

Trabajo Fin de Grado

Fármacos que actúan sobre el sistema
inmune en el tratamiento del cáncer

Drugs with action on the immune system
for the cancer treatment

Autor

Sergio Román Gimeno

Directora

M^a Luisa Bernal Ruiz

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Curso académico 2016/2017

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave	3
2. Introducción	5
2.1 Células madre tumorales y posibles dianas terapéuticas.....	6
2.2 Tipos de tratamientos en inmunoterapia	8
3. Material y métodos	12
4. Resultados	12
A. Inmunoterapia en las neoplasias hematológicas	12
A.1-Leucemia aguda.....	13
A.2-Leucemia crónica.....	17
A.3-Mieloma múltiple	19
A.4-Linfoma.....	21
B. Inmunoterapia en otros tumores.....	24
B.1 Cáncer de mama.....	24
B.2 Cáncer de vejiga	25
B.3 Cáncer de páncreas	26
B.4 Cáncer colorrectal.....	26
B.5 Cáncer de pulmón.....	28
C. Valoración de la inmunoterapia en la práctica clínica habitual.....	29
5. Discusión y conclusiones.....	31
6. Bibliografía y anexo	33

1.Resumen

El tratamiento definitivo del cáncer es en la actualidad uno de los grandes retos de la medicina y actualmente, uno de los campos de investigación con resultados prometedores por sus características más específicas frente a la célula tumoral es la inmunoterapia, puesto que permite diseñar fármacos dirigidos con mayor precisión contra las células neoplásicas, evitando así daños colaterales en las células sanas del paciente. Desde hace algunos años los tratamientos con anticuerpos monoclonales, vacunas o células químéricas son algunos de los ejemplos de los tratamientos inmunoterápicos.

Con la finalidad de analizar si estos nuevos tratamientos son realmente útiles, se ha realizado una revisión bibliográfica de los principales fármacos y medidas terapéuticas que actúan sobre el sistema inmune, y de este modo averiguar si son eficaces sin producir efectos secundarios graves. Para ello se consultaron cuáles son los tratamientos inmunoterápicos actualmente en investigación y se buscaron en PubMed distintos ensayos clínicos realizados. Los resultados fueron prometedores, estos tratamientos consiguen incrementar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en gran parte de los estudios llevados a cabo, sin producir reacciones adversas graves.

Esto es incluso más significativo si se tiene en cuenta que los pacientes en los que se estudia el uso de estas nuevas terapias son tumores de mal pronóstico, agresivos y resistentes a varias líneas de tratamiento previas como radioterapia o quimioterapia.

Por otro lado, para valorar los resultados de estas nuevas terapias en la práctica clínica habitual, se recogieron datos de los pacientes tratados con estos nuevos tratamientos en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Lozano Blesa, obteniéndose resultados positivos, de hecho, más del 60% de estos pacientes lograron una remisión de su enfermedad y los efectos secundarios fueron leves y transitorios.

Palabras clave: Inmunoterapia, cáncer, neoplasias hematológicas.

1. Abstract

The definitive treatment of cancer is currently one of the major challenges in Medicine and Immunotherapy is one of the most promising new therapies. It allows the design of drugs directed more accurately against tumor cells, thus avoiding collateral damage to the patient's normal cells. Some of these treatments are monoclonal antibodies, vaccines or chimeric cells.

A bibliographical review of the main drugs and therapeutic measures that act on the immune system has been carried out in order to find out if they are effective without causing serious side effects. Therefore, the immunotherapeutic treatments currently under investigation and the results of different clinical trials have been consulted in PubMed.

The results were promising because these treatments could increase disease-free survival without causing severe adverse reactions. This is more relevant because the patient tumors, where the new therapies were studied, had bad prognosis. These tumors were usually aggressive and resistant to several previous lines of treatment like radiotherapy or chemotherapy.

On the other hand, data from patients treated with these new treatments was collected from the Hematology Service of the Lozano Blesa Clinic Hospital to evaluate the results of these new therapies in day-to-day clinical practice and to compare it with those reported in the literature. The results obtained were promising, more than 60% of the patients from the Hospital achieved disease remission and the secondary effects were mild and transient.

Key words: Immunotherapy, cancer, hematologic neoplasia.

2. Introducción

La búsqueda de medicamentos más eficaces y con menos efectos secundarios para el tratamiento del cáncer sigue siendo uno de los principales temas de investigación hoy en día. Uno de los campos en auge en este aspecto es la inmunoterapia, donde cada vez aparecen más estudios centrados en su investigación

Ya desde el siglo XIX William Coley postuló la relación de la respuesta del sistema inmune con la destrucción de células cancerosas, al observar que pacientes con cáncer afectos de una infección bacteriana, mejoraban su enfermedad [1]. Ello le llevó a investigar la posibilidad de potenciar la inmunidad como tratamiento para el cáncer, aunque erróneamente creyó que la regresión tumoral era debida principalmente a la fiebre. Hoy en día sabemos que este efecto es debido al incremento de la actividad del sistema inmune que producen las infecciones.

Los antígenos de las células tumorales que permitirían su reconocimiento por los linfocitos para ser eliminadas son poco inmunógenos debido a las modificaciones que dichas células tumorales van realizando conforme interactúan con el sistema inmunitario del paciente, consiguiendo así evitar ser destruidas.

Estos mecanismos de escape consisten en la liberación de sustancias que actúan a modo de inmunosupresores, como las interleucinas IL-6, IL-10 o la indolamina 2,3-dioxigenasa, la histamina, o citoquinas como el TGF-β, de modo que se suprime la capacidad del sistema inmune de eliminar las células tumorales [2][3][4]. La IL-6 produce la fosforilación de STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) y con ello favorece la inducción de la transcripción de los genes que regulan la proliferación de células cancerosas antiapoptóticas. También induce la transición epitelial-mesenquimal y aumenta la invasividad de las células malignas incrementando su potencial metastásico al modificar la expresión de N-cadherina, lo que hace que estas células tengan una mayor capacidad de formar metástasis. [5]. Las células con eliminación de N-cadherina forman menos metástasis en comparación con las que expresan dicha cadherina normalmente. Ello sugiere que el aumento de IL-6 en suero en pacientes con cáncer podría aumentar la invasividad de las células malignas y acelerar la metástasis. Así, bloquear la IL-6 podría frenar la progresión del tumor.

En ocasiones, las células malignas utilizan mecanismos propios para evitar presentar antígenos en su superficie que puedan ser reconocidos y activen una respuesta inmune que las elimine.

Otros mecanismos de escape al sistema inmune que poseen estas células consisten en:

- **La tolerancia forzada**, que consiste en la ausencia de expresión de CD80, una molécula necesaria para la correcta sinapsis inmunológica mediante la señal coestimuladora que permite la activación de los linfocitos T al unirse al CD28 que éstos expresan, o bien al expresar CTLA-4, que actúa como análogo de CD28 y se une a CD80 pero sin activar la respuesta inmunológica fisiológica: De este modo al no ocurrir esta señal coestimuladora los linfocitos T quedan en un estado de anergia clonal (presencia de la primera señal mediada por CD3 pero ausencia de la ya mencionada señal coestimuladora), que les impide realizar sus funciones.

- **La expresión de moléculas protectoras en la superficie celular**, por ejemplo, una versión mutante de la proteína de adhesión celular ICAM-1: esta

proteína mutada tiene una gran similitud con las proteínas reguladoras del complemento, de este modo las células tumorales se protegen de la lisis mediada por complemento.

- **Expresión de fas-ligando, CD95L.** Esta molécula favorece la apoptosis de los linfocitos al unirse con el CD95 que expresan en su superficie los linfocitos T y B activados.

Es por todo ello que una de las vías para activar la inmunidad consiste en superar esta inhibición llevada a cabo por las células del tumor, estimulando la respuesta del organismo contra los antígenos específicos de las células cancerígenas o utilizando vacunas que contengan péptidos y otras moléculas dirigidas específicamente contra las células neoplásicas.

2.1 Células madre tumorales y posibles dianas terapéuticas

Un elemento importante para comprender el funcionamiento de la inmunoterapia son las células madre tumorales, es decir, aquellas células del tumor que por sí solas tienen capacidad de mantener la neoplasia si no son eliminadas.

El concepto de estas células se postuló a mediados del siglo XX, pero su existencia no fue demostrada por pruebas concluyentes hasta hace unos años.

No obstante, lo que sí continúa hoy en día en discusión es la proporción de células con esta capacidad en el tumor: algunos autores afirman que son únicamente algunas seleccionadas mientras que otros establecen que son la gran mayoría de las células tumorales.

Este hecho ha sido demostrado en estudios en los que la eliminación deficiente de las células madre tumorales en una leucemia producía una recaída de la enfermedad [6]: Estas células madre tenían capacidad de originar tumores al ser trasplantadas en ratones inmunodeficientes.

Además, se han identificado marcadores que permiten diferenciar las células madre leucémicas de las otras poblaciones de células tumorales, aunque hay que tener en cuenta que el fenotipo de dichas células es heterogéneo, variando por ejemplo en los distintos tipos de leucemias o incluso en fases distintas de una misma leucemia. [7] [8]

Por otra parte, el microambiente del tumor es rico en especies reactivas de oxígeno, tanto de producción intrínseca como extrínseca: En este proceso se ven involucrados fibroblastos y macrófagos asociados al tumor, los cuales mediante la producción directa de estas sustancias o la activación de enzimas como la NOX2 (sintetasa de óxido de nitrógeno 2) enriquecen el microambiente en sustancias como los peróxidos y los radicales libres de oxígeno.

Este ambiente tan agresivo resultaría perjudicial para las células tumorales, pero se ha observado que estas células han sido capaces de desarrollar un sistema antioxidante para aumentar su capacidad defensiva ante los radicales libres de oxígeno y peróxidos. De hecho, como respuesta a este estrés oxidativo del medio, los fibroblastos secretan factores de crecimiento como el factor de crecimiento epitelial (EGFR) y proteasas que degradan la matriz extracelular [9], propiciando así el crecimiento del tumor y la angiogénesis *de novo* al favorecer el reclutamiento de

células perivasculares y la activación de progenitores endoteliales como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

El mencionado medio oxidativo también aumenta la sensibilidad del organismo a los agentes mutagénicos y, por tanto, favorece la progresión de la enfermedad tumoral y dificulta la respuesta a los tratamientos convencionales.

Un estudio realizado en ratones demostró que las células madre tumorales de un adenocarcinoma transgénico de la próstata, expresan antígenos asociados con el cáncer, como moléculas de HLA de clase I y II y ligandos para las células asesinas, natural killer (NK), por lo que estas células son dianas de citotoxicidad de las NK, *in vitro* e *in vivo* [10]: Puesto que las células dendríticas tienen la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos, en este estudio administraron dichas células estimuladas previamente con células madre tumorales. Observaron que la respuesta inmune específica contra el tumor era más intensa con las células dendríticas estimuladas con células madre tumorales que aquella respuesta que originaban las células dendríticas estimuladas con células tumorales diferenciadas: Apareció una respuesta de linfocitos T específicos dirigidos contra las células cancerosas, frenando el crecimiento del tumor.

Por estas características, dichas células constituyen una diana terapéutica importante en el tratamiento del cáncer, resultando un campo de investigación muy interesante con el fin de dirigir contra ellas tratamientos inmunoterápicos como anticuerpos específicos o vacunas

En cuanto a las dianas terapéuticas que nos ofrecen las células madre tumorales, encontramos diversos marcadores específicos (*En el anexo 1 se incluye una lista de los principales según el tipo de tumor*) Uno de los principales son los epítopos AC133 y AC141, expresados en las moléculas de la glicoproteína transmembrana CD133. Estos epítopos fueron descubiertos inicialmente en las células madre cancerosas de los glioblastomas cerebrales [11] y posteriormente fueron utilizados como marcadores para identificar las células madre de tumores de otros órganos, ya que aparecen en muy diversos tejidos: células hematopoyéticas, endoteliales, en la mama, tráquea, riñón, glándulas salivales, etc.

Waldron et al [12] estudiaron una toxina compuesta de 2 fragmentos de anticuerpo y una proteína catalítica, la cual se une a 2 marcadores de las células madre tumorales (el ya mencionado CD133 y EpCAM), inhibiendo la síntesis de proteínas que favorezcan el microambiente tumoral. Para ello utilizaron esferoides multicelulares, que son un tipo de cultivo celular que permite estudiar la reacción de células tumorales a distintos fármacos *in vitro*. De este modo, al administrar a dicho cultivo las toxinas sintetizadas se observó la inhibición de la proliferación de células cancerosas de 3 tipos de tumores: de cabeza y cuello, de colon y de mama.

