



Universidad
Zaragoza

1542

Trabajo fin de grado

Inmunoterapia en cáncer colorrectal

Immunotherapy in colorectal cancer

Autor

Gonzalo Sánchez García

Director

Ignacio Ochoa Garrido

Facultad de Medicina
2019

Índice

Abreviaturas	5
Resumen	6
Introducción	7
Historia natural de la enfermedad	11
Tratamiento actual	17
La inmunoterapia	21
Tipos de inmunoterapia	23
Material y métodos	35
Conclusión	37
Bibliografía	39
Agradecimientos	42
Anexo	43

Tablas

1. Decesos por tipo de cáncer	7
2. Factores de riesgo para CCR	13
3 y 4 TNM y Dukes del CCR	14

Figuras

1. Incidencia global de CCR	7
2. Ratio de decesos del CCR en el tiempo	9
3. Estadios macroscópicos del CCR	11
4. Diagrama de tratamiento del Cáncer de Colon	19
5. Ganadores del Premio Nobel de Medicina 2018	21
6. Esquema explicativo sobre las vacunas antitumorales	23
7. Diagrama explicativo de los virus oncolíticos	26
8. Esquema explicativo del ACT	27
9. Esquema explicativo de la terapia con células T y CAR	28
10. Esquema básico sobre los Inhibidores de Checkpoint CTLA-4	33
11. Esquema básico sobre los Inhibidores de Checkpoint PD1	34

Abreviaturas

ACT: Terapia celular adoptiva.

CAR: Receptor de antígeno químérico.

CCR: Carcinoma colorectal.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

CiS: Carcinoma in situ.

CTLA-4: Receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico.

DC: Célula dendrítica.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (EEUU).

FOLFIRI: Tratamiento quimioterápico a base de Ácido folínico, fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán.

FOLFOX: Tratamiento quimoterápico a base de Ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino.

IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cáncer.

IC: Inhibidores del checkpoint.

IGF1: Factor de crecimiento insulinoide 1.

IL: Interleucina.

INF: Interferón.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada.

SOH: Sangre oculta en heces.

TIL: Linfocitos infiltrantes de tumores.

TNM: Escala de estadiaje de tumores donde la T corresponde al tamaño, la N a la diseminación ganglionar y la M a la presencia de metástasis.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

Resumen

El objetivo de la inmunoterapia es mejorar la respuesta inmune ante las enfermedades. Desde hace décadas se investiga en distintos tratamientos inmunoterápicos para su aplicación en cáncer pero su éxito ha llegado sólo hace muy poco tiempo. Es por ello que está por venir una época donde se van a desarrollar una gran cantidad de alternativas terapéuticas como los inhibidores de checkpoint, vacunas antitumorales, la terapia adoptiva de células T o la creación de virus oncolíticos que combinados con las terapias empleadas actualmente como la cirugía, quimioterapia o radioterapia den resultados exitosos de cara a la lucha contra el cáncer.

Dado que el cáncer colorrectal es causa de un elevado número de muertes a nivel mundial y que estos tumores han demostrado respuesta a tratamientos inmunoterápicos se antoja crucial el desarrollo de distintas estrategias inmunoterápicas para disminuir tanto la incidencia como el número de decesos causados por dicha enfermedad. Actualmente en las primeras fases de la enfermedad se requiere de cirugía puesto que la inmunoterapia aún no ha demostrado eficacia en estas fases. Por ello la inmunoterapia en cáncer colorrectal va dirigida a estadios donde la enfermedad se encuentra ya diseminada y las terapias convencionales no son capaces de actuar.

Palabras clave: *Inmunoterapia, inhibidores de checkpoint, vacunas antitumorales, terapia adoptiva de células T, cáncer colorrectal*

Abstract

Inmunotherapy focuses on boosting and enhancing host's immune response against different diseases. It's been decades since immunotherapy started to be investigated but its success has only arrived a few years ago. Thus we have ahead a time where there are going to be developed a great amount of different therapies against cancer such as checkpoint inhibitors, anti-tumoral vaccines, adoptive T-cell transfers or being able to create oncolytic viruses that combined with actual therapies like surgery, chemotherapy or radiotherapy are expected to bring successful results regarding the battle against cancer.

As we know, colorectal cancer causes a huge number of deaths worldwide. It has been demonstrated the response of this variety of tumors to immunotherapy so it seems crucial the development of different immunotherapeutic strategies in order to decrease the incidence and the number of deaths caused by this disease. Nowadays, on the first phases of the disease, surgery is the first option because immunotherapy hasn't showed enough success yet, that is the reason why immunotherapy is mainly focused on phases that are impossible to reach by conventional therapies like disseminated or metastatic phase.

Keywords: *Immunotherapy, checkpoint inhibitors, antitumoral vaccines, adoptive T-cell transfer, colorectal cancer.*

Introducción

Este trabajo va a tratar sobre la inmunoterapia en el cáncer colorrectal (CCR). Debemos saber que se denomina CCR a cualquier neoplasia cuya localización sea colon, recto o apéndice. El debut de esta enfermedad suele ser insidioso y con una sintomatología muy heterogénea cuyas variaciones dependerán de la localización donde se asiente la neoplasia como de las propias variaciones interindividuales de cada paciente. A nivel histopatológico, el comienzo suele ser en forma de un pólipos adenomatosos inicialmente benigno que de no ser detectado y eliminado con el paso del tiempo puede llegar a malignizarse dando lugar a la enfermedad. (1)

Dada la alta mortalidad e incidencia de esta estirpe tumoral, como veremos a continuación, es esencial el establecimiento de un programa de screening poblacional dado que una detección precoz del mismo ha demostrado una mejora en la tasa de curación y en la disminución de las recidivas. El screening poblacional se lleva a cabo mediante la realización periódica de análisis de sangre oculta en heces (SOH) y de colonoscopias. (2)

Tras esta breve introducción, vamos a proceder a un análisis de la incidencia global de esta enfermedad con los datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC), órgano dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

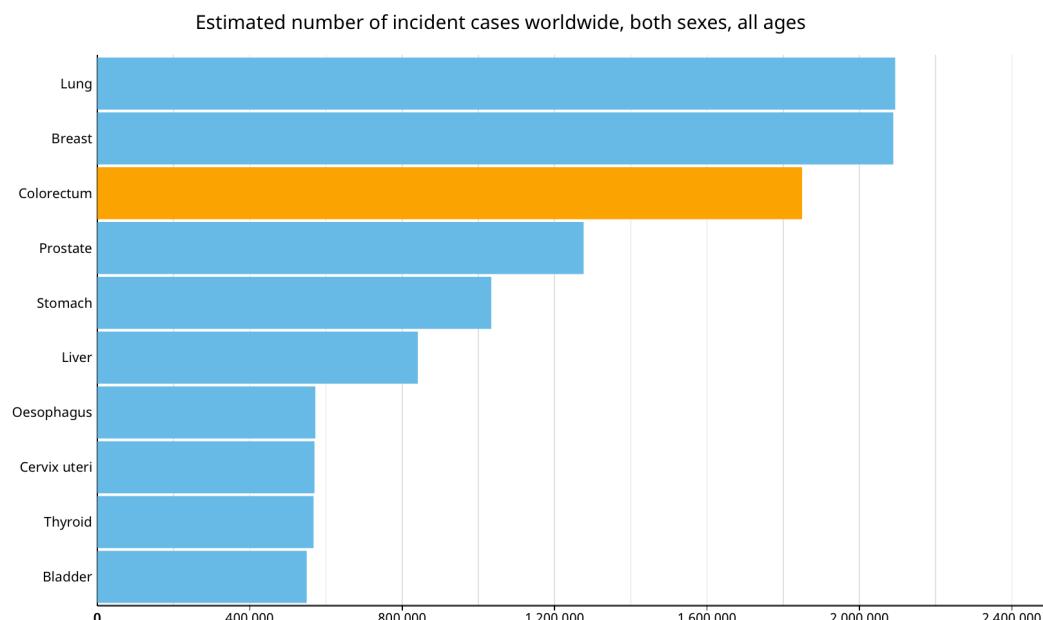


Figura 1. Gráfico donde se muestra la incidencia a nivel global de CCR. Tabla realizada por la IARC obtenida de <https://www.iarc.fr>

Según la IARC se estima que la incidencia en 2018 a nivel global de CCR es de 1.849.518 pacientes. Esto le convierte en la tercera estirpe tumoral más frecuente del mundo si tenemos en cuenta ambos sexos, solo por detrás del cáncer de pulmón y de mama.

Si realizamos una segregación por sexos, en los hombres, se sigue manteniendo en tercer lugar, mientras que en las mujeres, asciende al segundo lugar, sólo por detrás del cáncer de mama como, podemos observar en las tablas 1 y 2 del anexo.

Una vez puestas de relieve las cifras de incidencia, debemos ahondar en el tema y analizar el número de decesos que causa esta enfermedad.

Respecto al número de fallecimientos a nivel global, el cáncer colorrectal causa 880.792 en ambos sexos, quedando así en segundo lugar tras el cáncer mas letal que es el de pulmón con 1.761.007. Segregando de nuevo por sexos, nos encontramos con que en hombres queda como el cuarto cáncer que mas muertes causa tras los cánceres de pulmón, hígado y estómago. En mujeres aparece en tercer lugar tras cáncer de mama y pulmón como se puede apreciar en la siguiente tabla. (3)

Tipo de cáncer	Número de fallecimientos		
	Hombres	Mujeres	Total
Pulmón	1184947	576060	1761007
Colorectal	484224	396568	880792
Estómago	513555	269130	782685
Hígado	548375	233256	781631
Mama	-	626679	626679
Esófago	357190	151395	508585

Tabla 1. Tabla de elaboración propia donde se muestra el número de fallecimientos segregados por tipo de cáncer y sexo con datos obtenidos de la IARC en <https://www.iarc.fr>

En España, el total de número de decesos mantiene la tendencia global quedando en el segundo lugar con 16.683 decesos tras el cáncer de pulmón que cuenta con 22.896. En este caso la sorpresa surge cuando segregamos por sexos, puesto que en el caso de los hombres en España, el cáncer colorrectal es el segundo más letal, a diferencia de a nivel global que era el cuarto y en las mujeres se presenta como el más letal como podemos comprobar en las tablas incluidas en el anexo. (3)

A pesar de ser uno de los cánceres más letales que existe, gracias al desarrollo de la medicina en las últimas décadas, se está produciendo una tendencia a la disminución del número de fallecimientos al año causados por esta enfermedad como se puede observar en la siguiente gráfica (4):

Trends in death rates, 1930-2015

by sex, for colorectum

Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.

