



---

# Universidad de Valladolid

## Facultad de Medicina

**Trabajo Fin de Grado:** Repercusión del empleo de antibióticos en la respuesta a la inmunoterapia en pacientes oncológicos del HURH de Valladolid.

**Presentado por:** Aser Alonso Carballo

**Dirigido por:** Dr. Álvaro Sanz Rubiales

Valladolid, Junio de 2019



## REPERCUSIÓN DEL EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL HURH DE VALLADOLID

### RESUMEN

- **Antecedentes:** Diversos estudios muestran que los antibióticos (AB) pueden modular el microbioma. Datos recientes de análisis retrospectivos sugieren un beneficio reducido de los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) en pacientes tratados con antibioterapia.
- **Metodología:** Análisis retrospectivo del uso de AB durante el tratamiento inmunoterápico con *atezolizumab*, *ipilimumab*, *nivolumab* y *pembrolizumab* en pacientes con tumores sólidos. Se incluyeron en el estudio 112 pacientes. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el impacto del uso de AB analizando la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la proporción de respuestas. Las curvas de supervivencia se compararon con la prueba de log-rank. Las *hazard ratio* (HR) se calcularon utilizando modelos de regresión Cox.
- **Resultados:** 64 (54%) pacientes recibieron AB durante el tratamiento con ICI. La SLP de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con antibióticos fue más corta que la de los que no los habían recibido (mediana: AB+ 5,6 meses vs. AB- 8,8 meses; HR 3,17, IC 95%: 1,00-10,01, P = 0,04). El análisis no confirmó que la relación fuera estadísticamente significativa en los resultados de la SG ni en la SLP del resto de grupos estudiados.
- **Conclusiones:** De acuerdo con nuestros datos, el uso de AB antes y después de comenzar el tratamiento con ICI se asocia a una reducción de la SLP en pacientes con cáncer de pulmón.
- **Palabras clave:** Inhibidores del punto de control inmunitario; antibióticos; cáncer de pulmón; microbiota; supervivencia libre de progresión; supervivencia global.



## IMPACT OF ANTIBIOTIC USE ON IMMUNOTHERAPY RESPONSE IN ONCOLOGICAL PATIENTS FROM HURH OF VALLADOLID

### ABSTRACT

- **Background:** Several studies show that antibiotics (AB) can modulate the microbiome. Recent data from retrospective analysis suggest a reduced benefit of inhibitors of the immune control point (ICI) in patients treated with antibiotic therapy.
- **Methods:** Retrospective analysis of AB use during the immunotherapeutic treatment with *atezolizumab*, *ipilimumab*, *nivolumab* and *pembrolizumab* in patients with solid tumors. 112 patients were included in the study. The main objective of this study was to evaluate the impact of the AB use analyzing progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the proportion of responses. Survival curves were compared with the log-rank test. The hazard ratio (HR) was calculated using Cox regression models.
- **Results:** 64 (54%) patients received AB during treatment with ICI. The PFS of patients with lung cancer treated with antibiotics was shorter than those who had not received them (median: AB + 5.6 months vs. AB- 8.8 months, HR 3.17, 95% CI: 1.00-10.01, P = 0.04). The analysis did not confirm that the relationship was statistically significant in the OS or PFS results of the rest of the groups studied.
- **Conclusions:** According to our data, the AB use before and after starting treatment with ICI is associated with a reduction of PFS in patients with lung cancer.
- **Key words:** Immune checkpoint inhibitors; antibiotics; lung cancer; microbiota; progression-free survival; overall survival.



# TABLA DE CONTENIDOS

---

<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Metodología .....</b>	<b>5</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>7</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>11</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>13</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>15</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>17</b>



# INTRODUCCIÓN

---

La progresión tumoral puede ser reconocida por el sistema inmune de nuestro organismo que, en algunas circunstancias, es capaz de controlar e incluso eliminar este crecimiento celular [1]. La inmunoterapia, una estrategia dirigida a estimular el sistema inmune, se está convirtiendo en un esquema terapéutico fundamental para diversos tipos de cáncer, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos.

Una de las dianas terapéuticas fundamentales son los mecanismos de control inmunológicos, sobre los que actúan anticuerpos que bloquean su función y que pueden lograr frenar la progresión tumoral. En este sentido, los inhibidores de los puntos de control inmunes (*immune checkpoint inhibitors*; ICI) más empleados en oncología se dirigen a *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4), *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1) y *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1). Es probable que el bloqueo simultáneo de estas vías produzca un mayor efecto que el bloqueo único o secuencial. Esto supondría que cada una de ellas tiene un papel específico: mientras que CTLA-4 induciría de manera precoz la tolerancia del sistema inmune, PD-1 actuaría en su mantenimiento a largo plazo. En cualquier caso, estas nuevas técnicas se encuentran en constante desarrollo, presentan múltiples indicaciones y están cambiando las opciones de tratamiento en el cáncer avanzado [2].

Se ha demostrado la eficacia de estos tratamientos principalmente en melanoma, pero también en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma renal, carcinoma de vejiga o linfoma [3, 4]. El uso de la inmunoterapia incrementa la probabilidad de alcanzar respuesta en ciertos tumores, en comparación al empleo de la quimioterapia [5]. Sin embargo, no todos los pacientes responden del mismo modo a un mismo tratamiento; algunos enfermos logran remisiones completas y duraderas, mientras que otros no obtienen un beneficio neto.

El efecto antineoplásico de los ICI podría estar influido por causas genéticas y hormonales -como el sexo del paciente [6]- y también ambientales... En ensayos con ratones han evidenciado una asociación significativa entre la microbiota intestinal y la respuesta inmune antitumoral [7]. Un estudio reciente muestra, mediante la recogida y análisis de muestras fecales de pacientes con melanoma metastásico en tratamiento

con anti PD-1, que los que tenían una mayor diversidad bacteriana alcanzaban una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada; en los pacientes *respondedores* se detectaba una flora “favorable” rica en *Clostridiales*, *Faecalibacteriae* y *Ruminococcaceae* [8].

