

# La nueva inmunoterapia

## – bloqueadores de puntos de control –



MSc MD Mathías Jeldres\*, PhD MD Luis Ubillos\*\*

\* Residente de Oncología Médica,  
Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas.  
Investigador Asociado del Institut Pasteur de Montevideo

\*\* Profesor Adjunto, Servicio de Oncología Clínica,  
Hospital de Clínicas.  
Presidente de la Sociedad de Oncología Médica  
y Pediátrica del Uruguay (SOMPU)  
Montevideo, Uruguay



**Resumen.** La irrupción de la inmunoterapia ha generado un cambio en el tratamiento y control de varios cánceres, con resultados prometedores a largo plazo.

Los bloqueadores de puntos de control se han convertido en la referencia dentro de la inmunoterapia. Estos fármacos presentan mecanismos de acción novedosos y un perfil de toxicidad diferente a los citostáticos.

El estudio de predictores de resultado y mecanismos de resistencia es de gran interés, dado la necesidad de su uso racional debido a su alto costo.

**Abstract.** The emergence of immunotherapy has generated a change in the treatment and control of several cancers, with promising long-term results.

Control point blockers have become the benchmark within immunotherapy. These drugs have novel mechanisms of action and a different toxicity profile than cytostatics.

The study of outcome predictors and resistance mechanisms is of great interest, given the need for rational use due to its high cost.

**Palabras clave:** inmunoterapia, bloqueadores de puntos de control, predictores de resultado, mecanismo de resistencia, uso racional del medicamento.

**Key words:** immunotherapy, checkpoint blockers, outcome predictors, resistance mechanism, rational use of the drug.

### Inmunología y cáncer

El concepto de la participación del sistema inmune en la protección del individuo contra el cáncer, fue ya expresado en 1909 por Paul Erlich.

El sistema inmune juega un rol crítico en el mantenimiento del equilibrio entre el reconocimiento inmune y el desarrollo tumoral y tiene la capacidad dual de promover o suprimir su crecimiento<sup>(1)</sup>. En ello cobra un papel importante el concepto de **inmunoedición** con las reconocidas tres E: **eliminación, equilibrio y escape**.

Mediante estos procesos que incluyen mecanismos innatos y adaptativos, el sistema inmune, comienza a eliminar a las células tumorales en desarrollo, pero algunas de ellas por su inestabilidad genética con tendencia a mutaciones, pro-

liferan originando clonas con inmunogenicidad reducida y mayor resistencia al ataque del sistema inmune, logrando evadir a los mecanismos inmunológicos y desarrollar el tumor<sup>(2)</sup>.

### Inmunoterapia

El conocimiento de la biología tumoral y el microambiente tumoral, permite diseñar distintas estrategias terapéuticas. Una de ellas es la inmunoterapia, cuyo fin es **favorecer los mecanismos efectores del sistema inmune que impiden el desarrollo tumoral**.

Durante las últimas décadas, la inmunoterapia se ha convertido en una realidad clínica. Cada año la FDA aprueba de forma acelerada nuevos tratamientos, en monoterapia o combinación. Su evolución va desde la utilización inicial de la interleukina 2 (*IL-2 citoquina importante para la activación y proliferación de los linfocitos T*) como

E-mail: mathiasjeldres@gmail.com

estrategia terapéutica aprobada en 1998 por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico<sup>(3,4)</sup>, hasta la reciente aparición de *los nuevos bloqueadores de puntos de control* inmunológico, en los cuales centraremos esta revisión<sup>(5)</sup>.

## Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son ampliamente utilizados en la clínica. Se han convertido en la herramienta diagnóstica y terapéutica principal para un gran grupo de enfermedades humanas. Inicialmente los anticuerpos monoclonales, eran completamente murinos o quiméricos, y su utilidad en humanos era limitada por su neutralización por el sistema inmune, a través del denominado efecto HAMA (*del inglés human anti-mouse antibody*).

La sustitución de secuencias murinas cada vez mayores por secuencias humanas, condujo al desarrollo de anticuerpos totalmente humanos<sup>(6)</sup>.

A nivel clínico, los anticuerpos monoclonales son quizás la inmunoterapia más conocida, que en la jerga médica habitualmente se denominan terapias biológicas.

Actualmente podemos dividir a los anticuerpos monoclonales en dos tipos:

- los anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas presentes en el tumor, que se unen específicamente a **antígenos asociados al tumor**, alterando funciones de señalización de receptores ubicados en la superficie de la célula tumoral e identificando a las células para ser eliminadas por células del sistema inmune.
- los **bloqueadores de puntos de control** (*en inglés check points inhibitors*), dirigidos a las propias células del sistema inmune involucradas en la inmunorregulación. Su objetivo no es activar directamente al sistema inmune para atacar a la célula tumoral, sino que **remueven ciertos mecanismos inhibitorios que bloquean las respuestas efectoras antitumorales**.

