

Elementos terapéuticos en inmunoterapia. Inhibidores de puntos de control inmunitario, terapias celulares

9

J. E. Megías Vericat



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Definir la inmunoterapia y saber cuál es su importancia en el tratamiento del cáncer, así como conocer sus diferentes tipos y su mecanismo de acción.
- Identificar los inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados y en desarrollo, incluyendo el ipilimumab, el nivolumab, el pembrolizumab, el atezolizumab y el durvalumab.
- Comparar la eficacia y seguridad de diferentes inhibidores de puntos de control inmunitario.
- Describir los conceptos básicos y los tipos de terapias celulares, como los linfocitos T con receptor de antígeno quimérico, las células agresoras naturales o NK y las células dendríticas.
- Explicar el mecanismo de acción, las indicaciones y los resultados clínicos de las terapias celulares, así como sus efectos secundarios y su manejo.
- Identificar los desafíos actuales y futuros en la inmunoterapia del cáncer, así como las áreas potenciales de investigación y el desarrollo futuras combinaciones de tratamientos.

INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión, también conocida como *medicina personalizada* o *individualizada*, se define como un enfoque médico en rápida evolución que busca personalizar la atención médica teniendo en cuenta las características genéticas/moleculares, ambientales y de estilo de vida del paciente. Todo ello implica el uso de información específica del enfermo para optimizar la selección de medicamentos, la dosificación y el seguimiento del tratamiento. Este enfoque contrasta con el modelo tradicional de medicina *one-size-fits-all*, en la que los tratamientos se prescriben sobre la base de criterios generales y promedios poblacionales. Este cambio de paradigma ha generado un gran interés en la comunidad científica y médica, debido a su potencial para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos, así como para reducir los costes asociados a la atención sanitaria.

La medicina de precisión se ha beneficiado enormemente de los avances en tecnologías de secuenciación genómica y diagnóstico molecular, que han permitido identificar biomarcadores genéticos y moleculares asociados a enfermedades específicas y la respuesta a tratamientos. Por ejemplo, en el cáncer, la identificación de mutaciones genéticas específicas ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas, que son más efectivas y menos tóxicas que los tratamientos convencionales.

La inmunoterapia ha emergido como una de las innovaciones más significativas en el tratamiento del cáncer, y ha revolucionado el manejo clínico de muchas neoplasias malignas. Este enfoque terapéutico utiliza el sistema inmunitario del paciente para identificar y atacar las células cancerosas, lo que

proporciona una alternativa prometedora a los tratamientos tradicionales, como la quimioterapia y la radioterapia.

El cáncer es una enfermedad compleja y heterogénea que a menudo evade los mecanismos de control del sistema inmunitario, lo que permite su crecimiento y diseminación. La inmunoterapia aborda esta problemática de manera innovadora, al potenciar la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y destruir las células tumorales. Una de las principales ventajas de la inmunoterapia es su potencial para inducir una «memoria inmunitaria», lo que significa que el sistema inmunitario puede recordar y atacar las células cancerosas si vuelven a aparecer; de esta manera, ofrece una protección a largo plazo contra la recurrencia del cáncer.

Dentro de la inmunoterapia hay que diferenciar dos grupos terapéuticos, los cuales se desarrollan a continuación.

- **Inhibidores de puntos de control inmunitario o inhibidores de *checkpoint*.** Los puntos de control inmunitario son mecanismos regulatorios que el sistema inmunitario utiliza para mantener la homeostasis y prevenir la autoinmunidad. Estos fármacos funcionan bloqueando estas señales inhibitorias, lo que permite que los linfocitos T del sistema inmunitario ataquen de manera más efectiva a las células tumorales. Ejemplos notables de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) incluyen el ipilimumab, que se dirige al antígeno 4 del linfocito T citotóxico o CTLA-4, y el nivolumab y el pembrolizumab, que se dirigen al receptor de muerte celular programada 1 o PD-1.
- **Terapias celulares.** Este enfoque terapéutico implica el uso de células inmunitarias modificadas o seleccionadas para atacar el cáncer. Los linfocitos T con receptor de antígeno

quimérico (CAR-T, por las siglas de *chimeric antigen receptor T-cells*) son un ejemplo prominente de terapia celular. Estos linfocitos T son modificados genéticamente para expresar receptores específicos que reconocen antígenos en la superficie de las células cancerosas, lo que permite su destrucción. Las terapias con células NK y las vacunas dendríticas son otras formas de terapias celulares que están siendo investigadas por su potencial para tratar diversos tipos de cáncer.

morales que reconocen los antígenos malignos (**Fig. 9-1**). Los fármacos que actúan sobre estos puntos de control son anticuerpos monoclonales conocidos como ICI (por las siglas de *immune checkpoint inhibitors*).



Los ICI son agentes terapéuticos diseñados para bloquear las señales inhibitorias, lo que permite que los linfocitos T ataquen más efectivamente a las células tumorales.

INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

Los puntos de control inmunitario son reguladores críticos del sistema inmunitario, que actúan para mantener el equilibrio y prevenir reacciones autoinmunitarias. Estos puntos de control son proteínas receptoras en los linfocitos T que, cuando se activan, suprimen la actividad de estas células para evitar daños excesivos a los tejidos normales del cuerpo. Sin embargo, las células cancerosas pueden explotar estos mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria.

Conceptos básicos

Las respuestas inmunitarias están condicionadas por un equilibrio entre la unión de sus ligandos a receptores activadores e inhibidores. Las moléculas coinhibidoras más conocidas son CTLA-4 y PD-1. Estas se establecen como puntos de control en las respuestas inmunitarias, ya que evitarán la activación de los linfocitos T al interactuar con sus respectivos ligandos.

Estas moléculas y algunos de sus ligandos se han establecido como dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer, ya que su bloqueo permite inhibir la coestimulación negativa, lo que desencadena la respuesta de los linfocitos T antitu-

Desarrollo regulatorio de los puntos de control inmunitario

En el año 2011, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó ipilimumab, la primera terapia capaz de bloquear un punto de control inmunitario. Consiste en un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el CTLA-4, al que se une de manera específica y selectiva, bloqueando su función. Esta autorización se aprobó para el tratamiento del melanoma avanzado.

En julio de 2014, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón dio luz verde al primer anticuerpo monoclonal anti-PD-1, el nivolumab, también para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable que habían recibido tratamiento previo. Para esta misma indicación, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos aprobó ese mismo año pembrolizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1.

En octubre de 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos dio un paso más y aprobó la combinación de dos ICI con mecanismos de acción diferentes (ipilimumab + nivolumab) para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado. Fue al año siguiente, en 2016, cuando este mismo organismo aprobó el uso de un nuevo tipo de ICI, atezolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 utilizado en el tratamiento del cáncer de vejiga.