La microbiota intestinal es esencial para preservar la integridad de la barrera mucosa y prevenir fugas en la misma, lo que podría originar una disbiosis con entrada de bacterias comensales o patógenas al torrente sanguíneo, y que activaría el reconocimiento inmune y fenómenos de inflamación a distancia [9, 10]. Esta disbiosis se ha relacionado con numerosas enfermedades sistémicas: gastrointestinales, neuronales, autoinmunes y metabólicas [11]. La pérdida de función protectora, el aumento de permeabilidad intestinal y los cambios en la composición de la microbiota se relacionan además con la dieta y con la toma de ciertos fármacos [12, 13]. Se ha planteado, por tanto, que la exposición a antibióticos podría asociarse a una menor respuesta terapéutica del cáncer [14, 15].

Esto último es lo que ha querido demostrar otro grupo de investigadores franceses, valorando la posibilidad de resistencia a la terapia anti-PD-1 tras el uso de betalactámicos, sulfonilureas y macrólidos en 69 pacientes oncológicos con cánceres de pulmón, riñón o vejiga. En comparación con los que no habían recibido antibiótico, presentaron una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia en los tres tipos de cáncer estudiados. Paralelamente, para poder establecer una relación causal, se realizó un ensayo con ratones sin gérmenes y/o tratados con antibioterapia. Tras recolonizarse mediante trasplante de microbiota fecal de pacientes con cáncer *respondedores* a ICI, se encontró en los animales una mejoría clara de los efectos de los anti-PD-1 [16]. A este, se suma otro estudio que pone de manifiesto un menor efecto inmunoterápico tras recibir antibióticos (betalactámicos y quinolonas) en 16 pacientes con carcinoma avanzado de células renales y 48 con cáncer de pulmón no microcítico [17].

Siguiendo esta línea de investigación, el objetivo principal de nuestro estudio es determinar la relación y posible repercusión del empleo de antibióticos en la respuesta a la inmunoterapia en pacientes oncológicos tratados en el Hospital Universitario del Río Hortega (HURH) en el Área de Salud Valladolid Oeste.

# METODOLOGÍA

---

## *PACIENTES*

Análisis retrospectivo de enfermos con tumor activo que fueron tratados en el Servicio de Oncología del HURH con ICI -*atezolizumab*, *ipilimumab*, *nivolumab* y *pembrolizumab*- como fármaco único o en combinación. Se solicitó a la Farmacia Hospitalaria un listado de aquellos pacientes que habían recibido inmunoterapia para cualquier tipo de tumor sólido a partir del año 2010. Se excluyeron los pacientes con tumores hematológicos ya que no fueron tratados por el Servicio de Oncología. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste (Anexo 1).

Se revisaron las historias clínicas para registrar los posibles tratamientos antibióticos empleados en dichos pacientes en el periodo comprendido desde dos meses antes a un mes después de la administración de ICI. Se recogieron la clase de antibiótico, motivo por el que se empleó, vía de administración, duración del tratamiento y efectos adversos, independientemente de su vía de administración (oral o intravenosa). Se recogieron también variables como sexo y edad de los pacientes, hábitos tóxicos, tratamientos oncológicos concomitantes o previos (radioterapia, líneas de quimioterapia, hormonoterapia o cirugía), tipo y estadio del tumor y número y localización de las metástasis. Se analizaron la SLP, la supervivencia global (SG) y la proporción de respuestas (de acuerdo con criterios iRECIST; Tabla 1) [18, 19]. La SLP se definió como el periodo comprendido desde la fecha de administración inicial de la inmunoterapia hasta la fecha de progresión de la enfermedad clínica, la mortalidad por cualquier causa o el último seguimiento de los pacientes. La SG se definió incluyendo el periodo desde la fecha de administración inicial del tratamiento inmunoterápico hasta la fecha de mortalidad por cualquier causa o el último seguimiento.

Además, se realizó un análisis independiente de los datos de los pacientes con cáncer de pulmón ya que se trata del más prevalente en el empleo de ICI.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron en Excel (Microsoft Office para Windows XP) y posteriormente se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0. Las variables categóricas se analizaron como porcentajes, mientras que las variables continuas fueron analizadas como medianas. Se empleó la t de Student para la comparación de variables paramétricas y la U de Mann-Whitney y Chi-cuadrado para variables con distribución no paramétrica. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Las curvas de supervivencia se estimaron por el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de log-rank. Se utilizó también el modelo de regresión multivariable de Cox para determinar las diferentes *hazard ratio* (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Tabla 1. Criterios iRECIST para evaluar la respuesta al tratamiento	
Respuesta	DEFINICIÓN iRECIST
<b>RC (Respuesta Completa)</b>	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de < 10 mm en el eje corto.
<b>RP (Respuesta Parcial)</b>	Disminución de > 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana o disminución de $\geq 15\%$ de la atenuación tumoral en TC, sin aparición de nuevas lesiones.
<b>PE (Progresión de Enfermedad)</b>	Una enfermedad progresiva inicialmente no confirmada (iUPD) requiere confirmación (iCPD) en pacientes clínicamente estables mediante un control de imagen posterior después de 4 a 8 semanas. Las nuevas lesiones se evalúan por separado.
<b>EE (Enfermedad Estable)</b>	No cumple ninguno de los criterios anteriores.

# RESULTADOS

Se registraron un total de 118 pacientes, de los que fueron evaluables 112. Se excluyeron del análisis seis enfermos: dos eran enfermos hematológicos, tres no habían llegado a recibir ICI por deterioro del estado general o fallecimiento y no fue posible acceder a la historia clínica oncológica de otro paciente. Finalmente, se estudiaron a 112 pacientes con diversos tipos de cáncer, cuyas características se describen en la Tabla 2. El 69% de ellos eran varones, y la media de edad fue de 65 años (rango de 58-71 años). Al inicio del tratamiento inmunoterápico, todos presentaban tumores avanzados y más de la mitad tenían afectación metastásica en dos o más localizaciones.