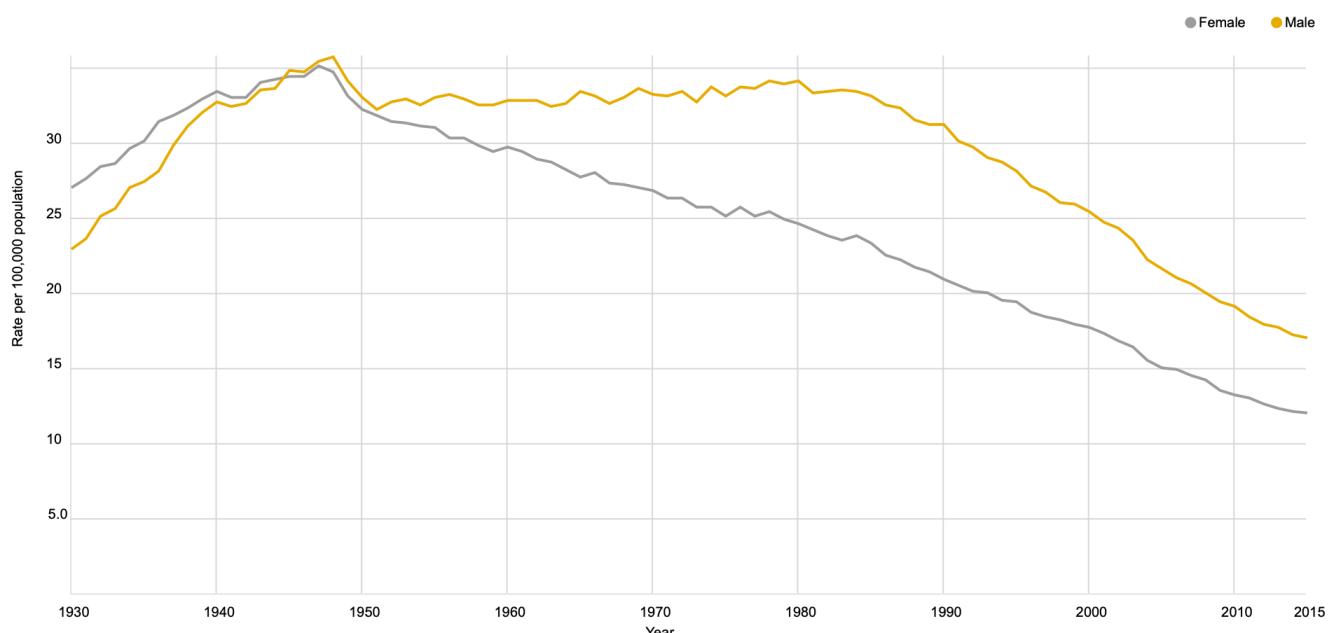


Figura 2. En esta gráfica se observa el ratio de decesos por CCR segregado por sexos en los últimos 85 años, donde se observa claramente una tendencia a la baja en el número de fallecimientos siendo mayor la reducción en el género femenino respecto al masculino. Tabla realizada por la American Cancer Society y obtenida de <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>

Esto ocurre gracias a varios factores como la puesta en marcha de sistemas de cribado poblacional como la SOH o la realización de colonoscopias así como una continua mejora y desarrollo de los tratamientos actuales, a los que debemos añadir los frutos que se van obteniendo gracias a la investigación. (2)

A lo largo de este trabajo iremos analizando más a fondo el por qué de estos datos ateniéndonos a los distintos factores de riesgo que presenta el CCR, cuanto influye la genética en el desarrollo y cura de la enfermedad, en qué punto se está ahora respecto a la lucha contra la enfermedad y el grueso del trabajo se centrará en las estrategias futuras sobre el tratamiento de estos tumores mediante inmunoterapia que es el campo en el que más se está avanzando actualmente y cuyo futuro se augura realmente esperanzador.

Historia natural de la enfermedad

La presencia de un CCR no necesariamente va ligada a una manifestación clínica concreta. Esto se debe al gran tamaño que tiene nuestro intestino por lo que la neoplasia no va a dar una sintomatología igual asentándose en partes distintas del mismo tal y como explicaremos más adelante.

El comienzo suele ser a través de un pequeño pólipos que se asienta sobre la pared del intestino y que en ocasiones se queda arraigado a la misma pero sin infiltrarlo, lo que se conoce como carcinoma in situ (CiS). En otras ocasiones, estos pólipos aumentan su tamaño dentro del mismo intestino y simultáneamente invaden en profundidad las capas del mismo. A veces pueden llegar tanto a los vasos linfáticos como a los vasos sanguíneos, con la consecuente metástasis del tumor primario a distancia. En la imagen, se muestran los distintos estadios del CCR a nivel macroscópico:

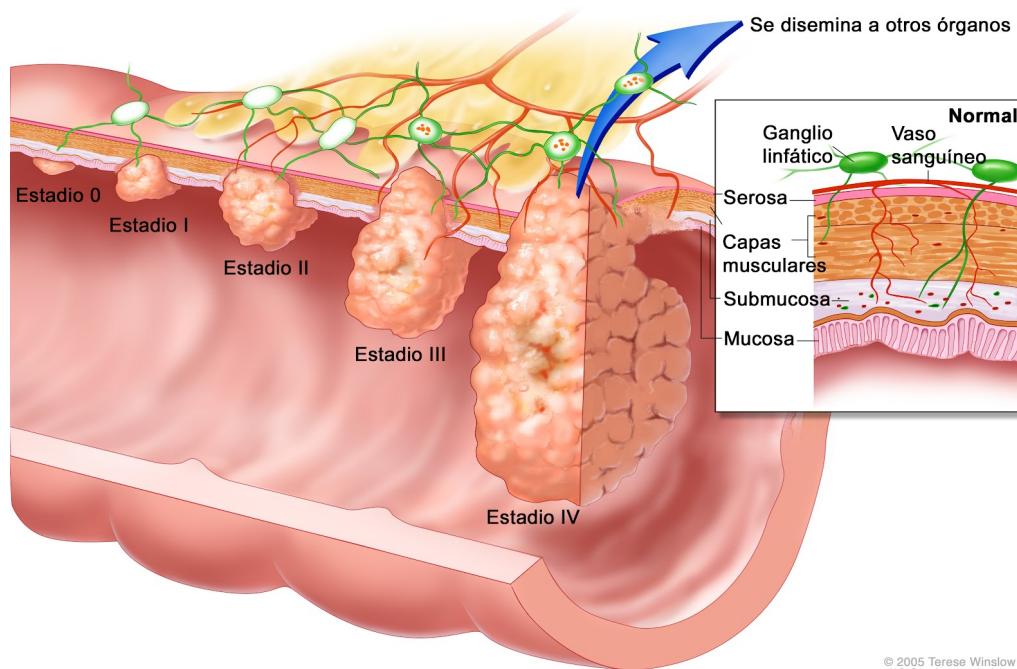


Figura 3. Imagen donde se muestran los distintos estadios a nivel macroscópico del CCR. Imagen realizada por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos y obtenida de <https://www.cancer.gov/espanol>

Como se aprecia en la figura 3, el CCR se clasifica en distintos estadíos en función del tamaño, las capas invadidas o su diseminación a otros órganos teniendo así los siguientes estadios:

- Estadio 0 o CiS: En esta etapa, las células tumorales se limitan a la cara más cercana a la luz del colon o recto, la mucosa.
- Estadio I: El tumor ha crecido en tamaño y profundidad invadiendo las capas mucosa, submucosa y muscular pero sin llegar a traspasar esta última.
- Estadio II: No hay afectación ganglionar pero el tumor ha traspasado todas las capas del colon o recto. Si es en colon, se pueden ver afectados órganos localizados en el abdomen como el estómago o el intestino delgado. Por otra parte, si el tumor se localiza en el recto, los órganos susceptibles de ser invadidos son: la próstata, la vejiga o la vagina.
- Estadio III: Hay afectación ganglionar sin importar el tamaño del tumor.
- Estadio IV: El tumor ha metastatizado, es decir, ha afectado a órganos a distancia. El primer órgano afectado en el CCR normalmente es el hígado, seguido de pulmón, hueso y cerebro.

Una vez hecha esta breve introducción vamos a analizar la historia natural de la enfermedad. En primer lugar veremos los distintos factores que llevan a la aparición de la misma. A continuación se analiza la manera en la que se diagnostica y clasifica según la fase en la que se encuentre. Este punto es crucial porque de ello dependerá el tratamiento futuro de la patología puesto que varía en función de como se encuentra la enfermedad de desarrollada al momento del diagnóstico. Por último hablaremos de la clínica que presentan los pacientes ateniéndonos a la localización del tumor. (1)(5)(7)

1. Etiopatogenia

Las posibles causas del desarrollo de CCR se pueden agrupar en distintos grupos:

A. Factores dietéticos: Se ha relacionado el desarrollo de CCR con el consumo de grasa animal, proteínas de la carne e hipercolesterolemia. Así mismo un consumo elevado de calorías que desemboca en una obesidad también se ha relacionado con el carcinoma colorrectal puesto que la insulinoresistencia, generada por dicha enfermedad, aumenta el factor de crecimiento insuliniforme del tipo 1 (IGF 1) que estimula la proliferación de la mucosa intestinal. (1)

B. Lesiones premalignas: Entre las que destacan los Adenomas colorrectales sobretodo si son vellosos o invaden la submucosa, los Síndromes de poliposis adenomatosa hereditaria como la Poliposis Colónica Familiar, el Síndrome de Gardner o el Síndrome de Turcot y la presencia de Enfermedad inflamatoria intestinal como la Enfermedad de Chron o la Colitis ulcerosa. (1)

C. Otros factores o grupos de riesgo Debido a la heterogenicidad de las entidades de este grupo serán expuestas en la siguiente tabla (1):

Edad > 50 años	Síndrome de Lynch
Antecedentes familiares de CCR	Antecedente personal de CCR
Antecedentes familiares de adenoma colónico	Antecedente personal de otra neoplasia
Tabaco	Bacteriemia por Streptococcus Bovis
Acromegalía	Ureterosigmoidostomía por extrofia congénita de vejiga

Tabla 2. Tabla de elaboración propia donde se agrupan distintos factores de riesgo para el CCR.

2. Diagnóstico y clasificación

Debido al elevado número de personas que sufren la enfermedad, existe un sistema de screening poblacional del cáncer colorrectal cuyo objetivo es una detección precoz que se asocia a un mejor pronóstico. En el caso concreto de Aragón, a personas por encima de los 50 años se les somete a un análisis bianual de SOH (colorrectal cancer screening aragon). Este marcador también se solicita en pacientes que acuden con sintomatología variada como cambios en el ritmo deposicional, rectorragias, dolores de abdomen, cambio en el aspecto de las heces...como método de despistaje. En caso de resultar alguna de las pruebas anteriores positiva se realiza una colonoscopia o rectosigmoidoscopia con biopsia como método diagnóstico definitivo, ya que nos permite la visión directa de la neoplasia así como la toma de biopsias para posterior análisis. Es por ello que esta técnica se considera el gold standard diagnostico en CCR. Además debemos destacar el potencial curativo de la prueba puesto que al realizar la resección con asa diatérmica del pólipos para proceder al análisis anatomo-patológico hace que la prueba tenga doble valor tanto diagnóstico como terapéutico. (2)

Una vez realizada la intervención se mandan los resultados al departamento de Anatomía Patológica donde se realizará un análisis de las piezas obtenidas. En el anexo 3 se adjuntan varias preparaciones histológicas, a modo de ejemplo, para conocer de primera mano lo que se encuentra el anatomicopatólogo a la hora de diagnosticar una pieza al microscopio. Allí deberán determinar el grado de infiltración del tumor ya que es uno de los factores que condiciona el estadiaje. Cuanto menos infiltre la neoplasia el tratamiento será menos agresivo y el paciente tendrá un mejor pronóstico. En el caso de un tumor muy infiltrante con metástasis el pronóstico será mucho peor y el tratamiento del mismo será más complejo.(7)

Una vez diagnosticado se debe realizar una tomografía computerizada de abdomen, tórax y pelvis con contraste para dilucidar la presencia o no de metastásis sometiendo a una especial vigilancia al hígado y al pulmón ya que son los lugares donde más frecuentemente metastatiza el CCR.

Conociendo el grado de invasión en profundidad, la afección o no de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia, se emplea la escala TNM para asignar un estadio a dicha neoplasia. Esta escala va desde el I siendo el estadio más leve hasta el IV y es esencial porque el tratamiento del tumor cambia según el estadio en el que se encuentra. (1)

Estatificación del cáncer colorrectal con la clasificación basada en los sistemas TNM y de Dukes.⁸

Clasificación basada en el sistema TNM		Clasificación basada en el sistema Dukes	
Estadio	Definición	Estadio	Definición
0	TisNOMO	
I	T1N0M0 T2N0M0	A	Limitado a la pared colónica
II	T3N0M0 T4N0M0	B	Extensión a la serosa o a la grasa mesentérica
III	Cualquier T N1 M0 Cualquier T N2 M0	C	Metástasis a ganglios linfáticos
IV	Cualquier T, cualquier N M1	D	Metástasis a distancia

Estatificación del cáncer colorrectal mediante los hallazgos por tomografía computarizada. ¹⁴		
I	Pared intestinal (-)	Masa intraluminal (+)
II	Pared intestinal > 6 mm	Masa intraluminal (+)
IIIa	Pared intestinal (+)	Invasión pericolónica
IIIb	Pared intestinal (+)	Invasión a la pared pélvica - pared abdominal
IV	Cambios locales (-/+)	Metástasis a distancia

Tablas 3 y 4. Estas tablas nos permiten correlacionar los distintos estadios del CCR con 3 tipos de clasificaciones simultáneamente. En primer lugar tendríamos la clasificación TNM, fundamental para el tratamiento. En segundo lugar la clasificación de Dukes, ya obsoleta a nivel de tratamientos pero muy descriptiva respecto a la extensión macroscópica del tumor y por último la clasificación que se puede realizar a través del diagnóstico por imagen. Imágenes obtenidas de la Gaceta Mexicana de Oncología en <https://www.elsevier.es/en-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-la-evaluacion-del-cancer-colorrectal-X1665920111894251>

Cabe recalcar el uso del marcador CEA (antígeno carcinoembrionario) cuya relevancia es importante a la hora de evaluar el seguimiento, las recurrencias así como la respuesta al tratamiento. (6)

3. Clínica

La clínica asociada al carcinoma de colon varía según la localización del tumor primario y la extensión del mismo. Al pasar el contenido intestinal por la válvula ileocecal y colon ascendente, esta es de una consistencia muy líquida por lo que una neoplasia en esta zona (ciego y colon ascendente) puede llegar a alcanzar un gran tamaño sin que el paciente note alteraciones en su tránsito intestinal. Por contra estas neoplasias tienden a ulcerarse y provocan una hemorragia crónica que no altera la apariencia de las heces. A nivel sintomático se traduce en astenia, palpitaciones e incluso angina de pecho. A nivel analítico se puede encontrar una anemia microcítica e hipocrómica por falta de hierro.

