

La Inmuno-oncología continúa logrando grandes avances en el tratamiento del cáncer

La inmunoterapia en algunos tipos de tumores es tratamiento de primera elección

- La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica de los pacientes frente al cáncer, a diferencia de los tratamientos clásicos, que atacan directamente al tumor
- Antes la inmunoterapia se limitaba a pacientes en los que había fracasado el tratamiento convencional, habitualmente con quimioterapia, pero actualmente en pacientes con algunos tipos de tumores, como el melanoma o algunos cánceres de pulmón, ya se considera el tratamiento de primera elección
- La inmunoterapia es capaz de controlar algunos tipos de tumores de mal pronóstico de forma muy prolongada, incluso durante varios años

Madrid, 19 de febrero de 2018 - La SEOM inició en febrero de 2013 una campaña de comunicación bajo el lema: EN ONCOLOGÍA, CADA AVANCE SE ESCRIBE CON MAYÚSCULAS. Mensualmente la Sociedad emite notas de prensa con la evolución y los avances que han supuesto los principales tumores. Para el mes de febrero destacamos a continuación los avances más importantes en **Inmuno-oncología**.

El concepto de potenciar la respuesta inmunológica para tratar a pacientes con cáncer data del siglo XIX, y se considera al Dr. William Coley como su precursor. Durante el siglo XX se desarrollaron diversas estrategias de estimulación y manipulación del sistema inmunológico que eran eficaces en un pequeño número de pacientes. No obstante, su baja eficacia y su dificultad de preparación y administración impidieron que su utilización se generalizara. Los trabajos de finales del siglo XX, del Dr. Allison sobre el receptor CTLA-4 y los efectos antitumorales producidos por su bloqueo; y del Dr. Honjo sobre el receptor PD-1, abrieron la puerta a la manipulación de la respuesta inmunológica mediante anticuerpos que bloquean los procesos de inmunosupresión utilizados por muchos tumores para crecer, y consiguen beneficiar a los pacientes con cáncer.

La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica de los pacientes frente al cáncer, a diferencia de los tratamientos clásicos, que atacan directamente al tumor. Esto implica una serie de ventajas y características de esta novedosa estrategia.

Su principal ventaja es su capacidad de controlar el tumor durante periodos muy largos de tiempo en un determinado porcentaje de pacientes, que varía según el tipo de cáncer. En algunos pacientes con tumores que antes se consideraban incurables, en este momento se están consiguiendo supervivencias muy prolongadas, incluso de años.

En la actualidad, la inmunoterapia con anticuerpos que bloquean los receptores PD-1 o la acción sobre estos receptores de la proteína PD-L1 ha demostrado eficacia frente a un gran número de tumores, incluyendo entre otros el melanoma, los cánceres de pulmón, riñón, vejiga,

estómago, hígado, cabeza y cuello y algunos tumores ginecológicos y linfomas. En un principio su utilización se limitaba a pacientes en los que había fracasado el tratamiento convencional, habitualmente con quimioterapia, pero en pacientes con algunos tipos de tumores, como el melanoma o algunos cánceres de pulmón, ya se considera el tratamiento de primera elección. Varios estudios en marcha, en los cuales España tiene una participación muy relevante, confirmarán si la inmunoterapia es beneficiosa como tratamiento de primera línea en otros tipos de tumores. Además, este tipo de inmunoterapia ha demostrado ser eficaz como tratamiento adyuvante (es decir, para prevenir reapariciones del tumor en pacientes en los que se ha extirpado completamente la enfermedad mediante cirugía, pero en los que puede existir enfermedad microscópica) en pacientes con melanoma. También mejora el control del tumor en pacientes con cáncer de pulmón en estadios localmente avanzados tratados previamente con quimioterapia y radioterapia. Varios estudios en marcha determinarán si estos fármacos también tienen un valor como tratamiento adyuvante en otros tumores, como el cáncer de pulmón, de vejiga o de riñón.

Estos tratamientos suelen administrarse por vía intravenosa y su toxicidad suele ser menor que la de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia. No obstante, entre un 5-15% de los pacientes pueden desarrollar toxicidades relevantes, que suelen deberse a la activación del sistema inmunológico contra el propio organismo del paciente. Los órganos más frecuentemente afectados por estas reacciones son: el pulmón ("neumonitis"), que se manifiesta en forma de tos y dificultad para respirar; y el tubo digestivo ("colitis"), que se presenta como diarrea. Cuando se utilizan como fármacos únicos, que es lo más habitual hoy en día, la toxicidad no suele ser un problema importante. No obstante, cuando se emplean de forma combinada, su frecuencia y severidad es mayor. Por ello, es necesario que estos pacientes sean controlados por equipos médicos especializados.

