0.001 |
| Una | 26.208 | 12.00 | |
| Dos | 18.342 | 9.50 | |
| Tres | 8.562 | 5.10 | |
| Global | 23.505 | 10.80 | |

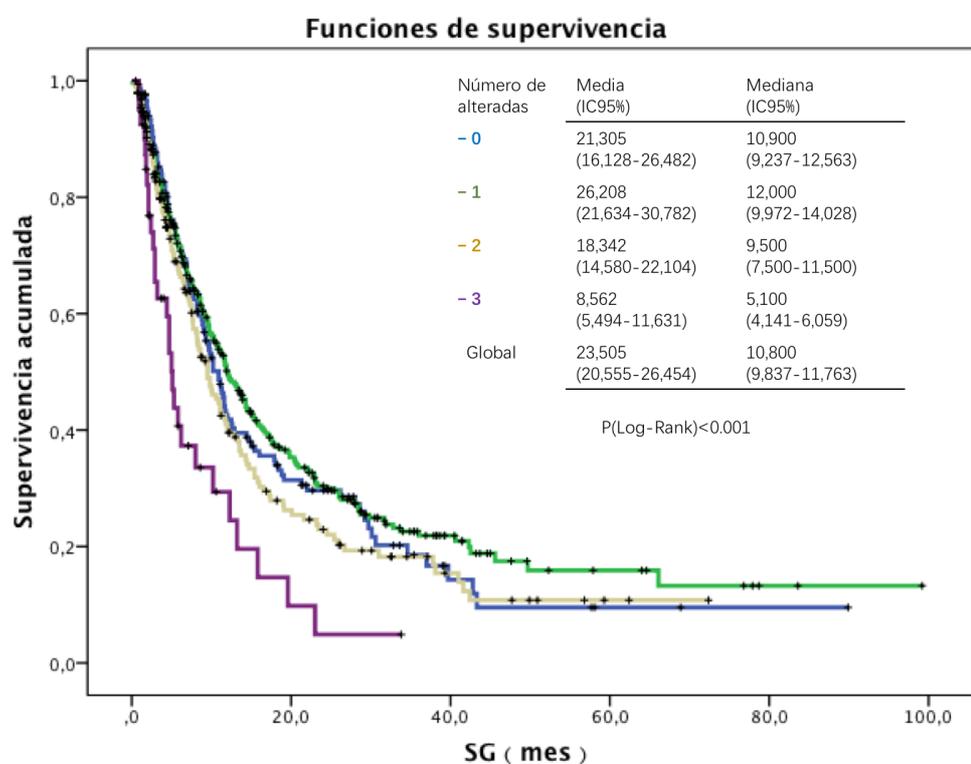


Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier de SG en relación con el índice START-CIOCC (0-3)

La mediana de SG fue significativamente mayor para los pacientes con un buen pronóstico (11,6 vs 8,6 m, $p= 0.005$). (Tabla16) (Figura 27).

Tabla 16. Media y mediana de la Supervivencia Global (SG) en función del índice START-CIOCC

| Número de alteradas | Media de la SG | Mediana de la SG | P-valor |
|---------------------|----------------|------------------|---------|
| 0-1 | 25.173 | 11.60 | 0.005 |
| 2-3 | 16.947 | 8.60 | |
| Global | 23.505 | 10.80 | |