Tabla 2. Características de pacientes y tumor		
Variables		N
<b>Sexo</b>	Varón	77
	Mujer	35
<b>Edad</b> (mediana, rango)		65 (58 - 71)
<b>Tumor primario</b>	Pulmón	64
	Vejiga	8
	Riñón	9
	Melanoma	24
	Cabeza y cuello	4
	Otros	3
<b>Hábitos tóxicos</b>	No	37
	Fumador	27
	Exfumador	48
	Alcohol	15
	Otros	2
<b>Número de metástasis</b>	No	3
	1 localización	31
	2 localizaciones	34
	3 localizaciones	32
	4 o más localizaciones	12
<b>Situación del paciente</b>	Vivo	56
	Fallecido	56

Los tratamientos oncológicos recibidos antes de los ICI están recogidos en la Tabla 3. Se emplearon un total de cuatro fármacos inmunoterápicos: *atezolizumab* (5%), *ipilimumab* (4%), *nivolumab* (64%) y *pembrolizumab* (21%).

Al finalizar el estudio, 56 (48%) pacientes seguían vivos y 34 (29%) continuaban recibiendo inmunoterapia.

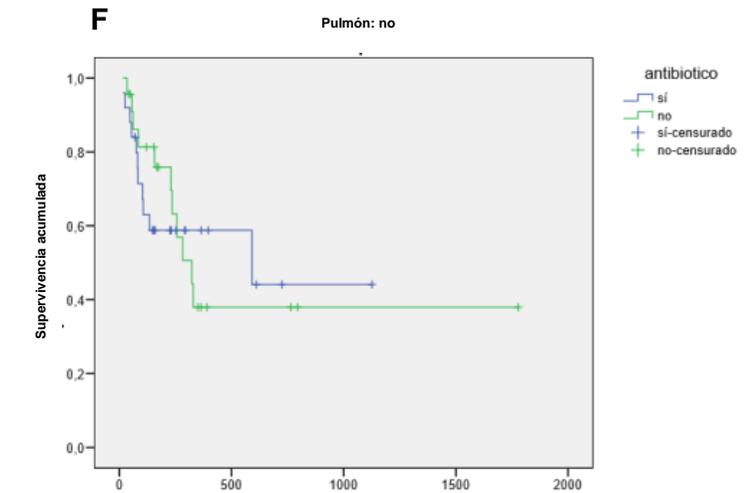
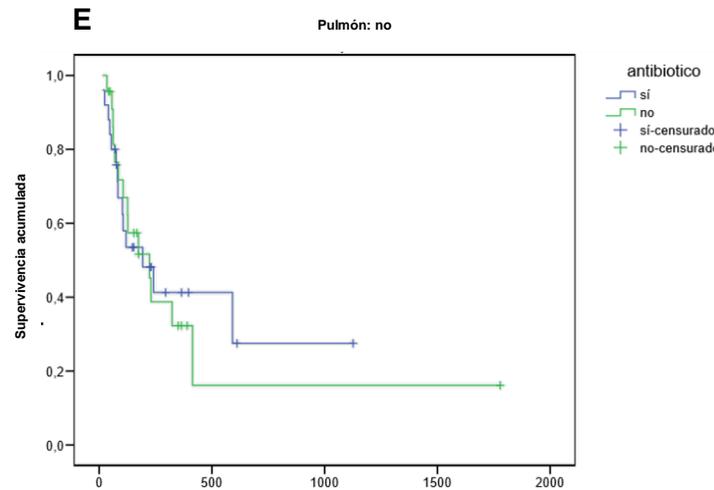
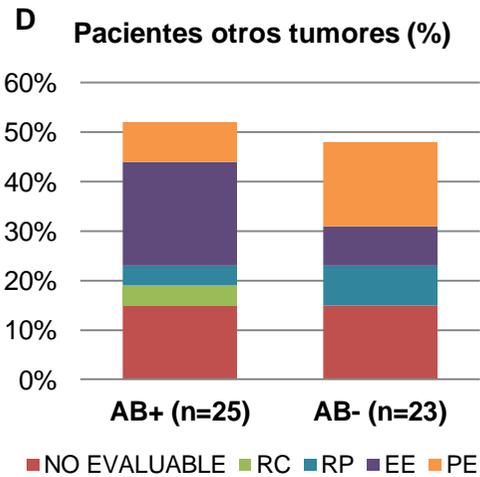
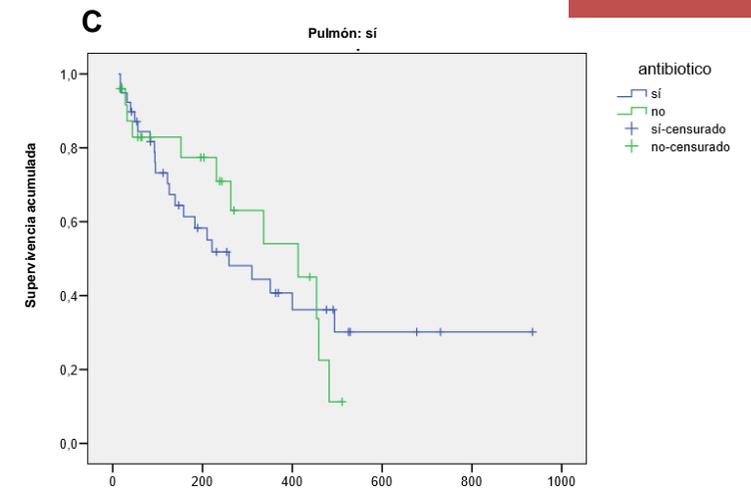
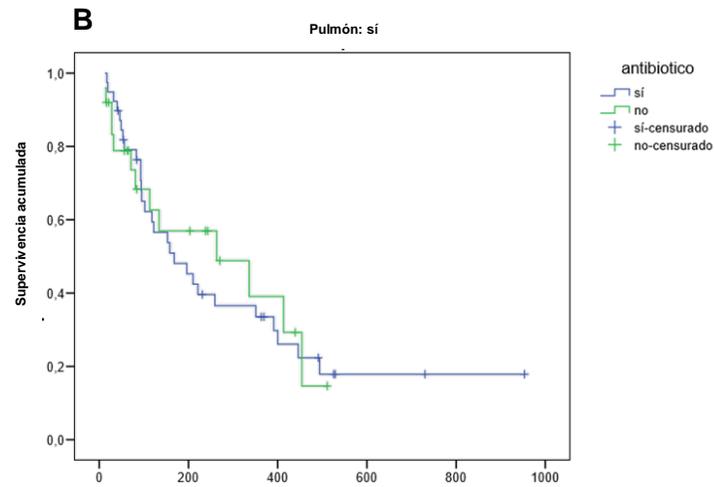
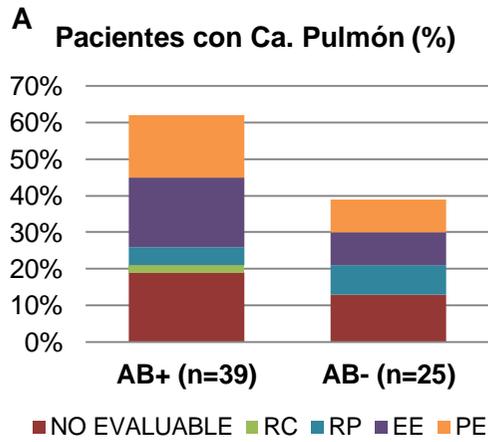
Tabla 3. Tratamientos oncológicos recibidos		
Variables		N
<b>Quimioterapia (QT)</b>	No	35
	1 línea	43
	2 líneas	20
	3 o más líneas	14
<b>Radioterapia (RT)</b>	Sí	39
	No	73
<b>Hormonoterapia (HT)</b>	Sí	4
	No	108
<b>Cirugía</b>	Sí	34
	No	78
<b>Inmunoterapia (ICI)</b>	Atezolizumab	6
	Ipilimumab	5
	Nivolumab	76
	Pembrolizumab	25