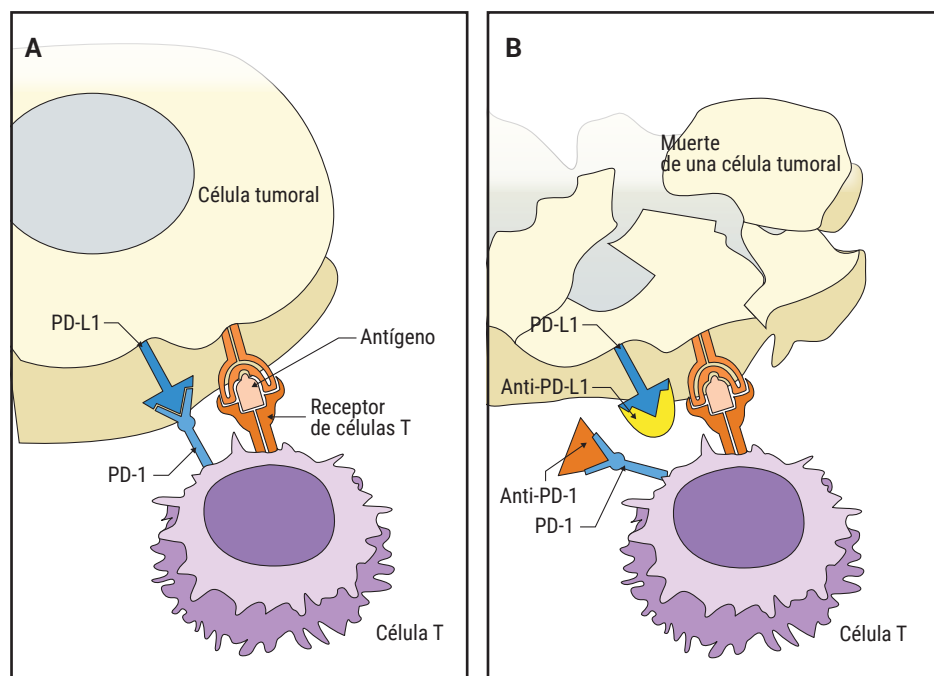


Figura 9-1. Mecanismo de acción de los inhibidores de puntos de control basados en PD-L1 (en las células tumorales) y PD-1 (en los linfocitos T). **A)** PD-L1 se une con PD-1 e impide que el linfocito T destruya la célula tumoral. **B)** El bloqueo de PD-L1 o PD-1 permite que el linfocito T destruya la célula tumoral.

Con el tiempo, se fueron desarrollando nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-PD-L1:

- Avelumab (Administración de Alimentos y Medicamentos, 2017) para el tratamiento de carcinoma de células de Merkel.
- Durvalumab (Administración de Alimentos y Medicamentos, 2017), para el tratamiento de segunda línea de cáncer de vejiga avanzado.
- Cemiplimab (Agencia Europea de Medicamentos, 2019) para el carcinoma cutáneo de células escamosas en fases avanzadas.

El punto de inflexión en el tratamiento del cáncer con ICI tuvo lugar en mayo de 2017, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó el uso de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea para todos los tumores sólidos metastásicos clasificados con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o apareamientos erróneos durante la replicación del ácido desoxirribonucleico (deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento [dMMR]). Esto puso de manifiesto que se estaba ante un nuevo enfoque del tratamiento, ya que no se perseguía el uso de un medicamento para un proceso oncológico en un órgano concreto, sino que los procesos neoplásicos comenzaron a tratarse en función de los marcadores biológicos que presentaban las células cancerosas (**Tabla 9-1**).



Pembrolizumab es la **primera inmunoterapia** en obtener una **indicación tumor agnóstica** para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores metastásicos o irresecables con MSI-H o dMMR o alta carga mutacional tumoral.

Los tumores agnósticos son aquellos con diferente lugar de origen o histología que presentan una misma alteración genómica específica, susceptible de ser tratada con un fármaco dirigido contra esta.

Inhibidores de CTLA-4

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea CTLA-4, una proteína de punto de control que reduce la actividad de los linfocitos T. Al inhibir CTLA-4, ipilimumab aumenta la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que potencia la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.

CTLA-4 compete con el receptor de linfocitos T (TCR) y el coestimulador CD28 por la unión a las moléculas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) en las células presentadoras de antígenos. La unión de CTLA-4 a B7 inhibe la señalización de los linfocitos T, lo que reduce su activación. Ipilimumab bloquea esta interacción, y permite que CD28 se una a B7, lo que promueve la activación y expansión de los linfocitos T.

El ensayo Pivotal de fase III demostró que ipilimumab mejoraba significativamente la supervivencia global en los pacientes con melanoma avanzado (supervivencia media de 10 meses versus 6,4 meses en el grupo de control). Este estudio le permitió obtener la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos en monoterapia en el tratamiento de melanoma avanzado en adultos y adolescentes ≥ 12 años.

Actualmente, lo más común es el empleo de ipilimumab en combinación con nivolumab, aprobado para las siguientes indicaciones:

- Melanoma avanzado en adultos; se observa un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor.
- En primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC, por *renal cell carcinoma*) avanzado de riesgo intermedio/alto.
- En adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.
- En adultos con cáncer colorrectal metastásico con dMMR o MSI-H, tras la quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.
- Asociada a dos ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM, por *non-small cell lung cancer*) metastásico en adultos cuyos tumores no presenten una mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (o EGFR) o la translocación del gen ALK.
- En primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irresecable con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1 %.

El uso de ipilimumab se asocia con efectos secundarios inmunorrelacionados, debido a la hiperactivación del sistema inmunitario. Estos efectos pueden incluir colitis, dermatitis, hepatitis y endocrinopatías. El manejo de estas toxicidades requiere una vigilancia cuidadosa y el uso de corticosteroides o inmunosupresores en casos graves.

Inhibidores de PD-1

Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que bloquean PD-1, una proteína de punto de control en los linfocitos T. Al inhibir PD-1, estos fármacos aumentan la actividad de los linfocitos T contra las células tumorales.

PD-1 es un receptor de superficie en los linfocitos T que, al unirse a sus ligandos PD-L1 o PD-L2 en las células tumorales o células presentadoras de antígenos, inhibe la actividad de los estos linfocitos, lo que permite a las células cancerosas evadir el sistema inmunitario. Nivolumab y pembrolizumab bloquean esta interacción, y restablecen la capacidad de los linfocitos T para atacar las células tumorales.

Los estudios clínicos han mostrado resultados prometedores para nivolumab y pembrolizumab. En el estudio CheckMate 037, nivolumab mostró una tasa de respuesta objetiva del 32 % en los pacientes con melanoma avanzado previamente tratados con ipilimumab. Pembrolizumab, en el estudio KEYNOTE-001, demostró una tasa de respuesta del 38 % en los pacientes con melanoma avanzado. Cabe destacar los resultados del pembrolizumab en CPNM avanzado, donde demostró una mejora en la eficacia en los pacientes con expresión de PD-L1 en al menos el 50 % de las células tumorales respecto al resto (respuesta objetiva 45,2 % versus 19,4 % y supervivencia libre de progresión 3,7 versus 6,3 meses).