En la parte media del colon, el contenido intestinal ya se va haciendo mas denso y los tumores a este nivel ya si que suponen un verdadero obstáculo causando síntomas como dolor abdominal, obstrucción y en algunos casos llegando a la perforación.

Por último, si el tumor se encuentra en la parte final del colon (recto, sigma, descendente) es raro que curse con anemia pero en este caso si que encontraremos una alteración significativa en el hábito deposiciones, tensemos, rectorragias, heces hacinadas y en ocasiones suboclusión. Si el debut es a partir de una rectorragia, se realizará un tacto rectal por la sospecha de hemorroides, pero una rectorragia continuada unida a alteraciones del hábito intestinal nos lleva de inmediato a la realización de una proctosigmoidoscopia. (1) (6)(7)

Tratamiento actual

Primero vamos a hablar del cáncer de colon cuyo tratamiento no es exactamente igual que el del carcinoma rectal. A día de hoy la extirpación total del tumor es el tratamiento de elección en neoplasias de colon en fase I, II y III como vamos a explicar a continuación:

- Estadío 1: La cirugía radical cura >90% de los pacientes con carcinoma de colon y no requiere ninguna terapia coadyuvante. Respecto a la técnica quirúrgica, se realizará mediante un abordaje laparoscópico y con márgenes de seguridad amplios (que se analizarán en anatomía patológica) si el paciente lo permite ya que disminuye las comorbilidades, el dolor y el tiempo de estancia hospitalaria.
- Estadío 2: Las indicaciones son las mismas que en la Etapa 1. En este caso el uso de neoadyuvancia es un tema controvertido ya que no hay estudios concluyentes que demuestren una mejoría significativa y de momento según las guías de la *American Society of Clinical Oncology* no está incluida en su algoritmo de tratamiento. La tasa de curación se sitúa en torno al 80%.
- Estadío 3: En esta etapa ya entra de lleno el uso de agentes quimioterápicos conjuntamente con la cirugía para todos los individuos. Existen dos combinaciones principales empleadas como quimioterápicos adyuvantes que son:
 - FOLFIRI: Fluorouracilo + Ácido Folínico + Irinotecam
 - FOLFOX: Fluorouracilo + Ácido Folínico + Oxaliplatino

Se suelen emplear siempre juntos el Fluorouracilo con el Ácido folínico ya que el segundo aumenta la eficacia del primero. A esta combinación se le puede unir el Irinotecam o el Oxiplatino. En ambos casos, las terapias han demostrado una eficacia similar que prolonga la supervivencia una mediana de 2 años en enfermedad metastásica. Entre los efectos adversos de estos tratamientos cabe destacar la diarrea en el caso del FOLFIRI y la neuropatía sensitiva dependiente de dosis en los tratamientos con FOLFOX. Estas complicaciones, en ocasiones, no se resuelven tras la retirada del tratamiento. (1)

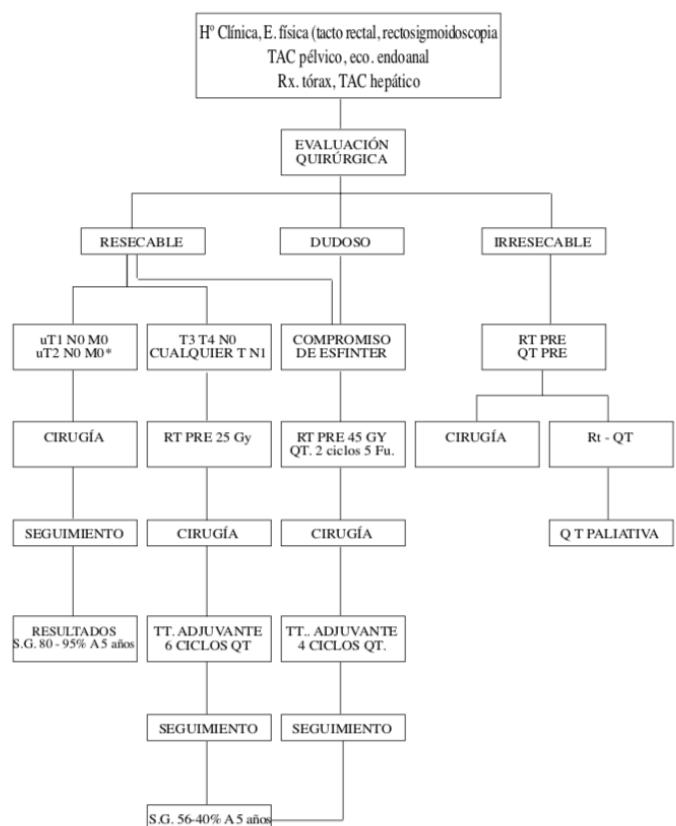
-
- Estadío 4: Todos los pacientes deberán ser evaluados para analizar si es posible la resección de las metástasis que presenten tanto en hígado como pulmón ya que una correcta resección puede llevar a la curación del paciente. La quimioterapia en estos pacientes será seguir el esquema FOLFOX o FOLFIRI añadiendo Bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión a sus receptores. Al neutralizar la actividad biológica se reduce la vascularización del tumor. También tenemos Cetuximab otro anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se une al EGFR y bloquea la unión de los ligandos al EGFR lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Puede ser empleado tanto solo como conjuntamente con Irinotecán. De hecho, se ha demostrado que la sinergia de Cetuximab empleado junto con Irinotecán hace que disminuya la resistencia de las células tumorales a este fármaco citotóxico haciendo aun más exitoso el tratamiento (6). También cabe remarcar que el uso de estos anticuerpos monoclonales no se ha mostrado eficaz en el 40% de los tumores que expresan el oncogen K-ras mutado(7). Tras la cirugía, la administración durante 6 meses de Fluorouracilo + Ácido folínico ha demostrado un aumento de la supervivencia en un 30% y una disminución de las recidivas en un 40%. Sin embargo, contra lo que podría parecer, la adición de un anticuerpo monoclonal no ha mejorado ni la supervivencia ni el índice de recidivas. (1)(5)

Respecto al tratamiento en el cáncer de recto, tiene puntos en común y otros en los que difiere del tratamiento del cáncer de colon. A continuación, en la figura 4, adjuntamos el algoritmo que se emplea en el Hospital de Donostia (8):

Como se puede observar, la piedra angular del tratamiento sigue siendo la cirugía pero en este caso se añaden ciclos de radioterapia neoadyuvante puesto que se ha mostrado muy efectiva a la hora de reducir el tamaño neoplásico, cosa que en el cáncer de colon no se realiza. Otro dato a tener en cuenta será el tipo de resección pudiendo ser:

- Abdomino-perineal: Tumor a menos de 6 cm del esfínter anal.
- Anterior: Tumor a más de 12 cm del esfínter anal.
- Anterior baja: Tumor entre 6-12 cm del esfínter anal.

DIAGRAMA DE TRATAMIENTO



*Figura 4. Diagrama de tratamiento del cáncer de colon empleado en el Hospital de Donostia.
Imagen obtenida del protocolo oncológico del mismo hospital. (8)*

La inmunoterapia

La inmunoterapia es uno de los campos dentro de la investigación biomédica donde mas avances se están consiguiendo en los últimos tiempos. Cada día aparecen nuevos avances que muestran resultados prometedores. El enorme potencial que tiene, y que aún no se ha podido aprovechar, hace que este área de tratamiento esté llamada a revolucionar los tratamientos a nivel oncológico en los próximos años.

Como muestra de ello, el Premio Nobel de Medicina 2018 fue para los inmunólogos James P. Allison y Tasaku Honjo por el descubrimiento de los inhibidores de los puntos de control inmunológicos (IC), de los que hablaremos mas adelante, y por el desarrollo de la inmunoterapia como tratamiento oncológico. Ambos mostraron distintas estrategias sobre cómo inhibir los frenos que el microentorno generaba en el propio sistema inmune para poder atacar el cáncer.

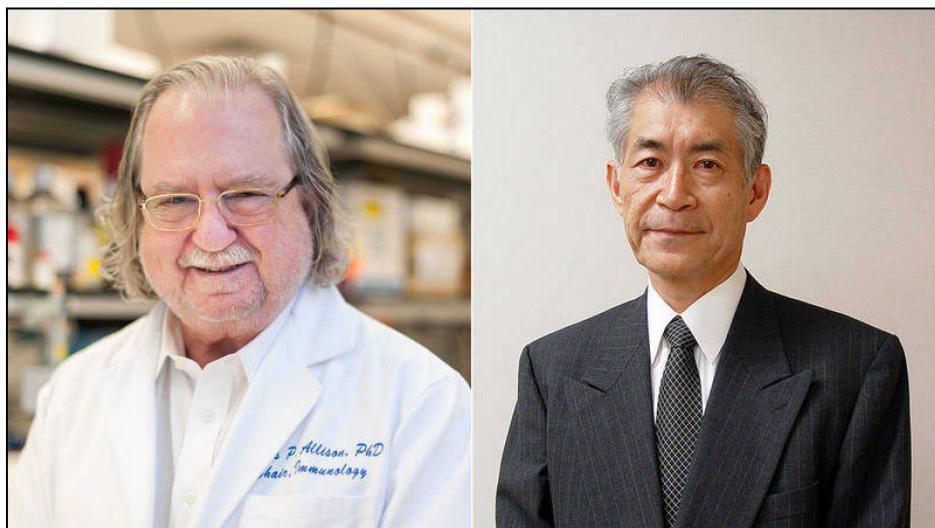


Figura 5. James P. Allison (izquierda) y Tasuku Honjo (derecha) ganadores del Premio Nobel de Medicina 2018.

Para ir entrando más en contexto, se define la onco-inmunoterapia como “un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario”. (11)

Dentro de la inmunoterapia existen numerosas estrategias para estimular las células del propio cuerpo como son los IC, vacunas antitumorales, transferencias celulares adoptivas, creación de virus oncolíticos, creación de anticuerpos específicos antitumorales, entre otras. El objetivo último de todas estas estrategias es el mismo, acabar con el tumor utilizando el sistema inmune como agente efector, pero cada una de ellas tiene una mecánica distinta a las demás.

Es por ello que actualmente las investigaciones van tanto en la linea de desarrollar nuevas estrategias como la de ir comparando como actúan cada una de ellas tanto de manera individual como combinadas entre sí. Aún queda mucho por investigar pero, de momento, ya hay inmunoterapias que han sido aprobadas por los organismos correspondientes como la Agencia para medicamentos y alimentos (FDA) en Estados Unidos y que se emplean como tratamiento de primera línea en casos como el cáncer de próstata puesto que ha demostrado mejores resultados que las terapias usadas previamente.

Respecto a la inmunoterapia en CCR, va dirigida fundamentalmente al Estadio IV, es decir, cuando se da la enfermedad metastásica. Es en este punto de la enfermedad donde ha demostrado una mayor eficacia sobre otras terapias (11) y es la fase que vamos a analizar más a fondo.

Para ello, vamos a exponer distintos tipos de inmunoterapias que se emplean en la actualidad.

Tipos de inmunoterapia

Vacunas antitumorales

El objetivo de estas vacunas creadas para el tratamiento del cáncer es retrasar o frenar el crecimiento tumoral, disminuir su tamaño o atacar células que no puedan ser destruidas mediante otras estrategias terapeúticas.

El mecanismo de acción se basa en la introducción de antígenos del cáncer más sustancias adjuntas que potencian la respuesta inmune en el paciente. Estas se obtienen, bien a partir de células del mismo paciente, lo que dará características exclusivas del tumor de dicho paciente, o bien por sustancias producidas por cada tipo de tumor. Estos antígenos generarán una respuesta inmunitaria en el paciente que será más específica en el primer caso expuesto.