Sesenta y cuatro (54%) de los 112 pacientes recibieron antibióticos dos meses antes, durante o un mes después de la terapia con ICI (grupo AB+). Las quinolonas y betalactámicos fueron los más empleados. El 36% de estos enfermos recibió más de un antibiótico, y un 16% de ellos presentaron diarrea tras el tratamiento.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento			
Respuesta	ICI global	ICI (AB+)	ICI (AB-)
<b>No evaluable</b>	34 (29%)	19 (17%)	15 (13%)
<b>RC</b>	3 (2%)	3 (3%)	0 (0%)
<b>RP</b>	14 (12%)	5 (4%)	9 (8%)
<b>EE</b>	32 (27%)	22 (20%)	10 (9%)
<b>PE</b>	29 (25%)	15 (13%)	14 (13%)

En la Tabla 4 se registra la respuesta al tratamiento con ICI, tanto global como estratificada por grupos que hayan recibido (AB+) o no (AB-) antibióticos durante el mismo periodo de tiempo. Estas respuestas se representan gráficamente en las Figuras 1A y 1D, separando a los pacientes en función al tipo de tumor: cáncer de pulmón (Figura 1A) y resto de tumores sólidos (Figura 1D). Los resultados son similares en ambos grupos.

La SLP de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con antibióticos fue significativamente más corta que la de los que no los habían recibido (mediana: AB+ 5,6 meses vs. AB- 8,8 meses; HR 3,17, IC 95%: 1,00-10,01, P = 0,04) (Figura 1B) sin diferencias en SG (mediana: AB+ 8,6 meses vs. AB- 13,8 meses, HR 0,95, IC 95%: 0,47-1,93, P = 0,89) (Figura 1C). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG en función de haber recibido o no antibióticos en los pacientes con otros tumores sólidos (Figuras 1E y 1F).



**Figura 1.** Respuesta global (A), curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión (SLP) (B) y supervivencia global (SG) (C) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con ICI, estratificados por el empleo de antibiótico. Respuesta global (D), curvas de Kaplan-Meier para SLP (E) y SG (F) en pacientes con otros tumores sólidos en tratamiento con ICI, estratificados por el empleo de antibiótico.



# DISCUSIÓN

---

Debido a los efectos inmunosupresores del propio cáncer y la leucopenia inducida por los tratamientos, los pacientes oncológicos son más propensos a la aparición de infecciones bacterianas y el empleo de antibióticos es esencial para reducir su morbimortalidad [20]. El hecho de que algunas condiciones médicas necesiten el empleo de antibióticos debería tenerse en cuenta, ya que podrían afectar a la supervivencia de estos pacientes. Algunos autores plantean que, junto con otros factores del huésped, la terapia antibiótica puede disminuir la diversidad, desplazar la microbiota intestinal temporalmente y erradicar bacterias inmunogénicas. Sin embargo, no se conoce ni se ha descrito el mecanismo por el cual se produce esta disbiosis [21].

Este estudio se centra en el impacto del empleo de antibióticos durante el tratamiento con inmunoterapia. Nuestros resultados son similares a los revisados en la literatura en cuanto al tipo de tumor estudiado y las características de los pacientes incluidos (Tabla 5). En pacientes con cáncer de pulmón los resultados de este trabajo mantienen la tendencia de lo que se viene describiendo. Así, la SLP en el grupo de los que habían recibido tratamiento antibiótico resultó más corta que los que no lo recibieron (mediana: AB+ 5,6 meses vs. AB- 8,8 meses, HR 3,17, IC 95%: 1,00-10,01, P = 0,04). Sin embargo, no se ha encontrado diferencias en SG en estos mismos pacientes ni en los diagnosticados de otros tumores sólidos, como sí lo han hecho otros investigadores.