Tabla 9-1. Principales indicaciones de los inhibidores de puntos de control inmunitario

Fármaco	Diana terapéutica	Indicaciones aprobadas
Ipilimumab	CTLA-4	• Melanoma avanzado en adultos y adolescentes ≥ 12 años (en monoterapia) • Melanoma avanzado en combinación con nivolumab • Carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto • Mesotelioma pleural maligno irresecable • Cáncer colorrectal metastásico con dMMR o MSI-H • CPNM metastásico en combinación con quimioterapia basada en platino • Carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irresecable con expresión de PD-L1 ≥ 1 %
Nivolumab	PD-1	• Melanoma avanzado • Carcinoma de células renales • Linfoma de Hodgkin clásico • Cáncer urotelial • CPNM • Carcinoma escamoso de cabeza y cuello • Carcinoma hepatocelular • Carcinoma esofágico
Pembrolizumab	PD-1	• Melanoma avanzado • CPNM • Linfoma de Hodgkin clásico • Carcinoma urotelial • Cáncer de cabeza y cuello • Carcinoma gástrico/gastroesofágico/esofágico • Cáncer de cuello uterino • Cáncer hepatocelular • Cáncer de endometrio • Carcinoma de células renales • Tumores sólidos con alta carga mutacional tumoral o MSI-H
Atezolizumab	PD-L1	• CPNM • Carcinoma urotelial • Carcinoma hepatocelular
Durvalumab	PD-L1	• CPNM • Carcinoma urotelial
Avelumab	PD-L1	• Carcinoma de células de Merkel metastásico • Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico • Carcinoma de células renales avanzado en combinación con axitinib
Cemiplimab	PD-1	• Carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado • Carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico • CPNM con expresión de PD-L1 ≥ 50 % en células tumorales sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1 • CPNM en combinación con platinos en adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada • Cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico
Relatlimab	LAG-3	• Melanoma metastásico en combinación con nivolumab

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; dMMR: deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento; MSI-H: alta inestabilidad de microsatélites.

Además de en los casos ya mencionados en combinación con ipilimumab, nivolumab está aprobado para las siguientes indicaciones:

- En monoterapia en el tratamiento de adultos con melanoma avanzado, y como tratamiento adyuvante en adultos con melanoma que presentan afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.
- En el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos, tras la quimioterapia previa.
- En el linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y al tratamiento con brentuximab vedotina.
- En monoterapia en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino.
- En pacientes adultos con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresa durante un tratamiento basado en platino o después de este.

- En pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable después de una quimioterapia combinada previa a base de fluoropirimidina y platino.
- En combinación con esquemas basados en fluoropirimidina y platino en primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.
- En pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica que tienen enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia neoadyuvante previa.
- En monoterapia en pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable localmente avanzado o metastásico, tras el fracaso de un tratamiento previo basado en platino, o en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea.
- En monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo-invasivo con expresión PD-L1 $\geq 1\%$, que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical.
- La combinación de nivolumab y cabozantinib se utiliza como tratamiento de primera línea en RCC avanzado en adultos, mientras que en este tipo de cáncer la monoterapia se reserva para cuando previamente ya ha sido administrada la combinación.
- En combinación con fluoropirimidina y platino en primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico para HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 5 .

Por su parte, el pembrolizumab está aprobado para las siguientes indicaciones:

- En monoterapia para el tratamiento en adultos y ≥ 12 años con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- En monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes ≥ 12 años con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que hayan sido sometidos a resección completa.
- En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento de CPNM reseccable con alto riesgo de recidiva en adultos.
- En monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva tras resección completa y quimioterapia basada en platino.
- En monoterapia en primera línea en CPNM metastásica en adultos cuyas células expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por *tumor proportion score*) $\geq 50\%$ y que no presentan mutaciones en EGFR o ALK, o en aquellos casos en los que las células tumorales expresen una TPS de PD-L1 $\geq 1\%$ y que ya hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.
- En CPNM con mutaciones de EGFR o ALK, también deben haber recibido terapia dirigida antes de utilizar pembrolizumab en monoterapia.
- En el CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no presenten mutaciones en EGFR o ALK en primera línea combinado con pemetrexed y quimioterapia basada en platino.
- En CPNM escamoso metastásico en adultos en primera línea combinado con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel.
- En linfoma de Hodgkin clásico, en monoterapia en pacientes adultos y pediátricos ≥ 3 años que presenten recaída o sean refractarios al tratamiento, que no hayan respondido al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante de progenitores hematopoyéticos no es una opción.
- En monoterapia en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que han recibido quimioterapia basada en platino, y en aquellos que no son candidatos a este tipo de quimioterapia siempre que sus células expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .
- En monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente irreseccable en adultos cuyas células tumorales expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 . También se utiliza en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresen durante quimioterapia basada en platino o después de esta.
- En combinación, se utiliza asociado a axitinib en el tratamiento de primera línea del RCC.
- En combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del RCC avanzado en adultos.
- En monoterapia en tratamiento adyuvante en adultos con RCC con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.
- En cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H o con dMMR que ha progresado durante un tratamiento previo basado en platino o después de este, y que no es candidato a cirugía curativa o radioterapia.
- En cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar, irreseccable o metastásico con MSI-H o con dMMR que ha progresado durante al menos un tratamiento previo o después de este.
- En el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o con dMMR, y después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.
- En combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, en primera línea del carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, en adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva.
- En combinación con quimioterapia, en cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

- En combinación con lenvatinib, en cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas, con progresión o tras platinos, que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.
- En combinación con quimioterapia con bevacizumab o sin este, en cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .
- En combinación con trastuzumab, y quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, en primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .
- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, en primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .
- En combinación con gemcitabina y cisplatino, en primera línea en adultos con carcinoma de vías biliares localmente avanzado irresecable o metastásico.

Inhibidores de PD-L1

Atezolizumab y durvalumab son inhibidores de PD-L1 que bloquean la interacción entre PD-L1 en las células tumorales y PD-1 en los linfocitos T. PD-L1 es una proteína expresada en las células tumorales que, al unirse a PD-1, inhibe la actividad de los linfocitos T. Atezolizumab y durvalumab bloquean esta interacción, permitiendo que los linfocitos T ataquen a las células cancerosas. Estos fármacos han mostrado eficacia en el cáncer de vejiga, el CPNM y en otros tumores sólidos. Otros inhibidores de PD-L1 son avelumab y cemiplimab.

Atezolizumab y durvalumab

En el estudio IMvigor210, el atezolizumab demostró una tasa de respuesta del 15 % en los pacientes con carcinoma urotelial avanzado previamente tratados. Durvalumab, en el estudio PACIFIC, mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en pacientes con CPNM localmente avanzado.