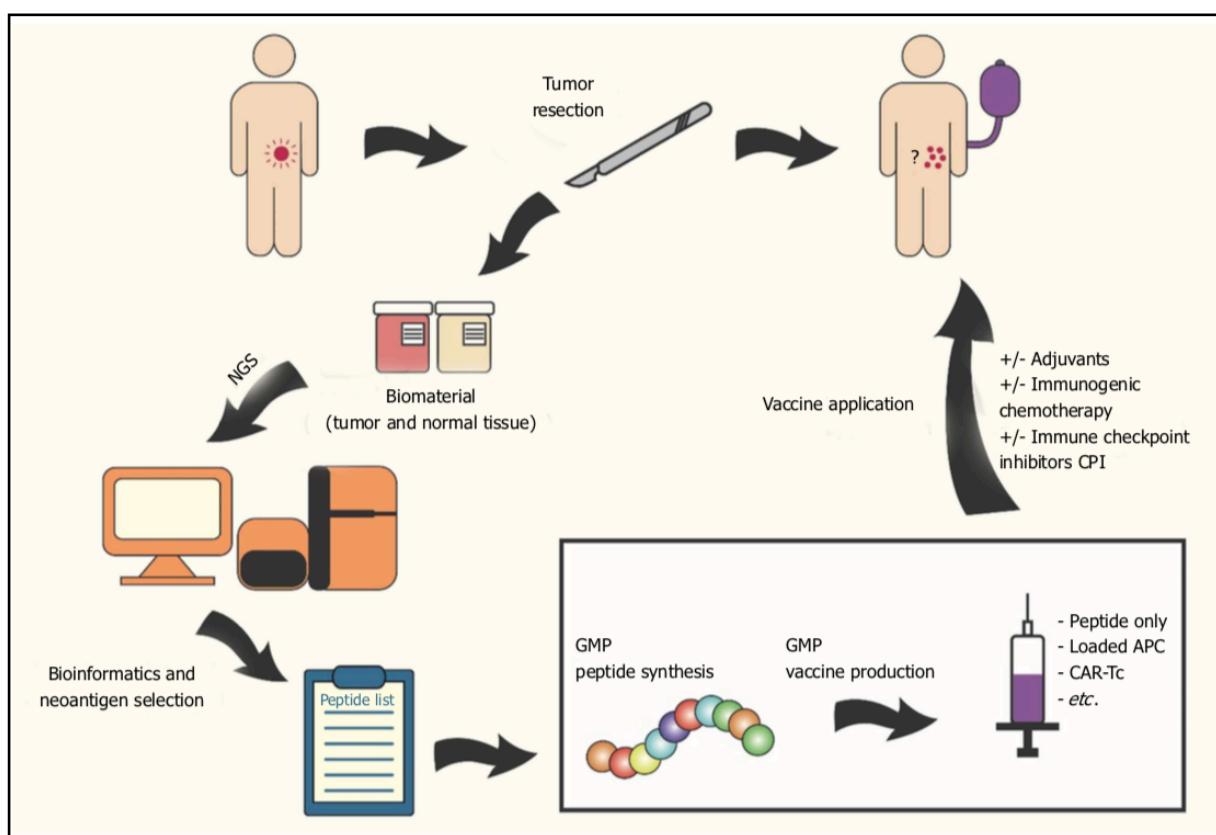


Figura 6. Esquema donde se expone el método de obtención de las vacunas antitumorales .
Obtenido del World Journal of Gastroenterology en <https://www.wjgnet.com>

Como ya explicamos previamente, la primera vacuna para el tratamiento del cáncer fue el Sipuleucel-T, aprobado por la FDA para el cáncer de próstata en pacientes con metástasis, poca sintomatología y cuyo cancer es refractario a las hormonas. (12)

Respecto al CCR podemos hablar de una vacuna desarrollada en Australia en ratones que ha mostrado resultados prometedores. Está desarrollada para tratamiento y profilaxis del adenoma de colon, lesión inicialmente benigna pero que tiende a la malignización. Esta vacuna ataca a la oncoproteína Myb, que es un factor de unión-transcripción del ADN y que tiene un rol importante en la proliferación y diferenciación celular. En tumores como el adenoma de colon, esta oncoproteína se encuentra a niveles extremadamente altos. Como resultados de este estudio, se demostró un aumento de la supervivencia tanto en el grupo de tratamiento como en el de profilaxis. No obstante se cree que el potencial de esta terapia será mucho mayor cuando sea combinada con otras inmunoterapias, como por ejemplo los inhibidores del checkpoint, puesto que entre otros beneficios permitirá acceder mejor al microentorno tumoral. (13)

En China también se están desarrollando vacunas contra el CCR en ratones, pero en este caso emplean otro mecanismo de acción muy diferente al expuesto previamente. En este ensayo emplean una vacuna donde se combinan células dendríticas (DC) con Ag85A que es el antígeno empleado. Este antígeno se une a la fibronectina, que a su vez se une a los receptores de las células T produciendo una estimulación en las mismas. De modo que el antígeno 85A puede prevenir la activación de células T mediada por la fibronectina y, de ese modo, impedir la activación de macrófagos.

En este caso se demostró que la combinación de estos dos agentes producía en los ratones un fuerte aumento de los CD80, CD86 (glucoproteínas mediadoras en el mecanismo de adhesión entre linfocitos T y células presentadoras de antígeno) y del complejo mayor de histocompatibilidad II. Además de ello, se evaluó el crecimiento tumoral y se vio claramente el efecto inhibidor de la vacuna sobre el crecimiento tumoral en el grupo tratamiento respecto al grupo control. Es por ello que los autores afirman que este mecanismo de acción puede tener un gran potencial de cara a un futuro desarrollo en humanos dado que demuestra un aumento de la inmunidad antitumoral. (14)

Por último, considero oportuno analizar un metaanálisis realizado sobre los resultados de una terapia combinada entre vacunas tumorales a base de células dendríticas y citoquinas junto con quimioterapia. Primero explicaremos su mecanismo de acción que es el siguiente:

- ❖ Las células dendríticas son esenciales para la presentación de péptidos inmunogénicos y activación de los Linfocitos T. Las citoquinas coestimuladoras de las células dendríticas se pueden generar ex vivo a partir de células mononucleares en sangre periférica por la estimulación con IL-4, granulocitos, GM-CSF y antígenos asociados al tumor. Una vez hecho esto, las células dendríticas maduras pueden

volver a ser transferidas al paciente para favorecer una reacción inmune antigeno-específica.

- ❖ Se ha demostrado también que el empleo sinérgico de citoquinas con células dendríticas es mas efectivo que el uso individual de las mismas. Las citoquinas promueven la maduración de células dendríticas induciendo la expresión de moléculas co-estimulantes como las CD40, CD80 y CD86, por lo que empleadas conjuntamente muestran un considerable aumento de la actividad citotóxica.
- ❖ Las citoquinas se secretan desde las células mononucleares en sangre periférica tras la estimulación con IFN- γ , IL-2 y CD3. Estas células generan una proliferación de células CD3+ y CD56+ cuyas cualidades principales son el reconocer y matar células tumorales. Ademas de ello, no muestran reacciones de complejo de histocompatibilidad por lo que son usados muy frecuentemente en inmunoterapia.

Este tratamiento combinado de la vacuna a base de células dendríticas y citoquinas junto con la inmunoterapia ha demostrado en pacientes con cancer de mama metastásico un mejor control de la enfermedad y una mejora en la calidad de vida, sin demostrar efectos secundarios severos. Sin embargo, debido al pequeño numero de pacientes tratados con este método y la falta de estudios multicéntricos, no podemos confirmar que esta estrategia terapeútica sea eficaz en pacientes afectados de CCR.

Tras la conclusión del metaanálisis se ha demostrado que el uso de la vacuna combinada con quimioterapia es mas efectivo que el uso de quimioterapia sola, mejorando los años de supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. Este efecto terapéutico superior se puede explicar por 3 factores:

- a) Las células madre del cáncer que se habían mostrado resistentes tanto a quimioterapia como a radioterapia no lo son ante los mecanismos empleados por las células del sistema inmune activas por las células dendríticas y las citoquinas por lo que hace la terapéutica mas efectiva.
- b) El uso en la terapia de citoquinas demuestra una gran actividad antitumoral gracias a la actividad de linfocitos T y células NK a la par que no presenta restricciones a nivel de complejo de histocompatibilidad mayor.
- c) El uso combinado de células dendríticas y citoquinas, hacer que aumente la actividad citotóxica de la terapia con citoquinas tanto in vivo como in vitro.

Como efectos adversos destaca una mayor presencia de fiebre en el grupo terapéutico respecto al grupo control que los investigadores asocian a una mayor respuesta inmune mientras que por otro lado otros efectos secundarios comunes como leucopenia, anemia, vómitos, alteración de la función hepática son menores en el grupo terapéutico respecto al grupo control haciendo de la vacuna una opción terapéutica segura para estos pacientes. (12)

Virus Oncolíticos

Estos virus considerados como un tipo de terapia dirigida, son creados específicamente en laboratorio para dañar e infectar de manera selectiva a células tumorales pero sin causar daño a células normales. Su mecanismo de acción se basa en modificar los virus de tal manera que su diana sean receptores tumorales para atacar exclusivamente a células malignas de manera selectiva. Una vez dentro, funcionan como un virus normal, activando sus mecanismos replicativos dentro de la célula lo que acaba en una lisis celular y consiguiente diseminación a otras células tumorales. (15)

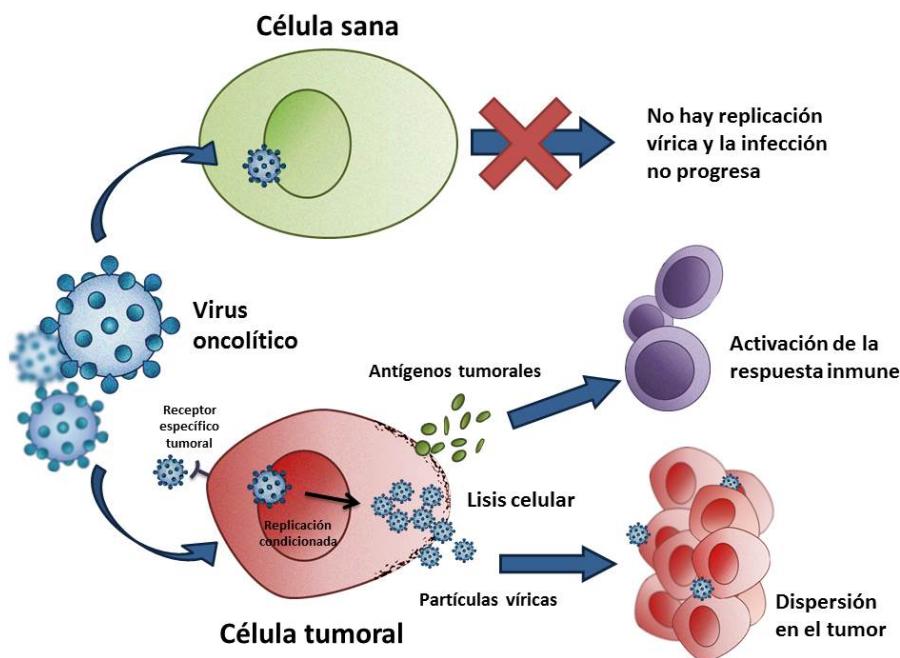


Figura 7. Imagen donde se muestra el mecanismo de acción de un virus oncolítico. Imagen obtenida de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular en <https://www.sebbm.es>

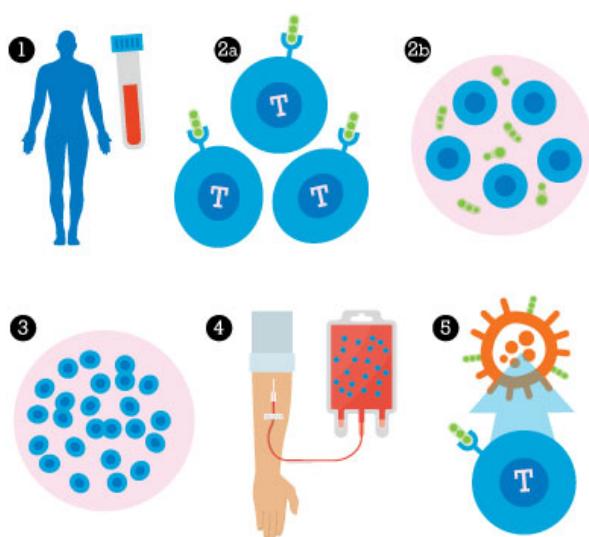
En España se ha diseñado el virus DNX 2440 que actúa contra el glioblastoma multiforme. Lo que hace especial a este tumor es que además de ser capaz de infectar a la célula tumoral, secreta una sustancia conocida como OX40L que actúa como coactivadora del sistema inmune (16). Actualmente se encuentra en fase I en el estudio NCT03714334 que está siendo llevado a cabo en la Clínica Universidad de Navarra. (17).