A pesar del interés clínico en este tema, son pocos los estudios que han informado un resultado inferior con el uso de antibióticos durante la inmunoterapia. Algunos de ellos asocian una disminución de SLP y SG para diversos tipos de tumores, centrándose la gran mayoría en el cáncer de pulmón. Otros autores indican que los antibióticos no interfieren en los resultados clínico-terapéuticos de los pacientes oncológicos [22, 23]. Este es el caso de *Huemer et al* [24], quienes concluyeron que ni el momento de la administración de antibióticos ni la clase de antibiótico aplicada en monoterapia se asociaban con una disminución en la SG.

**Tabla 5. Comparación de estudios previos examinando la asociación entre antibióticos y la eficacia de inhibidores de los puntos de control inmunes (ICI) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico**

	Derosa L et al	Huemer F et al	Hakozaki et al	Galli G et al	Huemer F et al	Nuestro estudio
<b>Revista</b>	Ann Oncol	Oncotarget	Oncology letters	Ann Oncol (Abstract)	Ann Oncol	-
<b>Año</b>	2018	2018	2018	2018	2019	2019
<b>Número pacientes</b>	239	30	90	157	96	112
<b>Antibióticos, n (%)</b>	48 (20%)	11 (37%)	13 (14%)	27 (17%)	38 (40%)	64 (54%)
<b>SLP (AB+ vs. AB-)</b>						
Mediana, meses	1,9 vs. 3,8	2,9 vs. 3,1	1,2 vs. 4,4	2,2 vs. 7,7		5,6 vs. 8,8
HR	1,5	0,46	-	-	ND	3,17
IC95	(1,0-2,2)	(0,12-0,90)	-	-		(1,0-10,0)
P	P=0,03	P=0,031	P=0,04	P<0,001		<b>P=0,04</b>
<b>SG (AB+ vs. AB-)</b>						
Mediana, meses	7,9 vs. 24,6	7,5 vs. 15,1	8,8 vs. ND	4,9 vs. 16,3	12,2 vs. 11,2	8,6 vs. 13,8
HR	4,4	0,31	-	-	0,84	0,95
IC95	(2,6-7,7)	(0,02-0,78)	-	-	(0,48-1,47)	(0,47-1,93)
P	P<0,01	P=0,026	P=0,037	P=0,004	P=0,546	P=0,89

AB, antibióticos; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ND, no disponible.

Por otro lado, *Chalabi et al* [25] estudiaron la asociación tanto de antibióticos como de inhibidores de la bomba de protones con quimioterapia (docetaxel) e inmunoterapia (atezolizumab) en 1512 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. El análisis univariante mostró que el uso de antibiótico se asociaba con una disminución de la SG (HR 1,21, IC 95%: 1,05-1,39). Sin embargo, el análisis multivariante no confirmó esta relación en pacientes tratados con atezolizumab (HR 1,32, IC 95%: 1,06-1,63).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el componente retrospectivo. No se pueden descartar sesgos en la recogida de datos como la imposibilidad de acceso a cierta información, la administración de antibióticos no recogida en la historia o pautada por el médico de Atención Primaria o el mal cumplimiento o falta de adherencia terapéutica... La dificultad de registro impidió analizar la administración de otros medicamentos (corticoides, inhibidores de la bomba de protones, inmunosupresores, antifúngicos, etc.) que también podrían interaccionar o influir en la respuesta al tratamiento inmunoterápico.

En cualquier caso, los resultados sugieren la necesidad de ser prudentes a la hora de pautar antibioterapia empírica, especialmente antibióticos de amplio espectro, en pacientes con cáncer que estén recibiendo tratamiento inmunoterápico. Actualmente, se están estudiando varios métodos de manipulación de la flora intestinal mediante el uso de prebióticos, probióticos, trasplante de microbiota fecal o cápsulas cargadas con bacterias [26]. La modulación bacteriana podría suponer un nuevo y revolucionario concepto terapéutico futuro, pero se requieren experimentos adicionales para entender la biología, farmacocinética y duración óptima de estas intervenciones para mejorar la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. Además, parece claro que la estratificación según el estado del tratamiento con antibióticos puede justificarse en ensayos futuros que investiguen la respuesta o resistencia a ICI.



## CONCLUSIONES

---

Junto con los datos publicados anteriormente, este análisis retrospectivo sugiere que el uso de antibióticos antes y después de comenzar el tratamiento con ICI en pacientes con cáncer de pulmón avanzado puede estar asociado con la eficacia del mismo. Las investigaciones futuras sobre la inmunoterapia del cáncer deben aclarar los efectos de los medicamentos concomitantes y el papel de la microbiota intestinal en estos pacientes.



# BIBLIOGRAFÍA

---

1. McNutt M. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342:1417.
2. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 98-106.
3. Kyi C, Postow MA. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett* 2014; 588: 368-76.
4. Matson V, Fressler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-8.
5. Li J, He Q, Yu X, Khan K, Weng X, Guan M. Complete response associated with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 1623-29.
6. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19: 737-46.
7. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-89.
8. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
9. Helmink BA, Gaudreau PO, Wargo JA. Immune checkpoint blockade across the cancer care continuum. *Immunity* 2018; 48: 1077-80.
10. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell* 2018; 35: 570-80.
11. Cho I, Blaser MJ. The Human Microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Rev Genet* 2012; 13: 260-70.
12. Botticelli A, Zizzari I, Mazzuca F, Ascierto PA, Putignani L, Marchetti L et al. Cross-talk between microbiota and immune fitness to steer and control response to anti PD-1/PDL-1 treatment. *Oncotarget* 2017; 8: 8890-99.
13. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med* 2016; 22: 458-78.