Los inhibidores de PD-1 y PD-L1 han mostrado perfiles de eficacia y seguridad similares, aunque existen diferencias sutiles en su mecanismo de acción y en las tasas de respuesta en diferentes tipos de cáncer. La elección del inhibidor específico puede depender del tipo de cáncer, la expresión de PD-L1 y el perfil de toxicidad del paciente.

El atezolizumab está indicado:

- En monoterapia en pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras un tratamiento previo con quimioterapia basado en platino, o en aquellos que no se consideran aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 5 %.
- En monoterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores

tienen una expresión de PD-L1 ≥ 50 % en células tumorales o ≥ 10 % en células infiltrantes del tumor y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamientos ALK.

- En monoterapia en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico tras un tratamiento previo con quimioterapia y cuyas células presenten mutaciones EGFR o reordenamientos ALK, siempre que antes hayan sido tratados también con terapias dirigidas.
- En combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, en primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, está indicado tras fallo de las terapias dirigidas.
- En combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, en primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o ALK.
- En combinación con etopósido y carboplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio avanzado.
- En combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis.
- En combinación con bevacizumab, en tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

Las indicaciones aprobadas de durvalumab son:

- En monoterapia en adultos para el tratamiento de CPNM localmente avanzado no resecable cuyas células tumorales expresan PD-L1 ≥ 1 %, y cuya enfermedad no haya presentado progresión tras la aplicación de quimiorradioterapia basada en platino.
- En combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones EGFR o ALK.
- En combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio avanzado.
- En combinación con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico.
- En monoterapia, para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.
- En combinación con tremelimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

Otros inhibidores de PDL-1

Avelumab está indicado:

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel metastásico.

- En monoterapia en el tratamiento de mantenimiento de primera línea de aquellos pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir quimioterapia con platino.
- En combinación con axitinib en primera línea en pacientes adultos con RCC avanzado.

Actualmente, cemiplimab está indicado:

- En monoterapia en pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radiación curativa.
- En monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico que ha progresado o en pacientes que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog.
- En monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico que expresan PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales, sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1 y que no son candidatos para recibir quimiorradiación.
- En el CPNM, en combinación con platinos para el tratamiento de primera línea en adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no candidatos a quimiorradioterapia, que no presentan mutaciones en EGFR o ALK, y cuyas células tumorales expresan PD-L1 $\geq 1\%$.
- En monoterapia en pacientes adultos con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico y progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

Nuevos inhibidores de puntos de control inmunitario

La investigación continua está explorando nuevos ICI dirigidos a otros puntos de control, como LAG-3 (o linfocito activador de genes-3), TIM-3 (o proteína 3 similar a la inmunoglobulina y a la mucina de la familia TIM) y TIGIT (o proteína de inmunoglobulina y dominio de cola de tirosina). Estos nuevos agentes están siendo evaluados en ensayos clínicos y muestran promesas en la mejora de la respuesta inmunitaria contra el cáncer.

El relatlimab es un anticuerpo monoclonal frente a LAG-3 que se administra junto con nivolumab, inhibidor de la PD-1; la combinación se conoce como opdualag. En 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó la combinación de nivolumab y relatlimab para pacientes de 12 o más años con melanoma metastásico en primera línea, sobre la base del ensayo clínico RELATIVITY-047; este demostró una supervivencia libre de progresión de 10,1 meses en comparación con 4,6 meses en los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia. Los efectos secundarios más comunes de esta combinación fueron fatiga, sarpullido, dolor o molestias en las articulaciones y diarrea. Actualmente, se encuentra en estudio para el cáncer de pulmón, el colorrectal y el de hígado, entre otros.



La proteína LAG-3 es una proteína de la superficie celular con diversos efectos biológicos sobre la función de los linfocitos T; actúa como una especie de «interruptor» para ayudar a mantener bajo control la respuesta inmunitaria, por lo que es una de las dianas más prometedoras de los ICI.

Efectos adversos de los inhibidores de puntos de control inmunitario

El descubrimiento de algunos mecanismos moleculares y genéticos que regulan la carcinogénesis, el crecimiento, la invasión y la metástasis ha permitido desarrollar terapias más selectivas, que minimicen los efectos adversos vinculados a las terapias tradicionales y que puedan mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, esto no significa que las nuevas terapias estén exentas de efectos adversos. Como resultado de la reactivación del sistema inmunitario, los ICI pueden provocar efectos secundarios inflamatorios conocidos como *eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario* (irAE, por *immune-related adverse events*). Los irAE pueden producirse en cualquier órgano o sistema durante el tratamiento e incluso después de que este haya sido suspendido, ya que las poblaciones de linfocitos T sobre las que actúan pueden infiltrarse en la mayoría de los tejidos (**Fig. 9-2**). La frecuencia de irAE depende de los ICI utilizados y de las características específicas de los pacientes, pero se ha observado que la mayoría de las reacciones adversas graves tienen lugar entre las primeras semanas y los tres meses tras el inicio de la terapia inmunológica.

La mayoría de irAE son leves o moderados y su frecuencia varía según el ICI en cuestión. Un análisis sistemático efectuado en 2019 reveló que, de media, el riesgo de padecer un irAE por un ICI es del 74 % en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales que actúan sobre el eje PD-1/PD-L1, del 89 % en aquellos tratados con anti-CTLA-4 y hasta del 90 % en los que son tratados con una combinación de ICI.

En contraposición a esto, la revisión de Ouyang *et al.*, en la que se analizaron 145 estudios con la participación de 21.786 pacientes, mostró que un porcentaje relativamente bajo de los irAE son graves (grado ≥ 3 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer). El 25,7 % de los pacientes presentaron al menos un evento adverso grave de este tipo. Solo el 13,6 % de los pacientes tratados con anti-PD-L1 desarrolló un irAE de grado ≥ 3 , mientras que la tasa de incidencia de estos efectos adversos subió hasta el 15,1 % en los pacientes tratados con anti-PD-1, y escaló hasta el 34,2 % en aquellos a los que se administró un anti-CTLA-4. Además, diferentes fuentes establecieron también un mayor riesgo de que los pacientes sufrieran reacciones adversas graves al ser tratados con combinaciones de ICI.