Por el momento no hay ninguna terapia aprobada como tratamiento en CCR estadio IV. No obstante se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia y seguridad de entre otros un Herpes Virus Simplex genéticamente modificado (NV1020) en pacientes previamente tratados de CCR estadio IV. Este estudio está actualmente en fase I/II a la espera de resultados para poder pasar a la siguiente fase. (15)

Terapia celular adoptiva (ACT)

Es una de las conocidas como “terapias avanzadas” que consiste en la recolección de células inmunitarias del propio paciente para ser manipuladas mediante ingeniería genética en el laboratorio. Destacan dos métodos:

A. Linfocitos infiltrantes de tumores (TIL): El mecanismo de esta terapia se basa en seleccionar linfocitos T que se encuentran en el tumor del paciente. Estos linfocitos T reciben el nombre de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). Una vez extraídos los TIL, se analiza en el laboratorio cuáles de ellos presentan una mayor afinidad por las células tumorales del paciente y se cultivan en grandes números en el laboratorio. Una vez cultivadas, han de ser activadas por proteínas de señalización del sistema inmunitario como son las citoquinas y una vez activadas, están listas para ser incorporadas al torrente sanguíneo del paciente.



Procedimientos en ACT

1. Se toma una muestra de sangre del paciente.
- 2a. Se aislan Linfocitos T que reconocen células cancerígenas.
- 2b. Linfocitos T son modificados en el laboratorio para reconocer células cancerígenas
3. Se producen una gran cantidad de Linfocitos T
4. Se reintroducen estos Linfocitos T en el paciente
5. Los Linfocitos T reconocen y atacan a las células cancerígenas.

Figura 8. Serie de imágenes donde se explica el proceso de la ACT. Imagen original de la Canadian Cancer Society traducida al español obtenida en <http://www.cancer.ca/>

Lo que se consigue mediante esta técnica es aumentar el número de células disponibles en el entorno tumoral con el objetivo de superar las señales inmunitarias supresivas que presenta el tumor y poder así destruirlo. (18)

B. Terapia de células CAR-T: Esta terapia es similar, pero los Linfocitos T que se extraen del paciente, son modificados genéticamente a fin de expresar una proteína llamada Receptor de antígeno químérico o (CAR). Esta proteína confiere a los linfocitos T la capacidad de adherirse a proteínas específicas de la superficie de las células tumorales lo que potencialmente las hace más efectivas en su función antitumoral.

Para que esta terapia sea efectiva, los pacientes deben someterse a un procedimiento conocido como agotamiento linfático en el cual tras una ronda de radioterapia o bien quimioterapia se eliminan Linfocitos T que puedan interferir en la eficacia de los Linfocitos T que serán inyectados. (19)

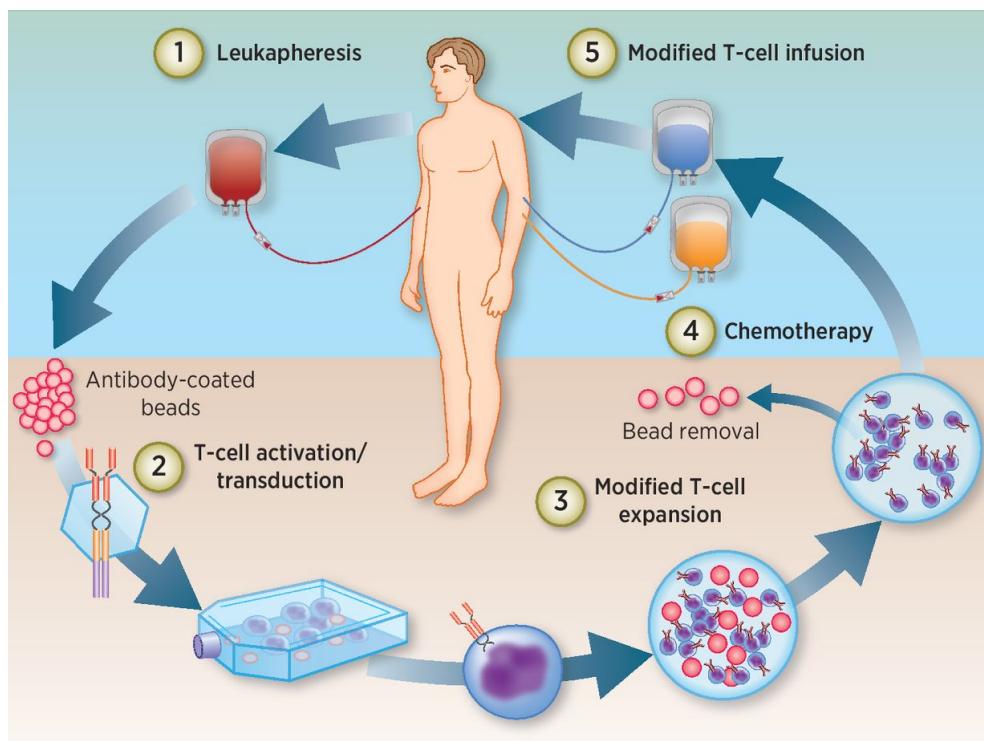


Figura 9. En esta imagen se explica la Terapia de células T y CAR. Primero se obtienen los Linfocitos T del paciente. A continuación estos Linfocitos T son activados con complejos antigeno-anticuerpos y se procede a multiplicar la población de linfocitos T activados. Posteriormente, se somete al paciente a quimioterapia a fin de eliminar Linfocitos que puedan afectar a la nueva terapia. Por último, una vez "limpiado" el sistema inmune, se introducen los nuevos linfocitos T activados que atacarán directamente a las células tumorales. Imagen perteneciente a AACR Journals y obtenida en <http://www.dciencia.es>

La ACT ha demostrado una gran eficacia sobre todo en estadío IV de melanoma, no obstante, también ha demostrado mejorías en la supervivencia a 5 años en diversos tumores, entre ellos el adenocarcinoma de colon. Problemas que surgen con el CCR respecto a otros tipos de tumores, es la gran cantidad de TILs que hay que emplear para obtener una respuesta significativa. Esto se vio en un estudio donde se comparaban pacientes que habían recibido dosis bajas-medias de TILs respecto a los que había recibido altas dosis. (20)

Otro problema que presenta el CCR es la dificultad para obtener muestras de TILs no contaminadas debido a la flora intestinal. Para superar esta limitación se desarrolló una técnica para obtener los TIL a través de los nódulos linfáticos. A posteriori se vio que drenar los nódulos linfáticos para obtener los TIL presentaba iguales o mejores resultados y se evitaba el problema de la contaminación, por lo que se convirtió en la primera fuente para obtenerlos.

Dado que esta terapia se emplea en estadío IV, en esta fase de la enfermedad las metástasis en hígado son altamente frecuentes como comentamos previamente. Puesto que es primordial eliminar las mismas para obtener una mayor supervivencia, se comenzó a obtener TILs de las metástasis del hígado dando como resultado una fuente ideal de los mismos ya que pueden ser extraídos asépticamente y los hacen ideales para el tratamiento mediante ACT del CCR. (21)

No obstante esta terapia también presenta algunas desventajas como el problema en ocasiones de encontrar antígenos específicos contra el tumor, baja estabilidad de las células en el laboratorio o problemas a la hora de reinsertar los TILs. Un estudio demostró que con irradiación se podía mejorar la actividad antitumoral de las células que iban a ser infundidas tanto *in vivo* como *in vitro* en el MC83 (una estirpe celular del CCR). (22)

Puesto que los tumores sólidos como el CCR son muy heterogéneos y pueden presentar una gran variabilidad de mecanismos inmunosupresivos, se considera esencial explorar técnicas que hagan que la ACT sea lo más personalizada posible a cada paciente y el tipo de tumor que padezca. El futuro de la ACT va a ser la aplicación de esta estrategia terapéutica en combinación con otras inmunoterapias, puesto que así se podrán modular de manera más eficaz los sistemas de vigilancia tumorales con el objetivo de evadirlos para así obtener una mayor actividad antitumoral, efectos sinérgicos e incluso neutralizar los efectos secundarios. (21)

Anticuerpos terapéuticos

Son anticuerpos diseñados y producidos en laboratorios cuyo objetivo es destruir células tumorales. El mecanismo de acción es dirigir estos anticuerpos contra una molécula específica encargada de la progresión tumoral y frenarla o destruirla. Existen distintos mecanismos de acción dentro de los anticuerpos terapeúticos:

- ❖ Adhesión a una proteína concreta
- ❖ Interferir en un proceso de señalización que promueva el crecimiento tumoral.
- ❖ Que estén unidos a una sustancia tóxica capaz de destruir células tumorales como un compuesto químico sensible a la luz (fotoinmunoterapia) o bien radioactivo (radioinmunoterapia)

Uno de los anticuerpos terapéuticos que más se está empleando en el tratamiento del CCR es el Bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal específico para el Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Su mecanismo de acción es unirse a los receptores del VEGF (VEGFR-1 y VEGFR-2) reduciendo la formación de nuevos vasos que alimenten al tumor y cuyo resultado es la inhibición del crecimiento tumoral. El uso de Bevacizumab junto con quimioterapia ha demostrado que el empleo de una terapia conjunta otorga al paciente, en estadíos avanzados no susceptibles, de cirugía un aumento de la supervivencia considerable y una disminución de los efectos secundarios comparado con un tratamiento basado exclusivamente en la quimioterapia. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de efectos secundarios y podemos encontrar algunos como hipertensión, proteinuria, trombosis o perforaciones gastrointestinales. No obstante, realizando una evaluación riesgo/beneficio se determina que el empleo de Bevacizumab en CCR en estadío avanzado está recomendado por su eficacia y seguridad. (23)

Otro anticuerpo ampliamente usado en el tratamiento del CCR es el Cetuximab. En este caso hablamos de un anticuerpo monoclonal cuya diana es el dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). A pesar de su amplio uso en el tratamiento del CCR, su influencia exacta en el sistema inmune aun no es completamente conocida. El Cetuximab, induce la activación de células NK y co-estimula al receptor CD137 que a su vez hace aumentar la actividad de los linfocitos T, especialmente los CD3+ y los CD8+. Es por ello que es útil para inhibir la proliferación, invasión y metástasis celulares. Por último cabe destacar que la sinergia del tratamiento con cetuximab junto con quimioterapia ha mostrado actividad antitumoral en pacientes refractarios a tratamientos exclusivos de quimioterapia. (24)

Sustancias moduladoras de la inmunidad

Estas sustancias se encargan de optimizar y mejorar la respuesta inmunitaria del paciente contra el cáncer. La naturaleza de estas sustancias es muy diversa como vemos a continuación:

- Citoquinas: Son proteínas producidas por los glóbulos blancos cuya función es mediar en la inflamación, respuesta inmunitaria y en la hematopoyesis. Para tratar el cáncer se emplean fundamentalmente 3 tipos de citoquinas:
 - Las interleucinas (IL): Se han descubierto mas de una docena de IL diferentes pero las IL-2 destaca por ser producida por los LT activados de manera natural y cuya función es aumentar la proliferación de glóbulos blancos, LT citotóxicos o las células NK. Todo ello en conjunción supone una mejor respuesta inmune contra el cáncer.
 - Los interferones (INF): De entre ellos el INF-alfa ha demostrado inhibir el crecimiento de células tumorales y promoción de la apoptosis.
 - Los factores de crecimiento hematopoyéticos: un tipo de citocinas encargadas de promover el crecimiento de distintas poblaciones celulares agotadas por la quimioterapia. Entre ellas destacan el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos que han demostrado mejorar las reacciones anticancerosas específicas del sistema inmune. (10)

Los Inhibidores de los puntos de control inmunológicos

Mención a parte, aun siendo un tipo más de inmunoterapia, merecen los Inhibidores de los puntos de control inmunológicos (IC) puesto que supusieron una revolución a nivel científico que les ha valido a sus descubridores el Premio Nobel de Medicina 2018 como expusimos anteriormente.

