



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas

Facultad de Ciencias Medicina “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”

XXXI Fórum Nacional de las Ciencias Médicas

Revisión bibliográfica

Checkpointinhibitorsuna revolución en la inmunoterapia tumoral

Autores: Leidys Torres Velázquez *
Michael Angel González Medina**
Kathleen Nicole González Medina**

Tutores: Dra. Liudmila Aponte Ramírez***
Dra. Caridad Álvarez Oro***
Dr. Orlando R. Serrano Barrera****

*Estudiante de segundo año de Medicina. Alumna ayudante de Medicina Interna

**Estudiante de segundo año de Medicina. Alumno ayudante de Oncología clínica

**Estudiante de primer año de Medicina.

**** Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica. Profesora asistente

**** Especialista en segundo grado en Inmunología. Profesor Auxiliar

Las Tunas, 2020

“Año 62 de la Revolución”

RESUMEN

Introducción: La inmunoterapia representa actualmente un método prometedor en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento de los checkpoint inhibitors.

Objetivo: Describir la aplicación de la inhibición de los checkpoints como terapia antitumoral.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica empleando recursos disponibles en Infomed como MEDLINE, Ebsco, Scielo, Clinical Key. Se consultaron 27 referencias, el 100% actualizadas en inglés y español. Se utilizaron los métodos de análisis- síntesis, inducción- deducción e histórico-lógico y como descriptores sistema inmune, inmunoterapia y anticuerpos monoclonales.

Resultados: La inmunoterapia que actúa contra las células tumorales es la pasiva específica. La apoptosis provocada por las células tumorales en los linfocitos T es el principal mecanismo de aparición de la respuesta inmune negativa. La inhibición de los checkpoints por anticuerpos monoclonales bloquea esta respuesta.

Conclusiones: La aplicación de los anticuerpos monoclonales en los checkpoints potencia las defensas del sistema inmune ante el ataque de células tumorales.

Palabras clave: checkpointinhibitors, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es capaz de proteger el cuerpo ante el desarrollo del cáncer. Las células cancerígenas son inmunogénicas de acuerdo a la generación de los antígenos de tumor específico que son a la vez consecuencia de mutaciones somáticas y alteraciones epigenéticas del ADN. Las células inmunes tales como los linfocitos T y las natural killer son capaces de eliminar el tumor por la liberación de gránulos citotóxicos, tales como las perforinas y granzimas. Las células tumorales con menos fenotipo inmunogénico son capaces de escapar del ataque inmune y metastizar a distancia, liderando la resistencia ante la detección inmune del organismo. [1]

Los tumores pueden adquirir varios mecanismos de escape tales como presentación de un antígeno defectuoso, falta de un antígeno de reconocimiento, pérdida de la sensibilidad por secreción de citosinas inmunosupresoras, inducción de la inhibición de los receptores de puntos de control o checkpoint y la infiltración de células inmunosupresoras del sistema inmune-[2]

Las células malignas derivan de tejidos normales que han sufrido transformaciones que conllevan a la célula a una proliferación incontrolada asociada a cambios en el metabolismo y la diferenciación celular, dichas células transformadas invaden tejidos vecinos y con frecuencia colonizan sitios distantes al tejido de origen, fenómeno conocido por metástasis.[3]

El cáncer en el 2018, constituye la segunda causa de muerte más frecuente en el mundo, en el continente americano, en nuestro país Cuba y en nuestra provincia de Las Tunas. Teniendo en cuenta que se han obtenido resultados favorables en el tratamiento y prevención de las enfermedades infectocontagiosas y cardiovasculares con un incremento en la expectativa de vida, el cáncer emerge como la segunda causa más común de muerte.[4]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa desde el 2016 que cada año enferman de cáncer 9 millones de personas en el mundo y mueren por esta causa unos 5 millones, se sabe que actualmente existen alrededor de 14 millones de enfermos, estimando una tasa bruta de mortalidad por este problema de salud a

nivel mundial de 114,4 x 100 000 habitantes. Anualmente, se pierden entre 15 mil y 17 mil vidas por tumores malignos, representando cerca del 21% del total de las causas de muerte. [4]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que, si no se adoptan medidas para 2030, se pronosticarán 26 millones de nuevos casos, de los cuales 17 millones podrían ser mortales. [4]