Los irAE notificados con mayor frecuencia fueron hipotiroidismo, náuseas, hipertiroidismo, diarrea, colitis, aumento de transaminasas (ALT y AST), erupción cutánea, artralgia, mialgia, prurito, neumonitis, cansancio, disminución del apetito e hipofisitis. La diarrea, la colitis, el aumento de transaminasas, el prurito y la erupción cutánea fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que recibieron el

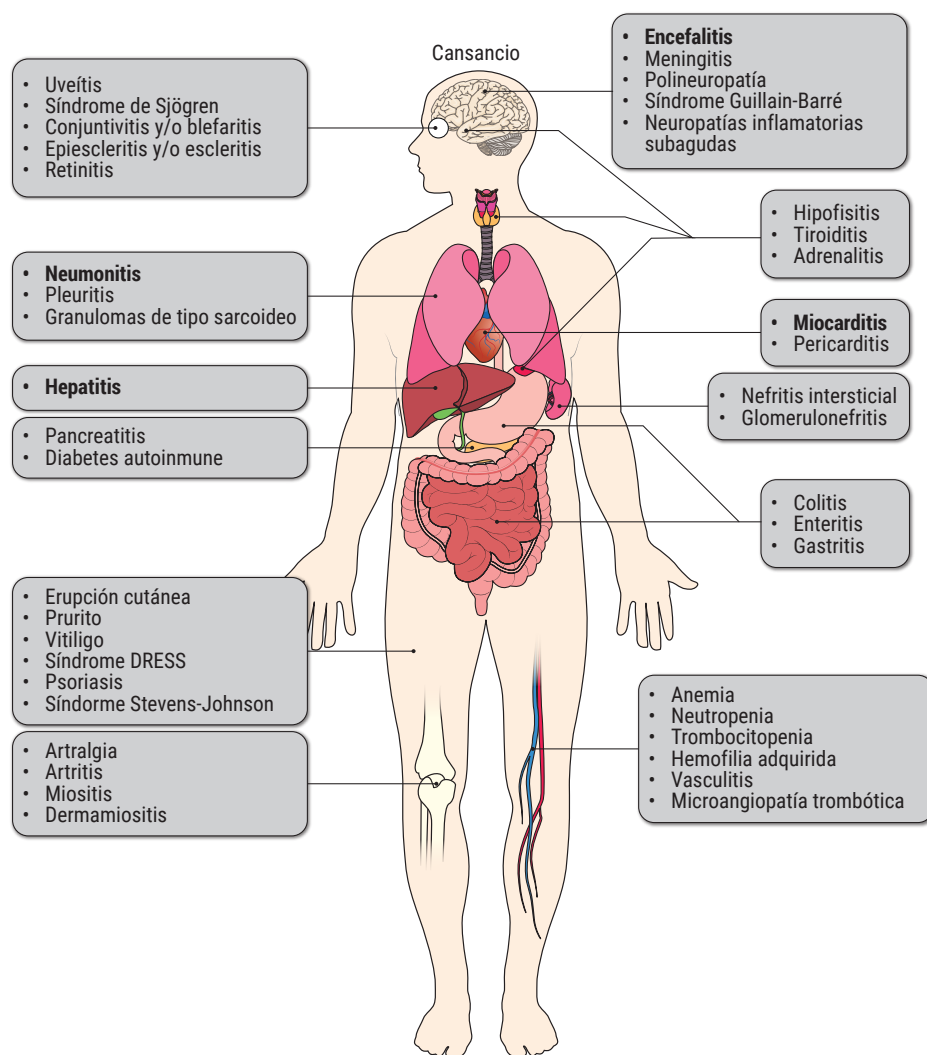


Figura 9-2. Espectro de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario de los inhibidores de los puntos de control inmunitario por órganos afectados.

DRESS: erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

tratamiento de anti-CTLA-4, mientras que la neumonitis fue el evento más común en aquellos que recibieron tratamiento con anti-PD-1.

No se conoce con exactitud la fisiopatología de los irAE, pero se planteó la hipótesis de que, debido a la reactivación del sistema inmunitario, aquellos pacientes tratados con ICI que experimentaron irAE presentarían un mejor pronóstico.

En el metaanálisis realizado por Fan *et al.*, se revisaron 33 estudios, en los que participaron un total de 4.742 pacientes, en su mayoría con melanoma y CPNM. Se observó que se produjo una respuesta objetiva al tratamiento (reducción del tamaño o desaparición del tumor) en el 40,6 % de los pacientes que desarrollaron irAE, en contraposición al 18,2 % de quienes obtuvieron una respuesta objetiva al tratamiento sin padecer irAE. Esto indica que existe una probabilidad casi tres veces superior de que desarrollen una respuesta objetiva aquellos pacientes que sí experimentan irAE. Esta revisión también mostró que aquellos pacientes con irAE tenían un riesgo de muerte significativamente inferior al de aquellos que no desarrollaron estos eventos inflamatorios.

Un informe reciente ha estudiado posibles mecanismos implicados en los irAE causados por anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, como el ipilimumab, relacionándolos con

los linfocitos T reguladores (T_{reg}) y la expresión de CTLA-4. Las moléculas de CTLA-4 sufren un continuo proceso de endocitosis independiente de su unión a los ligandos B7. Algunas son recicladas, al unirse a LRBA (una proteína endosómica de anclaje similar a *beige* y sensible a los lipopolisacáridos), y se vuelven a exponer en la membrana plasmática, mientras que otras son degradadas en los compartimentos lisosomales. Zhang *et al.* compararon el ipilimumab, que se une a CTLA-4 y provoca su degradación lisosomal, lo cual reduce su número en la superficie celular, con unos anticuerpos monoclonales que desarrollaron (HL12 y HL32). Estos son sensibles al pH y, tras su interacción con CTLA-4 y su transporte al endosoma, se disocian para que CTLA-4 pueda ser reciclado y vuelva a la superficie celular.

Estas diferencias en el destino de CTLA-4 se tradujeron en que el uso de los anticuerpos monoclonales desarrollados por Zhang *et al.* provocó un descenso del número de linfocitos T_{reg} infiltrados en el tumor, lo que mejoró la eficacia del tratamiento y evitó los irAE. Los investigadores vincularon estos resultados a que la expresión de CTLA-4 es muy superior en los linfocitos T_{reg} infiltrados en el tumor, en comparación con la que presentan los linfocitos T efectorales del tumor o los linfocitos T_{reg} periféricos. Por esta razón, HL12 y HL32

actúan de forma selectiva, agotando a los linfocitos T_{reg} del tumor, pero sin afectar a los linfocitos T periféricos, por lo que evitan la aparición irAE y mantienen el efecto de bloqueo de la señal inhibitoria del sistema inmunitario.

Cuando los irAE asociados al uso de ICI son demasiado graves, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento y el uso de ciertos inmunosupresores, como los corticosteroides, que pueden disminuir la eficacia del tratamiento y reducir la supervivencia cuando se usan a largo plazo. También resulta interesante resaltar que, aunque la mayoría de los casos graves se producen durante las primeras semanas de tratamiento, se han notificado toxicidades de aparición tardía tanto en los pacientes que continúan el tratamiento como en aquellos que tuvieron que interrumpirlo. Este tipo de eventos se producen meses e incluso años después de la suspensión de la terapia.