Nuestro sistema inmunitario tiene una gran capacidad de destrucción, por ello es esencial que tenga la capacidad de diferenciar entre las células sanas del propio cuerpo y las células tumorales a las que deba atacar. Cuando los mecanismos de control se alteran y el sistema inmune ataca a células sanas de un individuo se produce el mecanismo conocido como autoinmunidad. Es por ello de vital importancia que existan los IC puesto que actúan como reguladores endógenos de la respuesta inmunitaria. Son receptores que se encuentran en la superficie celular (como el PD-1 o el CTLA-4) y que en función de si son activadas o no se produce el inicio de la respuesta inmunitaria. (15)

El problema de este sistema de seguridad surge cuando los tumores desarrollan mecanismos para “hackearlo”. Se ha demostrado que distintos tumores son capaces de evadir la respuesta inmune antitumoral desarrollando receptores de superficie capaces de engañar a las células del propio sistema inmune y activando estos CI con el objetivo de no ser atacadas y burlando así los mecanismos inmunes del paciente dando lugar a un desarrollo tumoral. (25)

Hemos de remontarnos a la década de los 90 cuando paralelamente se llevaban a cabo las investigaciones de los ganadores del Premio Nobel de Medicina 2018 James P. Allison y Tasuku Honjo.

Por un lado, James P. Allison en 1990 investigaba en su laboratorio de la Universidad de California en Berkeley un receptor proteico conocido como Receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). Su función es la regulación de la activación de los Linfocitos T, ya que es capaz de producir una señal inhibitoria que a posteriori bloquea la acción de los mismos. Este receptor dirige contra el receptor estimulante de linfocitos T, CD28, señales inhibitorias ya que la función del mismo es la activación de los linfocitos T. Ambos receptores el CTLA-4 y el CD28 comparten los mismos ligandos, por ello James P. Allison postuló que la creación de anticuerpos anti CTLA-4 capaces de bloquearlo, facilitaría la activación y por ende acción de los mecanismos antitumorales. (26)

Mecanismo de acción anti CTLA-4

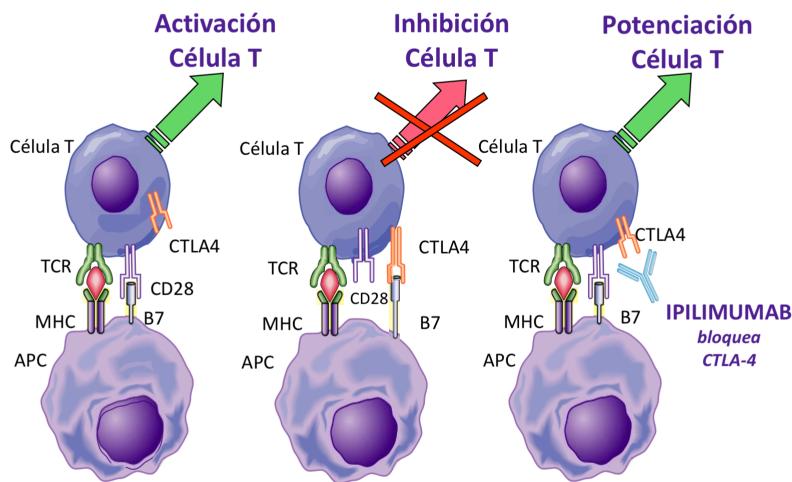


Figura 10. Imagen donde se aprecia el mecanismo de acción de Ipilimumab, primer fármaco aprobado por la FDA como inhibidor del CTLA-4. Imagen obtenida del Curso Básico de Inmunología e Inmunoterapia y cáncer por el Dr. Berrocal del Hospital General de Valencia en <https://seom.org/seom20172>

En 1994 los primeros experimentos con estos anticuerpos comenzaron a dar sus frutos en ratones dando pie al desarrollo de una nueva terapia válida para humanos cuyos primeros ensayos clínicos llegaron en el año 2000 y gracias a su éxito llegó a comercializarse el primero de los fármacos que actúan contra los CI en 2011, el Ipilimumab. Este fármaco estaba indicado en pacientes con melanoma en estados de enfermedad diseminada o donde la cirugía ya no sea una opción. También es empleado como terapia coadyuvante en la terapia del melanoma en pacientes ya sometidos a cirugía. (27)

Debido a su éxito en tumores con un alto ritmo mutacional, se decidió probarlo en otros tipos de cáncer como el carcinoma de células renales o en el CCR. Dentro de los CCR, entre un 4-5% de los casos se da “inestabilidad de microsatélites”, lo que hace en teoría candidatos a estos pacientes para recibir la terapia con CI. El problema vino cuando se empezó a probar esta terapia, que a nivel teórico parecía viable, pero sus resultados en ensayos clínicos no demostraron actividad antitumoral significativa. Esto no quiere decir que no sean útiles, al contrario, el objetivo ahora es tratar de desarrollar tratamientos combinando estos CI junto con otras inmunoterapias como la ACT o vacunas antitumorales o bien quimioterapia ya que en otras ocasiones ya ha ocurrido que monoterapias no ofrecían ningún resultado positivo y en el momento que han sido combinadas se han tornado en tratamientos de referencia. (28)(29)

Exactamente este es el caso de otra gran familia de CI, los PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), que como monoterapia presentaban una muy baja actividad antitumoral en

el CCR avanzado pero que la combinación de Atezolizumab junto con Bevacizumab y Cobimetinib está demostrando excelentes resultados que pueden llegar a ser aprobados. (30)

En este otro gran grupo de IC, la diana es un receptor llamado PD-L1 que es expresado en la superficie de las células tumorales y causa la supresión de la inmunidad anti-tumoral. La interacción entre PD-L1 y su ligando PD1 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T es uno de los mecanismos empleados por las células tumorales implicados en el desarrollo de una resistencia a la respuesta inmune antitumoral en diversos tipos de cancer puesto que no solo escapa del control por las células del sistema inmune sino que ademas consigue la apoptosis de linfocitos T activados. (15)

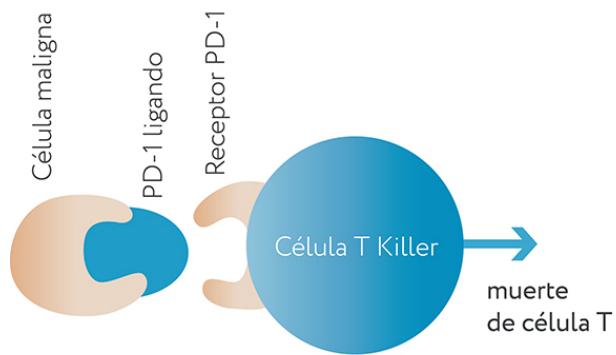


Figura 11. *Imagen donde se ve el mecanismo tumoral de desarrollo de ligandos que produce la activación del receptor PD-1 y consecuentemente la apoptosis de los Linfocitos T que van a atacar la célula tumoral. Imagen realizada por el Instituto Oncológico Arturo López y obtenida de <https://www.institutoncologicoalp.cl/>*

La importancia específica de estos receptores es que se descubrió que hay una mayor prevalencia de estos receptores en pacientes que presentan un CCR metastásico que en los que solo presentan un tumor primario. A partir de ello se probó una terapia con Nivolumab (que es un anticuerpo monoclonal contra el receptor PD1) que demostró en distintos estudios un control de la enfermedad en pacientes con CCR metastásico por lo que dedujeron que se podría predecir la actividad de este fármacos en los tumores que expresan PD-L1.

A pesar de estos buenos resultados, se realizo un estudio donde se combinaba el Ipilimumab (expuesto previamente y perteneciente a la familia de los CTLA4) junto con el Nivolumab en pacientes con CCR en estadío IV obteniendo una buena tolerabilidad del tratamiento en la mayoría de los pacientes y un aumento de la supervivencia. (30)

Material y métodos

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica acerca de la inmunoterapia en el cáncer colorrectal. Para ello se consultaron diversos libros en formato físico tanto de medicina interna como de oncología para asentar las bases de la enfermedad y sus tratamientos convencionales. Posteriormente se pasó a la búsqueda de artículos. Las bases de datos para la obtención de información han sido fundamentalmente Pubmed, Elsevier, National Cancer Institute y Medline Plus. Las bases de datos para la obtención de información han sido fundamentalmente Pubmed, Elsevier, National Cancer Institute y Medline Plus. Las palabras clave empleadas para la obtención de artículos han sido las siguientes: "colorectal cancer", "immunotherapy", "vaccine", "checkpoint inhibitors", "adoptive cell", "new treatment". Estos términos, han sido empleados tanto de manera individual como combinados entre ellos. Un ejemplo de la metodología empleada a la hora de buscar artículos es: escribir en la base PubMed (por poner un ejemplo) los términos "colorectal cancer" e "immunotherapy", una vez aparecen los resultados, los ordenaba por fecha de publicación, esto se debe a la rápida evolución que se está dando en este campo dado que actualmente hay un alto volumen de investigación en este campo y una vez ordenados, según el título del artículo procedía a leer el resumen para ver si ese artículo se ajustaba a lo que estaba buscando. En las partes más específicas de la revisión, en vez de combinar 2 términos, tenía que combinar 3 o 4 como por ejemplo: "immunotherapy" + "colorectal cancer" + "checkpoint inhibitors" para obtener un mejor filtrado de artículos con el fin de llegar a información más concreta. Respecto a los artículos seleccionados el nivel de evidencia siempre trata de ser el máximo posible buscando metaanálisis o bien ensayos clínicos aleatorizados con doble o triple ciego. Si bien cabe decir que distintas terapias aquí expuestas aún se encuentran en fase de desarrollo siempre se ha tratado de exponer los datos con el mayor rigor posible.

Conclusión

La inmunoterapia es presente pero sobre todo va a ser futuro. Prueba importante de ello es la entrega del Premio Nobel de Medicina 2018 a James P. Allison y Tasaku Honjo expuesta previamente. Sus trabajos comenzaron hace alrededor de 30 años y como ocurre con los grandes avances científicos a lo largo de la historia, llevó su tiempo que sus ideas revolucionarias fructificaran en exitosas terapias capaces de abrir un extenso abanico de posibilidades terapéuticas capaces tanto de complementar de manera sinérgica las ya existentes obteniendo mejores resultados que los que se tenían previamente así como actuando de manera individual creando nuevas terapias para enfermedades que no poseían un tratamiento específico.

Los tratamientos inmunoterápicos llevan relativamente poco tiempo siendo empleados y ya son considerados tratamientos de primera línea en determinadas fases de distintas patologías como puede ser el melanoma o el cáncer de próstata pero lo verdaderamente importante es el potencial que hay por descubrir. Actualmente en investigación oncológica la inmunoterapia es la punta de lanza de la industria y se trabaja en el desarrollo de distintas terapias que de aquí a unos años pueden llegar a marcar un antes y un después en la historia de la medicina. Además de terapias se investiga en distintos biomarcadores cuyas funciones entre otras son: conocer el tipo de tumor al que nos estamos enfrentando con el objetivo de realizar una “terapia a la carta” es decir, una terapia que sea lo mas efectiva contra dicho tumor mientras que por otra parte es fundamental el desarrollo de biomarcadores para la detección precoz del cáncer puesto que cuanto antes sea detectado las probabilidades de curación son mayores.

En lo que al CCR se refiere, la importancia de la inmunoterapia actualmente no es la deseada ya que sólo se muestra efectiva en estadios tardíos de la enfermedad. El margen de mejora y las expectativas puestas sobre ella son altísimas debido a la gran incidencia que presenta esta enfermedad. Se están desarrollando terapias, que de confirmarse los resultados en laboratorio en seres humanos, pueden suponer un enorme cambio en la vida de muchísimas personas que podrían llegar a verse beneficiadas de ello tanto de manera directa como indirecta.

La gran importancia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal es que ha podido llegar a lugares que históricamente no eran accesibles para las terapias convencionales como la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia abriendo así una puerta que se creía cerrada.

A la vista de la información recabada respecto a las distintas inmunoterapias empleadas para tratar el CCR destacan tanto los IC como los anticuerpos monoclonales como las terapias que mas impacto están teniendo en clínica.