14. Zitvogel L, Daillere R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 465-78.
15. Derosa L, Routy B, Enot D, Baciarello G, Massard C, Llorca Y et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2017; 35: 462.
16. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97.
17. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1437-44.
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
19. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: 143-52.
20. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, Hackl H, Hutarew G, Peter S et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2018; 9:16512-20.
21. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, Wargo JA. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20: 77-91.
22. Galli G, Poggi M, Fucà G, Imbimbo M, Proto C, Signorelli D et al. Effects of antibiotic use during immunotherapy in metastatic non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 8.
23. Kaderbhai C, Richard C, Fumet JD, Aarnink A, Foucher P, Coudert B et al. Antibiotic use does not appear to influence response to nivolumab. *Anticancer Res* 2017; 37: 3195-200.
24. Huemer F, Rinnerthaler G, Lang D, Hackl H, Lamprecht B, Greil R. Association between antibiotics use and outcome in patients with NSCLC treated with immunotherapeutics. *Ann Oncol* 2019; 30: 652-53.
25. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar D, Dhawahir Scala A.M, Albert M, Kok M et al. Effects of antibiotics and proton pump inhibitors in NSCLC patients treated with atezolizumab and docetaxel: Pooled analysis of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl\_10): x17-x23. 10.1093/annonc/mdy486.
26. Elkrief A, Derosa L, Zitvogel L, Kroemer G, Routy B. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy. *Gut Microbes* 2018; 19: 1-5.

# **A**NEXOS



# ANEXO 1



## INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA Mª CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Repercusión del empleo de antibióticos en la respuesta a la inmunoterapia en pacientes oncológicos del HURH de Valladolid”**, Ref. CEIm: PI137-18, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por el alumno **D. Aser Alonso Carballo**, siendo su tutor en el Hospital Universitario Río Hortega, el **Dr. Álvaro Sanz Rubiales**.

Lo que firmo en Valladolid, a 30 de Octubre de 2018

ROSA MARIA CONDE VICENTE  
- DNI 09296839D  
Firmado digitalmente por ROSA MARIA CONDE VICENTE  
Fecha: 2018.11.06  
16:29:49 +01'00'

**Fdo. Dña. Rosa Mª Conde Vicente**  
Secretario CEIm



# ANEXO 2

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA</p> <p><b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b></p>	APELLIDOS _____		<input type="text"/> <b>HISTORIA CLÍNICA</b>
	NOMBRE _____		
	FECHA DE NACIMIENTO _____		TELÉFONO _____
	ONCOLOGÍA MÉDICA SERVICIO		

## TRATAMIENTO MÉDICO CONTRA EL CÁNCER (QUIMIOTERAPIA, INMUNOTERAPIA, HORMONOTERAPIA, Y/O AGENTES BIOLÓGICOS)

MÉDICO QUE INFORMA:

COLEGIADO:

*Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para este tratamiento. Eso significa que nos autoriza a realizarlo. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a recibir dicho tratamiento. En caso de rechazo, no derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.*

### DATOS DE INFORMACIÓN CLÍNICA

#### DIAGNÓSTICO Y FINALIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Usted, o la persona a quien representa, ha sido diagnosticado/a de \_\_\_\_\_  
motivo por el que es recomendable que reciba tratamiento en el Servicio de Oncología Médica.

La indicación de tratamiento oncológico forma parte de las recomendaciones científicas admitidas para su enfermedad; el equipo sanitario que le atiende está acostumbrado a su aplicación y conoce su correcta utilización.

#### ¿EN QUÉ CONSISTE LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO?:

Para el tratamiento de los tumores habitualmente hay que utilizar medicamentos que se conocen como quimioterapia, inmunoterapia (tratamientos a través de una respuesta inmune), hormonoterapia (tratamientos sobre las hormonas sexuales) y agentes biológicos (tratamientos dirigidos). Su administración generalmente se realiza mediante infusión intravenosa pero, dependiendo del fármaco, también se pueden dar por vía oral, subcutánea o intramuscular.

Estos fármacos se pueden emplear solos pero, en ocasiones, para intentar aumentar su eficacia, se administran combinaciones de varios de ellos. La frecuencia de administración también es variable dependiendo de la enfermedad concreta, de su evolución y del tratamiento utilizado. Su médico le mantendrá informado del tipo de tratamiento y de cómo se administrará.

#### ¿EN QUÉ LE BENEFICIARÁ?:

Con el tratamiento se espera reducir la probabilidad de recada de la enfermedad o disminuir la progresión de ésta en caso de presentarla de forma activa en este momento.

Su consecuencia es una mayor probabilidad de supervivencia y/o mejorar los síntomas de la enfermedad y/o su calidad de vida.

#### RIESGOS TÍPICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO:

Estos fármacos van dirigidos a combatir las células que están ocasionando su enfermedad, pero con frecuencia también dañan algunas células sanas de su organismo ocasionando efectos no deseados. Hay algunos efectos secundarios comunes a todos los medicamentos y otros característicos de cada agente. Una vez más, será su médico el que le informará de las precauciones que deberá tener y las molestias que puede presentar tras el inicio de su tratamiento.