En América Latina la incidencia por cáncer es menor (tasa estandarizada por edad de 163 por 100000 habitantes) en comparación con Europa (264 por 100000) o con los Estados Unidos (300 por 100000), pero es causa de una alta mortalidad, considerada en esta parte del continente como la tercera causa de muerte. [5]

En Cuba, se registraron desde los años 2015 y 2016 un total de 24646 y 24462 defunciones, respectivamente, por cáncer, segunda causa de mortalidad en el país hasta el actual 2019, únicamente precedida por las enfermedades del corazón.[5]

En nuestra provincia de Las Tunas se ha evidenciado un aumento desde 1990 hasta el 2019 de las primeras diez causas de muerte, donde los tumores malignos constituyeron la causa de la muerte de 1193 x 100 000 habitantes en el 2016, posicionándose en el segundo puesto.[5]

En la Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas se ponen en práctica múltiples métodos para incorporar a los estudiantes de medicina y de otras ramas asociadas, la epidemiología e incidencia del cáncer como un fenómeno importante para la salud pública, por ejemplo, al impartir el ciclo básico los profesores al tratar las estrategias extracurriculares, informan a los estudiantes acerca del comportamiento de las enfermedades más incidentes en el mundo, en nuestro país Cuba y en nuestra provincia de Las Tunas, como es el caso de los tumores malignos.

Se realizan cursos optativos de la asignatura rectora que es Medicina General Integral para todos los años académicos donde se imparte promoción y prevención de las patologías más preocupantes en nuestro medio como es el

cáncer. Además, los estudiantes realizan educación en el trabajo donde aprenden a identificar los factores de riesgo de cáncer y a educar a la población en cuanto a esto.

La inmunoterapia se perfila como el cuarto pilar en el tratamiento de las neoplasias malignas, luego de las formas ya establecidas: cirugía, radioterapia y quimioterapia; se espera de esta modalidad terapéutica, tanto en Cuba como en otros muchos países, dilucidar los mecanismos de defensa antitumoral y la obtención de productos inmunomoduladores, con potencial terapéutico antitumoral. [6]

La historia de las primeras descripciones científicas que apuntaban hacia la posibilidad del uso de la inmunoterapia contra el cáncer, data de hace más de 100 años con los clásicos experimentos de Coley, quien notificaba que filtrados de determinadas bacterias podían tener actividad antitumoral, en experimentos posteriores se sugería que esta actividad estaba relacionada con la activación del sistema inmune. [6]

La función de los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral es cada vez más evidente, particularmente estos son más efectivos durante las etapas iniciales del establecimiento del tumor y en el control de las micrometástasis. Una vez que el tumor ha logrado contrarrestar la oposición que le ofrece el sistema inmune y se establece en el organismo, aumentando su tamaño, infiltrando tejidos vecinos o invadiendo sitios distantes, generando además mecanismos que inhiben la respuesta inmune, entonces esta respuesta es mucho menos eficiente. [7]

La inmunoterapia es una modalidad terapéutica que no planea sustituir las modalidades clásicas, pero sí desempeñar un rol importante tanto en la prevención como en el tratamiento para la erradicación de cáncer.[7]

En octubre de 2018 se les otorgó el premio Nobel de Medicina y Fisiología a los inmunólogos Dr. James P. Allison y Dr. Tasuku Honjo, por el conocimiento de moléculas reguladoras CTLA-4 y PD-1 en los linfocitos T del sistema inmunitario, y el uso de anticuerpos monoclonales que las bloquean, lo que conduce a una

inhibición de la regulación inmune negativa y por tanto a que los linfocitos ataquen al tumor, lo cual ha supuesto una revolución reciente en la terapia antitumoral. [8]

El descubrimiento de las moléculas de control inhibitorio inmune, en inglés checkpointinhibitors, ha motivado la realización de la presente revisión bibliográfica, la cual tiene como objetivo describir la aplicación de la inhibición de la regulación inmune negativa como terapia antitumoral en el tratamiento del cáncer, mediante el bloqueo de ellos.

Problema científico

¿Cuál es el mecanismo que utiliza la inhibición de la regulación inmune negativa mediante el bloqueo de las checkpointinhibitors en la inmunoterapia tumoral como tratamiento contra el cáncer?

OBJETIVO

Describir la aplicación de la inhibición de la regulación inmune negativa como terapia antitumoral en el tratamiento del cáncer.