Otra estrategia a tener en cuenta en el tratamiento del CCR es la ACT cuya implementación está dando grandes resultados y en el futuro gracias a una mayor personalización posible de este tratamiento se espera que asuma un rol importante en el tratamiento del CCR.

En otro nivel encontraríamos las vacunas antitumorales que están mostrando resultados realmente prometedores pero se encuentran todavía en fase de desarrollo y aun deberemos esperar unos años para que lleguen a ser empleadas en pacientes.

Por último, son los virus oncolíticos la terapia que de momento se encuentra en una fase de menor desarrollo respecto al tratamiento del CCR.

Aún queda mucho por investigar y desarrollar pero lo que queda claro es que la inmunoterapia tiene mucho que decir en el tratamiento con éxito del cáncer colorrectal en estadio avanzado en los próximos años.

Bibliografía

1. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19th ed. Mc GrawHill; 2016. 3235 p.
2. Solé Llop ME, Cano del Pozo M, García Montero JI, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Colorectal cancer screening programme in Aragon (Spain): preliminary results. Gac Sanit [Internet]. 2018;32(6):559–62.
3. Organization WH. Cancer today [Internet]. 2018. Available from: http://gco.iarc.fr/todayonline-analyses-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_
4. American Cancer Society - Cancer Facts; Statistics [Internet]. [cited 2019 May 16]. Available from: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.195876972.1714897939.1543341156-420700634.1543341156#!/
5. Rozman C, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna. 18th ed. Elsevier; 2016. 2932 p.
6. Hernandez JC. Lecciones de oncología clínica. 3^a. Arsn Ediciones; 1999. 364 p.
7. Chabner B, Lynch T, Longo D. Harrison. Manual de Oncología. 1st ed. Mc GrawHill Interamericana de España; 2009. 648 p.
8. Salud S vasco de. Protocolo clínico del cáncer de recto. Hospital de Donostia. 6(2):103.
9. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 - NobelPrize.org [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>
10. Inmunoterapia para el cáncer - National Cancer Institute [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
11. Guo M, You C, Dou J. Role of transmembrane glycoprotein mucin 1 (MUC1) in various types of colorectal cancer and therapies: Current research status and updates. Biomed Pharmacother [Internet]. 2018;107(August):1318–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.109>
12. Xiuling Z et al. Chemotherapy combined with dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cells in the treatment of colorectal carcinoma: A meta-analysis. Cancer Manag Res [Internet]. 2018;10:5363–72.
13. Pham T, Carpinteri S, Sampurno S, Pereira L, Roth S, Narasimhan V, et al. Novel Vaccine Targeting Colonic Adenoma: a Pre-clinical Model. J Gastrointest Surg. 2019;

-
14. Zhai J, Gao WEI, Zhao L, Gao Z, Jiang X, Lu C. Dendritic cell vaccine with ag85a enhances anti-colorectal carcinoma immunity. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):5123–9.
 15. Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(1):13–25.
 16. DNATrix Therapeutics. Oncolytic Adenovirus Armed with T-Cell Stimulator [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16]. Available from: <https://www.dnatrix.com/technology/DNX-2440/>
 17. Ricardo Diez Valle. DNX-2440 Oncolytic Adenovirus for Recurrent Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03714334>
 18. Canadian Cancer Society. Immunotherapy promising new field treatment - Canadian Cancer Society [Internet]. [cited 2019 May 16]. Available from: <https://www.cancer.ca/en/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/>
 19. Maus M V, June CH. Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):1875–84.
 20. Dillman R, Schiltz P, Priest C De, Barth N, Beutel L, Leon C de, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2: Dose and Schedules of Administration in the Treatment of Metastatic Cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;19(6):730–7.
 21. Fan J, Shang D, Han B, Song J, Chen H, Yang J-M. Adoptive Cell Transfer: Is it a Promising Immunotherapy for Colorectal Cancer? *Theranostics* [Internet]. 2018;8(20):5784–800.
 22. Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K, Liu K, Scott T, Coleman CN, et al. Irradiation of Tumor Cells Up-Regulates Fas and Enhances CTL Lytic Activity and CTL Adoptive Immunotherapy. *J Immunol.* 2014;170(12):6338–47.
 23. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(16):5072–80.
 24. Wang L, Wei Y, Fang W, Lu C, Chen J, Cui G, et al. Cetuximab Enhanced the Cytotoxic Activity of Immune Cells during Treatment of Colorectal Cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):1038–50.
 25. Angelova M, Mlecnik B, Vasaturo A, Bindea G, Fredriksen T, Lafontaine L, et al. Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection. *Cell.* 2018;175(3):751-765.e16.
 26. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 1988;239:2974.
 27. Kasper S, Schuler M. Current Status of Immunotherapy in Gastroesophageal Cancer. *Cancer Immunother Meets Oncol.* 2014;179–91.
 28. Fumet JD, Isambert N, Hervieu A, Zanetta S, Guion JF, Hennequin A, et al. Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MEDI4736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-

-
- CTLA-4) combined with FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2018;3(4):1–9.
29. Cohen R, Pellat A, Boussion H, Svrcek M, Lopez-Trabada D, Trouilloud I, et al. Immunotherapy and metastatic colorectal cancers with microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Bull Cancer [Internet]. 2019;106(2): 137–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.09.004>
30. Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, Hassanian SM, Hashemy SI. PD-1 / PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. Biomed Pharmacother [Internet]. 2019;110(September 2018):312–8.

Agradecimientos

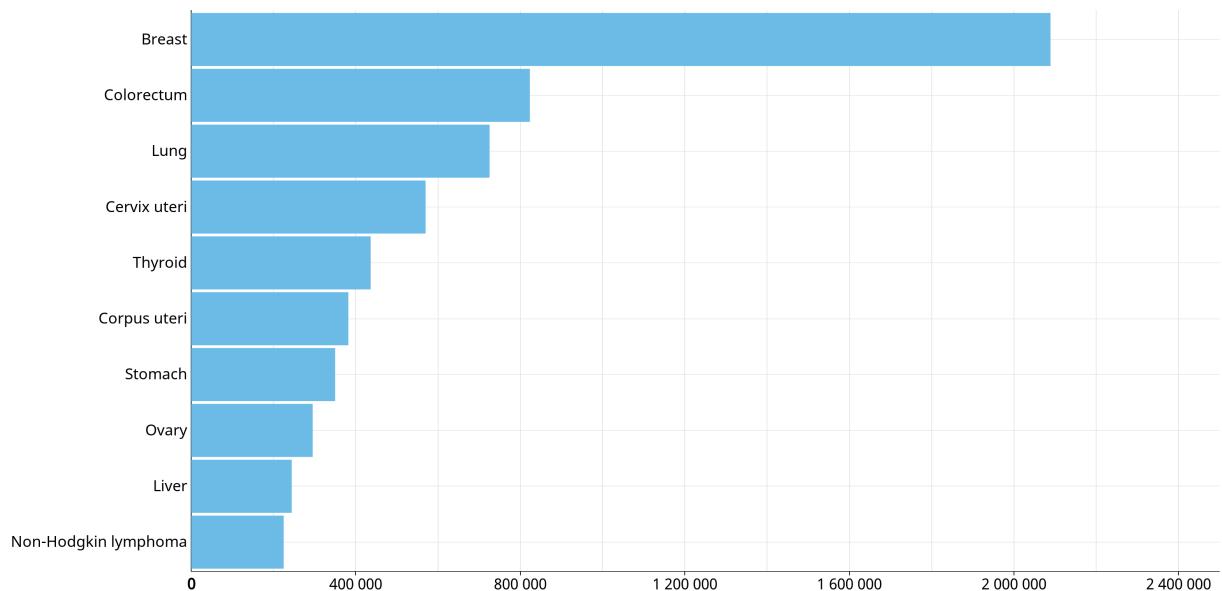
En primer lugar al Departamento de Histología de la Facultad de Medicina por su ayuda durante el desarrollo de este trabajo y en particular a Ignacio Ochoa como director del mismo.

Del mismo modo agradecer al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Miguel Servet la cesión de las distintas preparaciones así como su disposición a ayudar siempre que ha sido requerida.