Los efectos adversos o secundarios más frecuentes de estos tratamientos incluyen:

1. **GENERALES:** cansancio, malestar, decaimiento, pérdida o ganancia de peso. Dolores difusos. Fiebre. Infecciones (con o sin bajada de defensas). Hemorragias. Caída del cabello y/o vello corporal.
2. **PIEL:** dermatitis, descamación, enrojecimiento, aparición de manchas, agrietamiento de las palmas y plantas, alteraciones de las uñas.
3. **ALÉRGICOS:** broncoespasmo ("pitos" en el pecho, con o sin dificultad para respirar), caída de tensión.
4. **OÍDO:** ruidos en los oídos, disminución de la audición.
5. **OCULARES:** conjuntivitis, lagrimeo, sensación de arenilla en el ojo, pérdida de agudeza visual.
6. **NEUROLÓGICOS:** confusión, adormecimiento, disminución del nivel de consciencia, coma, alucinaciones, convulsiones. Pérdida de sensibilidad o de fuerza, disminución o desaparición de los reflejos, sensación de hormigueo.
7. **DIGESTIVOS:** Alteraciones del gusto y del olfato, náuseas, vómitos, "llagas" en la cavidad oral y/o esófago), gastritis, úlceras, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal. Hemorragias digestivas.
8. **HÍGADO:** alteraciones en análisis de las enzimas hepáticas, hepatitis, insuficiencia hepática.
9. **RESPIRATORIOS:** tos, dificultad para respirar, dolor torácico.
10. **CARDÍACOS:** arritmias (alteraciones del ritmo cardíaco), dolor por afectación del pericardio (membrana que recubre el corazón), angina de pecho y/o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca.
11. **VASCULARES:** estrechez y debilidad de las venas donde se administra la quimioterapia. Salida de la quimioterapia fuera de las venas, con paso a los tejidos de alrededor, que pueden inflamarse o incluso degradarse, siendo necesario en ocasiones realizar cirugía plástica para reparar la posible afectación.
12. **GENITALES Y URINARIOS:** mala función de los riñones, inflamación de la vejiga, en ocasiones con eliminación de sangre por la orina. Desaparición de la menstruación, sequedad de la mucosa vaginal, impotencia, disminución del deseo sexual, esterilidad. Abortos o malformaciones si se recibe durante el embarazo.
13. **HUESOS, MÚSCULOS Y ARTICULACIONES:** dolor de huesos, dolor muscular, inflamación y dolor de las articulaciones, daño en hueso mandibular.
14. **HEMATOLÓGICOS:** anemia. Bajada de las "defensas" de la sangre, con o sin infección acompañante, Bajada de las plaquetas, con o sin hemorragia. Según su intensidad puede ser necesario administrar transfusiones.
15. **REACCIONES POR ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD:** inflamación y mal funcionamiento de órganos: colon, riñón, pulmón, hígado, nervios periféricos, piel.
16. **MALFORMACIONES Y DAÑO FETAL:** en caso de embarazo durante el tratamiento.
17. Otros, en su caso:

#### CONSECUENCIAS RELEVANTES O DE IMPORTANCIA:

La frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios varían mucho de unos tratamientos a otros, de unas personas a otras y de la fase de tratamiento en que se encuentre. En general, la toxicidad estimada del tratamiento es inferior al riesgo de la enfermedad.

 HOSPITAL UNIVERSITARIO <b>RÍO HORTEGA</b>	APELLIDOS _____		
	NOMBRE _____		
	FECHA DE NACIMIENTO _____		TELÉFONO _____
	ONCOLOGÍA MÉDICA		
	SERVICIO _____		

Para prevenir y tratar estos efectos secundarios se podrán adoptar, si fuera necesario, una serie de medidas, como la administración de antieméticos (prevención de los vómitos) y antidiarreicos, antibióticos, factores de crecimiento medular, transfusión de sangre y sus derivados (plaquetas o plasma), nutrición artificial (enteral o parenteral), etc.

Generalmente las complicaciones suelen ser leves y transitorias pero, en algunas ocasiones, a pesar del tratamiento **pueden ser graves e incluso mortales**. Si la toxicidad es grave, puede requerir del ingreso en el hospital. La mayoría de efectos adversos desaparecen después de finalizar el tratamiento pero, en algunas ocasiones, son irreversibles.

En cualquier caso, cuando proceda, se llevarán a cabo las pruebas y terapias necesarias para que los riesgos del tratamiento se reduzcan al mínimo. Con el fin de minimizar riesgos, recomendamos informar de toda la medicación que tome y de las pruebas diagnósticas o maniobras terapéuticas que le vayan a realizar por indicación de otros médicos.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta sus circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son:

#### EMBARAZO:

Si usted o la persona a la que representa está embarazada o piensa que puede estarlo debe comunicarlo de forma clara e inmediata a su médico y al resto de personal sanitario involucrado en su tratamiento. Los métodos anticonceptivos deben ser seguros, y no debería quedarse embarazada durante el tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia, agentes biológicos o cualquier otro tratamiento oncológico. En caso de embarazo durante el tratamiento o en los meses posteriores, existe la posibilidad de abortos o malformaciones fetales. Si desea embarazos posteriores al tratamiento, consúltelo con su oncólogo.

#### ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO:

En mi caso particular, se ha considerado que este es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otros casos y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico

También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar la terapia que se me propone:

#### NOTA IMPORTANTE:

El tratamiento para el que da su consentimiento en este documento puede que necesite ser repetido o modificado si así lo considera indicado el médico que le atiende. En estos casos, se le dará nuevamente toda la información necesaria. En cualquier momento, usted puede revocar la autorización que ahora da. El tratamiento médico que va a recibir forma parte de los cuidados continuos de su enfermedad.

**OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:**

Para estudiar mejor su caso y/o individualizar su tratamiento a veces es necesario tomar muestras biológicas (sangre, tejidos) o realizar nuevos análisis. Su médico le explicará las ventajas e inconvenientes de cada procedimiento.

En ocasiones, ante la ausencia de venas viables para administrar los tratamientos, será necesaria la colocación de una vía central con ese fin, fundamentalmente Reservorios Intravenosos y vías PICC (Catéter Central de Inserción Periférica). Si ese fuera su caso, recibirá información detallada previamente a su colocación.

Siempre que usted de su autorización, para documentar mejor el caso y/o con fines docentes y de difusión del conocimiento científico puede hacer falta tomar imágenes, fotos o videos. En cualquier caso, siempre se protegerá adecuadamente la confidencialidad.

