

Inmunoterapia en cáncer

– rol actual de los bloqueadores de puntos de control –

MSc MD Mathías Jeldres*, Dr. Sebastián Ximénez**, Dr. Robinson Rodríguez***

* Residente de Oncología Médica, Magister en Ciencias Médicas, orientación Inmunología.

** Ex Asistente de Oncología Médica. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas.

*** Presidente de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.

Director del Instituto Nacional del Cáncer (INCA).

Sub Director Técnico del Hospital Central de las FF.AA. Montevideo, Uruguay.

Resumen. La inmunoterapia constituye un gran avance en el tratamiento del cáncer, al mejorar las defensas inmunitarias del organismo para atacar a las células tumorales, con un mecanismo de acción diferente a la quimioterapia.

Ensayos clínicos en diversos tumores, algunos muy agresivos, con pobre pronóstico y que hasta el momento no contaban con tratamientos adecuados, han logrado sobrevividas largas, cambiando el paradigma del tratamiento del cáncer.

En el presente artículo analizamos los bloqueadores de puntos de control y su mecanismo de acción, en particular los que cuentan con mayor evidencia científica.

Abstract. Immunotherapy constitutes a great advance in the treatment of cancer, by improving the body's immune defenses to attack tumor cells, with a different mechanism of action than chemotherapy.

Clinical trials in various tumors, some very aggressive, with a poor prognosis and that until now did not have adequate treatments, have achieved long survivals, changing the paradigm of cancer treatment.

In this article we analyze checkpoint blockers and their mechanism of action, particularly those with the most scientific evidence.

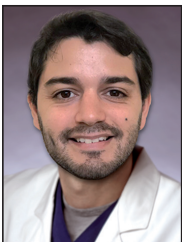
Palabras clave: inmunoterapia, bloqueadores de puntos de control, mecanismos de acción, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab.

Key words: immunotherapy, checkpoint blockers, mechanisms of action, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab.

Inmunoterapia en la clínica

A nivel clínico, la inmunoterapia más conocida en la actualidad esta constituida por los anticuerpos monoclonales. que se dividen en dos tipos:

- los anticuerpos monoclonales dirigidos a **moléculas presentes en el tumor**, que se unen específicamente a antígenos asociados al tumor.
- los **bloqueadores de puntos de control**.



Mathías Jeldres



Sebastián Ximénez



Robinson Rodríguez

Los **anticuerpos monoclonales** son ampliamente utilizados en la clínica y se han convertido en una importante herramienta diagnóstica y terapéutica, como fuera ya expresado por nosotros en un artículo anterior publicado en esta revista, en que revisamos conceptos generales de la inmunoterapia, sus aplicaciones clínicas y limitaciones.⁽¹⁾

Los anticuerpos monoclonales utilizados en oncología dirigidos a **moléculas presentes en el tumor**; 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.

Son ejemplo de estas aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en oncología:

- los anticuerpos anti HER2 en cáncer de mama, (*trastuzumab* y *pertuzumab*),
- los anti VEGF (*bevacizumab*) en cáncer de colon.

E-mail: rodriguezlemesrobinson@gmail.com

Bloqueadores de puntos de control

El objetivo de este trabajo es describir los principales usos de los **bloqueadores de puntos de control** en los tumores sólidos y repasar sus principales indicaciones.

Los bloqueadores de puntos de control (*en inglés Check points inhibitors*), son moléculas dirigidas 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**⁽²⁾.

La inmunoterapia ha logrado resultados positivos, no sólo en tumores sólidos sino también en algunas neoplasias hematológicas.

Principales agentes y mecanismos de acción

La expresión de las moléculas inhibitorias CTLA4 Y PD-1 constituye un mecanismo intrínseco esencial a nivel celular para mantener la homeostasis y no generar autoinmunidad.

Estas son los principales blancos de los bloqueadores de puntos de control inmunológico.

Sin perjuicio de ello, existe en estudio un número incontable de nuevos *checkpoints* con posible aplicación clínica⁽³⁾.