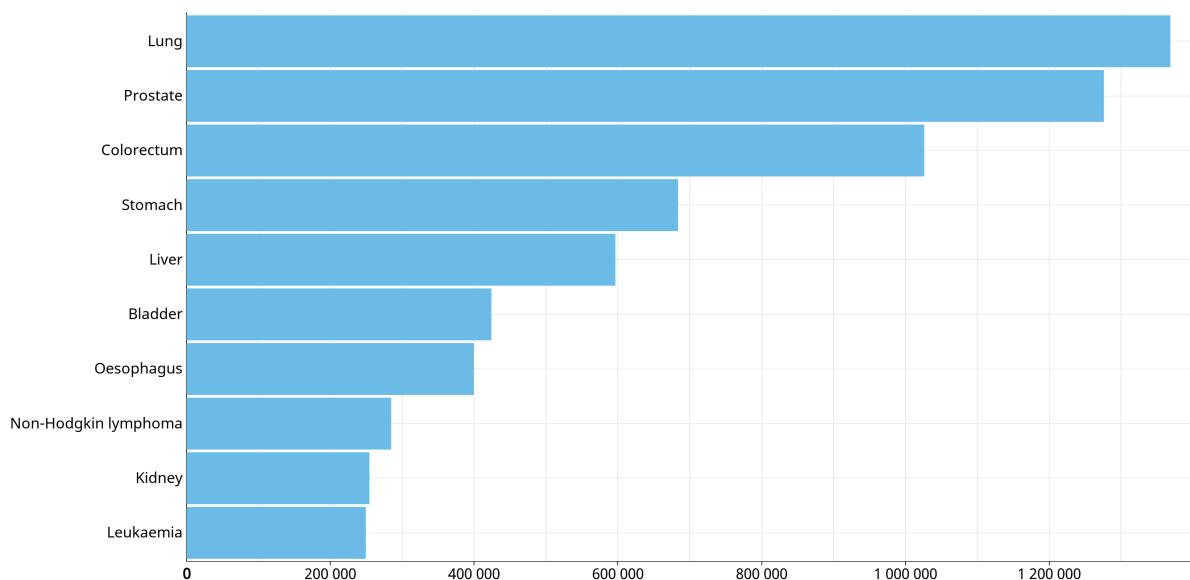
Anexo

1. Incidencia global de distintas estirpes de cáncer segregadas por sexo

Estimated number of incident cases worldwide, females, all ages

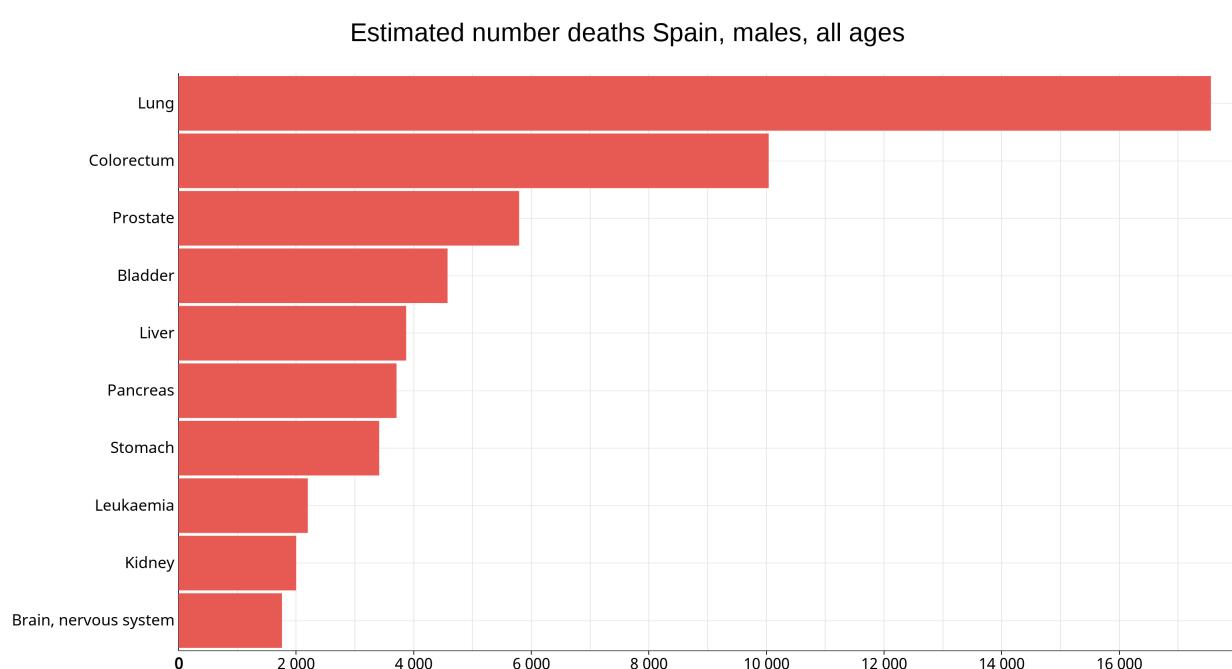
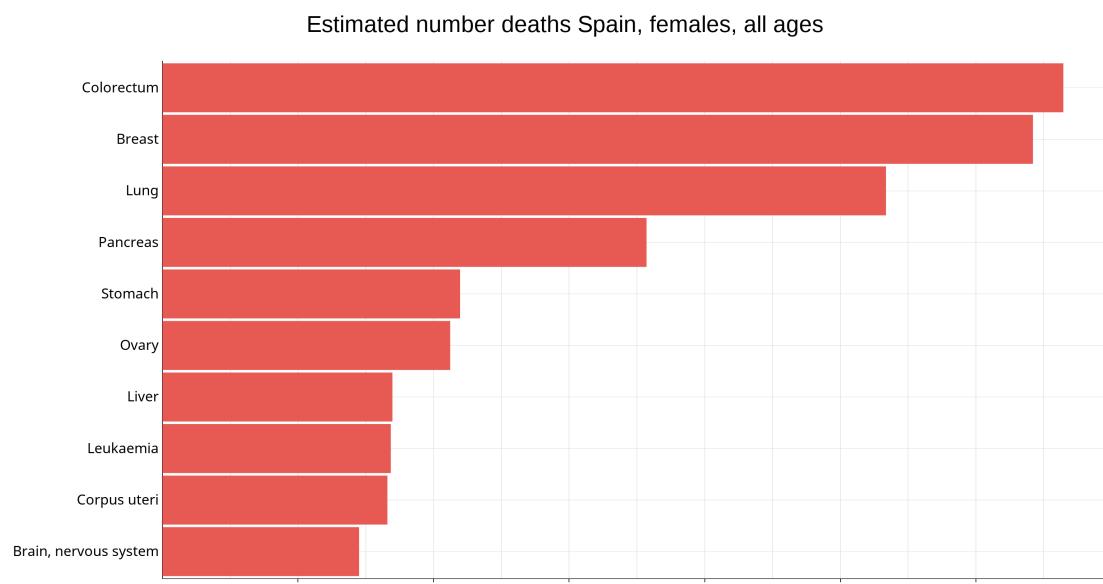


Estimated number of incident cases worldwide, males, all ages



En estas dos gráficas obtenidas a partir de los datos oficiales de la OMS se observa la diferencia en la incidencia de distintas estirpes tumorales respecto a mujeres (primera gráfica) y hombres (segunda gráfica) pudiéndose ver una incidencia superior en varones. Cabe destacar que a pesar de una mayor incidencia en hombres, ocupa el tercer lugar en numero de casos mientras que en mujeres es el segundo tumor más frecuente sólo por detrás del cáncer de mama.

2. Número de fallecimientos estimados por cáncer en España segregados entre hombres y mujeres



En estas gráficas también obtenidas a partir de los datos de la OMS se presentan los datos de decesos solo para España por las distintas estirpes tumorales. Como datos a observar destaca la gran mortalidad del CCR en mujeres (primera gráfica) en comparación al cáncer de mama ya que si nos fijamos en los datos de incidencia se observa que con muchos menos casos, el número de decesos es muy similar. Respecto a los hombres (segunda gráfica), el tumor que mas fallecimientos produce es el cáncer de pulmón. No obstante ocurre un fenómeno similar al que aparece en el grupo femenino con los cánceres de mama y colorrectal pero en este caso con el cáncer colorrectal y el cáncer de próstata que siendo el primero menos prevalente a nivel global, en España causa

3. Cortes histológicos

Lo primero de todo agradecer al Departamento de Anatomía Patológica la cesión de las distintas preparaciones así como su ayuda prestada. A continuación se adjuntan distintos cortes obtenidos a partir de diferentes preparaciones con el fin de mostrar la parte a la que se enfrentan los anatómico patólogos a la hora de diagnosticar el cáncer colorrectal.

Imagen 1:

Imagen panorámica donde se observan fragmentos de mucosa de colon con una clara distorsión del patrón arquitectural y una deficiente conservación de la mucosa intestinal.

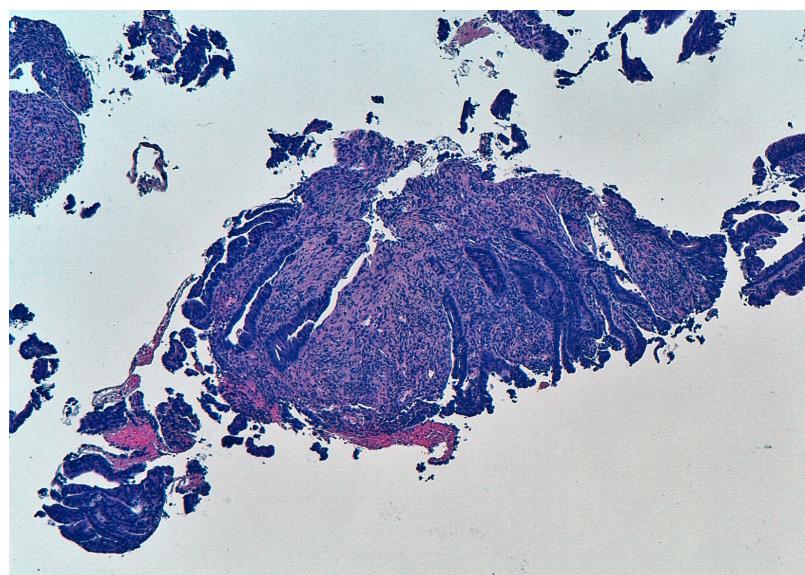
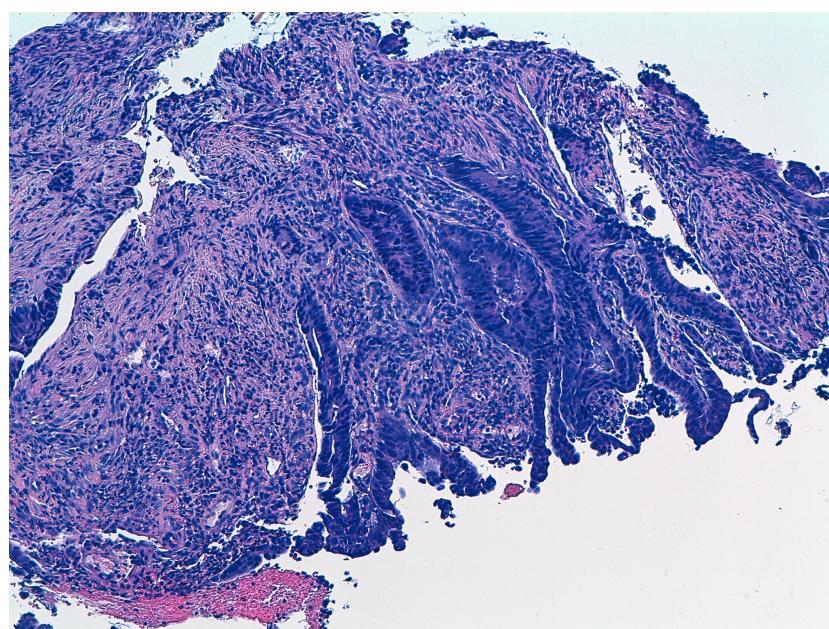


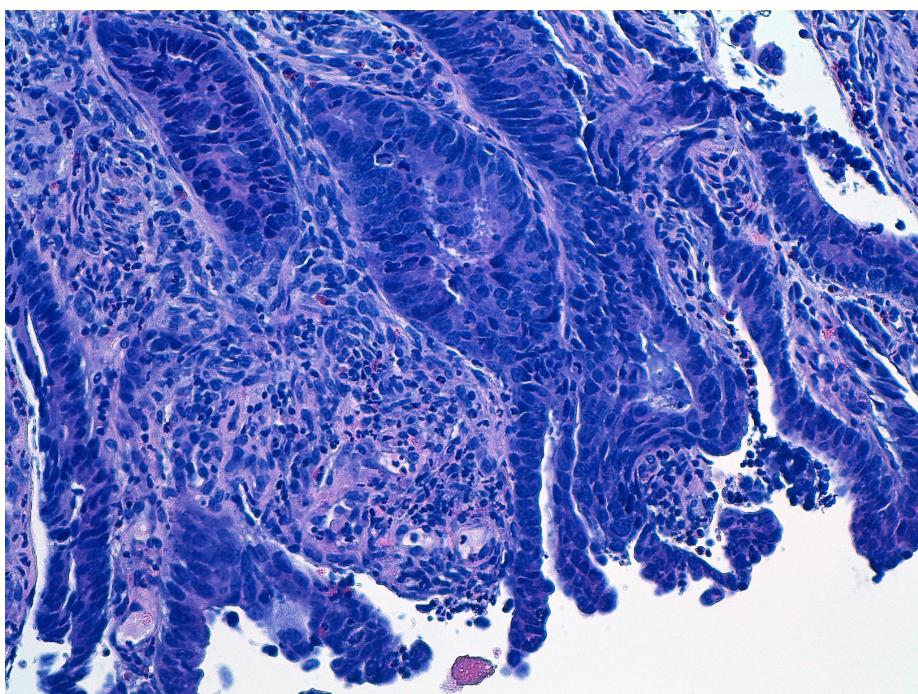
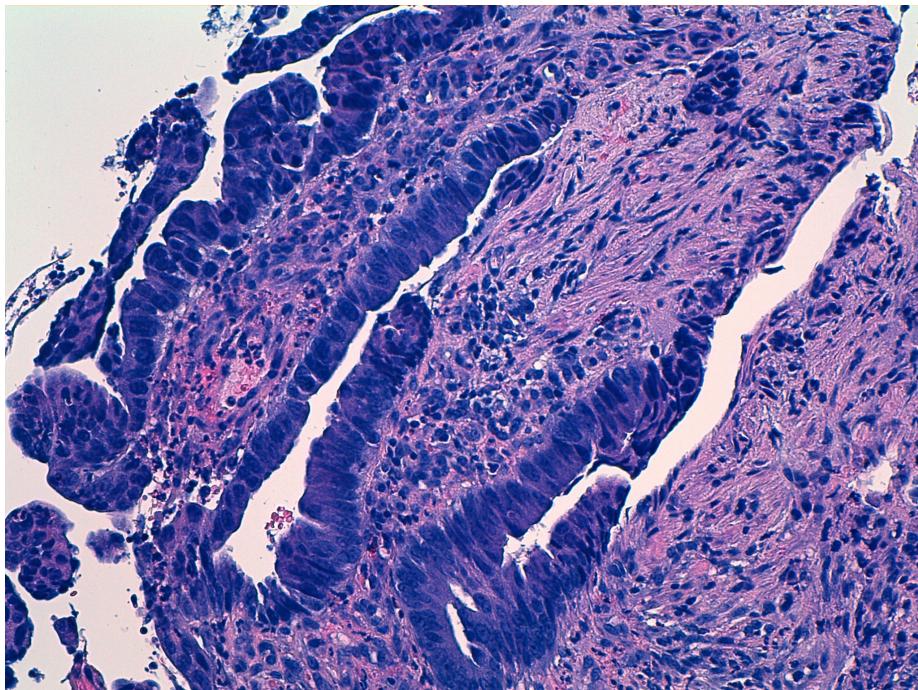
Imagen 2:

Misma imagen que la anterior pero en este caso x10.



Imágenes 3 y 4

Estos cortes también de mucosa de colon presentan glándulas desordenadas con luces irregulares , con núcleos pseudoestratificados, y alteración completa de la mucosecreción con pérdida total de células caliciformes. En el estroma, se observa una intensa inflamación aguda (con neutrófilos y eosinófilos) y crónica (con linfocitos y células plasmáticas).



Imagenes 5 y 6:

Se observa alteración en el epitelio glandular, con núcleos dispuestos de forma desordenada, pseudoestratificados, de talla grande e irregulares, con intenso hipercromatismo y nucleolo patente en ocasiones. Se observa a mayor aumento la inflamación estromal, descrita anteriormente.