**OTRAS CONSIDERACIONES SI PROCEDE:**

--

 HOSPITAL UNIVERSITARIO <b>RÍO HORTEGA</b>	APELLIDOS _____		
	NOMBRE _____		
	FECHA DE NACIMIENTO _____		TELÉFONO _____
	DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO		

### DECLARACIONES Y FIRMAS

A continuación usted procederá a manifestar su consentimiento para recibir el tratamiento que le ha sido explicado

#### CONSENTIMIENTO PACIENTE

- Yo, D/Dña \_\_\_\_\_, DNI \_\_\_\_\_, manifiesto que:
- ✓ Me han explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a la administración de QUIMIOTERAPIA, INMUNOTERAPIA, HORMONOTERAPIA Y/O AGENTES BIOLÓGICOS.
  - ✓ He sido informado verbalmente y he comprendido la información sobre el tratamiento que se me va a administrar, y comprendo la necesidad de aplicarlo.
  - ✓ He podido preguntar y aclarar todas mis dudas al respecto.
  - ✓ Acepto la posibilidad de que el procedimiento sea realizado por médicos residentes tutelados por médicos especialistas del Servicio.
  - ✓ Tomo la decisión libremente y con plenas facultades mentales.
  - ✓ Sé que puedo REVOCAR MI CONSENTIMIENTO en cualquier momento sin expresar la causa.
  - ✓ He recibido una copia del presente documento
  - ✓ Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

Estando plenamente informado de lo anteriormente expuesto **DOY MI CONSENTIMIENTO** para su realización.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_. EL/LA PACIENTE. Fdo.:

#### REPRESENTANTE LEGAL

Yo, D/Dña \_\_\_\_\_, DNI \_\_\_\_\_ en calidad de representante legal o persona vinculada por razones familiares o de hecho, de el/la paciente D/Dña. \_\_\_\_\_, soy consciente de que el paciente anteriormente referido no es competente para decidir en este momento y sé que no tiene una instrucción previa registrada. Por todo ello, asumo la responsabilidad de la decisión en los mismos términos en los que lo haría el paciente.

Por lo que manifiesto que estoy conforme con el tratamiento que se me ha propuesto, por lo que **DOY MI CONSENTIMIENTO** para su realización.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_. EL/LA REPRESENTANTE. Fdo.:

**DR./DRA.:** \_\_\_\_\_ he informado a este paciente y/o a su representante legal, del propósito y naturaleza del tratamiento, así como de sus riesgos y alternativas

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_. EL MÉDICO RESPONSABLE. Fdo.:

#### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña \_\_\_\_\_, DNI \_\_\_\_\_ en calidad  Paciente /  Representante legal o persona vinculada por razones familiares o de hecho; de forma libre y consciente he decidido **REVOCAR** el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_, y manifiesto expresamente que no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_. EL PACIENTE/REPRESENTANTE LEGAL. Fdo.:



# ANEXO 3



## REPERCUSIÓN DEL EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL HURH DE VALLADOLID

Alonso Carballo, A; Sanz Rubiales, A.

Grado en Medicina. Universidad de Valladolid. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Río Hortega.



### INTRODUCCIÓN

Diversos estudios muestran que los antibióticos (AB) pueden modular el microbioma intestinal. Datos recientes de análisis retrospectivos sugieren un beneficio reducido de los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) en pacientes tratados con antibioterapia. El objetivo principal de este estudio es la determinación de dicha relación en nuestros pacientes.

### METODOLOGÍA

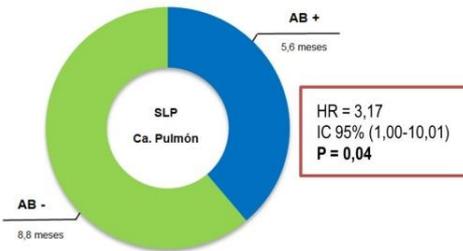
Análisis retrospectivo del uso de AB durante el tratamiento inmunoterápico con **atezolizumab**, **ipilimumab**, **nivolumab** y **pembrolizumab** en pacientes con tumores sólidos.

Se incluyeron en el estudio 112 pacientes. Para evaluar el impacto del uso de AB se analizaron la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la proporción de respuestas. Se realizó un análisis independiente de los datos de los pacientes con cáncer de pulmón.

Las curvas de supervivencia se compararon con la prueba de log-rank. Las hazard ratio (HR) se calcularon utilizando modelos de regresión Cox.

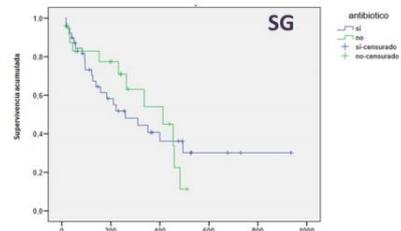
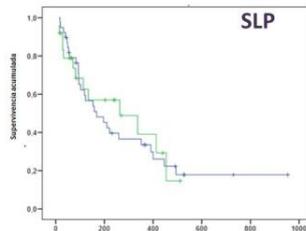
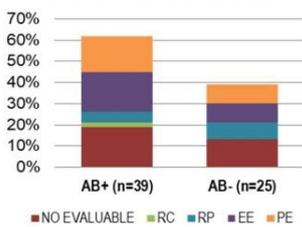
### RESULTADOS

Sesenta y cuatro (54%) pacientes recibieron AB durante el tratamiento con ICI.



El análisis confirmó que la SLP de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con antibióticos fue más corta.

Pacientes con Ca. Pulmón (%)



### CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros datos, el uso de AB antes y después de comenzar el tratamiento con ICI se asocia a una **reducción de la SLP** en pacientes con cáncer de pulmón.

Las investigaciones futuras sobre la inmunoterapia del cáncer deben aclarar los efectos de los medicamentos concomitantes y el papel de la microbiota intestinal en estos pacientes.