Nuevas estrategias de inmunoterapia

A pesar de estos resultados, queda mucho camino por recorrer, dado que en la actualidad sólo se benefician de estos tratamientos entre el 40-60% de los pacientes con melanoma y entre el 10 y el 30% de los pacientes con otros tipos de tumores. Algunas de las principales estrategias en desarrollo para mejorar la eficacia de la inmunoterapia son:

- **Inmunoterapia de combinación:** durante el desarrollo de un tumor se pueden alterar varias fases de la respuesta inmunológica. Por tanto, la utilización simultánea de dos o más tratamientos de inmunoterapia es una de las estrategias más empleadas para aumentar la eficacia antitumoral. Las combinaciones de inmunoterapia han demostrado una actividad importante en pacientes con melanoma y cáncer renal. Los principales mecanismos de acción de los fármacos que se utilizan para estas combinaciones son: activar directamente la respuesta inmunológica; desbloquear la inhibición de la respuesta inmunológica producida por muchos tumores; o proporcionar elementos fundamentales para desencadenar la respuesta inmunológica, como antígenos o células del sistema inmunológico (ver siguientes apartados).
- **Nuevas vacunas:** las vacunas antitumorales consisten en administrar al paciente antígenos del tumor (pequeños fragmentos del mismo, normalmente proteínas), para que el sistema inmunológico los reconozca y ponga así en marcha la respuesta inmune antitumoral. Las modernas técnicas de biología molecular han permitido avanzar mucho en los procesos de selección de los antígenos con mayores posibilidades de desencadenar estas respuestas y, por ello, ésta es una de las vías más esperanzadoras para el desarrollo de nuevos tratamientos de inmunoterapia. Actualmente existe una vacuna antitumoral contra el cáncer de próstata cuyo uso en pacientes está aprobado en EE.UU. (Sipuleucel).

Además, algunas vacunas frente a enfermedades infecciosas pueden conferir un alto grado de protección frente a los tumores asociados a las mismas (por ejemplo: virus del papiloma humano, asociado al cáncer de cérvix, o virus de la hepatitis B, asociada al hepatocarcinoma). La vacunación frente a estas infecciones virales reduce de forma dramática la incidencia de los tumores asociados.

- **Células CAR-T** (Chimeric Antigen Receptor, o receptor antigénico quimérico): consiste en extraer las células inmunológicas del paciente; procesarlas en el laboratorio para que expresen un antígeno que reconozca de forma específica a las células tumorales; y volverlas a administrar al paciente, para que ataquen al tumor. Esta estrategia está teniendo una eficacia considerable en pacientes con algunos tipos de leucemia, aunque su utilización en pacientes con tumores sólidos parece más complicada. Además, se asocia a toxicidades relevantes, aunque la mayoría pueden controlarse con cuidados médicos especializados.

Como ya hemos visto, los pequeños avances, tomados de forma conjunta sí son relevantes. De aquí nuestro lema desde SEOM: ***En Oncología, cada avance se escribe con mayúsculas.*** Estos pequeños avances, considerados cada uno de ellos de manera aislada, podrían haber sido considerados de escasa relevancia, pero acumulados entre sí han llevado a cambiar en muchos casos de una manera notable el pronóstico y la calidad de vida de muchos pacientes.

Cronograma:

- 1896: Toxina de Coley.
- 1973: Células dendríticas, inmunoterapia adaptativa.
- 1990: aprobación de IL-2 en melanoma.
- 1992: descubrimiento de la vía de regulación inmunológica PD-1.
- 1996: descubrimiento de la acción antitumoral del bloqueo de la vía de CTLA-4.
- 2010: primera aprobación de una vacuna antitumoral (Sipuleucel-T, para el tratamiento del cáncer de próstata).
- 2011: primera aprobación de un anticuerpo anti CTLA-4 (ipilimumab, para el tratamiento del melanoma).
- 2014: primera aprobación de anticuerpos anti PD-1 (nivolumab y pembrolizumab, para el tratamiento del melanoma).
- 2016: primera aprobación de una combinación de anticuerpos anti PD-1 y CTLA-4 (nivolumab e ipilimumab, para el tratamiento del melanoma).
- 2017: primera aprobación de un tratamiento basado en células CAR-T (tisagenleucel, para la leucemia aguda linfoblástica)

Twitter: [@_SEOM](#)

Comunicación de SEOM:
Mayte Brea y Ana Navarro:
Telf: 91 577 52 81

Email: maytebrea@seom.org | ananavarro@seom.org