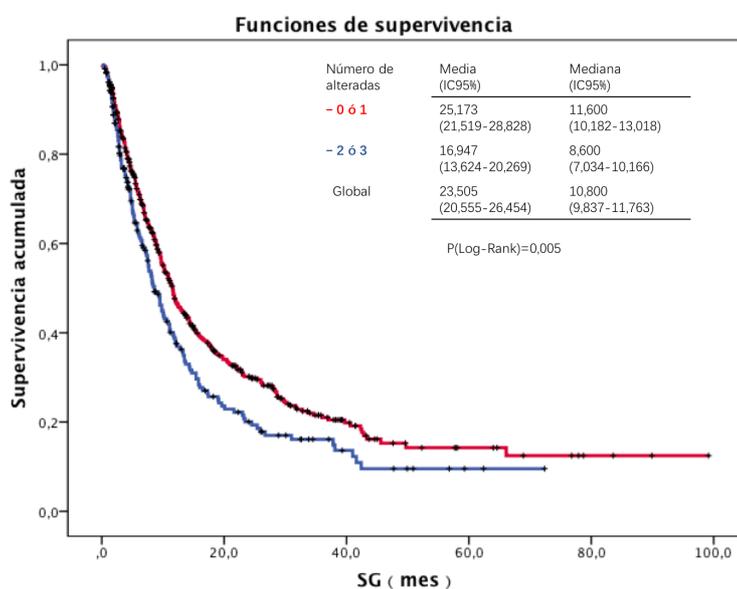


Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en relación con el índice de START-CIOCC.

Con estos resultados se determina que los pacientes que puntúan 0-1 en el índice de START-CIOCC – teniendo en cuenta las variables de IMC, número de líneas previas y nivel de FA – se asocian a una mejor tasa de respuesta radiológica objetiva y a una mejor supervivencia global.

6.DISCUSIÓN

En esta tesis hemos analizado retrospectivamente una cohorte de 773 pacientes oncológicos incluidos en ensayos clínicos fase I en la Unidad START-CIOCC entre 2008 y 2016, con el fin de determinar si existen variables clínicas o analíticas que permitan identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta tumoral radiológica o mejor supervivencia con los tratamientos experimentales administrados.

El análisis descriptivo de los datos refleja una población de pacientes relativamente jóvenes (58.7 años de media), que presentan un buen estado general (PS 0–1 98%) y con una mayor frecuencia de tumores digestivos y torácicos (49%). La SG mediana de la cohorte completa fue de 10.7 meses (IC95%: 9.747–11.653), aunque con algunas diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento: 15.8 meses para el grupo de inmunoterapia, 9.7 meses para el de quimioterapia y 11.3 meses para el de terapia dirigida. En cambio, la SLP mediana fue de 2.3 meses (IC95%: 2.029–2.571), sin cambios significativos entre subgrupos. Durante el tratamiento de investigación, un 13.8% de los pacientes presentó una respuesta completa o parcial, en un 37.53% la enfermedad fue estable y en un 48.64%, la enfermedad evolucionó.

Además de los parámetros demográficos, hemos analizado 28 variables clínicas y analíticas. De éstas, hay tres factores independientes que mostraron una correlación significativa en el análisis multivalente: el IMC, la fosfatasa alcalina (FA) y el número

de líneas previas de tratamiento. Las curvas de supervivencia determinaron que los pacientes con un IMC ≥ 25 kg/m² y con un nivel de FA ≤ 130 U/L, obtuvieron una mejor SG y SLP de forma significativa. Sin embargo, el test del orden logarítmico no encontró diferencias significativas para la variable del número de líneas previas de tratamiento.

Usando estas variables independientes, hemos diseñado el índice de START-CIOCC, en el cual se atribuye un punto por cada factor de mal pronóstico (IMC < 25 kg/m², FA ≥ 130 U/L o haber recibido tres o más líneas previas de tratamiento). A través de este índice se categoriza a la población en dos: de buen pronóstico (puntuación 0 o 1) o de mal pronóstico (puntuación 2 o 3). Los pacientes pertenecientes a la categoría de mal pronóstico obtuvieron significativamente una menor tasa de respuesta radiológica objetiva. Por otro lado, el índice de START-CIOCC también fue predictor de la SG: los pacientes de buen pronóstico presentaron una SG mediana de 11.6 meses comparado con los de mal pronóstico, que fue de 8.6 meses.

Los estudios realizados para determinar la asociación entre IMC y supervivencia en oncología han llegado a diversas conclusiones. El sobrepeso y la obesidad se han definido como factor de riesgo para el desarrollo de múltiples cánceres, pero también se identifican ahora como un factor pronóstico asociado a la supervivencia. Sin embargo, en un estudio retrospectivo reciente que incluyó casi 12.000 pacientes incluidos en 22 ensayos clínicos, no pudo establecerse un papel pronóstico claro del