Se estima que la mortalidad asociada a los irAE de los ICI se encuentra entre el 0,3 % y el 1,3 %. Esto implica que el riesgo sigue siendo menor que el asociado a otros tratamientos más convencionales (≈15 % en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o ≈0,9 % en quimioterapia con dobletes de platino). El irAE con desenlace mortal más común en el tratamiento con anti-CTLA-4 es la colitis, mientras que para la terapia anti-PD-1/anti-PD-L1 es la neumonitis seguida de la hepatitis y la neurotoxicidad. En la terapia combinada, las causas más frecuentes de muerte fueron la colitis y la miocarditis. Se ha observado que estos eventos tóxicos con desenlace mortal tienden a producirse al principio del tratamiento y evolucionan rápidamente, sobre todo en pacientes que reciben combinaciones de ICI. Los irAE mortales se inician de media, a los 40 días en los pacientes que reciben monoterapia de ICI, mientras que, para aquellos que reciben combinaciones de ICI, el inicio de los efectos tóxicos mortales ocurre aproximadamente a los 14,5 días.



Se ha estimado que los pacientes tratados con ICI que desarrollan irAE muestran casi tres veces más probabilidad de alcanzar respuesta objetiva, así como un menor riesgo de muerte, que los pacientes que no desarrollaron estos eventos inflamatorios.

Factores que influyen en la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario

Los ICI se han incorporado al tratamiento de diferentes tipos de tumores en los últimos años, lo que ha mejorado la tasa de supervivencia de los pacientes. Sin embargo, también se ha comprobado que estos tratamientos presentan un perfil de toxicidad importante, ya que la gran mayoría de los pacientes tratados desarrollan algún tipo de irAE, y una cuarta parte de ellos experimentan efectos secundarios graves. Debido a su coste y su toxicidad, es necesario encontrar biomarcadores predictivos de respuesta que permitan seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de estos tratamientos, y reducir la exposición de aquellos que les puedan sacar menos provecho, lo que disminuiría los costes de las terapias.

Actualmente, en la práctica clínica, solo se utilizan como biomarcadores en algunos escenarios la expresión de PD-L1 y la inestabilidad de microsatélites/deficiencias en las enzi-

mas de reparación de los apareamientos erróneos durante la replicación del ácido desoxirribonucleico, ya que su utilidad es limitada. Sin embargo, durante los últimos años también se han investigado otros indicadores que podrían ser útiles en el futuro.

La expresión de PD-L1 fue el primer biomarcador para predecir la respuesta de los fármacos anti-PD-1/anti-PD-L1. Cuando los linfocitos reconocen los neoantígenos de la superficie de las células cancerosas, se produce interferón, que induce la expresión de PD-L1 en las células tumorales. Y, como se ha visto, este ligando se une al receptor PD-1 de los linfocitos T citotóxicos o CD8+, inhibiendo su respuesta. Cabría esperar que una elevada expresión de PD-L1 se correlacionara con una mayor probabilidad de beneficio clínico en el tratamiento con ICI, ya que el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 evitaría la inhibición de los linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, ni su expresión elevada garantiza la respuesta de los ICI ni su déficit garantiza la ausencia de beneficio en la administración de estos fármacos, salvo en algunos casos concretos. Por ello, es probable que la expresión de PD-L1 se pueda utilizar como un biomarcador para evaluar el tiempo de supervivencia o el pronóstico de los pacientes con cáncer tratados con ICI, pero no para predecir la progresión del tumor. A pesar de esta circunstancia, existen situaciones en las que los valores de PD-L1 sí condicionan la selección de los pacientes: cuando se utilizaron estas medidas como criterio de inclusión/exclusión en los ensayos clínicos para la aprobación de los fármacos. Es el caso del pembrolizumab en el tratamiento de CPNM, que se utiliza en primera línea si > 50 % de las células tumorales del paciente expresan PD-L1 o como segunda línea si lo hacen más de un 1 %.

Los tumores con dMMR presentan una gran cantidad de mutaciones en su genoma. Lo mismo ocurre en los tumores con MSI-H, en los que los genes que reparan estas secuencias repetitivas de nucleótidos se encuentran inactivados. Estas elevadas tasas de mutaciones generan neoantígenos; se cree que estos pueden hacer al tumor más sensible al bloqueo con ICI. Como se ha explicado, el uso de dMMR y MSI-H como biomarcadores predictivos se incorporó a la práctica clínica en 2017, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó el pembrolizumab como primer fármaco contra el cáncer cuya indicación dependía de estos biomarcadores, independientemente del tipo de tumor. Todo un hito en la historia reciente del tratamiento contra el cáncer.

Durante los últimos años, se han investigado nuevos biomarcadores potenciales para su aplicación clínica. Se ha observado que las condiciones del microambiente tumoral influyen de forma importante en la respuesta de los ICI. Aquellos pacientes que no presentan infiltrado inmunitario en el parénquima del tumor, o cuyos linfocitos T citotóxicos se establecen alrededor de este sin infiltrarlo, desarrollan una respuesta pobre al tratamiento con ICI. Por otro lado, la infiltración de células inmunitarias, como los linfocitos citotóxicos, y la presencia de citocinas proinflamatorias confieren una mayor probabilidad de respuesta, pero tampoco la garantiza. Esto se debe a que los linfocitos T efectores pueden encontrarse agotados, en un estado disfuncional. También puede ocurrir que las células inmunitarias infiltradas sean linfocitos T_{reg}, células supresoras de origen mieloide o linfocitos B supresores que

bloqueen la respuesta inmunitaria. Siguiendo esta línea, se ha planteado la monitorización de las poblaciones de linfocitos T_{reg} y T efectores activados en el ambiente tumoral como un método de selección de pacientes para el tratamiento con ICI. Esta monitorización permitiría mantener una respuesta antitumoral eficaz, y una homeostasis inmunitaria que previniera la aparición de irAE.

Por otro lado, se ha visto que la presión del sistema inmunitario puede desencadenar mecanismos de escape tumoral, como la expresión de factores inhibitorios o la pérdida de la capacidad de síntesis del complejo principal de histocompatibilidad de clase I. Sin embargo, se ha notificado que tanto el tratamiento previo o concomitante de ICI con otro tipo de terapias que favorecen el proceso inflamatorio (quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida, etc.) como la alta expresión de CTLA-4 y PD-1 en las células de los pacientes auguran respuestas más favorables al tratamiento. Lamentablemente, de momento, estos últimos indicadores resultan difíciles de llevar a la práctica clínica.

Quizás la carga mutacional tumoral y las firmas génicas sean los biomarcadores más prometedores. Respecto a la carga mutacional tumoral, cuantas más mutaciones presente el genoma de la célula tumoral, mayor probabilidad hay de que exprese un neoantígeno que sea capaz de activar los linfocitos T efectores y origine la respuesta inmunitaria antitumoral. La carga mutacional tumoral podría ser un biomarcador predictivo adecuado, ya que se puede cuantificar y es más reproducible que la determinación de la expresión de PD-L1. Sin embargo, hoy resulta difícil trabajar con este parámetro, ya que los requisitos tecnológicos y el coste de la secuenciación del exoma completo es elevado, y no se puede realizar de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios de patología. Además, en los diferentes ensayos clínicos que se han realizado, no existe homogeneidad en la metodología o la terminología, ni consenso a la hora de establecer una escala de valores de carga mutacional tumoral (alta, media o baja) adaptada al tipo de tumor.