No obstante, aún no existe total garantía del uso de estos epítopos como dianas para la inmunoterapia, de hecho, su uso como marcadores debe ser estudiado con detenimiento en cada cáncer concreto: por ejemplo, se ha observado que puede expresarse la molécula CD133 sin que se expresen los mencionados epítopos, cuya expresión además depende de los niveles de oxígeno del medio [13]. Por ello la búsqueda de otras posibles dianas terapéuticas es fundamental.

Otra de las posibles dianas está compuesta por las proteínas que modifican su expresión en la mitosis de las células cancerosas, como por ejemplo Aurka, Birc5, Nke2 y Plk1. Estas proteínas han sido estudiadas y se demostró que, de todas ellas,

Nek2 y Pik1 se expresan mayoritariamente en las células madre tumorales, mientras que el resto se expresaban también en el resto de células del tumor.^[14]

Por otro lado, tenemos MUC1, una mucina que aparece en células epiteliales de distintos órganos como pulmón, estómago o el riñón. Por ello cabría pensar que MUC1 no va a ser expresada en las células tumorales, que son mesenquimales. No obstante, en un estudio en el que se probaba la eficacia del anticuerpo monoclonal TAB 004, específicamente dirigido contra MUC1^[15] se observó que la expresión de MUC1 en las células tumorales provoca en ellas la transición de célula epitelial a célula mesenquimal, por lo que se relaciona con la capacidad de célula madre tumoral de iniciar el desarrollo de una neoplasia y por tanto resulta una diana con un prometedor potencial en la terapéutica del cáncer.

2.2 Tipos de tratamientos en inmunoterapia

A continuación, se explicarán los aspectos fundamentales de cada una de las distintas modalidades de tratamiento en la inmunoterapia.

● **Anticuerpos monoclonales:** Son anticuerpos diseñados en laboratorio cuya acción está dirigida a una molécula específica. Se administran al paciente y al reconocer dicha molécula se unen a ella mediante su porción Fab y producen la eliminación de las células diana a través de su porción Fc mediante mecanismos diversos que dependerán del tipo de anticuerpo:

- a) Activando la inmunidad mediada por complemento.
- b) Favoreciendo la actividad de las células del sistema inmune
- c) Mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos, que consiste en el reclutamiento de linfocitos Natural Killer (NK) y la liberación de sustancias que destruyen las células diana, como perforinas y granzimas.
- d) Producindo directamente la apoptosis al unirse a las células diana.

Los más conocidos son aquellos dirigidos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el CD20 presente en los linfocitos B, etc.

Los anticuerpos monoclonales generalmente se clasifican en su mayoría dentro de la inmunoterapia pasiva, puesto que ellos por sí mismos ya son capaces de activar los procesos que llevan a la eliminación de las células malignas, aunque también existen otros anticuerpos monoclonales que simplemente actúan bloqueando moléculas de superficie, facilitando la actividad antitumoral.

● **Vacunas:** A diferencia de los anticuerpos monoclonales, las vacunas pertenecen al grupo de tratamientos de inmunoterapia activa, que consiste en administrar ciertas sustancias que por sí solas no tienen efecto directo sobre el tumor, pero desencadenan una respuesta del sistema inmune del individuo para que reconozca y elimine las células malignas.

Dentro de las vacunas, se han diseñado varios métodos de acción: uno de ellos es la inoculación de células derivadas de tumores tanto autólogos como alogénicos,

previamente irradiadas para eliminar su capacidad de reproducir la enfermedad pero que todavía conserven cierta capacidad antigenica para estimular el sistema inmune del sujeto. Las células dendríticas son capaces de reconocer y procesar estos antígenos, movilizarse a los tejidos linfoides secundarios y allí estimular tanto a los linfocitos T colaboradores como a los T citotóxicos y así eliminar el resto de células malignas.

Por otra parte, también se han probado vacunas con células presentadoras de antígeno estimuladas previamente para presentar determinados antígenos tumorales y de este modo, favorecer la actividad del sistema inmune contra el tumor.

La preparación de estas vacunas basadas en células presentadoras de antígeno implica la estimulación de estas células con antígenos conocidos y específicos del tumor, péptidos antigenicos, ADN o ARN aislado de células tumorales.

Uno de los tipos de vacunas más recientes consiste en la inoculación de linfocitos modificados para que expresen determinadas moléculas y anticuerpos en su superficie y ello permita también el estímulo del sistema inmune por distintos mecanismos. Este tipo de tratamiento se explicará con mayor detalle en el siguiente apartado.

Pero esta técnica no está exenta de efectos adversos: el riesgo principal de este tipo de vacunas consiste en que el antígeno no sea presentado y/o reconocido correctamente y de este modo se origine justamente el efecto contrario, es decir, generar tolerancia en el individuo frente a los antígenos de las células cancerosas, favoreciendo así el crecimiento del tumor. El resto de efectos adversos son compartidos por las vacunas de uso habitual: síntomas gripales, reacción local en el lugar de punción, reacciones alérgicas, etc.

●Células T con receptores de antígenos quiméricos: una terapia de reciente aparición consiste en el diseño de linfocitos T que expresan determinados receptores de antígenos quiméricos sintéticos, los cuales posteriormente son inoculados en el paciente para que actúen dirigidos contra las células malignas, principalmente en casos de leucemia linfoblástica aguda de células B. Estos receptores de antígenos reconocen estructuras moleculares presentes en la superficie de las células tumorales, de forma que este reconocimiento es independiente tanto del procesamiento del antígeno por las células presentadoras de antígeno como del HLA, suponiendo ello una ventaja importante para poder atacar a las células tumorales.

Se han utilizado varias generaciones distintas de estas células T, cada una presentando diferentes moléculas coestimuladoras.

-La primera generación únicamente poseía un dominio estimulador CD3-Z.

-La segunda generación añadió al dominio presente en las células de la anterior generación un dominio coestimulador de tipo CD28 o CD137: Dentro de este grupo se encuentra CTL019, aprobado recientemente como terapia experimental en la leucemia linfoblástica aguda refractaria, y consiste en células T que expresan receptores quiméricos CD3-Z y CD137.

-En la tercera generación, en la cual no se han iniciado ensayos clínicos todavía, se añadirán 2 señales coestimuladoras, mejorando la capacidad de replicación de los linfocitos T modificados.

-La cuarta generación además de todo lo anteriormente mencionado, también poseerá vectores de ADN que codifiquen los receptores de membrana.

● **Citoquinas:** anteriormente se ha mencionado el papel de algunas citoquinas inmunosupresoras en la supervivencia de las células tumorales, pero también existen citoquinas inmunoestimuladoras que son secretadas de forma fisiológica y, por tanto, al ser administradas al paciente, consiguen alterar el microambiente tumoral y facilitar el reconocimiento de las células malignas por parte del sistema inmune. Pertenece por tanto a la inmunoterapia activa.

Ejemplos de sustancias que cumplen esta función son la IL-2, la IL-12, la IL-15 o el interferón- α . Algunas de estas moléculas ya se utilizan en pacientes que presentan distintos tipos de tumores: Por ejemplo, la interleucina 2 se utiliza en el tratamiento del cáncer renal y el interferón α en el tratamiento de la leucemia aguda, el linfoma, el sarcoma de Kaposi o el melanoma.

● **Bloqueo de moléculas de superficie:** la expresión de moléculas de superficie inhibidoras de la inmunidad está aumentada en las células T del microambiente del tumor, como ya se ha comentado con anterioridad. Esta sobreexpresión crónica produce el mal funcionamiento de las células del sistema inmune y por ello las células malignas no son eliminadas.

Una de las más estudiadas es la vía PD-1/PD-L1: La unión del receptor PD-1 con los ligandos que presentan las células tumorales entorpece la función de los linfocitos T y por tanto supone un importante mecanismo de evasión que poseen las células tumorales frente al sistema inmune. Por consiguiente, el bloqueo de PD-1 permite que las células T que habían sido inactivadas vuelvan a la normalidad realizando su función de eliminar las células malignas.

Otra molécula con similares efectos es CTLA-4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), la cual aparece expresada en exceso en los linfocitos T activados y los linfocitos T reguladores. El CTLA-4 está relacionado con el CD28, que como ya se ha explicado se expresa en los linfocitos T y es el encargado de unirse al CD80 o CD86 de las células presentadoras de antígeno para originar la respuesta coestimuladora que permite el correcto funcionamiento de las células del sistema inmune. Este CTLA-4 actúa como homólogo al CD28 y se une con más afinidad que éste a CD80 y CD86, impidiendo así que se produzca la señal coestimuladora y, por tanto, que se activen los linfocitos y eliminen las células tumorales. Por esa razón, el bloqueo de CTLA-4 sería otra posible diana en la inmunoterapia.

Existen más moléculas con similares efectos, aunque menos estudiadas por el momento como por ejemplo TIM-3, LAG-3, BTLA, etc.

● **Micro ARN:** estos ARN son los encargados de regular la inmunosupresión originada por el cáncer [16], pudiendo actuar potencialmente como oncogenes. En el proceso de oncogénesis se encuentran alterados y favorecen la proliferación e invasividad de las células malignas, además de aumentar su resistencia a los tratamientos convencionales como la radioterapia o la quimioterapia y su escape a la acción del sistema inmune.

Por otra parte, también existe ARN con la función opuesta, es decir, poseen la capacidad para dificultar la formación de tumores al inhibir la síntesis de sustancias tumorigénicas. En este caso, estos ARN aparecen suprimidos cuando en el sujeto se empieza a desarrollar un cáncer.

Algunos micro ARN juegan un papel importante, principalmente en los tumores del sistema nervioso, como glioblastomas, ependimomas o meduloblastomas, en los

cuales se estudia el uso de oligonucleótidos para inhibir la acción de estos micro ARN o bien se estimula solamente algunos ARN determinados cuya función es inhibir la síntesis de las proteínas que favorecen las propiedades malignas de las células tumorales antes mencionadas.

Se han empleado nanopartículas y anticuerpos monoclonales con el fin de facilitar el acceso hasta las células tumorales, tanto de los ARN con capacidad inhibitoria sobre la síntesis de proteínas cancerígenas como de los oligonucleótidos capaces de bloquear la expresión de los ARN con capacidad oncogénica, puesto que, al estudiarse por el momento mayoritariamente en tumores cerebrales, la existencia de la barrera hematoencefálica supone una dificultad añadida a la hora de desarrollar tratamientos.

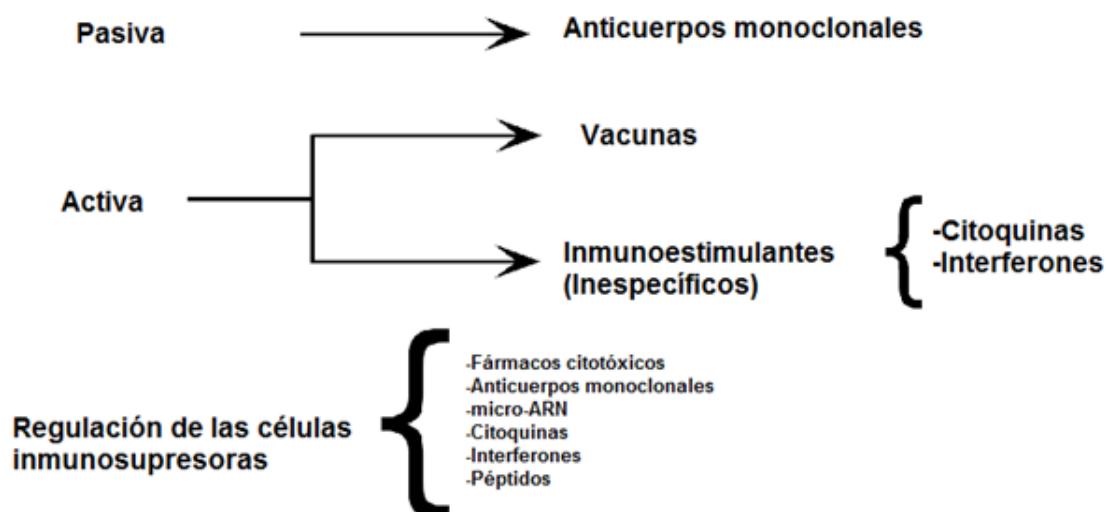
Ejemplos de micro ARN que están en estudio son:

- Mir-21, que se ha demostrado que posee un papel importante en el crecimiento tumoral, resistencia a tratamientos convencionales y escape a la acción del sistema inmune. La supresión de este micro ARN mediante la administración de oligonucleótidos se ha relacionado con la sensibilización de las células tumorales a fármacos como el paclitaxel o el 5-fluorouracilo.
- Mir-145, con una función opuesta al Mir-21, es decir, que su activación resulta beneficiosa en el tratamiento de los glioblastomas: el uso de polietilenimina permite el acceso de este ARN a las células cancerosas, y así favorece que se inhiba la síntesis de proteínas que forman el microambiente tumoral, y de este modo disminuyen la sensibilidad de dichas células a quimioterápicos como la Temozolomida.