DESARROLLO

A pesar de existir un mecanismo de vigilancia inmunológica que evita el desarrollo de tumores malignos en el organismo, con cierta frecuencia, las células tumorales logran evadir estas defensas, estableciéndose en verdaderas masas celulares que incluso pueden focalizar sitios distantes al tejido de origen y con ese crecimiento incontrolado y pernicioso dan al traste con la vida del paciente. [8]

Existen múltiples mecanismos mediante los cuales las células tumorales escapan a las respuestas inmunes según la bibliografía citada, pero de acuerdo al grupo de autores de esta revisión de bibliografías, se plantea a continuación la teoría que consideran según el objetivo de este trabajo como la más acertada.

El principal mecanismo mediante el cual escapan las células cancerígenas de la respuesta inmune es la inducción de apoptosis en los linfocitos T por expresión en la célula tumoral de moléculas como Fas ligando, que al unirse con la molécula Fas presente en los linfocitos T, induce señales en estos que lo llevan a la muerte celular genéticamente programada, proceso que fue descubierto en el año 2002 por los norteamericanos Brenner y Horvitz y el inglés Sulston por los estudios realizados en el gusano *C. elegans*. Esta hazaña fue merecedora del Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el 2002. [8]

Se considera por el conjunto de autores de este trabajo que esta es la causa fundamental de que se produzca ante un ataque de células tumorales, la etapa de contracción de los linfocitos T, es decir la inducción de su muerte celular genéticamente programada, lo cual se traduce en una inhibición de la regulación inmune, derribando así las defensas de nuestro organismo ante el tumor.

James P. Allison es conocido por ayudar a dilucidar el mecanismo detrás de la activación de las células T y por ser pionero en el primer fármaco inhibidor del punto de control inmunológico para tratar el cáncer. Su trabajo ha transformado radicalmente el panorama del tratamiento del cáncer, alejándolo del objetivo de un tumor y utilizando el sistema inmunitario para destruir las células cancerosas.[9]

En 1992, Allison y colaboradores demostraron que las células T requerían una segunda señal molecular de una molécula coestimulante, CD28, para activarse por completo y sobrevivir. En 1994 Jeffrey Bluestone, un endocrinólogo con sede en la Universidad de California, San Francisco, y Allison establecieron por separado que otra molécula de CTLA-4 (proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4) podría inhibir la actividad de las células T. Esta proteína se detectó por primera vez en la superficie de las células T en 1987, pero su función había desconcertado a los científicos durante muchos años.[9]

Con base en la nueva evidencia, Allison especuló si el bloqueo de CTLA-4 podría ayudar a liberar el poder de las células T para atacar y eliminar las células cancerosas. Para probar su hipótesis, en diciembre de 1994, comenzó una serie de experimentos con ratones con Dana Leach, un postdoc en su laboratorio. Todos los ratones fueron inyectados inicialmente con tumores y luego se dividieron en dos grupos. Uno recibió un anticuerpo monoclonal diseñado para bloquear CTLA-4 y el otro una sustancia de control. Allison no estaba preparado para el resultado. Mientras que todos los ratones en el grupo no tratado murieron, el 90 por ciento de los tratados estaban vivos.[9]

El Dr. Tasuku Honjo, inmunólogo japonés, es muy conocido por el descubrimiento de la citidinas desaminasa inducida por activación esencial para la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática. Ha establecido el marco conceptual básico de recombinación de cambio de clase a partir del descubrimiento de la delección de ADN (1978) y regiones S (1980), seguido de la elucidación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. Además de la recombinación de cambio de clase, descubrió la PD-1 (muerte celular programada 1), un correceptor negativo en la fase efectora de la respuesta inmune y mostró que la modulación PD-1 contribuye para los tratamientos de infecciones virales, tumores y autoinmunidad.[9]

Los mecanismos por los cuales unas células muy relevantes dentro de la respuesta inmunitaria, los linfocitos T se autorregulan e inhiben su respuesta cuando ya no es necesaria, son denominados puntos de control de inhibición

(checkpointinhibitors, en inglés), por ejemplo, cuando han puesto fin a una infección. Nuestro sistema inmunitario es capaz de reconocer como extrañas las células tumorales y eliminarlas, pero éstas desarrollan sistemas (moléculas que expresan en su membrana celular) para escaparse del sistema inmunológico, a través de esos checkpoint. Es decir, las células tumorales son capaces de “apagar” la respuesta de defensa que nuestros linfocitos T ponen en marcha frente a ellas, de esta forma no son eliminadas y el tumor se desarrolla.[10]

El colectivo de autores que desarrolló este trabajo considera el planteamiento según la bibliografía citada de las hazañas de los dos inmunólogos en aras de una mayor comprensión del papel que desempeñan las moléculas CTLA-4 y PD-1 en los linfocitos T, por lo que son consideradas como checkpointinhibitors o puntos de control de inhibición de la respuesta inmune negativa, lo que constituye la esencia de esta revisión de bibliografías.