Por otra parte, las firmas génicas o de inflamación consisten en la determinación en el transcriptoma (conjunto de todas las moléculas de ácido ribonucleico presentes en una célula) de la expresión de genes que puedan utilizarse en la evaluación de la activación de los linfocitos T. Se han identificado 18 genes relacionados con la producción de interferón, las moléculas efectoras citotóxicas, la presentación antigénica y las citocinas activadoras de linfocitos T, todas ellas características de un microambiente inflamado. En estudios posteriores en CPNM con altos niveles de estas firmas de activación, los enfermos respondieron mejor a la terapia con el anti-PD-L1 atezolizumab, mientras que, en los pacientes tratados con quimioterapia, la presencia o ausencia de estas firmas génicas no influyó en los resultados del tratamiento.

Tanto la carga mutacional tumoral como las firmas génicas podrían ser útiles a la hora de seleccionar a los pacientes que puedan sacar el mayor provecho al tratamiento con ICI. Sin embargo, es necesario sistematizar las técnicas de detección y estandarizar los valores de referencia para que todos los ensayos que se realicen sean comparables entre

sí, con el objetivo final de aplicar estos biomarcadores a la práctica clínica.



Es esencial identificar biomarcadores predictivos de respuesta para seleccionar a los pacientes que más se beneficiarán de estos tratamientos, minimizando la exposición innecesaria y los costes. Aunque actualmente se utilizan algunos biomarcadores, como la expresión de PD-L1 y la inestabilidad de microsatélites, su utilidad es limitada. Se están investigando otros biomarcadores prometedores, como la carga mutacional tumoral y las firmas génicas, pero aún hace falta estandarizar las técnicas de detección y los valores de referencia para su aplicación clínica.

TERAPIAS CELULARES

Las terapias celulares representan un enfoque avanzado en la inmunoterapia del cáncer, sobre la base de la modificación o uso de células inmunitarias para atacar específicamente las células tumorales. Este campo ha evolucionado significativamente con el desarrollo de tecnologías que permiten la manipulación genética de células inmunitarias, y ha mejorado su capacidad para reconocer y destruir células cancerosas.

Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico

Las células CAR-T son linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico, que combina la especificidad de un anticuerpo monoclonal con la capacidad de activación de los linfocitos T. Este receptor de antígeno quimérico está diseñado para reconocer antígenos específicos en la superficie de las células tumorales, y permite que los linfocitos T se unan y destruyan estas células cancerosas.

El proceso de terapia CAR-T incluye varias etapas:

- **Aféresis.** Extracción de los linfocitos T del paciente mediante leucaféresis.
- **Modificación genética.** Introducción del gen que codifica el receptor de antígeno quimérico en los linfocitos T utilizando un vector viral.
- **Expansión.** Proliferación de los linfocitos T modificados en el laboratorio.
- **Infusión.** De nuevo, administración al paciente de las células CAR-T modificadas.

Las terapias CAR-T han mostrado resultados impresionantes en ciertos tipos de cáncer hematológico. En particular, tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) han sido aprobados para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y linfoma de linfocitos B grandes, respectivamente. Determinados estudios clínicos han demostrado tasas de respuesta completa de hasta el 83 % en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y de aproximadamente el 50 % en linfomas refractarios.

A pesar de su eficacia, las terapias CAR-T están asociadas con efectos secundarios significativos, como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad. El síndrome de liberación de citocinas se caracteriza por fiebre alta y disfunción orgánica, debido a la liberación masiva de citocinas inflamatorias, y su manejo puede requerir el uso de tocilizumab (un anticuerpo contra el receptor de interleucina 6) y corticosteroides.

Terapia con linfocitos T receptores de linfocitos T

Los linfocitos T receptores de linfocitos T (TCR-T) son linfocitos T modificados genéticamente para expresar receptores de linfocitos T específicos que reconocen antígenos presentados por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad en la superficie de las células tumorales. Este enfoque permite la identificación y destrucción de células cancerosas que expresan antígenos específicos.

La terapia TCR-T ha mostrado potencial en el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos. Por ejemplo, estudios en pacientes con melanoma y sarcoma han demostrado respuestas positivas, y algunos pacientes han experimentado respuestas duraderas.

Como sucede con las terapias CAR-T, las terapias TCR-T pueden causar efectos secundarios graves, que incluyen toxicidad *on-target/off-tumor*, donde los linfocitos T modificados atacan tejidos normales que expresan el antígeno diana. El manejo de estas toxicidades es crucial para garantizar la seguridad del paciente.

Terapia con células agresoras naturales o NK

Las células NK son un tipo de linfocito innato que puede reconocer y destruir células tumorales sin la necesidad de una sensibilización previa. Las terapias con células NK pueden involucrar la expansión y activación de células NK autólogas (del propio paciente) o alogénicas (de un donante).

Las terapias con células NK han mostrado eficacia en ciertos tipos de cáncer, especialmente en cánceres hematológicos. Los ensayos clínicos están evaluando la combinación de células NK con otros agentes inmunoterapéuticos para mejorar su eficacia.

Generalmente, las terapias con células NK tienen un perfil de toxicidad más favorable que las terapias CAR-T y TCR-T, aunque pueden presentarse efectos secundarios, como la enfermedad injerto contra huésped en el contexto de células NK alogénicas.

Vacunas dendríticas

Las vacunas dendríticas implican la utilización de células dendríticas, que son células presentadoras de antígenos profesionales. Estas células pueden ser cargadas *ex vivo* con antígenos tumorales y luego reintroducidas en el paciente para inducir una respuesta inmunitaria específica contra el cáncer.

Sipuleucel-T (Provenge®) es una vacuna dendrítica aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Los ensayos clínicos han demostrado que esta vacuna puede prolongar la supervivencia de los pacientes, aunque las respuestas completas son raras.

Generalmente, las vacunas dendríticas tienen un perfil de seguridad favorable, con efectos secundarios que incluyen reacciones locales en el sitio de la inyección y síntomas similares a los de la gripe.

Nuevas estrategias de ingeniería celular

La ingeniería genética avanzada, incluyendo la edición del genoma mediante CRISPR/Cas9, está siendo explorada para mejorar la eficacia y seguridad de las terapias celulares. Estas tecnologías permiten la modificación precisa de las células inmunitarias para optimizar su capacidad de reconocimiento y destrucción de células tumorales.