Algunas ventajas que ofrece el uso de los micro ARN en la inmunoterapia consisten en que son más sencillos de manipular y al ser moléculas que ya existen, su uso genera menos costes económicos que, por ejemplo, sintetizar artificialmente un anticuerpo monoclonal de novo. Además, al ser sustancias endógenas del propio organismo, sus efectos secundarios son menores al compararlos con otros tratamientos como la quimioterapia.

Por otro lado, las limitaciones del uso de micro ARN consisten en su complejidad biológica y el hecho de que a día de hoy no conocemos completamente su mecanismo de acción.

Como breve resumen de lo expuesto, se incluye el siguiente esquema que clasifica los distintos tipos de inmunoterapia actualmente disponibles en el tratamiento del cáncer según su mecanismo de acción.



3. Material y métodos

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de ensayos clínicos y revisiones en la base de datos PubMed utilizando para ello las siguientes palabras clave: inmunoterapia, cáncer, leucemia, linfoma, mieloma, anticuerpo monoclonal, vacuna.

Posteriormente, para contrastar los datos obtenidos en la búsqueda bibliográfica, revisé personalmente historias de pacientes que habían recibido alguno de los tratamientos inmunoterápicos de más reciente aparición, con la finalidad de averiguar si realmente suponían algún beneficio. Este trabajo lo realicé durante mis prácticas en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

4.Resultados

A. Inmunoterapia en las neoplasias hematológicas

El uso de la inmunoterapia como tratamiento resulta un campo de estudio interesante en las neoplasias hematológicas, al tratarse de una patología de complicado manejo por su alta resistencia a tratamientos convencionales y sus frecuentes recidivas. Además, es una de las especialidades en las que hay disponibles mayor número de tratamientos inmunoterápicos, tanto en los aprobados para su uso en la práctica clínica habitual como en ensayos clínicos.

A continuación, se describen las principales inmunoterapias que han demostrado su utilidad en este tipo de neoplasias ^[17]: leucemia aguda, leucemia crónica, mieloma múltiple y linfoma:

● A.1-Leucemia aguda

En la leucemia aguda encontramos, al igual que en el resto de neoplasias de órgano sólido, un microambiente que inhibe la respuesta inmune y favorece el desarrollo de células malignas. Además, en este caso aparecen anomalías en las células del sistema inmune como los linfocitos T o los NK.

Las principales terapias inmunológicas en estudio para el manejo de la leucemia aguda son las siguientes:

A.1.1 Anticuerpos monoclonales

Los clústeres de diferenciación contra los que se pueden dirigir potenciales tratamientos con anticuerpos monoclonales en las leucemias agudas son CD33, CD45, CD96, CD123, CD135, CLL-1 y la inmunoglobulina-mucina 3 de células T en el caso de la leucemia mieloide aguda, y CD19, CD20, CD22, CD52 en la leucemia linfoblástica aguda.

Por otra parte, el uso de anticuerpos bi-específicos, los cuales además de poseer especificidad para alguno de los CD mencionados tienen también especificidad para el CD16 y ello les permite incrementar la respuesta de las células NK contra las células del tumor. Con una función similar, aunque con un mecanismo de acción distinto, encontramos los anticuerpos anti-KIR con el fin de bloquear los receptores KIR que se encargan de inhibir la respuesta citotóxica de los NK.

Algunos anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de esta patología son:

Rituximab: anticuerpo monoclonal químérico que dirige su acción contra CD20. Su dominio Fab se une a este CD20 y mediante su dominio Fc favorece el reclutamiento de células inmunes para facilitar la lisis de los linfocitos B tumorales, así incrementa efectos anti-proliferativos directos, citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

También está indicado en otras patologías no tumorales como por ejemplo la artritis reumatoide o las vasculitis sistémicas ANCA-positivas.

Un ensayo clínico randomizado comparó el protocolo de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda CD20 positiva con cromosoma Philadelphia negativo con el mismo tratamiento con rituximab añadido [18]. El porcentaje de remisiones fue similar en ambos grupos de pacientes (92% y 91%), aunque en el seguimiento a largo plazo se demostró que los pacientes tratados con rituximab tenían una menor incidencia de recidivas (Un 18% frente al 30,5% de aquellos que no recibieron rituximab).

En las siguientes gráficas extraídas de dicho ensayo se puede observar que los pacientes tratados con rituximab presentan unas curvas de supervivencia y de incidencia de recaídas favorables con respecto al grupo control.

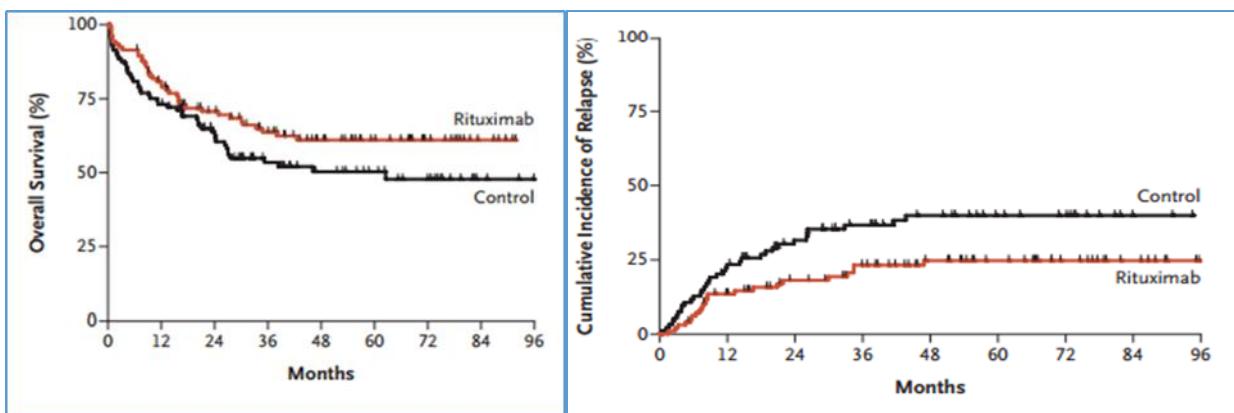


Figura 1. Curvas de supervivencia global (izquierda) y acúmulo de recaídas (derecha) en pacientes con leucemia aguda tratados con rituximab frente al grupo control tratado con quimioterapia.

En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentes son bronquitis, náuseas, rash cutáneo, fiebre, astenia o cefalea. Otras menos frecuentes, pero más graves, incluyen paro cardíaco, leucoencefalopatía multifocal progresiva y obstrucción intestinal.

El uso de Rituximab en el tratamiento de leucemia aguda de células B CD20+ con cromosoma Philadelphia negativo está recomendado con un nivel de evidencia A.

Blinatumomab: este anticuerpo monoclonal activa las células T, incrementando la capacidad de respuesta inmune del organismo ante células malignas. Es bi-específico para los receptores CD3 (expresado por los linfocitos T) y CD19 (expresado por las células precursoras de la leucemia aguda).

Su uso se ha probado en pacientes con leucemias linfooblásticas agudas de tipo B tras tratamiento con quimioterapia, y en pacientes con recidivas de leucemia linfooblástica aguda de tipo B con cromosoma Philadelphia negativo, estando actualmente en un ensayo clínico de fase III en leucemias linfooblásticas agudas no B.

Este fármaco demostró en un estudio con 185 pacientes afectos de leucemia linfooblástica aguda con cromosoma Philadelphia negativo una tasa de remisión completa del 32% [19]. El fármaco se administró en 2 ciclos de tratamiento para la inducción y 3 ciclos para la consolidación. Entre los efectos secundarios descritos, los más frecuentes fueron febrícula, cefalea, elevación de las transaminasas, edemas periféricos, náuseas y *rash* cutáneo. Apareció cierto grado de neurotoxicidad en el 50% de los pacientes, siendo ésta la principal causa de abandono del tratamiento (El 32% de los pacientes abandonaron el tratamiento)

Actualmente, el blinatumomab tiene una recomendación de uso para las leucemias linfooblásticas agudas refractarias con un nivel de evidencia B.

Alemtuzumab: se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1, dirigido a CD52, molécula presente en la superficie de las células inmunes. Tiene una actividad limitada como tratamiento de la leucemia linfooblástica aguda en monoterapia. En estudios de fase I [20] se ha observado que permite una mejoría en los casos de enfermedad residual mínima, pero como efectos adversos puede producir cierto grado de inmunosupresión, favoreciendo algunas infecciones virales como el citomegalovirus.

Epratuzumab: se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a CD22. Su efectividad se analizó en un ensayo clínico administrándolo junto a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B refractaria [21]. Los resultados obtenidos mostraron una tasa de respuesta al tratamiento del 52% frente al 17% obtenido únicamente con la quimioterapia, siendo la mediana de supervivencia de 5 meses. Además, el fármaco fue bien tolerado, con unos efectos adversos similares al tratamiento únicamente con quimioterapia.

Inotuzumab ozogamicina: este anticuerpo monoclonal dirigido contra CD22 ha demostrado en ensayos clínicos de fase 3 su utilidad [22]. Para ello se eligieron pacientes con leucemia aguda refractaria y se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: Uno de ellos fue tratado con este anticuerpo y el otro con la quimioterapia estándar. Las remisiones completas fueron del 80,7% en los tratados con Inotuzumab y del 29,4% en los tratados con quimioterapia. Además, la duración de la remisión fue mayor en los tratados con el anticuerpo monoclonal (4,6 meses frente a 3 meses de los tratados con quimioterapia). En cuanto a la supervivencia, también fue mayor en el grupo del inotuzumab: 7,7 meses frente a 6,7 meses de la quimioterapia.

Su mecanismo de acción consiste en la unión a CD22 de los linfocitos B, lo que lleva a la internalización del complejo antígeno-anticuerpo al interior de la célula, donde se promueve la liberación de sustancias que son tóxicas para la célula, causando así su apoptosis.

A.1.2 Bloqueo de moléculas de superficie

En este aspecto se han estudiado diversas vías, siendo la PD-1/PDL-1 (vía de muerte celular programada 1) la principal en la leucemia, que ya ha sido explicada anteriormente. Esta vía se ha investigado en estudios preclínicos en células de leucemia en ratones [23]. Puesto que en estos ensayos preclínicos ha demostrado una tolerabilidad buena, recientemente se han iniciado varios estudios de esta vía en pacientes con leucemia utilizando para ello anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquearla como el nivolumab [24] [25] o el pembrolizumab. [26] [27]

No obstante, el uso de estos fármacos en la leucemia aguda está todavía en fases precoces de la investigación ya que la mayoría de estudios están todavía reclutando pacientes.

A.1.3 Células T con receptores de antígenos químéricos

Hay estudios de pacientes con leucemia linfoblástica aguda refractaria en los que se han demostrado tasas de remisión superiores al 70% tras el tratamiento con células T con receptores de antígenos químéricos contra CD19 sin el uso de otra terapia concomitante [28]. Además, este tratamiento fue útil en casos de alto riesgo con cromosoma Philadelphia positivo.

No se observó ningún caso de enfermedad de injerto contra huésped en aquellos pacientes que habían recibido anteriormente un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En cuanto a los efectos adversos de este tipo de terapia, el principal es de tipo neurológico: convulsiones, temblores o encefalopatía de carácter reversible. Es común y potencialmente grave que ocurra un síndrome de liberación de citoquinas (IL-2, IL-6, IL-10 e interferones), cuya clínica consiste en fiebre, taquicardia, taquipnea, hipoxia e hipotensión y que puede ser mortal. Para su manejo se utilizan inhibidores de la IL-6

como tocilizumab asociados a corticoides. No obstante, se ha observado que existe una relación entre la aparición de este síndrome de liberación de citoquinas y la respuesta al tratamiento. Aquellos pacientes que padecían este síndrome respondían mejor al tratamiento, y la severidad de este síndrome parece estar relacionada con la carga tumoral. Otro aspecto negativo de esta terapia es que el proceso de obtención de los linfocitos modificados resulta costoso en recursos y en tiempo.