IMC. Aunque el aumento de IMC se asoció con SG en varones, esto no pudo confirmarse para mujeres ni en la población general⁷⁹. Sin embargo, en otros estudios retrospectivos sí se pudo observar la asociación entre SG y SLP en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que habían recibido tratamiento con inmunoterapia^{80,81}. Finalmente, en un meta-análisis reciente con 5279 pacientes también tratados con inmunoterapia en 13 ensayos clínicos, tanto la SLP como la SG fueron mayores en pacientes con sobrepeso⁸². Sin embargo, las diferencias en cuanto al tipo de tumor, el género y los puntos de corte de IMC de los distintos estudios, dificultan la posibilidad de extrapolar resultados concluyentes. En nuestra cohorte general, en cambio, el IMC se correlacionó positivamente con una SLP (2.7 meses vs 2.2 meses) y una SG (12.1 meses vs 9.6 meses), independientemente del sexo, el tipo de tumor o el tratamiento recibido. En nuestra población de pacientes, donde la mayor parte de los fármacos administrados fueron dosificados en función del peso o superficie corporal, posiblemente la exposición al fármaco fuera más alta y uno de los factores que podrían justificar la mejora en la supervivencia. Por otro lado, los pacientes con mayor IMC podrían tener menores tasas de sarcopenia y mejor estado general, lo que se podría asociar a un mejor pronóstico.

Por otro lado, la FA es una enzima homodimérica cuya función es la eliminación de grupos fosfatos⁸³⁻⁸⁸. Aunque se encuentra expresada en todos los tejidos, está particularmente concentrada en el hígado, la bilis, el riñón y los huesos. La elevación de la FA se ha asociado a una peor supervivencia en diferentes tipos tumorales incluido

el cáncer de próstata^{83,84}, el colorectal⁸⁶, el de mama triple negativo⁸⁹, el de cavum⁸⁷ y el de esófago⁸⁸. Nuestros hallazgos, acorde con la literatura publicada, indica que los pacientes con valores más elevados de FA (>130U/L) tienen peor SLP (2.9 meses vs 1.9 meses) y SG (12.6 meses vs 5.8 meses). De los pacientes con FA >130 U/L, 165 pacientes (69.62%) tenían metástasis hepáticas y 68 pacientes (28.69%) metástasis óseas.

Respecto al número de líneas previas de tratamiento, el análisis multivariante demostró un aumento del riesgo (OR=2.9, p=0.002) de peor respuesta radiológica en aquellos pacientes que habían recibido previamente más de tres tratamientos. Sin embargo, la supervivencia (SG y SLP) no se vio afectada (p=0.082 y p=0.673, respectivamente). Este hecho puede estar relacionado con una infrarrepresentación de los pacientes que habían recibido más líneas previas – SLP (2.6 meses vs 2.0 meses) y SG (10.7 meses vs 10.6 meses) – y a un posible entrecruzamiento de los tratamientos recibidos con posterioridad.

Otros índices pronósticos para determinar la elegibilidad en ensayos clínicos fase I han sido publicados anteriormente. Entre ellos cabe destacar el RMH Score y Hammersmith Score (HSS), cuyas variables se correlacionan con la SG, y el Princess Margaret Hospital Score (PMS) y el European Model B, que determinan el riesgo de mortalidad a los 90 días. En el índice RMH se incluyeron tres parámetros para determinar peor supervivencia: niveles de LDH elevados, nivel de albúmina y más de dos sitios metastásicos. El primer estudio retrospectivo realizado por Arkenau et al⁴⁷. fue

posteriormente validado en una cohorte prospectiva de 78 pacientes tratados en ensayos clínicos fase I⁴⁵. Sin embargo, en esta cohorte, publicada en el año 2009, los pacientes fueron tratados con quimioterapia (32%) y terapias dirigidas (68%), en un solo centro. El HSS y el PMS hicieron estudios retrospectivos monocéntricos sin cohorte de validación. El primero diseñó un sistema de estratificación basado en la albúmina, la LDH y el sodio; el segundo identificó como significativas las variables de LDH, más de dos sitios metastásicos y ECOG PS⁴⁸. Finalmente, el European Model fue un ensayo clínico también retrospectivo, pero multicéntrico, y que incluyó un elevado número de pacientes (2232); en este índice se incluyeron la albúmina, la LDH, ECOG PS y el número de sitios metastásicos como factores pronósticos⁵¹.