## Bloqueadores de puntos de control

Las terapias bloqueadoras de puntos de control inmunológicos han cobrado gran relevancia en los últimos años. Actualmente, cuando en el medio médico se utiliza el término **inmunoterapia**, suele hacerse referencia a estas.

Como mencionamos en el punto anterior el mecanismo de estos tratamientos es *"frenar los frenos que pone el tumor al sistema inmune"*,

permitiendo que el sistema inmune utilice sus mecanismos efectoros contra el tumor<sup>(7)</sup>. El éxito de estas terapias llevó a la obtención del premio Nobel de medicina a sus principales creadores James P Allison y Tasuku Honjo en 2018.

Existe una amplia lista de bloqueadores de puntos de control desarrollados y en vías de desarrollo. Ejemplo de ellos son:

- Anti CTLA4: ipilimumab
- Anti PD1: pembrolizumab y nivolumab,
- Anti PDL1: atezolizumab.

De los mencionados, solo se encuentran registrados en Uruguay pembrolizumab y atezolizumab.

Quizás la limitante más grande de estas terapias al día de hoy en Uruguay es la accesibilidad debido a su altísimo costo, tema que requiere una discusión particular y no es el centro de este trabajo.

## Mecanismos y usos clínicos

Los anticuerpos anti-CTLA4 tienen como mecanismos de acción bloquear al CTLA4, molécula inhibidora de la coestimulación en la presentación antigénica. Por lo tanto, al inhibir la inhibición, se logra la activación linfocitaria<sup>(8)</sup>.

El primer bloqueador de puntos de control en aparecer fue *ipilimumab*, un anticuerpo monoclonal anti-CTLA 4, IgG1, totalmente humano. Fue aprobado en 2011 por la FDA como terapia para el melanoma irreseccable, basado en los resultados de dos ensayos de fase III que muestran extensiones significativas en la supervivencia global<sup>(9)</sup>.

Estos resultados marcaron la historia de la inmunoterapia y las terapias contra el melanoma, donde los resultados con las terapias convencionales eran sombríos. Hoy gracias a los bloqueadores de puntos de control, es posible hablar -principalmente en melanoma metastásico y en algunos otros tipos de tumores- de sobrevivientes a largo plazo. Por ejemplo, la actualización del estudio CheckMate 067 (*melanoma metastásico*) publicada este año, muestra una mediana de supervivencia para la combinación de ipilimumab y nivolumab que aún no fue alcanzada a los 60 meses<sup>(10,11,16)</sup>.

Los bloqueadores de puntos de control más utilizados al día de hoy son los bloqueadores del eje PD1- PDL1, tanto en monoterapia como en combinación con otros bloqueadores de puntos de control (*ipilimumab*), Inhibidores de Tirosin Quinasa (*p.e. axitinib*), quimioterapia o radioterapia.

El PD-L1, también conocido como CD274 y B7-H1, está implicado principalmente en la señalización inmunitaria inhibitoria y es un regulador

esencial de las respuestas inmunes adaptativas. PD-L1 se expresa en células tumorales y las células presentadoras de antígeno (APC), y su receptor PD1 está presente en una gran variedad de células inmunes (*células T, células B, células mieloides, entre otras*).

La función de un tumor que sobreexpresa PD-L1 es inhibir la proliferación, la generación y liberación de citoquinas y la citotoxicidad de las células T.

Las terapias anti PD1 y PD-L1 tienen más respaldo científico para ser utilizados en melanoma, pulmón, riñón y vejiga, existiendo un extenso número de ensayos en curso para otros tipos tumorales<sup>(12)</sup> (*ver figura 1*).

## Lo no tan positivo

Si bien los bloqueadores de puntos de control en el futuro próximo serán el eje del tratamiento de varios tipos de cáncer y han generado una revolución, solo un porcentaje de los pacientes según los distintos ensayos clínicos se ven beneficiados por estos tratamientos.

En el ensayo pivotal de *ipilimumab* los pacientes respondedores a largo plazo eran solo el 20%, porcentaje quizás un poco mayor para las terapias anti PD1 o la combinación de ambas<sup>(9)</sup>.

Esto genera dos puntos importantes: a nivel clínico y a nivel de la investigación. A nivel clínico,

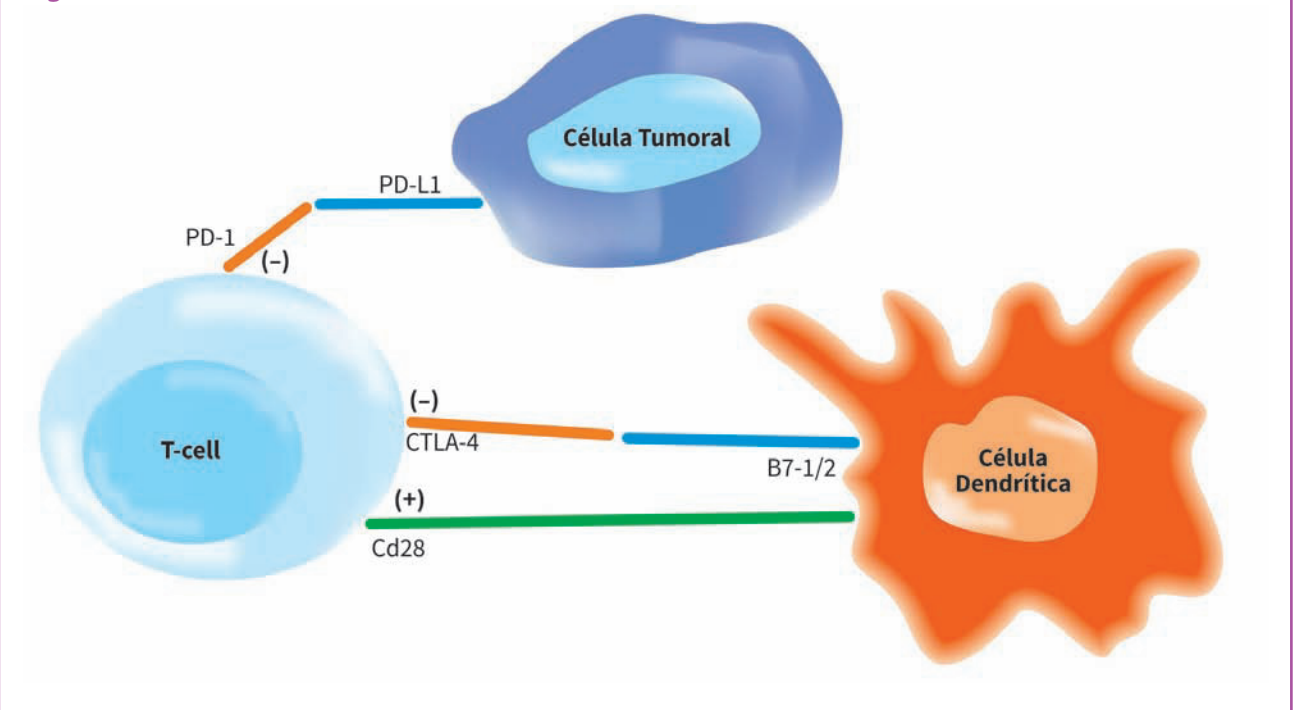
la racionalización del uso de la inmunoterapia es clave. Debe utilizarse en los tipos de cáncer en los cuales hay un respaldo claro en la evidencia científica, esto principalmente por su altísimo costo comparado con las terapias habituales y su beneficio casi nulo en algunos tipos tumorales.

A nivel de la investigación básica, abre un importante campo de búsqueda de factores de resistencia y su posible aplicación terapéutica posterior para mejorar los resultados.

En los últimos años un factor que ha cobrado especial énfasis en la respuesta a los bloqueadores de puntos de control es la microbiota. Se ha descubierto que los billones de microbios alojados en el intestino humano pueden estar asociados a la respuesta a la inmunoterapia. Dentro de los elementos que pueden causar una disbiosis a nivel intestinal, está el tratamiento con antibióticos.

En un estudio prospectivo donde se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón, melanoma, y otros tipos tratados con inhibidores de puntos de control, se demostró que el uso previo de ATB en los 30 días previos al tratamiento con inhibidores de puntos de control (*no el uso concomitante*), se relaciona con la sobrevida global, con una peor sobrevida global para los pacientes tratados con ATB y una mayor probabilidad de refractariedad primaria a los bloqueadores de puntos de control<sup>(13)</sup>.

Figura 1



## Nuevos efectos adversos

A diferencia de los efectos adversos relacionados a las terapias convencionales como la quimioterapia, respecto a los cuales los clínicos tienen más experiencia en reconocer y tratar, los bloqueadores de puntos de control tienen un nuevo perfil de efectos adversos llamados *efectos adversos inmuno-relacionados*.

Los anticuerpos anti PD-1 y PD-L1 habitualmente son mejor tolerados que el tratamiento anti-CTLA4, en el que destaca la toxicidad gastrointestinal. Se han reportado para estos anticuerpos en sus respectivos ensayos clínicos, eventos adversos de cualquier entidad en un 70-85% de los pacientes y entre un 10 y 20% de toxicidades grado 3 o 4.

Los efectos adversos reportados con más frecuencia para los anti PD-1/PD-L1 a tener en cuenta son la fatiga y las alteraciones en la piel (*vitiligo, rash, prurito*) e hipofisitis. Como efectos adversos potencialmente más graves, las alteraciones gastrointestinales, hepatitis y neumonitis.

En menor frecuencia y catalogados como raros, están la toxicidad cardíaca (*miocarditis, pericarditis, cardiomiopatías*), neurológica (*polineuropatía, desmielinización, miastenia gravis o Guillain Barré*) y la disfunción renal, entre otros.

El tratamiento de estas entidades no es centro de este trabajo, pero se basa principalmente de acuerdo al grado de severidad, en posponer o suspender el tratamiento y agregar tratamiento

inmediato con corticoides o eventualmente inmunosupresores.

Cabe destacar que es necesario un trabajo multidisciplinario en el tratamiento de los efectos adversos inmunomediados, donde además del oncólogo médico, participan médicos internistas, endocrinólogos, cardiólogos y neurólogos, entre otros profesionales<sup>(14,15)</sup>.

## Conclusiones

El advenimiento de la inmunoterapia, ha generado un cambio en el tratamiento y control de distintos tipos de cánceres, con resultados prometedores a largo plazo.

Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes se benefician de estas terapias, por lo que cobra principal interés el estudio de mecanismos de resistencia y predictores de resultado a las mismas, como también el uso racional, debido a su alto costo.

Los bloqueadores de puntos de control tienen un perfil de toxicidades distinto a las terapias convencionales, donde cobra importancia el trabajo multidisciplinario entre distintas especialidades para su manejo.

Sin duda estas terapias son y serán la base del tratamiento de distintos tipos tumorales, pero todavía queda mucho por conocer y mejorar al respecto.

**Aprobado para publicación: 21/10/2019**

## Bibliografía

1. Burnet F.M. (1970). The Concept of Immunological Surveillance. Immunological Aspects of Neoplasia. Prog Tumor Res.
2. Mittal, D. (2014). New insights into cancer immunoediting and its three. Curr Opin Immunol.
3. Lissoni P. (2017). Therapy implications of the role of interleukin-2 in cancer. Expert Rev Clin Immunol.
4. Atkins MB, (2000) Highdose recombinant interleukin-2 therapy with metastatic melanoma: Long-term survival update. Cancer J Sci Am.
5. Galluzzi L, V. E.-S. (2014 Dec). Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget.
6. Galluzzi L (2012). Trial Watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy. Oncol Immunology.
7. Sharma P, Allison JP (2015). The future of immune checkpoint therapy. Science.
8. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. (1996). Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science.
9. F. Stephen Hodi, M. (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. NEJM.
10. James Larkin, M. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. (Checkmate 067) NEJM.
11. Caroline Robert, M. (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. (Keynote 006) NEJM.
12. Wu Y (2019). PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown, or Inhibition. Front Immunol.
13. David James Pinato (2019) „Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. ASCO Abstract. Journal of Clinical Oncology.
14. Management of immunotherapy-related Toxicities. NCCN Guidelines. April 8-2019.
15. J. Haanen (2017) Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2017).
16. James Larkin, M (2019). Five Year Survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma (Checkmate 067) NEJM.



# Clofarabina Varifarma

Clofarabina inyectable 20mg.

Que nada nos impida seguir creciendo  
todavía queda mucho por hacer

# CELIXAFOR®

PLERIXAFOR

	DÍA	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>G-CSF (10 µg/kg SC)</b>		✓	✓	✓	✓	✓	✓ (a)	✓ (a)	✓ (a)
<b>CELIXAFOR® PLERIXAFOR</b>					● (a)	● (a)	● (a)		
<b>Aféresis</b>					✓	✓ (a)	✓ (a)	✓ (a)	

(a) Si se requiere.

Está indicado, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (en inglés G-CSF), para aumentar la movilización de células madres hematopoyéticas hacia la sangre periférica, para su recolección y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilicen con dificultad.

Importado y distribuido en Paraguay por



Dr. Eligio Ayala 211 esq. Tacuary  
Tel.: 021 492 032  
Asunción, Paraguay