Los dos principales checkpointinhibitors implicados en la inmunoterapia tumoral se denominan CTLA-4 y PD-1 (y su ligando PDL-1), en los últimos años se han desarrollado unos fármacos, que son una especie de “balas mágicas”, que se dirigen frente a ellos, de forma que bloquean la inhibición de los linfocitos T y se potencia la respuesta inmunitaria frente a las células tumorales, aunque no de forma específica y pueden aparecer fenómenos autoinmunes.[10]

Los autores de esta revisión bibliográfica consideran que lo más relevante de este suceso tan importante para la medicina es que algunos de estos fármacos, se utilizan actualmente con aprobación por las agencias europea y americana del medicamento.

Los fármacos que inhiben la regulación inmune negativa han demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes en diversos tipos de tumores, para muchos de los cuales las terapias anteriormente utilizadas no habían sido eficaces, como el melanoma metastásico avanzado. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PDL-1. [11]

Es importante recalcar en esta revisión que los anticuerpos monoclonales son un grupo de fármacos que se utilizan hoy de forma amplia en múltiples patologías inmunológicas.

Tratamiento de la metástasis del carcinoma gástrico por la inhibición de los checkpoint

Las opciones del tratamiento estandarizado de carcinoma gástrico y el carcinoma gastroesofágico están identificados que presentan una limitada eficacia y presencia de toxicidad para el organismo. Recientemente la inmunoterapia con la introducción de anticuerpos que inhiben la interacción de la muerte programada 1 (PD – 1)/ ligando muerte programada 1 (PD – LD1) ha emergido como una nueva opción del tratamiento. El desarrollo y progresión de los tumores está caracterizado por la evasión de la respuesta inmune, incluyendo el escape del tumor por la inhibición de los checkpoint.[4-7].

La etiología del carcinoma gástrico y gastroesofágico en algunos pacientes está asociada al tratamiento inmunosupresor por el trasplante de órganos y las infecciones virales [8-9], sugiriendo que el sistema inmune juega un importante rol en el control del tumor.

Además, la clave de las proteínas checkpoint, incluyen: cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), T cell immunoglobulin mucin domain-containing protein 3, lymphocyte activation gene 3 protein (LAG-3), y PD-1, están sobre expresados en las células inmune de estos pacientes, sugiriendo un rol inductor – tumoral por agotamiento de las células T en la progresión de la enfermedad [10-12].

PD-1 (expresado en las células inmune) y su ligando, PD-L1 (expresado en las células inmunes y tumorales), está expresado hasta en un 50% de los carcinoma gástrico y gastroesofágico [13,14]; la expresión de este ha sido asociada a un pronóstico desfavorable [15,16], sin embargo, algunos estudios revelan una correlación reversible [10]. Por sobre expresión de PD-L1 directamente induciendo su expresión en las células inmune, las células cancerígenas se

aprovechan del PD-1/PD-L1 para promover un ambiente inmunosupresor y aludir el escape inmune y a partir de ahí el crecimiento tumoral [17, 18].

Los anticuerpos que bloquean las proteínas checkpoint pueden restaurar e inhibir la actividad antitumoral de las células T por bloqueo de las señales de inhibición (Anexo 1) [19, 20]. Además, algunos de estos tumores tienen un alto umbral de mutación, particularmente los tumores MSI, creando nuevos antígenos tumorales que pueden ser objetivo de la respuesta inmune. La alta carga mutacional ha demostrado que se puede emplear para predecir beneficios clínicos duraderos con el tratamiento anti-PD-1/PD-L1 en varios tumores [21, 22].