Debido a las limitaciones de cada uno de estos índices, actualmente no hay un uso estandarizado de ninguno de ellos en las unidades de fase I. La mayor diferencia entre nuestro índice de START-CIOCC y los demás se encuentra en la metodología usada para su elaboración. Así, nuestro índice analiza la relación entre las variables a estudiar y la respuesta radiológica al tratamiento experimental, para después utilizar estos resultados en el análisis multivariante.

Las limitaciones de este estudio incluyen fundamentalmente el hecho de ser un análisis retrospectivo, unicéntrico y heterogéneo (diferentes tipos de tumores y tratamientos oncológicos recibidos). En este sentido, la mayor parte de los pacientes recibieron tratamientos basados en quimioterapia, que en la actualidad supone una de las vías

minoritarias en investigación en comparación con el auge de la inmunoterapia o las terapias dirigidas. Sin embargo, para poder validar el índice de START-CIOCC, es necesario confirmar estos resultados en una muestra prospectiva de pacientes. Contar con un índice predictivo de supervivencia para aquellos candidatos a ensayos clínicos fase I permitiría una mejor selección de pacientes y una mejor evaluación de los fármacos a estudiar, y evitaría pruebas innecesarias de selección y efectos secundarios a los pacientes con baja probabilidad de beneficiarse de un ensayo clínico.

7. CONCLUSIONES

- ◆ En esta tesis se evalúa una cohorte retrospectiva de 773 pacientes tratados en la Unidad de Ensayos Clínicos Fase I START-CIOCC. La SG de la población general fue de 10.7 meses y la SLP de 2.3 meses. En esta cohorte un 1.90% de pacientes alcanzó una RC y un 11.92% una RP. De ellos, un 17.26% fue tratado con inmunoterapia, un 42.82% con quimioterapia y un 39.92% con terapias dirigidas.
- ◆ En el análisis univariante, siete variables se asociaron de forma significativa con una respuesta radiológica adecuada (RC o RP): IMC, el número de líneas previas ($p < 0.001$), FA ($p < 0.001$), AST(GOT) ($p = 0.033$), GGT, ($p = 0.001$), LDH ($p = 0.025$) y ratio N/L. ($p = 0.047$).
- ◆ Con estos resultados se elaboró un análisis multivariante en el cual sólo tres de las variables anteriores se asociaron de forma significativa a una mejor respuesta radiológica: la IMC (OR=0.594, $p = 0.021$), el número de líneas previas de tratamiento (OR=2.290, $p = 0.002$) y la FA (OR= 2.571, $p = 0.012$). Un IMC mayor de 25 kg/m^2 , haber recibido menos de dos líneas de tratamiento y tener un valor inicial de FA inferior a 130U/L se corresponden con una mejor respuesta radiológica.
- ◆ Finalmente, de acuerdo con las variables anteriores y su asociación a la supervivencia, se ha realizado el índice de START-CIOCC predictivo: aquellos pacientes con buen pronóstico (índice START-CIOCC = 0–1) tienen una mejor

SG comparado con los de mal pronóstico (índice START-CIOCC = 2–3).

- ◆ Este índice puede mejorar la selección de pacientes oncológicos en ensayos clínicos fase I, aunque se necesitan estudios prospectivos para confirmar los resultados.

8.BIBLIOGRAFIA

- 1 STREPTOMYCIN treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* **1**, 582-596 (1948).
- 2 Venook, A. P. *et al.* CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Journal of Clinical Oncology* **32**, LBA3-LBA3, doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.lba3 (2014).
- 3 Goldberg, R. M., Wei, L. & Fernandez, S. The Evolution of Clinical Trials in Oncology: Defining Who Benefits from New Drugs Using Innovative Study Designs. *Oncologist* **22**, 1015-1019, doi:10.1634/theoncologist.2017-0153 (2017).
- 4 Sargent, D. J. *et al.* The ARCAD clinical trials program: an update and invitation. *Oncologist* **17**, 188-191, doi:10.1634/theoncologist.2011-0332 (2012).
- 5 Horstmann, E. *et al.* Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *The New England journal of medicine* **352**, 895-904, doi:10.1056/NEJMsa042220 (2005).
- 6 Critical role of phase I clinical trials in cancer treatment. American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* **15**, 853-859, doi:10.1200/jco.1997.15.2.853 (1997).
- 7 Joffe, S. & Miller, F. G. Rethinking Risk-Benefit Assessment for Phase I Cancer Trials. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 2987-2990, doi:10.1200/jco.2005.04.9296 (2006).
- 8 Markman, M. Further evidence of clinical benefit associated with participation in phase I oncology trials. *Br J Cancer* **98**, 1021-1022, doi:10.1038/sj.bjc.6604206 (2008).
- 9 Eisenhauer, E. A., O'Dwyer, P. J., Christian, M. & Humphrey, J. S. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*

