

# Inmunoterapia en cáncer: ciencia ficción convertida en realidad

Cancer immunotherapy: science fiction that became reality

► J. S. Insuasty<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oncólogo clínico, profesor del Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander (UIS). Grupo Germina UIS. Insuasty Oncología SAS.

La influencia del sistema inmune para favorecer la progresión tumoral se denomina ‘inmunoedición del cáncer’ y se desarrolla en tres fases<sup>1-9</sup>: la fase de eliminación, que consiste en respuestas inmunes innatas y adaptativas ante la presencia de antígenos específicos en los tumores, durante la cual ejercen su función efectora las células T, B y NK. Esta etapa está mediada por citoquinas tales como interferón alfa, interferón gamma e interleuquina-12. La fase de equilibrio hace referencia al equilibrio entre la destrucción de las células tumorales mediada por el sistema inmunológico adaptativo (por ejemplo, células T, CD4 positivas activadas y CD8 positivas activadas) y la persistencia de clonas de células malignas raras; finalmente, estas clonas malignas durante la fase de fuga o escape inmunológico adquieren la capacidad de evadir el sistema inmune adaptativo. Los mecanismos para alcanzar esta evasión o escape inmunológico a fin de ‘impedir la función de las células T efectoras’ pueden ser la alteración o pérdida de antígenos específicos “al perder el tumor la capacidad de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) clase 1; o al perder la maquinaria intracelular necesaria para el transporte de antígenos tumorales hasta la superficie del tumor, y así poder ser reconocidos por la células T efectoras”<sup>1</sup>.

La función de las células T citotóxicas puede también ser inhibida al promover el tumor un microambiente tolerante a la inmunidad mediante manipulación de citoquinas (por aumento de la secreción de IL-6, IL-10 y TGF- $\beta$ , o consumo de IL-2), que promueven la infiltración por células supresoras de la función de dichas células T, como son las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) y las células Treg. Todos estos mecanismos “impiden el reconocimiento de antígenos tumorales” al suprimir la proliferación y acción de los linfocitos T CD4+ y CD8+, conduciendo, finalmente, al escape del control inmunológico del

tumor, permitiendo entonces la proliferación indiscriminada del cáncer.

Los tumores pueden aumentar la expresión de las moléculas (coinhibidoras) PD-1 y PD ligando 1 (PD-L1), que realizan el freno inmune de proliferación de células malignas denominado ‘control inmune’. ¿Cómo ocurre este proceso? Estas moléculas coinhibidoras ‘promueven el agotamiento de células T periféricas’ y conducen a la inhibición de la retroalimentación de la función de células T efectoras, llevando de esta forma a la proliferación de células malignas<sup>2</sup>. Este agotamiento es desencadenado a la vez por el reconocimiento de exposición crónica de un antígeno (como el presente en un clon maligno o en una infección viral crónica): son ejemplos de estas moléculas coinhibidoras o ‘moléculas de punto de control inmunitario’ la proteína 4 citotóxica asociada a linfocitos T (CTLA-4), la molécula muerte celular programada-1 (PD-1), TIM3 y LAG3. Varias vías de señalización de células oncogénicas que inicialmente se consideraban como aceleradoras puras de crecimiento y división celular, ahora se entiende que son mediadoras de escape inmunológico. Entonces, impedir (inhibir) tales mecanismos de escape se ha convertido en la piedra angular para diferentes terapias basadas en el sistema de esta sinapsis inmune aplicables para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

La ciencia ficción se vuelve realidad y, así, el anticuerpo anti-CTLA-4 descubierto en 1987, convirtiéndose ipilimumab en el primer inhibidor del punto de control inmunológico que prolonga la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico<sup>2</sup>. Luego aparecen los inhibidores PD1/PD-L1 e incluyen nivolumab para tratamiento de melanoma irreseccable, metastásico o adyuvante; nivolumab para tratamiento de cáncer de células no pequeñas (NSCLC) estadio IV, o como segunda línea; para cáncer renal segunda línea; y enfermedad de Hodgkin refractaria.

Pembrolizumab para tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico; para NSCLC estadio IV, o segunda línea posterior a tratamiento a regímenes a base de cisplatino (PTRBC) o primera línea; y para cáncer de cabeza y cuello PTRBC. Atezolizumab como segunda línea para tratamiento de cáncer de vejiga PTRBC; y NSCLC estadio IV como segunda línea después de PTRBC o inhibidores de tirosinquinasa. Nivolumab para tratamiento del cáncer escamocelular de pulmón estadios IIIb o IV que progresan a PTRBC, puesto que en comparación a docetaxel ofrece una respuesta del 15%<sup>3</sup>.

El pembrolizumab como segunda línea para manejo de NSCLC en tumores que expresan PD-L1 > 50% alcanzó una ORR del 45,2%, SLP 6,2 meses<sup>4,5</sup>. El pembrolizumab en primera línea en comparación con quimioterapia mostró una SLP estadísticamente significativa con HR 0,50 (95% CI 0,37-0,68)  $p = 0,001$ <sup>6</sup>, PD-L1 estuvo presente en el 26% de las muestras. Pembrolizumab en cáncer de cabeza y cuello como segunda línea PTRBC con ORR del 16% (95% CI 11, 22). Pembrolizumab en cáncer de mama avanzado triple negativo en estudios fase Ib PD-L1 positivo (expresado en estroma o > 1% de las células tumorales por inmunohistoquímica) ofrece una ORR: 18,5%<sup>7</sup>.

El nivolumab en un ensayo fase III para cáncer de cabeza y cuello recurrente en progresión PTRBC comparado con terapias únicas mostró una supervivencia total de 7,5 versus 5,1 meses ( $p = 0,001$ ); con una SLP del 19,7% versus 9,9%, respectivamente; ORR: 13,3% versus 5,8%<sup>8</sup>. El nivolumab en cánceres de células renales estadio IV o cánceres de células renales con progresión después de un agente antiangiogénico alcanzó ORR hasta del 20%; SLP 4,2 meses, tasas de OS de 25, con un tiempo para respuesta alrededor de los tres meses<sup>9</sup>. El atezolizumab en cáncer urotelial PTRBC actúa como un anticuerpo monoclonal IgG1 contra PD-L1 y ofrece mejores beneficios mediante una excelente selección de biomarcadores al correlacionar la relación de células tumorales PD-L1 (> o = 25%) con el porcentaje de infiltración linfocitaria (> o = 25%) (Mansard C, et al. J Clin Oncol 2016).

La inmunoterapia y ante todo los inhibidores de los puntos de control del cáncer constituyen un paso gigante en el tratamiento del cáncer, tanto por su efectividad como por los efectos adversos manejables; los efectos adversos grado 3-4 son poco comunes, máximo del 3-8%, y revierten generalmente con inmunosupresión<sup>10</sup>. En términos generales, los inhibidores PD1/PD-L1 alcanzan respuestas de aproximadamente el 6-87%, pero se requieren más ensayos clínicos e investigación en biomarcadores, que finalmente ayudarán a refinar su papel<sup>1-10</sup>.

## Referencias

1. Catalán E, Charni S, Jaime P, Aguiló JI, Enríquez JA, Naval J, et al. MHC-I modulation due to changes in tumor cell metabolism regulates tumor sensitivity to CTL and NK cells. *Oncoimmunology* 2015;4(1):e985924.
2. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
4. Fossella F, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase iii trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62.
5. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018-28.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs sz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
7. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2460-7.
8. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
10. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18.