Combinaciones terapéuticas

La combinación de terapias celulares con otros tratamientos, como ICI y terapias dirigidas, está siendo investigada para superar la resistencia al tratamiento y mejorar las tasas de respuesta. Estudios recientes han demostrado que la combinación de células CAR-T con inhibidores de PD-1 puede potenciar la respuesta antitumoral.

Con este objetivo, se ha publicado recientemente una revisión sistemática que analiza la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso combinado o secuencial de ICI PD-1/PD-L1 y terapias con células CAR-T en pacientes con recaída/refractario en neoplasias hematológicas.

Se identificaron un total de 1.867 artículos, y finalmente se incluyeron nueve (estudios en fase temprana, con muestras pequeñas de pacientes y calidad aceptable). Las principales patologías fueron la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B y el linfoma no hodgkiniano de linfocitos B. La combinación más estudiada fue tisagenlecleucel con pembrolizumab. En términos de eficacia, existe una gran variabilidad: la combinación podría ser una opción prometedora en leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, con datos todavía muy limitados; mientras, en el linfoma no hodgkiniano de linfocitos B, aunque se obtuvieron respuestas esperanzadoras, la combinación no parece mejor que la monoterapia con células CAR-T. Respecto al perfil de seguridad, podría considerarse comparable al descrito para la monoterapia con células CAR-T, sin que se aprecie mayor toxicidad al adicionar inhibidores de PD-1/PD-L1.



Las terapias celulares representan un enfoque avanzado y prometedor en la inmunoterapia del cáncer. Estas terapias se basan en la modificación genética y el uso de células inmunitarias para atacar específicamente las células tumorales. Aunque han demostrado una eficacia significativa, especialmente en ciertos cánceres hematológicos, también presentan desafíos, como efectos secundarios graves y la necesidad de combinarlas con otras terapias para superar la resistencia al tratamiento.



PUNTOS CLAVE

- Inmunoterapia como pilar del tratamiento oncológico: aprovecha el sistema inmune del paciente para atacar las células tumorales, con ventajas como memoria inmunológica y menor toxicidad que tratamientos convencionales.
- Los inhibidores de puntos de control inmune bloquean señales que suprimen la respuesta inmune contra el cáncer. Ejemplos: ipilimumab (CTLA-4), nivolumab y pembrolizumab (PD-1), atezolizumab y durvalumab (PD-L1).
- Terapias celulares avanzadas son: CAR-T, modificación genética de linfocitos T para atacar antígenos tumorales, con resultados destacados en cánceres hematológicos; y Células NK y vacunas dendríticas como alternativas prometedoras con menor toxicidad.
- Los efectos adversos inmuno-relacionados son eventos inflamatorios que pueden afectar múltiples órganos, más frecuentes y graves en terapias combinadas, pero asociados a mejores respuestas clínicas.
- Biomarcadores predictivos de respuesta: PD-L1 e inestabilidad de microsatélites (actuales); y carga mutacional tumoral y firmas génicas inflamatorias (en desarrollo).
- Son nuevas estrategias terapéuticas el desarrollo de ICI dirigidos a nuevas dianas como LAG-3, TIM-3 y TIGIT; y combinaciones de inmunoterapias y edición genética (CRISPR/Cas9) para mejorar eficacia y seguridad.
- Los desafíos y futuro de la inmunoterapia son: reducir costes, minimizar toxicidad y expandir las indicaciones en tumores sólidos y resistentes mediante investigación y biomarcadores avanzados.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad. Discriminación entre lo propio y lo extraño en el sistema inmunitario y su fallo. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, coordinadores. *Inmunología básica funciones y trastornos del sistema inmunitario*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. pp. 177-95.
- Arnaud-Coffin P, Maillat D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer*. 2019;145(3):639-48.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(4):227-42.
- Díaz-Carrasco MS, González-Haba E, García-Soler JI, Espuny-Miró A. Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors. *Farm Hosp*. 2020;44(4):141-148. doi: 10.7399/fh.11328.
- European Medicines Agency. Ficha técnica Bavencio, INN-avelumab [Internet]. EMA; última actualización 11/2/2021 [consulta el 1 julio de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. Ficha técnica IMFINZI, INN-durvalumab [Internet]. EMA; última actualización 9/2/2021 [consulta el 1 de julio 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. Ficha técnica Keytruda, INN-pembrolizumab [Internet]. EMA; última actualización 2/7/2024 [consulta el 1 de julio 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. Ficha técnica Libtayo, INN-cemiplimab [Internet]. EMA; última actualización 17/5/2021 [consulta el 1 de julio 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. Ficha técnica Opdivo, INN-nivolumab [Internet]. EMA; última actualización 14/1/2016 [consulta el 1 de julio 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. Ficha técnica Tecentriq, INN-atezolizumab [Internet]. EMA; última actualización 1/7/2021 [consulta el 1 de julio 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Yervoy, INN-ipilimumab [Internet]. EMA; última actualización 29/6/2021 [consulta el 1 de julio 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf
- Fan Y, Xie W, Huang H, et al. Association of immune related adverse events with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in cancers: A systemic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2021; 11(633032):1-16.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294.
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104.
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385(9967):517-528. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- López-Briz E, Ordovás-Baines JP. From real world data to personalized pharmacotherapy. Where do we stand? *Farm Hosp*. 2021;45(7):1-2.
- Marron TU, Ryan AE, Reddy SM, et al. Considerations for treatment duration in responders to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):1-8.
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-80.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
- Metzler I. Biomarkers and their consequences for the biomedical profession: A social science perspective. *Per Med*. 2010;7(4):407-420.
- Munari E, Mariotti FR, Quatrini L, et al. PD-1/PD-L1 in cancer: Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):1-18.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
- Ouyang T, Cao Y, Kan X, et al. Treatment-related serious adverse events of immune checkpoint inhibitors in clinical trials: A systematic review. *Front Oncol*. 2021;11(621639):1-12.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
- Pérez-Moreno MA, Ciudad-Gutiérrez P, Jaramillo-Ruiz D, Reguera-Ortega JL, Abdel-Kader Martín L, Flores-Moreno S. Combined or sequential treatment with immune checkpoint inhibitors and Car-T Cell therapies for the management of haematological malignancies: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14780. doi: 10.3390/ijms241914780.

- Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra139. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5415.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
- Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015;348(6230):62-8. doi: 10.1126/science.aaa4967.
- Scott JA, Villegas A, Davey D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.
- Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: Toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161(2):205-14.
- Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(6):1-18.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1069-86.
- Zang K, Hui L, Wang M, Huang Y, Zhu X, Yao B. TIM-3 as a prognostic marker and a potential immunotherapy target in human malignant tumors: A meta-analysis and bioinformatics validation. *Front Oncol*. 2021;11:579351.
- Zhang Y, Du X, Liu M, et al. Hijacking antibody-induced CTLA4 lysosomal degradation for safer and more effective cancer immunotherapy. *Invest Cel*. 2019;29(8):609-27.