- 18**, 684-692, doi:10.1200/JCO.2000.18.3.684 (2000).
- 10 Weber, J. S. *et al.* American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: The Critical Role of Phase I Trials in Cancer Research and Treatment. *Journal of Clinical Oncology* **33**, 278-284, doi:10.1200/JCO.2014.58.2635 (2015).
- 11 Voskoboynik, M. & Arkenau, H.-T. Challenges of patient selection for phase I oncology trials. *Drug Discovery and Development: From Molecules to Medicine*, 65 (2015).
- 12 Coquan, E. & Joly, F. [Quality of life in immune checkpoint inhibitors trials]. *Bull Cancer* **107**, 830-842, doi:10.1016/j.bulcan.2020.05.005 (2020).
- 13 Cesana, B. M. & Biganzoli, E. M. Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues. *Curr Clin Pharmacol* **13**, 14-20, doi:10.2174/1574884713666180412152949 (2018).
- 14 Weber, J. S. *et al.* American Society of Clinical Oncology policy statement update: the critical role of phase I trials in cancer research and treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **33**, 278-284, doi:10.1200/JCO.2014.58.2635 (2015).
- 15 Le Tourneau, C., Lee, J. J. & Siu, L. L. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute* **101**, 708-720, doi:10.1093/jnci/djp079 (2009).
- 16 Imam, M. T., Venkateshan, S. P., Tandon, M., Saha, N. & Pillai, K. K. Comparative evaluation of US Food and Drug Administration and pharmacologically guided approaches to determine the maximum recommended starting dose for first-in-human clinical trials in adult healthy men. *J Clin Pharmacol* **51**, 1655-1664, doi:10.1177/0091270010387429 (2011).
- 17 Shen, J. *et al.* Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. *Clin Transl Sci* **12**, 6-19, doi:10.1111/cts.12582 (2019).
- 18 Agoram, B. M. Use of pharmacokinetic/ pharmacodynamic modelling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics. *Br J Clin Pharmacol* **67**, 153-160, doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03297.x (2009).
- 19 Dueck, A. C. *et al.* Validity and Reliability of the US National Cancer

- Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* **1**, 1051-1059, doi:10.1001/jamaoncol.2015.2639 (2015).
- 20 Korn, E. L. *et al.* Clinical Trial Designs for Cytostatic Agents: Are New Approaches Needed? *Journal of Clinical Oncology* **19**, 265-272, doi:10.1200/jco.2001.19.1.265 (2001).
- 21 Craft, B. S. *et al.* The changing face of phase 1 cancer clinical trials: new challenges in study requirements. *Cancer* **115**, 1592-1597, doi:10.1002/cncr.24171 (2009).
- 22 Cook, N., Hansen, A. R., Siu, L. L. & Abdul Razak, A. R. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. *Molecular Oncology* **9**, 997-1007, doi:10.1016/j.molonc.2014.07.025 (2015).
- 23 Storer, B. E. Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics* **45**, 925-937 (1989).
- 24 Simon, R. *et al.* Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **89**, 1138-1147, doi:10.1093/jnci/89.15.1138 (1997).
- 25 Babb, J., Rogatko, A. & Zacks, S. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Statistics in medicine* **17**, 1103-1120, doi:10.1002/(sici)1097-0258(19980530)17:10<1103::aid-sim793>3.0.co;2-9 (1998).
- 26 Cheung, Y. K. & Chappell, R. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics* **56**, 1177-1182, doi:10.1111/j.0006-341x.2000.01177.x (2000).
- 27 Goodman, S. N., Zahurak, M. L. & Piantadosi, S. Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies. *Statistics in medicine* **14**, 1149-1161, doi:10.1002/sim.4780141102 (1995).
- 28 O'Quigley, J., Pepe, M. & Fisher, L. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics* **46**, 33-48 (1990).
- 29 Agrawal, M. *et al.* Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **24**, 4479-