Los potenciales de la inmunoterapia avanzada en estos carcinomas fueron inicialmente sugeridos a un incremento de la activación tumoral y respuesta antitumoral en estudios preliminares, con el tratamiento de polysaccharide-K, picibanil, y la vacuna bacillus Calmette–Guérin [8]. Está bien establecido que el tratamiento quimioterapéutico puede incrementar la acción inmunogénica de los tumores e incrementar la susceptibilidad de la consecuente inhibición de los checkpoint [23].

Se ha reportado que el carcinoma gástrico tiene una distinguida expresión de los genes relacionados con la función de las células T en pacientes asiáticos y no asiáticos. Específicamente, los tumores de los pacientes no asiáticos muestran una expresión de los marcadores asociados con la actividad de las células T, incluyendo los CTLA-4, CD3, CD45RO, y CD8, y una menor expresión inmunosupresora en los marcadores FOXP3, comparado con los pacientes asiáticos. [24].

Un meta-análisis de varios cánceres reveló que la expresión de la PD-L1 en tumores infiltrados fue un indicador favorable en la prognosis de los pacientes no asiáticos sobre pacientes asiáticos. [24]. Esta evaluación de los efectos de la inmunoterapia sobre estas poblaciones con carcinomas gástrico y gastroesofágico es una importante consideración para los autores de esta revisión, que recuerda la revisión enfocados en los pilares de los mecanismos de checkpoint (Anexo 1).

Fármacos inhibidores de checkpoints: Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab

Como inhibidor del receptor CTLA-4 tenemos el ipilimumab, y como agentes anti PD-1 encontramos el nivolumab y el pembrolizumab. [25-27]

IPILIMUMAB

El ipilimumab está indicado en casos de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Fue el primer inhibidor inmune de checkpoint que recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado. El régimen de inducción recomendado es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 90 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis.[25]

Mecanismo de acción

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal potenciador de los linfocitos T, que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción del ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.[25]

Seguridad

Las reacciones adversas clasificadas como de tipo muy frecuente son:

- Piel y tejido subcutáneo: Erupción, prurito
- General y en el lugar de administración: Cansancio, reacción en el lugar de inyección, fiebre
- Metabolismo y la nutrición: Disminución del apetito, dolor abdominal
- Gastrointestinales: Diarrea, vómitos, náuseas

El ipilimumab se suele asociar a reacciones adversas que se producen por un aumento o un exceso de la actividad inmunitaria. La mayoría de ellas, incluidas las

reacciones graves, se resolvieron después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (corticosteroides) o con la retirada del ipilimumab.[25]

Eficacia

Según los resultados del estudio "CA184024" entre el ipilimumab más la DTIC (dacarbazina) y un placebo más la DTIC; los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab más la DTIC obtuvieron una mediana de supervivencia global (SG) de 11,2 meses frente a los 9,1 meses de los pacientes tratados solo con placebo. En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP) se observó una reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa del 24%.

El ipilimumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia como en aquellos que recibieron quimioterapia para enfermedad avanzada.[25]

NIVOLUMAB

El nivolumab está indicado en monoterapia o en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. También está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR). Por último, está indicado en monoterapia para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos. La dosis recomendada de nivolumab es de 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. [26]

Mecanismo de acción

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y con el PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento del PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 (los cuales se expresan en

las células presentadoras de antígenos y podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral), produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas.[26]

El nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo del receptor PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.[26]

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son:

- Sangre y sistema linfático: Neutropenia
- Gastrointestinal: Diarrea, náuseas
- Piel y tejido subcutáneo: Erupción cutánea, prurito
- General y en el lugar de administración: Fatiga

El nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmuno-relacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (con corticoides o inmunosupresión) o de la suspensión de nivolumab.[26]

Eficacia

La eficacia del nivolumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3 aleatorizado frente a dacarbacina (CA209066). El beneficio en SG observado fue consistente mostrando superioridad del nivolumab sobre la dacarbacina. La mediana de la SLP también fue mayor en el grupo del nivolumab.[26]

La eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab, o nivolumab frente a ipilimumab en monoterapia, para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3 (CA209067). Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron beneficio significativo en SLP comparado con ipilimumab solo, y los resultados observados de SLP a los 12 meses de seguimiento mostraron una mayor SLP de la combinación de nivolumab + ipilimumab. Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron mayores tasas

de respuesta objetiva queipilimumab, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. La supervivencia global era inmadura en el momento de este análisis.[26]