Eje CTLA4

El Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico, conocido como CTLA4, al igual que CD28 son receptores homólogos expresados por las células T CD4+ y T CD8+.

Ambos desarrollan funciones opuestas en el proceso de activación del linfocito T.

El receptor CD28 interactúa con el dímero CD80 (con una afinidad relativamente alta) y con el monómero CD86, ambos presentes en la célula presentadora de antígeno (APC), en el proceso de coestimulación que constituye la segunda señal de la activación del linfocito T⁽⁴⁾.

Por el contrario, CTLA-4 es un modulador en menos de la amplitud de respuesta de las células T. Esto lo logra a través de la inhibición de la coestimulación que produce CD28 con la unión a sus ligandos CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2).

CTLA-4 se une al igual que CD28 a las moléculas B7, pero con una afinidad considerablemente mayor. Esta modulación en menos de la respuesta efectora

por parte del eje CTLA-4, es un mecanismo normal en la respuesta inmune, que mantiene el equilibrio en la misma^(5,6).

A nivel tumoral, CTLA4 media señales inhibitorias que "frenan" los mecanismos efectoras, por lo tanto las terapias anti CTLA4 "bloquean el freno que pone el tumor sobre el sistema inmune", permitiendo su activación.

Ipilimumab (Yervoy®) de Bristol-Myers Squibb, fue el primer bloqueador de puntos de control en aparecer, 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 desarrollaremos más adelante y generaron gran impacto y uno de los cambios más importantes en el tratamiento del cáncer⁽⁷⁾.

Tremelimumab de Medimmune, AstraZeneca es otro anti-CTLA4, IgG2 totalmente humano disponible en la clínica. Pese a tener el mismo mecanismo de acción que ipilimumab, no tiene la misma actividad antitumoral. Esto puede deberse a que si bien ambos se unen a la misma región en CTLA-4 con afinidad de unión similar, pueden hacerlo a un paratopo distinto⁽⁸⁾.

EJE PD-1, PDL1

De forma similar a CTLA4, PD1 tiene dos ligandos que son **PD-L1**, expresado en muchos tipos celulares, como células epiteliales, endoteliales y células tumorales, luego de la exposición al IFN-γ y PD-L2 **PD-1** no interfiere con la coestimulación, pero interfiere con la señalización mediada por el receptor de antígeno de las células T⁽⁹⁾.

Existen numerosos agentes bloqueadores de este eje aprobados y otra gran lista en estudio para el tratamiento de diferentes neoplasias.

Nivolumab y pembrolizumab son los agentes anti PD-1 más conocidos, como veremos con un rol importante, entre otros, para:

- melanoma metastásico,
- cáncer de pulmón,
- cáncer renal.

En los últimos años se agregó a estos agentes **cemiplimab** con principal indicación en el cáncer de piel de tipo escamoso avanzado y cáncer de pulmón.

Otros agentes que bloquean este eje, son los anticuerpos anti PD-L1:

- **atezolizumab** (con aprobación al igual que los anteriores en varios tipos de cáncer),
- **durvalumab** y
- **avelumab** (ver tabla 1).

Tabla 1. Agentes inmunoterápicos y mecanismo de acción

| AC | Mecanismo | Aprobación FDA | Año |
|----------------------|------------|----------------|------|
| Ipilimumab | Anti CTLA4 | SI | 2011 |
| Pembrolizumab | Anti PD-1 | SI | 2014 |
| Nivolumab | Anti PD-1 | SI | 2014 |
| Atezolizumab | Anti PD-L1 | SI | 2016 |
| Durvalumab | Anti PD-L1 | SI | 2017 |
| Avelumab | Anti PD-L1 | SI | 2017 |
| Cemiplimab | Anti PD-1 | SI | 2018 |
| Sintilimab | Anti PD-1 | NO | |
| Tislelizumab | Anti PD-1 | NO | |

A continuación repasamos las principales indicaciones y usos de estas terapias en Uruguay, de las cuales algunas se encuentran financiadas por el Fondo Nacional de Recursos (FNR), con el importante beneficio que esto significa para nuestros pacientes.