- 4484, doi:10.1200/jco.2006.06.0269 (2006).
- 30 Ho, J. *et al.* Barriers in phase I cancer clinical trials referrals and enrollment: five-year experience at the Princess Margaret Hospital. *BMC Cancer* **6**, 263, doi:10.1186/1471-2407-6-263 (2006).
- 31 Markman, M. The needs of science vs the needs of patients: ethical concerns in cancer clinical trials. *Cleveland Clinic journal of medicine* **70**, 1008-1009, 1013-1004, 1016 (2003).
- 32 Abernethy, A. P., Shelby-James, T., Fazekas, B. S., Woods, D. & Currow, D. C. The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care* **4**, 7, doi:10.1186/1472-684X-4-7 (2005).
- 33 Ganz, P. A., Haskell, C. M., Figlin, R. A., La Soto, N. & Siau, J. Estimating the quality of life in a clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the Karnofsky performance status and the Functional Living Index--Cancer. *Cancer* **61**, 849-856, doi:10.1002/1097-0142(19880215)61:4<849::aid-cnrcr2820610435>3.0.co;2-b (1988).
- 34 Mor, V., Laliberte, L., Morris, J. N. & Wiemann, M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* **53**, 2002-2007, doi:10.1002/1097-0142(19840501)53:9<2002::aid-cnrcr2820530933>3.0.co;2-w (1984).
- 35 Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **5**, 649-655 (1982).
- 36 Maltoni, M. *et al.* Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer* **75**, 2613-2622 (1995).
- 37 Maestu, I. *et al.* Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **8**, 547-553 (1997).
- 38 Ando, M. *et al.* Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* **85**, 1634-1639, doi:10.1054/bjoc.2001.2162

- (2001).
- 39 DiGrande, S. *FDA Expands Patient Inclusion Criteria for Cancer Clinical Trials*, <<https://www.ajmc.com/view/fda-expands-patient-inclusion-criteria-for-cancer-clinical-trials->> (2019).
- 40 FDA. *Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections*, <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cancer-clinical-trial-eligibility-criteria-patients-hiv-hepatitis-b-virus-or-hepatitis-c-virus>> (2020).
- 41 FDA. *Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies*. (2020).
- 42 Ralston, S. H., Gallacher, S. J., Patel, U., Campbell, J. & Boyle, I. T. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* **112**, 499-504, doi:10.7326/0003-4819-112-7-499 (1990).
- 43 Al Murri, A. M. *et al.* Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* **94**, 227-230, doi:10.1038/sj.bjc.6602922 (2006).
- 44 Motzer, R. J. *et al.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **17**, 2530-2540, doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2530 (1999).
- 45 Arkenau, H. T. *et al.* Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**, 2692-2696, doi:10.1200/JCO.2008.19.5081 (2009).
- 46 Stavraka, C. *et al.* Developing an objective marker to optimize patient selection and predict survival benefit in early-phase cancer trials. *Cancer* **120**, 262-270, doi:10.1002/cncr.28381 (2014).
- 47 Arkenau, H. T. *et al.* Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer* **98**, 1029-1033, doi:10.1038/sj.bjc.6604218 (2008).
- 48 Chau, N. G. *et al.* Early mortality and overall survival in oncology phase I