En definitiva, este tipo de inmunoterapia resulta prometedora en el tratamiento de la leucemia vistos los resultados positivos en los ensayos clínicos realizados, pero todavía no hay evidencia suficiente como para recomendarla sistemáticamente.

A.1.4 Células Natural Killer (NK)

Estas células intervienen en la respuesta inmune tanto mediante citotoxicidad directa como activando otras células, lo cual en el microambiente tumoral está inhibido debido a los mecanismos de escape ya mencionados anteriormente.

Uno de las estrategias estudiadas para el tratamiento con NK consiste en administrar anticuerpos anti-KIR que son capaces de bloquear la inhibición de linfocitos NK, el uso de IL-2 e IL-15 o la administración de células NK HLA-haplodénticas.

Por ejemplo, el uso de la IL-2DT (proteína de fusión de la toxina diftérica) para deplecionar la población de células T reguladoras permite que la función de las células NK no sea inhibida y se produzca una remisión de leucemia mieloide aguda con un 53% de remisión [29] en comparación al 21% de remisiones observadas en aquellos sujetos que no recibieron la IL-2DT.

Al igual que ocurre con el uso de células T con receptores antigenicos quiméricos, el uso de células NK en inmunoterapia tiene un gran potencial, pero actualmente no hay evidencia suficiente como para administrarlo a todos los pacientes.

A.1.5 Vacunas

Se han utilizado diversos tipos de vacunas para la leucemia aguda, las cuales proceden de péptidos, de células dendríticas, de factores estimuladores de colonias, etc.

Entre ellas, hay algunas que han demostrado tener capacidad inmunogénica y ser seguras para el paciente, como las vacunas de péptidos derivados de antígenos presentes en las células tumorales de la leucemia: WT1, PR1, RHAMM, etc. [30]. La administración de estos péptidos provocó un aumento de los linfocitos funcionales T CD8 de los pacientes.

Aunque si bien en los estudios estas vacunas han demostrado resultados muy prometedores, su uso todavía no puede ser recomendado sistemáticamente al no haber evidencia suficiente, sobre todo en los efectos que puedan originar a largo plazo.

Además, también debe estudiarse con más profundidad el efecto que pueda tener el tratamiento concomitante con quimioterapia, ya que podría anular el efecto inmunológico de las vacunas y por tanto acabaría siendo contraproducente.

● A.2-Leucemia crónica

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad que se define por el acúmulo de linfocitos B maduros en la médula ósea, la sangre y el tejido linfoide, por ello muchas de las terapias estarán relacionadas con este tipo de linfocitos.

A.2.1 Anticuerpos monoclonales

Al igual que en la leucemia aguda, el uso de anticuerpos monoclonales es una de los principales tratamientos inmunoterápicos, y algunos fármacos ya comentados pueden usarse también en la fase crónica de la enfermedad, como por ejemplo el rituximab, el cual se utiliza en este caso asociado a fludarabina y ciclofosfamida en las leucemias linfocíticas crónicas CD20+, tanto en primera línea como en líneas de tratamiento posteriores.

Obinutuzumab: es otro anticuerpo dirigido contra CD20 al igual que rituximab, aunque este es el primer anticuerpo monoclonal humanizado que se sintetizó. Se administra junto con clorambucilo (quimioterápico alquilante) para tratar casos de leucemia linfocítica crónica que no haya recibido ningún otro tratamiento con anterioridad.

Su uso fue aprobado al existir estudios que demuestran una mayor supervivencia libre de progresión de la enfermedad al administrar obinutuzumab junto a clorambucilo frente a la administración de clorambucilo en monoterapia.^[31] También ha demostrado mayor capacidad de eliminación de células tumorales que el rituximab. Los efectos adversos son dosis dependientes y por lo general, leves: Neutropenia transitoria y trombocitopenia principalmente.

Otlertuzumab: anticuerpo específico contra CD37, la cual es una proteína transmembrana característica de las células B maduras cuya presencia es mayor en los casos de leucemia linfoblástica crónica. Los efectos secundarios son dosis-independientes, pero son leves (Astenia, diarrea, náuseas...).

No obstante, su efectividad en monoterapia es modesta, por lo que se aconseja administrarlo en combinación con otros tratamientos como la quimioterapia con bendamustina, donde sí ha demostrado mejores resultados frente al tratamiento solo con quimioterapia^[32] (80% de remisiones en los tratamientos combinados frente al 42% en los tratamientos con bendamustina).

Otros anticuerpos monoclonales contra otros CD como CD23 o CD40 han sido estudiados en pacientes con leucemia crónica, pero por el momento ninguno de ellos ha demostrado ser de utilidad para incrementar la duración de las remisiones.

A.2.2 Inhibidores de otras moléculas diana

Constituyen un tipo de tratamiento inmunoterápico específico de la leucemia crónica y consta de varios tipos de inhibidores:

-Inhibidores SYK y LYN: estas moléculas son dos tirosinquininas que se activan por vía del BCR (receptor de células B) y modifican la quimiotaxis y adhesión celular de dichos linfocitos B, por lo que juegan un papel importante en el mantenimiento de estas células. Tres fármacos inhibidores de estas quinasas están en investigación:

El fosfamatinib inhibe la SYK de manera selectiva, se administra por vía oral y es bien tolerado por los pacientes.

Bafetinib también se administra por vía oral, pero inhibe la quinasa LYN.

El otro fármaco es dasatinib, que además de la SYR y la LYN, también inhibe otras quinasas como la BTK, de la cual se hablará a continuación.

-Inhibidores BTK: la tirosinquinasa de Bruton (BTK) es clave en la activación de la vía de señalización de los linfocitos B, siendo, al igual que las quinasas mencionadas en el apartado anterior, una diana terapéutica interesante, puesto que además se ha demostrado que su inhibición no resulta perjudicial para el sistema inmune del sujeto.

Ibrutinib es un fármaco inhibidor de BTK que ha demostrado disminuir la señalización mediante integrinas ^[33], lo cual dificulta la adhesión de las células tumorales en la leucemia linfoblástica crónica. Así mismo, disminuye la supervivencia y proliferación de las células malignas, así como los factores de migración que favorecen el origen de metástasis a distancia. Por lo general es un fármaco bien tolerado, aunque tiene efectos secundarios que, si bien son poco frecuentes, pueden ser graves, como la aparición de fibrilación, hemorragias intensas o hematoma subdural.

-Inhibidores PI3K: al inhibir esta quinasa se bloquea la expresión de proteínas que favorecen la supervivencia de las células tumorales, como la MCL-1, promoviendo así la apoptosis de las células malignas en la leucemia crónica, tanto la mieloide como la linfoblástica.

Dentro de este grupo encontramos el idelalisib, un fármaco inhibidor que se administra por vía oral, de función reversible y altamente específico para PI3K ^[34]. Además de promover la apoptosis de las células de la leucemia, muestra una citotoxicidad mínima sobre las células T y NK del paciente. Asimismo, inhibe también la adhesión celular al alterar la unión CD49d-VCAM-1 y la quimiotaxis de las células cancerosas. En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes son astenia, *rash* cutáneo, tos y febrícula.

-Inhibidores BCL-2: bcl-2 es una familia de proteínas con función anti-apoptótica, por lo tanto, están presentes en varios tipos de tumores favoreciendo su proliferación: Además de en leucemia y linfoma, aparece en otros como el de mama o pulmón, y en todos ellos su presencia se asocia a una mayor resistencia al tratamiento y, por tanto, a un peor pronóstico. Así pues, su inhibición resulta una diana terapéutica muy interesante.

Navitoclax es uno de los fármacos que inhiben a las proteínas bcl-2, el cual está todavía en fases tempranas de investigación, pero con resultados esperanzadores al combinarse con otros tratamientos como ciclofosfamida o rituximab ^[35]: Ha demostrado tener capacidad antitumoral y ser bien tolerado; sus efectos adversos más frecuentes son leves: Diarrea, neutropenia transitoria, astenia o náuseas.

-Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK): al inhibir estas quinasas, disminuye su efecto antiapoptótico, favoreciendo así la muerte programada de las células malignas en la leucemia linfoblástica crónica por un mecanismo independiente del gen p53.

De ellos, el más estudiado por el momento es alvocidib, que es bien tolerado (sus efectos adversos consisten en astenia, diarrea, pérdida de peso, citopenias leves e infecciones no-oportunistas) y ha demostrado una supervivencia libre de progresión de la enfermedad de 10 meses (mediana de los sujetos estudiados), así como un 47% de remisiones parciales y un 1,6% de remisiones completas ^[36], todo ello en monoterapia.

Otro fármaco de este grupo es dinacrinib, el cual disminuye la función de los microARN involucrados en la supervivencia de células tumorales, así como de la proteína MCL-1. No obstante, posee efectos adversos que, si bien son poco frecuentes, son más graves, tales como mielosupresión y síndrome de lisis tumoral.

-Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC): la histona deacetilasa es una enzima que aparece en exceso en la leucemia linfoblástica crónica, y su función principal consiste en inhibir la expresión de microARN que son necesarios para la supresión de las células malignas, por ello la inhibición de estas deacetilasas es una diana terapéutica con gran potencial.

Mocetinostat (MGCD103) es un fármaco de este grupo que se administra por vía oral y ha demostrado buenos resultados *in vitro* [37]. No obstante, en los casos de pacientes afectos de leucemia linfoblástica crónica de alto riesgo no ha resultado tan eficaz.

• A.3-Mieloma múltiple

Actualmente, en la inmunoterapia del mieloma múltiple se emplean fármacos inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales, pero además hay otros fármacos con distintos mecanismos de acción en estudio, así como nuevos anticuerpos monoclonales.

A.3.1 Fármacos inmunomoduladores

Desde hace varios años, estos fármacos se utilizan como tratamiento para el mieloma múltiple, combinados con inhibidores del proteasoma como carfilzomib o bortezomib, muy utilizado. Los más conocidos son pomalidomida, talidomida y lenalidomida (esta última, frecuentemente usada, asociada a dexametasona), la cual además se utiliza como tratamiento de mantenimiento en aquellos sujetos que han recibido un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o bien como tratamiento permanente en aquellos sujetos que tenían contraindicaciones para recibir dicho trasplante. En ambas situaciones se ha observado un aumento de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Por ello el uso de lenalidomida combinada con dexametasona se recomienda como tratamiento de primera línea del mieloma múltiple con un nivel de evidencia A en las dos situaciones mencionadas.

Estos fármacos potencian a las células citotóxicas (Linfocitos T CD8+ y linfocitos NK) y tienen función antiinflamatoria inhibiendo interleucinas. También inhiben la liberación del TNF- α . Este aumento de la inmunidad se produce de forma rápida y ha demostrado relacionarse con la respuesta al tratamiento.

La activación inmune que proporcionan los inmunomoduladores puede ser aprovechada por otros tratamientos de inmunoterapia administrados conjuntamente, como vacunas, anticuerpos monoclonales o inhibidores de moléculas de superficie, actuando de forma sinérgica entre ellos (Nivel de evidencia B).

Además, se ha demostrado que, en caso de resistencia a alguno de estos fármacos mencionados, puede utilizarse otro en sustitución: Por ejemplo, la pomalidomida, que es de los fármacos más recientes de este grupo, ha mostrado resultados importantes en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario al tratamiento con lenalidomida al administrarse junto a dexametasona [38]. También ofrece resultados positivos en los pacientes con factores de riesgo genéticos como la delección del brazo corto del cromosoma 17.

A.3.2 Anticuerpos monoclonales

El uso de anticuerpos monoclonales es un tratamiento muy prometedor en el mieloma múltiple, aunque las dianas celulares contra los que se dirigen estos tratamientos son distintas a los de los anticuerpos utilizados en la leucemia.

Daratumumab: su diana es CD38, expresado en los progenitores hematopoyéticos, las células endoteliales, las células inmunes activadas y con mucha mayor intensidad, en las células del mieloma. Su administración en monoterapia dio como resultado una mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad de 5,6 meses y una respuesta del 36% en pacientes con mieloma múltiple refractario a los tratamientos convencionales [39]. El daratumumab es el anticuerpo monoclonal más utilizado en la práctica clínica para el tratamiento del mieloma múltiple.

Otro anticuerpo monoclonal contra CD38, isatuximab, obtuvo también resultados similares.

Elotuzumab: dirigido contra SLAMF-7, una glicoproteína presente en las células del mieloma y los linfocitos NK, de los cuales favorece su activación incrementando la citotoxicidad contra las células malignas. Administrándolo junto a lenalidomida + dexametasona se obtuvo una tasa de respuesta del 92%, y por separado, la mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue de 4,5 meses más en los sujetos tratados con elotuzumab en monoterapia frente a los tratados con lenalidomida más dexametasona [40] (19,4 meses frente a 14,9 meses).

Indatuximab ravtansina: combinación de un anticuerpo contra CD138 con una toxina. Se encuentra en fases precoces de estudio, pero ha demostrado, al administrarse junto a lenalidomida + dexametasona, un 78% de respuestas en pacientes con mieloma múltiple refractario.

Otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra distintos clústeres de diferenciación están siendo estudiados: CD40, CD54, CD56...

A.3.3 Bloqueo de moléculas de superficie

De forma similar a la leucemia aguda, el bloqueo de PD-1/PD-L1 es una posible diana terapéutica. PD-L1 se expresa en exceso en las células del mieloma, observándose una relación directa con su sobreexpresión y el riesgo de progresión de la enfermedad de gammopathía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple. Bloqueando esta molécula se consigue la activación de células NK y células T específicas.

No obstante, en el mieloma, el bloqueo de PD-1 en monoterapia ha mostrado una actividad clínica bastante limitada, por lo que este tipo de tratamiento se recomienda utilizarlo en combinación con otros, como los anticuerpos monoclonales o los inmunomoduladores como la lenalidomida.

A.3.4 Vacunas

Como sucedía con la leucemia aguda, en el mieloma también se ha estudiado la posibilidad de administrar vacunas para el tratamiento. En este caso, la mayoría de vacunas desarrolladas se dirigen a los marcadores de idiotipo de la IgG clonal.

Su uso se recomienda principalmente asociadas a fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida e inhibidores de PD1, y han demostrado ser especialmente eficaces en los pacientes con enfermedad residual mínima.

Por ejemplo, una vacuna en estudio es la conocida como PVX-410, que combina péptidos de HLA-2 derivados de antígenos contra proteínas de unión, CD138 y SLAM-F7, los cuales desencadenan una activación de linfocitos T específicos contra las células del mieloma múltiple.

Otras vacunas consisten en inocular una mezcla de células tumorales con células dendríticas: Este tratamiento utilizado tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos obtuvo un 78% de respuestas parciales y un 47% de respuestas completas en pacientes con mieloma múltiple. [41]

Los efectos adversos son leves y transitorios, varios de ellos comunes al resto de vacunas del calendario vacunal: Eritema en la zona de punción, febrícula, prurito, cefalea, astenia, mialgias...

●A.4-Linfoma

A.4.1 Anticuerpos monoclonales

Diversos anticuerpos monoclonales se utilizan en el tratamiento del linfoma:

Rituximab: ya mencionado anteriormente en el apartado de leucemia linfocítica aguda, este anticuerpo anti-CD20 es el principal tratamiento inmunoterápico utilizado en el linfoma no-Hodgkin, especialmente en los siguientes casos:

- a) Como primera línea de tratamiento en combinación con prednisona, vincristina y ciclofosfamida (CVP) en los linfomas no-Hodgkin de células B de bajo grado CD20+.
- b) Como segunda línea en monoterapia tras administrar CVP en casos de enfermedad estable/no progresiva que cumpla las características mencionadas en el apartado anterior, con el fin de reducir el número de fármacos a administrar al paciente.

También como segunda línea en casos refractarios que no hayan respondido adecuadamente a la quimioterapia.

- c) Como primera línea asociado a quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) en linfomas no-Hodgkin difusos de células B grandes CD20+.

Por el contrario, se desaconseja su aplicación como terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma B difuso de células grandes, con un nivel de evidencia A.

Brentuximab: es un anticuerpo químérico dirigido contra CD30, molécula expresada por las células del linfoma. Tras unirse a CD30, es internalizado y su acción se dirige contra la síntesis de tubulina, que queda anulada: De este modo, la célula tumoral no es capaz de sintetizar microtúbulos, se detiene su capacidad mitótica y acaba entrando en apoptosis.

Se ha empleado en monoterapia para linfomas no Hodgkin anaplásicos y linfomas B difusos de células grandes, aunque también se está investigando su posible aplicación en linfomas de Hodgkin. Concretamente, las situaciones específicas en las que su uso está aprobado son:

- a) En monoterapia para el tratamiento de linfoma anaplásico difuso de células grandes tras no haber respondido a la quimioterapia.
En el ensayo clínico realizado por Pro B. et al ^[42] se obtuvo una tasa de respuesta del 86% y un 53% de remisiones completas en este tipo de linfomas.
- b) En monoterapia en linfomas de Hodgkin tras el fracaso del tratamiento con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
Un ensayo clínico de fase II ^[43] mostró que el brentuximab en este tipo de pacientes obtuvo una tasa de respuesta del 75% y un 34% de remisiones completas.
- c) Como terapia de consolidación tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con riesgo de progresión o recaída.
El ensayo clínico fase III AETHERA ^[44] obtuvo unos resultados favorables para el brentuximab: La supervivencia libre de progresión del linfoma fue de 42,9 meses frente a los 24,1 meses del grupo de pacientes tratados con placebo.

El efecto secundario más frecuente del brentuximab consiste en la aparición de neuropatía periférica.

Alemtuzumab: utilizado también en la leucemia aguda y crónica, este anticuerpo anti CD52 se ha empleado en el linfoma periférico de células T, tanto en monoterapia como asociado a quimioterapia. No obstante, como ya se ha mencionado en el apartado de la leucemia, el uso de este anticuerpo puede producir inmunosupresión y, por consiguiente, infecciones graves. Además, puede interferir con la acción de otros tratamientos de inmunoterapia, por lo que su uso es bastante restringido.

A.4.2 Fármacos inmunomoduladores

Los principales inmunomoduladores utilizados para tratar el linfoma son dos: Lenalidomida y el interferón α-2b.

Lenalidomida: también empleado como tratamiento en el mieloma múltiple, está especialmente recomendado en linfoma de células del manto, una variedad de linfoma muy agresiva, que no han respondido o han tenido una recaída tras dos líneas de tratamiento previas.

Andre G. et al ^[45] realizaron un ensayo clínico donde seleccionaron 134 sujetos que padecían linfoma de células del manto, refractario a varias líneas de tratamiento, la mayoría de ellos con la enfermedad en fases avanzadas, presentando masas bulky o diseminación extraganglionar. La tasa de respuesta fue del 28% con una mediana de duración de la respuesta de 16,6 meses. Además, la respuesta al tratamiento fue rápida, siendo la mediana de 2,2 meses.

También se ha estudiado su uso como tratamiento de primera línea combinado con rituximab en los linfomas de células del manto, observándose tasas de respuesta de hasta el 64% [46] sin aumentar en exceso la toxicidad del tratamiento y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Los efectos adversos más comunes son neutropenia, *rash* cutáneo, trombocitopenia, astenia y anemia, todos ellos por lo general transitorios.

Interferón α-2b: proteína sintetizada y secretada en condiciones fisiológicas por las células como respuesta a infecciones. Favorecen la citotoxicidad específica de los linfocitos y la supresión de la proliferación celular, por lo tanto, pueden administrarse como fármacos inmunoterápicos. Su uso en el tratamiento del cáncer ha sido aprobado asociado a quimioterapia en los linfomas no Hodgkin foliculares agresivos, aunque con la introducción del rituximab el interferón ha caído en desuso.

Sin embargo, una terapia emergente consiste en la inyección directa en la masa tumoral del linfoma, de proteínas formadas por la fusión de anticuerpos anti CD20 como el rituximab e interferón, lo cual ha conseguido niveles más elevados de apoptosis de células malignas que el uso de ambos tratamientos por separado activando principalmente la citotoxicidad mediada por anticuerpos, no así la mediada por complemento [47].

Ello puede observarse en las siguientes gráficas extraídas del ensayo de Trinh et al:

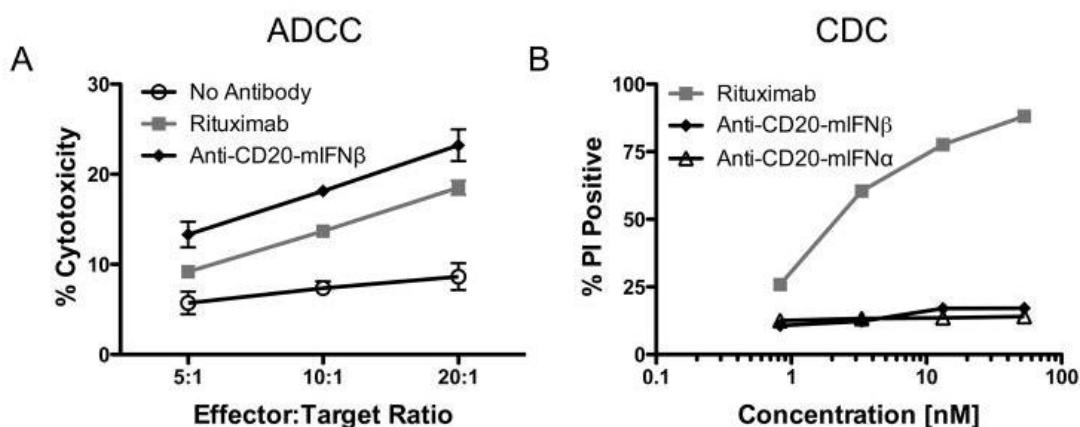


Figura 2. Gráficas sobre la citotoxicidad mediada por células y anticuerpos (ADCC) y por complemento (CDC) en linfomas tratados con rituximab, con interferón y con la combinación de ambos.

En ellas se aprecia cómo el interferón es capaz de activar la citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) pero no la mediada por complemento (CDC), en la cual se ve ampliamente superado por el rituximab.

Este tratamiento está en estudio en fase preclínica pero los resultados han sido prometedores.

A.4.3 Terapia celular

La transferencia de distintos tipos celulares es un tratamiento posible en los linfomas, si bien su eficacia no es tan elevada como en el caso de las leucemias.

Entre las terapias celulares existentes, se encuentran: linfocitos infiltrantes tumorales y de la médula ósea (TIL y MIL por sus siglas en inglés), linfocitos NK, linfocitos T citotóxicos específicos contra el virus de Epstein-Barr, los cuales pueden ser empleados principalmente como tratamiento en los linfomas provocados por este virus, como el linfoma de Burkitt y algunos linfomas cutáneos de células T, permitiendo además que con un único donante se puedan generar linfocitos T específicos que podrán ser administrados a varios pacientes, y por último, linfocitos T modificados para expresar anticuerpos químéricos en su membrana (CD19 es el más estudiado por el momento, pero también se están realizando ensayos clínicos con anticuerpos dirigidos hacia otros marcadores del linfoma como CD22, CD28 o CD30).

A.4.4 Bloqueo de moléculas de superficie

Los fármacos que bloquean la molécula PD-1, cuya función en la supervivencia de las células malignas ya ha sido mencionada con anterioridad, también han demostrado tener cierta eficacia en el tratamiento de los linfomas, tanto en los Hodgkin como en los no Hodgkin, ya que en todos ellos estas moléculas aparecen expresadas con mayor intensidad, especialmente en las células de Reed-Sternberg.

Dentro de este grupo de fármacos el más estudiado por el momento es nivolumab, que ya ha sido comentado en el apartado de leucemia aguda. No obstante, a diferencia de ésta, en el linfoma sí hay algunos estudios completos disponibles:

En un ensayo clínico en el cual se administró como monoterapia este fármaco en pacientes con enfermedad de Hodgkin resistente a líneas de tratamiento previas, se observó una tasa objetiva de respuesta del 66% [48] (un 5,8% de remisión total y un 57,5% de remisión parcial)

B. Inmunoterapia en otros tumores

La inmunoterapia tiene potencial para utilizarse en prácticamente cualquier tipo de tumor, y como ya se ha visto, hay diversos tipos de tratamientos y dentro de cada uno de ellos, un número tremadamente extenso de fármacos, que son utilizados tanto en la práctica clínica habitual como en diversas fases de estudio en ensayos clínicos.

Por esa razón, en este apartado únicamente se recopilarán algunos tipos de tumores en los que la inmunoterapia sea actualmente de mayor importancia y fármacos que tengan especial interés por sus características distintivas.

B.1 Cáncer de mama

En el cáncer de mama se utilizan principalmente anticuerpos monoclonales en la práctica clínica habitual, especialmente en los tumores que expresan HER2 (receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano, el cual favorece la proliferación de células malignas inhibiendo la apoptosis de las mismas).

El fármaco principal en la inmunoterapia del cáncer de mama es trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 que lleva disponible desde hace más de

15 años y que a día de hoy se sigue utilizando, debido a los excelentes resultados obtenidos. Se ha demostrado que aumenta la supervivencia libre de enfermedad, la tasa de respuestas completas, y la supervivencia global en los casos de cáncer metastásico, tanto usándolo como tratamiento adyuvante como en monoterapia [49]. Además, suele ser bien tolerado en la mayoría de los casos: Su efecto adverso más grave es la cardiotoxicidad, aunque es poco frecuente.

Más recientemente ha aparecido ***pertuzumab***, otro anticuerpo monoclonal que también dirige su acción contra HER2. Por sí solo no ha demostrado una superioridad importante respecto a trastuzumab, pero al emplearse ambos de forma combinada sí se ha observado un aumento de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad: 12,4 meses en las pacientes tratadas con trastuzumab + quimioterapia y 18,5 meses en las tratadas con pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia [50].

Esta mejoría de la supervivencia se aprecia en la gráfica extraída del ensayo de Baselga et al [50]:

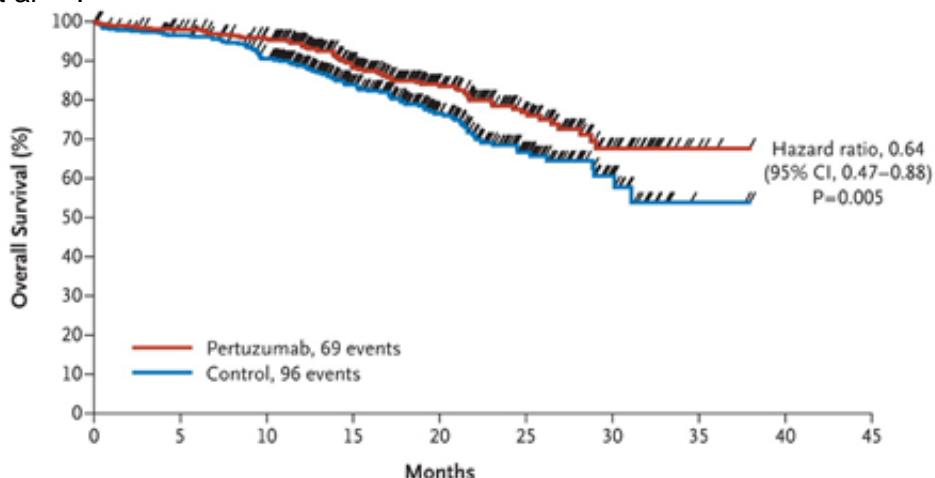


Figura 3. Curvas de la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia (grupo control: azul) y quimioterapia+pertuzumab (en rojo)

Además, la toxicidad no se incrementó significativamente ya que la aparición de efectos adversos fue muy similar en ambos grupos, tanto en el tipo de efectos secundarios como en la frecuencia con que aparecieron.

B.2 Cáncer de vejiga

El caso del cáncer urotelial vesical es diferente, puesto que la inmunoterapia utilizada para su tratamiento es distinta a todas las mencionadas anteriormente. Solo se puede aplicar en los carcinomas en estadios precoces que no llegan a afectar la capa muscular, y consiste en la instilación vesical con bacilo de Calmette-Guerin (BCG).

El uso de este tipo de inmunoterapia se remonta hasta hace más de 40 años; en 1976 Morales y Eidinger^[51] observaron que la administración de BCG en los tumores superficiales de vejiga disminuía las recurrencias del cáncer. La estructura hueca de la vejiga y su sencillo acceso desde el exterior a través de la uretra facilita mucho el uso de este tipo de tratamiento. Al administrar el BCG se produce la infección por el bacilo de las células tumorales. Así, se produce la internalización del BCG y ello favorece la expresión de las moléculas presentadoras de antígeno, propiciando la activación de la respuesta inmune mediante la liberación de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-6 o interferón- γ. De este modo, se incrementa la actividad de los linfocitos NK, los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos contra las células malignas.

La terapia con BCG está desde hace años incluida en las guías clínicas de manejo del tumor vesical superficial, como por ejemplo la de la Asociación Europea de Urología [52]. En cuanto a los efectos adversos, generalmente es una terapia bien tolerada. Lo más frecuente es que produzca clínica irritativa de la vía urinaria (Disuria, polaquiuria, etc.) que es autolimitada y desaparece en pocos días. Hay que tener en cuenta que en casos de pacientes con inmunodepresiones severas podría ocurrir una diseminación sistémica del BCG pudiendo llegar a producir la muerte del paciente, por lo que en estos casos no se recomienda su uso.

B.3 Cáncer de páncreas

Debido a que este tipo de cáncer suele tener un pronóstico generalmente desfavorable, se ha estudiado la posible aplicación de inmunoterapias en su manejo.

Una de las principales dianas es el CTLA-4, molécula expresada en las células T reguladoras activadas que como ya se ha explicado anteriormente, dificulta la función del sistema inmune y por consiguiente la eliminación de células tumorales. Entre los anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta molécula el que ha mostrado resultados más prometedores en el cáncer de páncreas es el ipilimumab. Se han desarrollado otros como el tremelimumab pero este último no ha demostrado una mejoría significativa con respecto a los tratamientos ya disponibles.

Ipilimumab: es un anticuerpo humanizado de tipo IgG1. Administrándose en monoterapia no demostró resultados positivos; en el ensayo de Royal et al con 27 pacientes [53] con enfermedad avanzada y/o metastásica únicamente mostró un retraso en la progresión de la enfermedad en 1 paciente, en el resto no se observó ningún grado de respuesta al tratamiento y en 3 pacientes aparecieron efectos secundarios graves (Colitis, encefalitis e hipofisitis), uno de ellos llegando a fallecer por causas relacionadas con el tratamiento.

No obstante, sí que se observaron resultados positivos al administrarse junto a GVAX, que es una vacuna mediante la cual se inoculan células tumorales modificadas para que secreten factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, mejorando la respuesta inmune del sujeto; y dichas células cancerosas inoculadas no tienen capacidad mitótica con lo cual no favorecen el crecimiento del tumor.

En un estudio se compararon los resultados de dos grupos de pacientes afectos de cáncer de páncreas, a un grupo se le administro únicamente ipilimumab y al otro una combinación de ipilimumab con GVAX [54]. La mediana de supervivencia fue de 5,7 meses en el grupo que recibió la terapia combinada frente a los 3,6 meses del grupo que recibió ipilimumab en monoterapia. Además, el porcentaje de supervivencia a 1 año fue del 27% en el grupo de terapia combinada frente al 7% del grupo de monoterapia.

Cabe destacar que este anticuerpo monoclonal también se utiliza en el tratamiento de otro tipo de tumores, como por ejemplo el melanoma de alto grado, con resultados prometedores.

B.4 Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes, por lo que conocer los fármacos disponibles para su manejo es fundamental. Por desgracia, actualmente el campo de la inmunoterapia en los tumores colorrectales es bastante escueto.

Únicamente disponemos de 4 anticuerpos monoclonales aceptados por la FDA para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal, si bien ya hay muchos otros que están en estudio. Estos 4 fármacos son los siguientes:

Cetuximab: es un anticuerpo químico IgG1 dirigido contra EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). Este receptor se activa mediante su unión a ligandos específicos favorece la actividad de la tirosinquinasa, lo que como ya se ha mencionado en apartados anteriores produce una activación en cascada de proteínas cuya función consiste en regular la proliferación, adhesión y/o migración celular. Es por ello que Cetuximab, al bloquear el EGFR consigue frenar el crecimiento tumoral y se estimula la respuesta inmune mediada por anticuerpos.

No obstante, muchos ensayos con este fármaco no demostraron mejoría en el pronóstico de los pacientes, incluso en algunos como el de Maughan et al [55] mostraron resultados desfavorables. La supervivencia libre de progresión de enfermedad fue la misma en el grupo que recibió cetuximab + quimioterapia y el grupo control que recibió únicamente quimioterapia, mientras que la supervivencia promedio fue de 17 meses en el grupo que recibió cetuximab frente a los 17,9 meses del grupo control.

Por esa razón, numerosos metaanálisis sobre este tratamiento han sido llevados a cabo. Uno de los más recientes es el llevado a cabo por Li et al [56], en el cual se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 6780 pacientes, llegando a la conclusión de que el cetuximab es beneficioso como tratamiento únicamente en algunos casos concretos, esto es, en el cáncer colorrectal avanzado con gen KRAS nativo (*wild type* en inglés), es decir, no mutado. Es en este tipo específico de cáncer en el que este anticuerpo monoclonal administrado junto a quimioterapia ha demostrado mejorar los resultados frente al uso de quimioterapia solamente. Sus principales efectos adversos son diarrea, náuseas, vómitos y *rash* cutáneo.

Panitumumab: anticuerpo humanizado IgG2 cuya acción también se dirige contra el EGFR, aunque a diferencia del cetuximab no activa la inmunidad mediada por anticuerpos, sino que bloquea directamente el EGFR.

El estudio PRIME [57] comparó los resultados de la administración de panitumumab junto a la quimioterapia frente a un grupo control que recibió únicamente quimioterapia, observando inicialmente un aumento de 1,4 meses de la supervivencia libre de progresión en el grupo que fue tratado con el anticuerpo monoclonal (10 meses frente a los 8,6 meses del grupo control). Posteriormente, a los 30 meses se observó una diferencia de supervivencia libre de progresión todavía mayor, de 4,6 meses a favor del grupo que fue tratado con panitumumab.

Por otro lado, cabe destacar que estos resultados positivos se mostraron en pacientes con KRAS nativo, al igual que ocurría con el cetuximab. En los estudios de pacientes con tumores que expresaban otros tipos de KRAS que no fueran el *wild type* no se observaron mejorías significativas.

Los efectos adversos más comunes son los mencionados en el cetuximab, mas fiebre y disnea.

Bevacizumab: anticuerpo humanizado tipo IgG1 que se une al VEGF e impide su función angiogénica.

Varios estudios han demostrado que este fármaco asociado a quimioterapia ofrece mejores resultados en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado que el uso de

quimioterapia únicamente. El estudio ML18147 [58] obtuvo unos resultados de 6,4 meses de supervivencia libre de progresión de la enfermedad con el uso de bevacizumab + quimioterapia frente a los 4,5 meses que proporcionaba la quimioterapia sola. Además, la mediana de supervivencia fue de 15,4 meses en el grupo con bevacizumab en comparación con los 11,1 meses del grupo con quimioterapia.

Un ensayo clínico posterior de Masi et al [59] obtuvo también unos resultados que concuerdan con el estudio ML18147, apreciándose una mayor supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes que recibieron este anticuerpo monoclonal.

Bevacizumab ha conseguido mejores resultados en los tumores con KRAS mutado, al contrario que el anteriormente mencionado cituximab.

Por otra parte, este fármaco tiene efectos adversos que pueden ser severos, tales como hemorragias, perforación intestinal o hipertensión. Además, su uso está contraindicado en pacientes que hayan sido operados recientemente, pues en estos casos favorece la aparición de abscesos y dehiscencias.

Ramucirumab: es el de más reciente aparición. Fue aprobado para su uso en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en 2015. Es un anticuerpo de tipo IgG1 y al igual que bevacizumab actúa bloqueando al VEGF. Se administra junto a quimioterapia en pacientes que no han respondido satisfactoriamente a varias líneas previas de tratamiento. Puede producir efectos adversos graves, como hemorragias gastrointestinales severas.

B.5 Cáncer de pulmón

Por último, se hablará brevemente sobre el cáncer de pulmón, puesto que es el tipo de cáncer que más muertes provoca en ambos sexos y uno de los que mayor carga de mutaciones presenta entre las células que lo conforman, junto al melanoma.

Los tratamientos inmunoterápicos que se están estudiando para su uso en este cáncer son muchos, y varios de ellos ya han sido mencionados anteriormente en otros apartados en otro tipo de tumores, como ipilimumab (dirigido contra CTLA4) utilizado en el cáncer de páncreas o el nivolumab (dirigido contra PD1) utilizado en los linfomas; por ejemplo el ensayo clínico llevado a cabo por Borghaei et al [60] concluyó que nivolumab junto a quimioterapia ofrecía mejores resultados que la quimioterapia sola en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Otros fármacos desarrollados más específicamente para el cáncer de pulmón son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD134 y CD137.

GSK3174998 es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para CD134, también conocido como OX40. CD134 es una molécula estimuladora que expresan los linfocitos T cuando entran en contacto con su ligando CD252 (OX40L) que se encuentra en las membranas de las células presentadoras de antígeno. Al activarse CD134 tras esta unión, favorece la acción de los linfocitos T helper y disminuye la acción de los linfocitos T reguladores.

Este fármaco todavía está en el inicio de su investigación en humanos (actualmente siguen eligiendo pacientes para el estudio), pero ya ha mostrado resultados positivos en experimentación con ratones, [61] incluso se ha observado un efecto sinérgico con otros fármacos inmunoterápicos como los bloqueadores de PD-1.

Urelumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa específicamente sobre el CD137, que tiene capacidad para estimular a las células del sistema inmune, principalmente linfocitos T citotóxicos, consiguiendo así un efecto antineoplásico.

Con este fármaco se obtuvieron resultados prometedores, pero el principal ensayo clínico fue suspendido debido a la aparición de hepatotoxicidad importante.^[62] Actualmente se está estudiando su uso a una dosis menor.

Por lo general todas estas inmunoterapias tienen mejores resultados en los tumores que no son de células pequeñas, ya que el carcinoma de pulmón microcítico suele ser más agresivo, con peor pronóstico y ofrecer mayores resistencias a los tratamientos.

C. Valoración de la inmunoterapia en la práctica clínica habitual

Con el objetivo de valorar si los nuevos fármacos expuestos en apartados anteriores realmente aportan ventajas en el manejo del cáncer, he recopilado los datos de los pacientes que fueron tratados con los nuevos anticuerpos monoclonales en el servicio de Hematología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

Los tratamientos inmunoterapicos de reciente aparición que se administraron a pacientes con neoplasias hematológicas en dicho hospital son 3: daratumumab, nivolumab y brentuximab. En los siguientes párrafos se exponen los resultados obtenidos:

- **Daratumumab:** 6 pacientes con mieloma múltiple recibieron este fármaco tras no haber respondido a las líneas previas de tratamiento. De ellos, 2 fallecieron sin responder al tratamiento.

De los 4 que sí respondieron, 2 fueron catalogados de VGPR (*Very good partial response*), es decir, una respuesta casi total, y los otros 2 han respondido favorablemente pero todavía no se había catalogado el grado de respuesta. (Figura 4)

Los efectos adversos que aparecieron fueron reacciones infusionales en 3 pacientes en la primera infusión de tratamiento, pero de grado leve-moderado (I-II) por lo que no fue necesario retirar el tratamiento en ninguno de ellos.

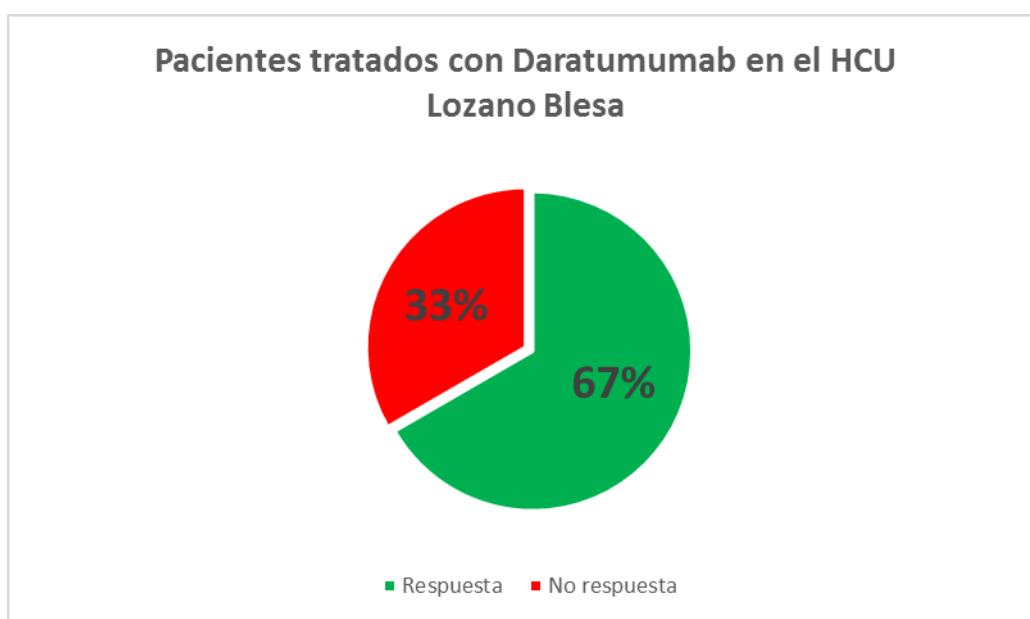


Figura 4. Respuesta al tratamiento con Daratumumab en pacientes con mieloma múltiple.

- Brentuximab: este anticuerpo monoclonal fue administrado a un total de 9 pacientes con linfoma que había recaído tras varias líneas de tratamiento previas: 4 de ellos presentaban un linfoma de Hodgkin y el resto, un linfoma T anaplásico.

- Entre los 4 con linfoma Hodgkin, 3 tuvieron una respuesta excelente, mejorando su estado general y sus datos analíticos, llegando a cumplir los requisitos para recibir un trasplante de médula ósea de consolidación (uno de los trasplantes fue alogénico procedente de un donante y los otros 2 fueron auto-trasplantes). El otro paciente no respondió al brentuximab y posteriormente se intentó otra línea de tratamiento con nivolumab.
- De los 5 afectos de linfoma T anaplásico, 3 mostraron respuesta favorable y pudieron recibir posteriormente un trasplante autólogo de médula ósea de consolidación y en la actualidad se mantienen en buen estado de su enfermedad. Los otros 2 pacientes no ofrecieron respuesta al tratamiento y se investigan posibles líneas alternativas, teniendo en cuenta que son pacientes de mal pronóstico.

Los efectos adversos observados fueron un caso de neuropatía periférica, que fue valorada por el servicio de Neurología, resultando ser una neuropatía leve que no condicionaba la necesidad de retirar el tratamiento y 2 casos de neutropenia leve-moderada (Grado I-II) que tampoco condicionaron la necesidad de retirar el tratamiento.

	Hodgkin	Linfoma T anaplásico	Total
Respuesta	3	3	6
No respuesta	1	2	3

Tabla 1. Pacientes tratados con brentuximab en el HCU Lozano Blesa clasificados según tipo de tumor y presencia o no de respuesta.

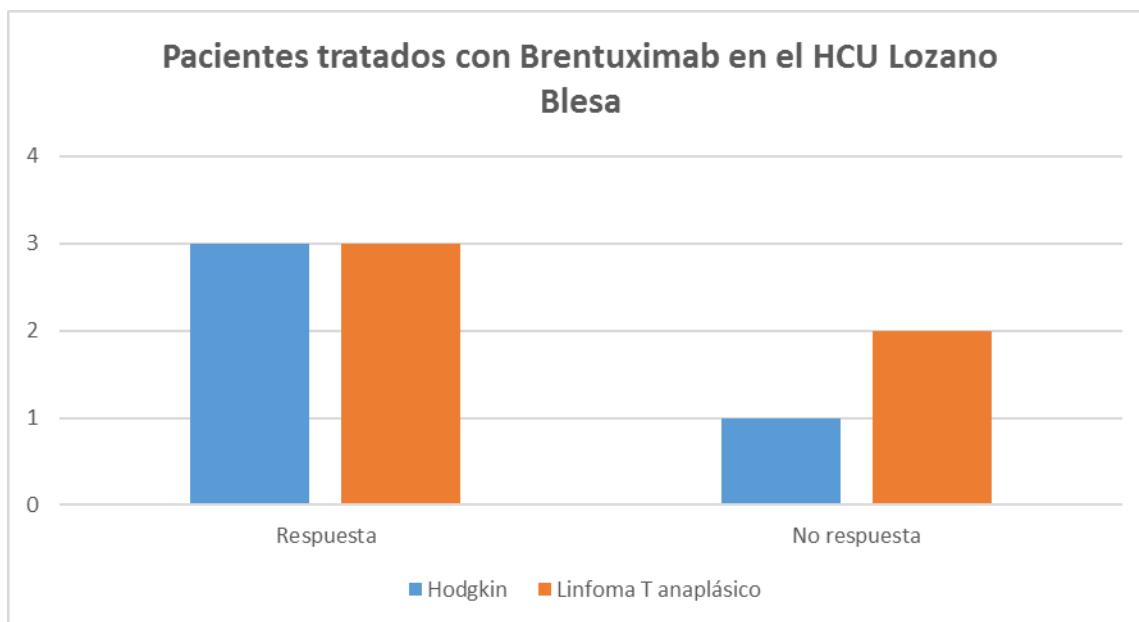


Figura 5. Respuesta al tratamiento con Brentuximab en linfomas Hodgkin (Azul) y T anaplásico (Naranja)

● Nivolumab: este tratamiento únicamente se administró a un paciente, el anteriormente comentado que padecía un linfoma de Hodgkin tratado con brentuximab sin observarse respuesta. Se pautaron 6 ciclos de nivolumab, pero tampoco se observó ninguna respuesta, por lo que fue suspendido.

Aunque el número de pacientes es escueto, ya que estos fármacos son de reciente aparición y por el momento sólo se utilizan de forma experimental cuando con otras líneas de tratamiento previas no se ha obtenido respuesta, los datos obtenidos son prometedores, ya que hemos podido observar que estos nuevos tratamientos inmunoterápicos, realmente, tienen un efecto positivo en los pacientes además de no producir efectos adversos importantes.

Por tanto, ante una neoplasia hematológica de mal pronóstico que no ha respondido a ninguna de las líneas previas de tratamiento, el balance riesgo-beneficio que pueden aportar estos anticuerpos monoclonales en los pacientes parece inclinarse más hacia el beneficio.

5. Discusión y conclusiones

Estos resultados obtenidos durante mi período de prácticas concuerdan con los de los estudios expuestos anteriormente en este trabajo. En el caso del daratumumab, en el ensayo realizado por Lockhorst et al ^[19] hubo una tasa de respuestas algo inferior a los resultados que obtuve en el Hospital Clínico (46% frente a 67%), lo que puede ser debido al menor número de pacientes observados y las distintas características de los mismos, pero en cuanto a tolerabilidad y efectos secundarios los resultados fueron muy similares.

Por otro lado, los resultados de brentuximab son incluso más similares a los observados en la bibliografía revisada, especialmente en la enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, en el trabajo de Younes et al ^[43] hubo una tasa de respuestas del 75% en los linfomas de Hodgkin, que es exactamente el mismo porcentaje de respuestas que se obtuvieron en los pacientes con este tipo de linfoma en el Hospital Clínico. Por otra parte, en los linfomas T anaplásicos observé una tasa de respuesta del 60% mientras que en el trabajo de Pro et al ^[42] cuyos pacientes padecían el mismo tipo de linfoma, la tasa de respuestas fue algo superior, del 86%. Además, los efectos secundarios descritos en ambos casos fueron neuropatías y neutropenias.

Por último, en lo referente al nivolumab, no puedo comparar los resultados observados en mi período de prácticas, puesto que solo fue administrado a un único paciente que no respondió. No obstante, en la bibliografía se pueden observar resultados positivos de este fármaco en pacientes con linfoma. Un ejemplo es el trabajo realizado por Younes et al ^[48] en el cual los resultados fueron un 66% de respuestas favorables.

Con todo lo expuesto anteriormente, se puede apreciar la utilidad de los fármacos que actúan aumentando la inmunidad del individuo en el tratamiento del cáncer.

Muchos de estos tratamientos pueden emplearse en distintos tipos de tumores, puesto que las células cancerosas, aunque procedan de distintos órganos, poseen una serie de marcadores y moléculas comunes que les permiten esquivar al sistema inmune evitando así la apoptosis y perpetuando el crecimiento de la masa tumoral. Son precisamente estas moléculas las que sirven como diana principal de la mayoría de tratamientos inmunoterápicos, los cuales bloquean su función y por tanto, dificultan el desarrollo del microambiente tumoral.

En algunos casos como los linfomas o el cáncer de mama, la inmunoterapia ya se aplica como tratamiento en la práctica clínica habitual, estando incluida en las guías terapéuticas mientras que, en otros tipos de tumores como el cáncer de páncreas, el de pulmón o el colorrectal, este tipo de fármacos está en fase de investigación, aunque demostrando resultados esperanzadores en algunos casos.

Por tanto, el futuro próximo parece estar definido por tres aspectos fundamentales:

- 1- Seguir estudiando los procesos que permiten incrementar la respuesta del sistema inmune contra las células cancerosas.
- 2- Continuar investigando los mecanismos que promueven la supervivencia tumoral, con el fin de bloquearlos mediante tratamientos dirigidos para, de este modo, eliminar dichas células malignas con el menor número de efectos adversos posible.
- 3- No olvidar que es necesario vigilar de cerca el uso de este tipo de tratamientos, puesto que al ser muy novedosos se desconocen los efectos que puedan tener a largo plazo, sobre todo en el sistema inmune de los pacientes.

6.Bibliografía

- [1] Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79(938):672-680.
- [2] Na Y, Lee J, Lee S, Seok S. Interleukin-6-induced Twist and N-cadherin enhance melanoma cell metastasis. *Melanoma Research*. 2013;23(6):434-443.
- [3] Dennis K, Blatner N, Gounari F, Khazaie K. Current status of interleukin-10 and regulatory T-cells in cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2013;25(6):637-645.
- [4] Moon Y, Hajjar J, Hwu P, Naing A. Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2015;3(1).
- [5] Mariotti A, Perotti A, Sessa C, Rüegg C. N-cadherin as a therapeutic target in cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2007;16(4):451-465.
- [6] Luo L, Han Z. Leukemia Stem Cells. *International Journal of Hematology*. 2006;84(2):123-127.
- [7] Hope K, Jin L, Dick J. Human acute myeloid leukemia stem cells. *Archives of Medical Research*. 2003;34(6):507-514.
- [8] Zheng X, Seshire A, Ruster B, Bug G, Beissert T, Puccetti E et al. Arsenic but not all-trans retinoic acid overcomes the aberrant stem cell capacity of PML/RAR -positive leukemic stem cells. *Haematologica*. 2007;92(3):323-331.
- [9] Catalano V, Turdo A, Di Franco S, Dieli F, Todaro M, Stassi G. Tumor and its microenvironment: A synergistic interplay. *Seminars in Cancer Biology*. 2013;23(6):522-532.
- [10] Charles, L., Xie, Y., Restifo, N., Roessler, B. and Sanda, M. (2000). Antitumor efficacy of tumor-antigen-encoding recombinant poxvirus immunization in Dunning rat prostate cancer: implications for clinical genetic vaccine development. *World Journal of Urology*, 18(2), pp.136-142.
- [11] Gambelli F, Sasdelli F, Manini I, Gambarana C, Oliveri G, Miracco C et al. Identification of cancer stem cells from human glioblastomas: growth and differentiation capabilities and CD133/prominin-1 expression. *Cell Biology International*. 2011;36(1):29-38.
- [12] Waldron N, Barsky S, Dougherty P, Vallera D. A bispecific EpCAM/CD133-targeted toxin is effective against carcinoma. *Targeted Oncology*. 2013;9(3):239-249.
- [13] Visvader JLindeman G. Cancer Stem Cells: Current Status and Evolving Complexities. *Cell Stem Cell*. 2012;10(6):717-728.
- [14] Mori, T., Nishizawa, S. and Hirohashi, Y et al. (2012). Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like population. *Experimental and Molecular Pathology*, 92(1), pp.27-32.
- [15] Curry, J., Thompson, K., Rao, S. and Besmer, D et al. (2013). The use of a novel MUC1 antibody to identify cancer stem cells and circulating MUC1 in mice and patients with pancreatic cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 107(7), pp.713-722.
- [16] Nikaki, A., Piperi, C. and Papavassiliou, A. (2012). Role of microRNAs in gliomagenesis: targeting miRNAs in glioblastoma multiforme therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(10), pp.1475-1488.
- [17] Boyiadzis M, Bishop M, Barbarotta L, Cortes J, Shipp M et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016;4(1).
- [18] Sébastien Maury SC, Xavier Thomas, Dominik Heim et al. Addition of Rituximab Improves the Outcome of Adult Patients with CD20-Positive, Ph-Negative, B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Results of the Randomized Graall-R 2005 Study. *Blood*. 2015;126(23)
- [19] Przepiorka D, Ko C, Deisseroth A, Yancey C, Candau-Chacon R, Chiu H et al. FDA Approval: Blinatumomab. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(18):4035-4039.

- [20] Stock W, Sanford B, Lozanski G, Vij R, Byrd JC, Powell BL, et al. Alemtuzumab can be Incorporated Into Front-Line Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Final Phase I Results of a Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 10102) *Blood*. 2006;114(345).
- [21] Advani A, McDonough S, Mims M et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2014;165(4):504-509.
- [22] Kantarjian H, DeAngelo D, Liedtke M et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):740-753.
- [23] Zhang L, Gajewski T, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. *Blood*. 2009;114(8):1545-1552.
- [24] Bristol-Myers Squibb Nivolumab in Acute Myeloid Leukemia (AML) in Remission at High Risk for Relapse. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02532231>. NLM identifier:NCT02532231
- [25] National Cancer Institute Nivolumab in Eliminating Minimal Residual Disease and Preventing Relapse in Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission After Chemotherapy. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02275533>. NLM identifier: NCT02275533.
- [26] Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center Phase 2 Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients and in Newly Diagnosed Older (≥ 65 Years) AML Patients. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845297>. NLM identifier: NCT02845297.
- [27] UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center High Dose Cytarabine Followed by Pembrolizumab in Relapsed/Refractory AML. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02768792>. NLM identifier: NCT02768792.
- [28] Brentjens R, Davila M, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell L et al. CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science Translational Medicine*. 2013;5(177):177.
- [29] Bachanova V, Cooley S, Defor T, Verneris M, Zhang B, McKenna D et al. Clearance of acute myeloid leukemia by haploididentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein. *Blood*. 2014;123(25):3855-3863.
- [30] Rezvani K, Yong A, Mielke S, Savani B, Musse L, Superata J et al. Leukemia-associated antigen-specific T-cell responses following combined PR1 and WT1 peptide vaccination in patients with myeloid malignancies. *Blood*. 2007;111(1):236-242.
- [31] Lee H, Miller B, Kwitkowski V, Ricci S, DelValle P, Saber H et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(15):3902-3907.
- [32] Robak T, Hellman A, Kloczko J, Loscertales J, Lech-Maranda E, Pagel J, et al. Phase 2 study of Otlertuzumab (TRU-016), an anti-CD37 ADAPTIR protein, in combination with Bendamustine vs Bendamustine alone in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) - updated results. *Blood*. 2014;(124):5642.
- [33] Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, de Weerd I, Jeyakumar G, Ferrajoli A, Cardenas-Turanzas M, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: A single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;(15):1090–1099.
- [34] Fiorcari S, Brown W, McIntyre B, Estrov Z, Maffei R, O'Brien S et al. The PI3-Kinase Delta Inhibitor Idelalisib (GS-1101) Targets Integrin-Mediated Adhesion of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Cell to Endothelial and Marrow Stromal Cells. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83830.
- [35] Kipps TJ, Swinnen LJ, Wierda WG, Jones JA, Coutre SE, Smith MR et al. Navitoclax (ABT-263) plus fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (FCR) or bendamustine/rituximab (BR): A phase 1 study in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood (ASH Annual Meeting abstracts)*.2011;(118):3904.
- [36] Lin T, Ruppert A, Johnson A, Fischer B, Heerema N, Andritsos L et al. Phase II Study of Flavopiridol in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia Demonstrating High Response Rates in Genetically High-Risk Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6012-6018.

- [37] Bonfils C, Kalita A, Dubay M, Siu L, Carducci M, Reid G et al. Evaluation of the Pharmacodynamic Effects of MGCD0103 from Preclinical Models to Human Using a Novel HDAC Enzyme Assay. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(11):3441-3449.
- [38] Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood*. 2013;121(11):1968-1975.
- [39] Lokhorst H, Plesner T, Laubach J, Nahi H, Gimsing P, Hansson M et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1207-1219.
- [40] Lonial S, Vij R, Harousseau J, Facon T, Moreau P, Mazumder A et al. Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1953-1959.
- [41] Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, Uhl L, Munshi N, Katz T et al. Vaccination with Dendritic Cell/Tumor Fusions following Autologous Stem Cell Transplant Induces Immunologic and Clinical Responses in Multiple Myeloma Patients. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(13):3640-3648.
- [42] Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett N, Rosenblatt J, Illidge T et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2190-2196.
- [43] Younes A, Gopal A, Smith S, Ansell S, Rosenblatt J, Savage K et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-2189.
- [44] Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi M et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862.
- [45] Goy A, Sinha R, Williams M, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R et al. Single-Agent Lenalidomide in Patients With Mantle-Cell Lymphoma Who Relapsed or Progressed After or Were Refractory to Bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3688-3695.
- [46] Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster S, Smith S, Furman R et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1835-1844.
- [47] Trinh K, Vasuthasawat A, Steward K, Yamada R, Timmerman J, Morrison S. Anti-CD20-Interferon-β Fusion Protein Therapy of Murine B-Cell Lymphomas. *Journal of Immunotherapy*. 2013;36(5):305-318.
- [48] Younes A, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman J, Ansell SM, Armand P, et al. Checkmate 205: Nivolumab (nivo) in classical Hodgkin lymphoma (CHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV): A phase 2 study. *ASCO Meeting Abstracts*. 2016;34(15_suppl):7535.
- [49] Dahabreh I, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Oncologist*. 2008;13(6):620-630.
- [50] Baselga J, Cortés J, Kim S, Im S, Hegg R, Im Y et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):109-119.
- [51] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-3.
- [52] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, van Rhijn B, Compérat E et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *European Urology*. 2013;64(4):639-653.
- [53] Royal R, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula U et al. Phase 2 Trial of Single Agent Ipilimumab (Anti-CTLA-4) for Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Immunotherapy*. 2010;33(8):828-833.
- [54] Le D, Lutz E, Uram J, Sugar E, Onners B, Solt S et al. Evaluation of Ipilimumab in Combination With Allogeneic Pancreatic Tumor Cells Transfected With a GM-CSF Gene in Previously Treated Pancreatic Cancer. *Journal of Immunotherapy*. 2013;36(7):382-389.

- [55] Maughan T, Adams R, Smith C, Seymour M, Wilson R, Meade A et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):3502-3502.
- [56] Li XX, Liang L, Huang LY, Cai SJ. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 Jun 14;21(22):7022-7035.
- [57] Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4697-4705.
- [58] Kubicka S, Greil R, Andre T, Bennouna J, Sastre J, Van Cutsem E et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2342-2349.
- [59] Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):724-730.
- [60] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel D, Steins M, Ready N et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-1639.
- [61] Voo K, Bover L, Harline M, Vien L, Facchinetto V, Arima K et al. Antibodies Targeting Human OX40 Expand Effector T Cells and Block Inducible and Natural Regulatory T Cell Function. *The Journal of Immunology*. 2013;191(7):3641-3650.
- [62] Bristol-Myers Squibb A Study of BMS-663513 in Combination With Chemoradiation in Subjects With Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461110>. NLM identifier: NCT00461110

ANEXO 1: Tabla con el resumen de algunos marcadores específicos descubiertos en las células madre tumorales en distintos tipos de cáncer.

Tipo de cáncer	Marcadores específicos
Leucemia mieloide aguda	CD34+ CD38- Lin-, CD123+, CD47+
Leucemia linfoide aguda precursora células B	CD34+CD38+CD19+; CD34+CD38- CD19+
Mieloma múltiple	CD38+ CD45-
Linfoma	CD30+
Cáncer de mama	CD24- CD44+ Lin-, ALDH1+
Cáncer de ovario	CD44+ CD117+; CD133+
Cáncer de endometrio	CD133+
Cáncer gástrico	CD44+, Sox2, Oct3/4, NANOG
Cáncer de colon	CD133+, Lgr5+, ALDH1+
Cáncer colorrectal	CD44+ ESAhiCD166+, CD26+
Cáncer pancreático	CD44+CD24+ESA+, CD133+, Nestina
Cáncer hepático	CD90+, CD133+, EpCAM+
Cáncer de pulmón	CD133+, CD134+, CD137+, ALDH1+
Tumores cerebrales	CD133+
Glioblastoma	SSEA-1+, A2B5+
Cáncer de próstata	α 2 β 1hiCD133+, Lin-Sca-1+ CD49f
Cáncer de vejiga	ALDH1+
Tumores renales	CD105+, ALDH+
Osteosarcoma	Oct-4+
Melanoma	MDR1+, ABCG5+, CD271+, JARID1B+