En el estudio "CA209025" se evaluó la eficacia del nivolumab para el tratamiento del cáncer renal avanzado con un comparador activo (everolimus). La mediana de la SG fue de 25 meses en el grupo de nivolumab y de 19,55 meses en el grupo de everolimus. Las tasas de SG a los 6 meses fueron 89,2% vs 81,2% respectivamente. Todos los datos fueron estadísticamente significativos. Los datos de la SLP no fueron estadísticamente significativos. Como se muestra a continuación, las curvas Kaplan-Meier se superponen hasta los 3-4 meses y luego se separan, favoreciendo al grupo del nivolumab, que muestra una probabilidad de supervivencia mayor.[26]

La eficacia del nivolumab para el tratamiento del CPNM de histología no avanzado o metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057). El ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo del nivolumab comparado con el de docetaxel.[26]

PEMBROLIZUMAB

El pembrolizumab está aprobado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. También está indicado en el tratamiento del CPNM (cáncer de pulmón no microcítico metastásico) localmente avanzado en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. La dosis recomendada es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. [27]

Mecanismo de acción

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y de esta forma bloquea la interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que actúa en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y

es muy importante en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. El pembrolizumab provoca una respuesta aumentada de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo del PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. [27]

Seguridad

Los efectos adversos más graves fueron reacciones de tipo inmunológico y reacciones asociadas a la perfusión. La seguridad del pembrolizumab es similar a la encontrada con el nivolumab.

- Musculoesquelético y del tejido conjuntivo: Artralgia
- Gastrointestinal: Diarrea, náuseas
- Piel y tejido subcutáneo: Erupción cutánea, prurito
- General y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga [27]

Eficacia

La eficacia del pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado y tratados previamente con ipilimumab se investigó en el ensayo "KEYNOTE-002". Los grupos de tratamiento con pembrolizumab fueron superiores a la quimioterapia para la SLP. Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis de la SLP. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en el análisis preliminar de la SG. [27]

Los datos de eficacia del pembrolizumab en CPNM proceden del ensayo clínico "KEYNOTE-010", en el que se compara con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados. El pembrolizumab ha demostrado superioridad en términos de SG y SLP frente a docetaxel.

CONCLUSIONES

- La inmunoterapia tumoral que actúa contra las células tumorales es la pasiva específica.
- Existen evidencias clínicas y experimentales de la actuación de la inmunoterapia contra las células tumorales que disminuyen las defensas inmunes de nuestro organismo.
- El principal mecanismo mediante el cual se produce la respuesta inmune negativa es la inducción de apoptosis por parte de las células tumorales en los linfocitos T.
- La aplicación de los anticuerpos monoclonales en los puntos de control inmunes CTLA-4 y PD-1 (y su ligando PDL-1) bloquea la respuesta inmune negativa potenciando las defensas del sistema inmune del organismo frente al ataque de células tumorales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] W. Ma, B.M. Gilligan, J. Yuan, T. Li, Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy, *J. Hematol. Oncol.* 9 (1) (2016).
- [2] J.M. Zaretsky, A. Garcia-Diaz, D.S. Shin, H. Escuin-Ordinas, W. Hugo, S. Hu-Lieskovan, et al., Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma, *N. Engl. J. Med.* 375 (9) (2016) 819e829.
- [3] F.M. Marincola, E.M. Jaffee, D.J. Hicklin, S. Ferrone, Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance, *Adv. Immunol.* 74 (2018) 181e273.
- [4] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2015;3:991–8.
- [5] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2016;331:1565–70.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2015;144:646–74.
- [7] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2017;12:252–64.
- [8] Yang K, Zhu H, Chen CC, Wen TF, Zhang WH, Liu K, et al. Lessons learned from a case of gastric cancer after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2666.
- [9] Raufi AG, Klempner SJ. Immunotherapy for advanced gastric and esophageal cancer: preclinical rationale and ongoing clinical investigations. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:561–9.
- [10] Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune

cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;19:42–52.

[11] Takaya S, Saito H, Ikeguchi M. Upregulation of immune checkpoint molecules, PD-1 and LAG-3, on CD4⁺ and CD8⁺ T cells after gastric cancer surgery. *Yonago Acta Med* 2015;58:39–44.

[12] Cheng G, Li M, Wu J, Ji M, Fang C, Shi H, et al. Expression of Tim-3 in gastric cancer tissue and its relationship with prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:9452–7.