- trial participants: can we improve patient selection? *BMC Cancer* **11**, 426, doi:10.1186/1471-2407-11-426 (2011).
- 49 Fussenich, L. M. *et al.* A new, simple and objective prognostic score for phase I cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **47**, 1152-1160, doi:10.1016/j.ejca.2010.12.028 (2011).
- 50 Garrido-Laguna, I. *et al.* Validation of the Royal Marsden Hospital prognostic score in patients treated in the Phase I Clinical Trials Program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer* **118**, 1422-1428, doi:10.1002/cncr.26413 (2012).
- 51 Olmos, D. *et al.* Patient selection for oncology phase I trials: a multi-institutional study of prognostic factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **30**, 996-1004, doi:10.1200/JCO.2010.34.5074 (2012).
- 52 Bigot, F. *et al.* Prospective validation of a prognostic score for patients in immunotherapy phase I trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **84**, 212-218, doi:10.1016/j.ejca.2017.07.027 (2017).
- 53 Day, D. *et al.* Survival in Early Phase Immuno-Oncology Trials: Development and Validation of a Prognostic Index. *JNCI Cancer Spectr* **3**, pkz071, doi:10.1093/jncics/pkz071 (2019).
- 54 Brugger, S. A. & Huber, H. [Fundamentals and results of cytostatic chemotherapy in some of the most common solid tumors]. *Acta Med Austriaca* **26**, 83-88 (1999).
- 55 Sigismund, S., Avanzato, D. & Lanzetti, L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* **12**, 3-20, doi:10.1002/1878-0261.12155 (2018).
- 56 Hallberg, B. & Palmer, R. H. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **27 Suppl 3**, iii4-iii15, doi:10.1093/annonc/mdw301 (2016).
- 57 Ritterhouse, L. L. & Barletta, J. A. BRAF V600E mutation-specific antibody: A review. *Semin Diagn Pathol* **32**, 400-408, doi:10.1053/j.semdp.2015.02.010 (2015).
- 58 Uguen, A. & De Braekeleer, M. ROS1 fusions in cancer: a review. *Future*

- Oncol* **12**, 1911-1928, doi:10.2217/fon-2016-0050 (2016).
- 59 Jiao, Q. *et al.* Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer* **17**, 36, doi:10.1186/s12943-018-0801-5 (2018).
- 60 Zhukov, N. V. & Tjulandin, S. A. Targeted therapy in the treatment of solid tumors: practice contradicts theory. *Biochemistry (Mosc)* **73**, 605-618, doi:10.1134/s000629790805012x (2008).
- 61 Kruger, S. *et al.* Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends. *J Exp Clin Cancer Res* **38**, 268, doi:10.1186/s13046-019-1266-0 (2019).
- 62 Rowshanravan, B., Halliday, N. & Sansom, D. M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* **131**, 58-67, doi:10.1182/blood-2017-06-741033 (2018).
- 63 Schutz, F. *et al.* PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncol Res Treat* **40**, 294-297, doi:10.1159/000464353 (2017).
- 64 Seymour, L. *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* **18**, e143-e152, doi:10.1016/s1470-2045(17)30074-8 (2017).
- 65 Schwartz, L. H. *et al.* RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer* **62**, 132-137, doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081 (2016).
- 66 Han, C. *et al.* Comparison of prognostic factors in patients in phase I trials of cytotoxic drugs vs new noncytotoxic agents. *Br J Cancer* **89**, 1166-1171, doi:10.1038/sj.bjc.6601218 (2003).
- 67 Roberts, T. G., Jr. *et al.* Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase 1 clinical trials. *Jama* **292**, 2130-2140, doi:10.1001/jama.292.17.2130 (2004).
- 68 Sekine, I. *et al.* Relationship between objective responses in phase I trials and potential efficacy of non-specific cytotoxic investigational new drugs. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **13**, 1300-1306, doi:10.1093/annonc/mdf202 (2002).
- 69 Smith, T. L., Lee, J. J., Kantarjian, H. M., Legha, S. S. & Raber, M. N. Design and results of phase I cancer clinical trials: three-year experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of clinical oncology : official journal of*