Melanoma

El melanoma metastásico fue el principal escenario de cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer.

Hasta la aparición de los bloqueadores de puntos de control, el tratamiento estándar era la quimioterapia en base a dacarbazina, que lograba respuestas objetivas de un 20% y sobrevidas de unos pocos meses.

Ipilimumab fue la primera droga en la historia del tratamiento sistémico del melanoma que demostró prolongar la sobrevida tanto en primera como segunda línea y logró en aproximadamente un 20% de los pacientes sobrevidas prolongadas mantenidas en el tiempo⁽¹⁰⁾.

Sin embargo en la actualidad este beneficio se vio superado por los anticuerpos anti PD1 **pembrolizumab** y **nivolumab** o la combinación de **ipilimumab** con **nivolumab**.

Los últimos resultados de actualización del estudio *checkmate 067* con 5 años de seguimiento demuestran una mediana de sobrevida no alcanzada para el grupo que recibió la combinación de **nivolumab** + **ipilimumab**, mientras que fueron de 36.9 m y 19.9m para los pacientes que recibieron **nivolumab** e **ipilimumab** en monoterapia respectivamente. La tasa de sobrevida 5 años fue de 52% para la combinación, algo totalmente impensado hace años para

este escenario. **Nivolumab** e **ipilimumab** lograron resultados de 44% y 26%, respectivamente⁽¹¹⁾.

En la última actualización del *Keynote 006*, otro estudio que evaluó un agente anti PD1 vs **ipilimumab**, se mostraron resultados de SVG para los pacientes que recibieron **pembrolizumab** con mediana de 32,7 meses, vs 15,9 meses para el grupo de **ipilimumab**⁽¹²⁾.

Tanto **pembrolizumab** como **nivolumab** también son utilizados en el escenario adyuvante **nivolumab** para los estadios IIIB y IIIC y **pembrolizumab** IIIA IIIB y IIIC.

En Uruguay contamos con **pembrolizumab**, siendo este financiado por el FNR para el tratamiento sistémico del melanoma cutáneo avanzado que no presenta la mutación de BRAF V600, ya que para los mutados el FNR financia el tratamiento con **vemurafenib** y **cobimetinib**. En esta situación, salvo en casos excepcionales contamos con el mejor tratamiento para esta enfermedad en el estadio metastásico⁽¹³⁾.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es otro escenario donde la inmunoterapia ha logrado entrar en el eje central del tratamiento, logrando resultados positivos tanto en el cáncer de pulmón de células no pequeñas como en el cáncer de pulmón de células pequeñas, en primera línea como en líneas posteriores.

En primera línea el beneficio de estas terapias en monodroga está marcado por la expresión de PD-L1 que tenga el tumor.

En el estudio *KeyNote-024* los pacientes con *cáncer de pulmón de células no pequeñas* que tenían expresión PDL1 en al menos un 50% de sus células tumorales, lograron una mediana de SG de 30 vs 14.2 meses a favor de **pembrolizumab** vs la quimioterapia estándar basada en platinos (*HR 0.63 IC95% 0.47-0.86, p=0.002*). Un resultado que impacta, con casi la duplicación de la mediana de sobrevida para la inmunoterapia⁽¹⁴⁾.

Atezolizumab también demostró beneficio en sobrevida en este escenario. Los datos publicados este año del *Impower 110* muestran un beneficio en el grupo con alta expresión de PD-L1 en el tumor o en las células infiltrantes de tumor en comparación con la terapia basada en platinos con una mediana de 20.2 vs 13.1 meses (*HR, 0.59; P=0.01*)⁽¹⁵⁾.

Otro anticuerpo que se agrega a esta lista es **cemiplimab** cuyos resultados preliminares reportados, han demostrado también un beneficio en sobrevida global en este grupo de pacientes, con

al menos 50% de expresión de PD-L1 en las células tumorales⁽¹⁶⁾.

Si bien estas indicaciones son para los pacientes con alta expresión de PDL1, los pacientes que no la tienen también podrían beneficiarse de estas terapias en combinación con el tratamiento de quimioterapia estándar, por lo cual las indicaciones en primera y segunda línea son múltiples.

En nuestro país el FNR financia el tratamiento con **pembrolizumab** para el carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas avanzado, EGFR y AML4-ALK negativos con PD-L1 igual o mayor a 50% que cumplan con estos y otros criterios establecidos⁽¹⁷⁾.

Otras indicaciones

En los dos escenarios citados: **melanoma y cáncer de pulmón** es donde la inmunoterapia ha logrado resultados impactantes.

Asimismo, estos agentes han sido aprobados en el tratamiento de otros tipos de cáncer, entre otros:

- riñón,
- vejiga,
- ORL,
- cáncer de mama,
- cáncer de piel no melanoma,
- cáncer de colon.

Las indicaciones de estos agentes crecen, con resultados variables. Este resultado variable se basa principalmente en la selección de los pacientes, ya que no existen aún buenos marcadores predictores.

Como vimos, el porcentaje de PDL1 cumple un rol en la selección de los pacientes en el tratamiento

del cáncer de pulmón de células no pequeñas, pero aún no existe un marcador ideal como predictor de respuesta.

Por ejemplo, la expresión de PDL1 no cumple el mismo papel en la selección de los pacientes con melanoma metastásico y así con distintos marcadores predictores que están en estudio.

Conclusiones

Desde el año 2011 la inmunoterapia con bloqueadores de puntos de control logró un papel central en el tratamiento de distintos tipos de tumores sólidos.

Existen un gran número de inhibidores de puntos de control aprobados y otro gran número en estudio en ensayos randomizados.

Es necesario identificar factores predictores de respuesta para mejorar la selección de nuestros pacientes.

Uruguay no es ajeno a estos resultados y cuenta con la financiación de algunas de estas terapias en los escenarios que han logrado mayor impacto clínico como son el melanoma y el cáncer de pulmón en estadios avanzados.

No quedan dudas que estos agentes son la actualidad y el futuro de las terapias contra el cáncer. Sin embargo, nos enfrentaremos a nuevos desafíos con las nuevas combinaciones de nuevos puntos de control y el nuevo perfil de toxicidades inmunorelacionadas.

Aprobado para publicación: 30/11/2020

Bibliografía

1. MSc MD Mathías Jeldres, PhD MD Luis Ubillos. (2019); Tendencias en Medicina • Año XXVIII No 55: 111-114.
2. Galluzzi L, Vacchelli E, Fridman W, E. et al. (2012). Trial Watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Onco-Immunology* 28-37.
3. Lawrence P, Andrews, Hiroshi Yano, and Dario A. A. Vignali. (2019). Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups. *Nature Immunology*. 1425-1434.
4. Behzad Rowshanravan, Neil Halliday, and David M Sansom. (2018). CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 58-67.
5. F A Harding, J G McArthur, J A Gross, D H Raulet, J P Allison. (1992). CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. *Nature*. 607-609.
6. D J Lenschow, T L Walunas, J A Bluestone. (1996). CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol*. 233-258.
7. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125377Orig1s000Approv.pdf.
8. Mengnan He, Yan Chai, Jianxun Qi et al. (2017). Remarkably similar CTLA-4 binding properties of therapeutic ipilimumab and tremelimumab antibodies. *Oncotarget*. 67129-67139.
9. Sharma P, Allison JP (2015). The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 56-61.
10. Caroline Robert, Luc Thomas, Igor Bondarenko, et al. (2011). Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *NEJM*. 2517-2526.
11. J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J. J. et al. (2019). Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *NEJM*. 1535-1546.
12. Caroline Robert, Antoni Ribas, Jacob Schachter et al. (2019). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *NEJM*. P1239-1251.
13. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_melanoma_cutaneo.pdf.
14. Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G Robinson et al. (2019). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 537-546.
15. Roy S, Herbst, Giuseppe Giaccone, Filippo de Marinis, et al (2020). Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *NEJM*. 1328-1339.
16. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-13-62-66>.
17. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canpulmon.pdf.