[13] Wu P, Wu D, Li L, Chai Y, Huang J. PD-L1 and survival in solid tumors: a metaanalysis. *PLoS One* 2015;10:e0131403. [47] Boger C, Behrens HM, Mathiak M, Kruger S, Kalthoff H, Rocken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* 2016;7:24269–83.

[14] Dai C, Wang M, Lu J, Dai Z, Lin S, Yang P, et al. Prognostic and predictive values of PD-L1 expression in patients with digestive system cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2017;10:3625–34.

[15] Qing Y, Li Q, Ren T, Xia W, Peng Y, Liu GL, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:901–9.

[16] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2017;24:207–12.

[17] Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor associated B7–H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2017;8:793–800.

[18] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98–106.

[19] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974–82.

- [20] Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018;36:633–41.
- [21] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2598–608.
- [22] Hato SV, Khong A, de Vries IJ, Lesterhuis WJ. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2016;20:2831–7.
- [23] Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, Earle S, Ruff L, Pettinger K, et al. Signatures of tumor immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut* 2015;64:1721–31.
- [24] Zhao T, Li C, Wu Y, Li B, Zhang B. Prognostic value of PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells in cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0176822.
- [25] Colectivo de autores. Ensayo clínico “KEYNOTE-002”. Ficha técnica de ipilimumab. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2018) Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ema.europa>.
- [26] Colectivo de autores. Ensayo clínico “KEYNOTE-002”. Ficha técnica de nivolumab. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2018) Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ema.europa>.
- [27] Colectivo de autores. Ensayo clínico “KEYNOTE-002”. Ficha técnica de pembrolizumab. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2018) Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ema.europa>.

ANEXOS

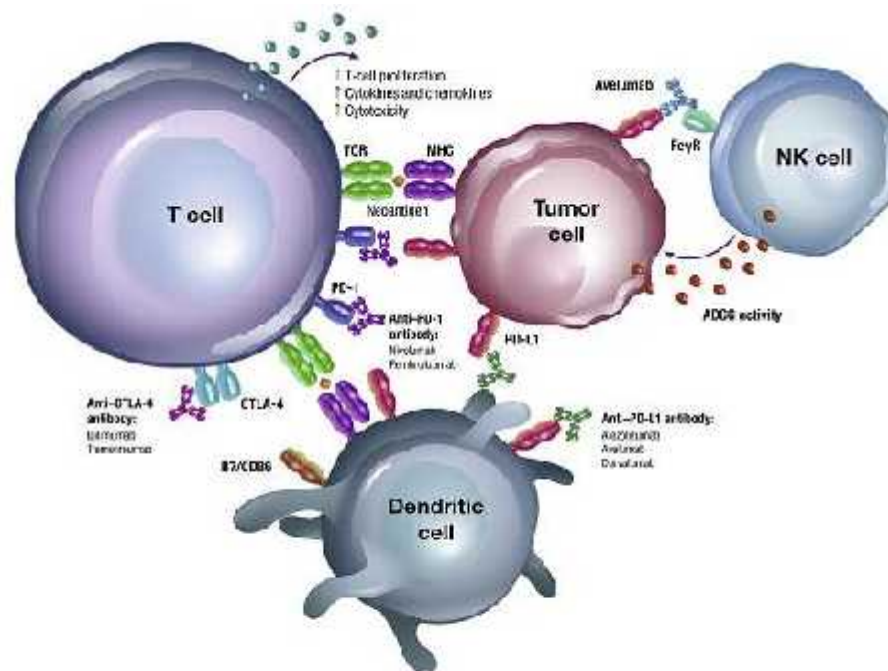


Fig. 1. Overview of immune pathways and actions of checkpoint inhibitors. The role of immune checkpoint inhibitors in restoring antitumor activity. Immune checkpoint proteins are expressed on the surface of T cells that interact with their ligands on antigen-presenting cells (e.g. dendritic cells), resulting in tumor immune evasion. Immune checkpoint inhibitors (anti-programmed death 1 [PD-1]/programmed death ligand 1 [PD-L1] and anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 [CTLA-4] antibodies) prevent the receptors and ligands from binding and promote T cell mediated antitumor responses. A potential role for antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in avelumab's mechanism of action is also depicted. MHC, major histocompatibility complex; NK, natural killer; TCR, T-cell receptor.

Fuente: [1] W. Ma, B.M. Gilligan, J. Yuan, T. Li, Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy, J.Hematol. Oncol. 9 (1) (2016).