- the American Society of Clinical Oncology* **14**, 287-295,
doi:10.1200/JCO.1996.14.1.287 (1996).
- 70 Von Hoff, D. D. & Turner, J. Response rates, duration of response, and dose response effects in phase I studies of antineoplastics. *Invest New Drugs* **9**, 115-122, doi:10.1007/bf00194562 (1991).
- 71 Itoh, K. *et al.* Therapeutic response and potential pitfalls in phase I clinical trials of anticancer agents conducted in Japan. *Cancer chemotherapy and pharmacology* **34**, 451-454 (1994).
- 72 Estey, E. *et al.* Therapeutic response in phase I trials of antineoplastic agents. *Cancer Treat Rep* **70**, 1105-1115 (1986).
- 73 Decoster, G., Stein, G. & Holdener, E. E. Responses and toxic deaths in phase I clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **1**, 175-181,
doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a057716 (1990).
- 74 Bachelot, T. *et al.* Multivariable analysis of prognostic factors for toxicity and survival for patients enrolled in phase I clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **11**, 151-156, doi:10.1023/a:1008368319526 (2000).
- 75 Postel-Vinay, S. *et al.* Clinical benefit in Phase-I trials of novel molecularly targeted agents: does dose matter? *Br J Cancer* **100**, 1373-1378,
doi:10.1038/sj.bjc.6605030 (2009).
- 76 Parulekar, W. R. & Eisenhauer, E. A. Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice. *Journal of the National Cancer Institute* **96**, 990-997, doi:10.1093/jnci/djh182 (2004).
- 77 Patnaik, A. *et al.* Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research* **21**, 4286-4293, doi:10.1158/1078-0432.ccr-14-2607 (2015).
- 78 Kaplan, E. L. & Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association* **53**, 457-481 (1958).
- 79 Greenlee, H., Unger, J. M., LeBlanc, M., Ramsey, S. & Hershman, D. L. Association between Body Mass Index and Cancer Survival in a Pooled

- Analysis of 22 Clinical Trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **26**, 21-29, doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1336 (2017).
- 80 Ichihara, E. *et al.* The impact of body mass index on the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **139**, 140-145, doi:10.1016/j.lungcan.2019.11.011 (2020).
- 81 Kichenadasse, G. *et al.* Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* **6**, 512-518, doi:10.1001/jamaoncol.2019.5241 (2020).
- 82 An, Y. *et al.* Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* **18**, 235, doi:10.1186/s12967-020-02404-x (2020).
- 83 Flechon, A. *et al.* Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **22**, 2476-2481, doi:10.1093/annonc/mdr004 (2011).
- 84 Sonpavde, G. *et al.* Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol* **30**, 607-613, doi:10.1016/j.urolonc.2010.07.002 (2012).
- 85 Mikah, P. *et al.* Dynamic changes of alkaline phosphatase are strongly associated with PSA-decline and predict best clinical benefit earlier than PSA-changes under therapy with abiraterone acetate in bone metastatic castration resistant prostate cancer. *BMC Cancer* **16**, 214, doi:10.1186/s12885-016-2260-y (2016).
- 86 Hung, H. Y. *et al.* Preoperative alkaline phosphatase elevation was associated with poor survival in colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* **32**, 1775-1778, doi:10.1007/s00384-017-2907-4 (2017).
- 87 Xie, Y., Wei, Z. B. & Duan, X. W. Prognostic value of pretreatment serum alkaline phosphatase in nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer*

- Prev* **15**, 3547-3553, doi:10.7314/apjcp.2014.15.8.3547 (2014).
- 88 Wei, X. L. *et al.* The predictive value of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase for overall survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* **37**, 1879-1887, doi:10.1007/s13277-015-3851-y (2016).
- 89 Chen, B. *et al.* Pre-treatment serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase as prognostic factors in triple negative breast cancer. *J Cancer* **7**, 2309-2316, doi:10.7150/jca.16622 (2016).

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a Dr. Emiliano Calvo, director de esta tesis, desde hace cuatro años: por su paciencia y enseñanza, me apoyó de manera personal e institucional y me alentó para que concluyera esta investigación.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dra. María José de Miguel y Dr. Lisardo Ugidos de la Varga por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo sus direcciones. Sus apoyo y confianza en mi trabajo y sus capacidades para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador.

Agradezco de manera especial al Profesor José Miguel Cárdenas Rebollo, su colaboración fue de gran ayuda sobre la estadística en esta tesis.

Para todos los miembros del Departamento de START Madrid-HM CIOCC: profesores, doctores, enfermeras, secretarias y personal administrativo, vayan también mis más sinceros agradecimientos.

Finalmente, el agradecimiento profundo y sentido va para mi familia y mis amigos de la Familia Wang. Sin su apoyo habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa.