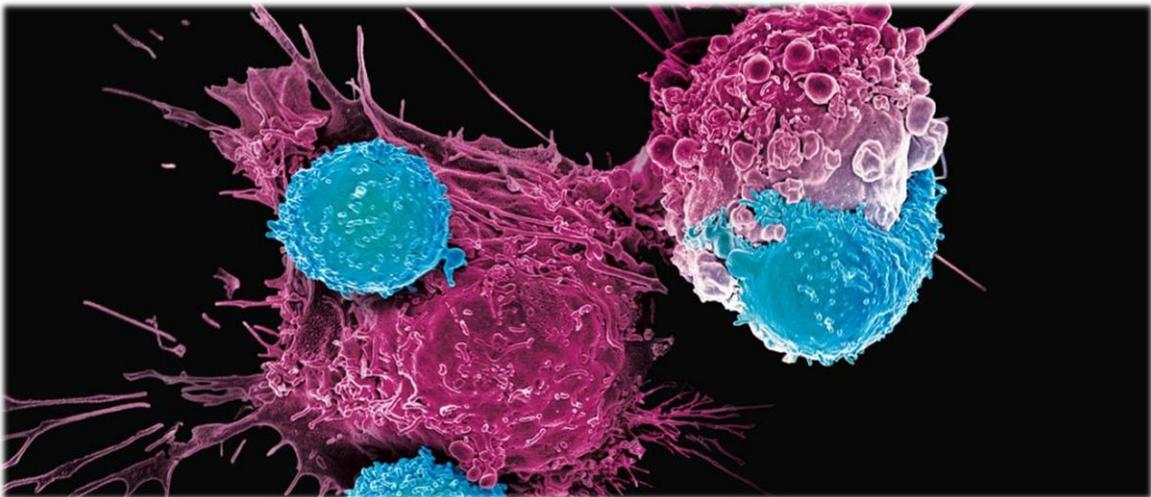




INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN LA TERAPIA DEL CÁNCER



FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología

TRABAJO FIN DE MÁSTER BIBLIOGRÁFICO

Julio de 2021

Álvaro Bermejo Toscano



FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología

TRABAJO FIN DE MÁSTER BIBLIOGRÁFICO

Máster En Especialización Profesional En Farmacia

Especialidad Gestión Y Calidad Asistencial En La Oficina
De Farmacia

“INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN LA TERAPIA DEL CÁNCER”

Autor: Álvaro Bermejo Toscano

Tutor: Miguel López Lázaro

Sevilla, julio de 2021

Resumen

Fruto de investigaciones recientes, han surgido un grupo de fármacos contra el cáncer con un mecanismo de acción muy innovador, que inhiben los puntos de control inmunitario, consiguiendo “quitarle el freno” al sistema inmunitario para que sea este el que elimine las células cancerosas.

El objetivo del presente Trabajo de Fin de Máster es realizar una actualización sobre el uso de estos inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer como el melanoma, NSCLC o el cáncer colorrectal, en diferentes estadios de evolución y como diferentes líneas de tratamiento.

Hemos realizado una revisión básica de los tratamientos habituales contra el cáncer, y de los mecanismos de escape tumoral, indispensables para comprender el funcionamiento de los ICI y sus principales limitaciones. Tras esto, hemos analizado los principales efectos adversos que pueden ocasionar, hemos comparado su coste y efectividad con otros tipos de tratamientos y hemos investigado sobre qué parámetros están trabajando para optimizar su uso.

Lamentablemente, el uso de ICI solo ha demostrado ser útil en determinados tipos de cáncer cuyas células presentan un gran número de mutaciones en su genoma, mientras que en otros casos no se obtiene beneficio alguno. Además, el uso de ICI está vinculado a la aparición de reacciones adversas inflamatorias provocadas por la desregulación de los mecanismos de control que evitan las reacciones autoinmunitarias, lo que en algunos casos puede tener consecuencias fatales.

Por esa razón es necesario seguir investigando biomarcadores predictivos de respuesta, que permitan seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de estos tratamientos, evitando la exposición de aquellos que les puedan sacar menos provecho y disminuyendo los costes de las terapias.

Palabras clave

Cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario, células T, CTLA-4, PD-1/PD-L1.

Abstract

As a result of recent investigations, a group of medicines with a very innovative mechanism of action have emerged, which inhibit immune checkpoints, to achieved unblock the immune system to kill cancer cells.

The purpose of this thesis is to make an update on the use of these immune checkpoint inhibitors (ICI) in the treatment of different types of cancer like melanoma, NSCLC or colorectal cancer, in different stages and like different treatment lines.

We made a cancer treatments review and tumour escape mechanisms, essential to understanding the operation of ICIs and their main limitations. We analysed the adverse effects they can cause, their cost and effectiveness with other types of treatments and, we also investigated what parameters are working to optimize its use.

Unfortunately, the ICI use has only shown to be fair in certain types of cancer whose cells have numerous mutations in their genome. In addition, the use of ICI is related to the appearance of adverse inflammatory reactions caused by deregulation of the control mechanisms that prevent reactions autoimmune, which in some cases can have fatal consequences.

That is why it is necessary to continue studying predictive biomarkers of response, which allows patients who can benefit from these treatments, avoiding the exposure of those who can take less advantage of them and reducing the costs of therapies.

Keywords

Cancer, immune checkpoint inhibitors, T cells, CTLA-4, PD-1/PD-L1.

Índice

Antecedentes del tema	6
1. Definición de cáncer	6
2. Causas	6
3. Tratamientos tradicionales	9
3.1 Cirugía	9
3.2 Radioterapia	10
3.2.1 Radioterapia externa o Teleterapia	11
3.2.2 Braquiterapia.....	12
3.3 Quimioterapia.....	12
4. Nuevos tratamientos	14
4.1 Moléculas sintéticas	16
4.2 Moléculas biológicas	16
4.2.1 Virus oncolíticos	17
4.2.2 Vacunas	17
5.2.4 Células CAR-T.....	18
5.2.5 Anticuerpos Monoclonales (mAB)	19
Objetivos	22
Metodología	23
Resultados y discusión	24
1. Mecanismos de escape tumoral	24
3.1 Modificaciones en el microambiente inmune tumoral.....	25
1.2 Modificaciones en las células tumorales que evitan el reconocimiento de los neoantígenos.....	25
1.3 Inducción de tolerancia inmunitaria	26
2 Tipos de puntos de control inmunitario y mecanismo de acción	30
3 Fármacos aprobados y aplicaciones	34
3.1 <i>Ipilimumab</i>	35
3.2 <i>Nivolumab</i>	36
3.3 <i>Pembrolizumab</i>	36
3.4 <i>Atezolizumab</i>	38
3.5 <i>Avelumab</i>	39
3.6 <i>Durvalumab</i>	39
3.7 <i>Cemiplimab</i>	39

4	Efectos adversos	40
5	Factores que influyen en la eficacia.....	44
6	Relación coste-efectividad frente a otros tratamientos.....	48
7	Investigación y perspectivas de futuro	49
	Conclusiones	51
	Bibliografía	53
	Abreviaturas	61

Antecedentes del tema

1. Definición de cáncer

Cáncer es un término que engloba a un conjunto de enfermedades relacionadas. Estas tienen en común que algunas de las células del cuerpo comienzan a dividirse y dejan de responder a las restricciones naturales de crecimiento y muerte celular programada (apoptosis), perdiendo la capacidad de diferenciarse y aumentando su número, pudiendo formar masas llamadas tumores. Los tumores malignos o cancerosos tienen la capacidad de evadir el sistema inmunitario y de generar su propio suministro sanguíneo para obtener oxígeno y nutrientes. Además, algunas de sus células pueden desprenderse y viajar a lugares alejados del tumor original mediante el sistema circulatorio o linfático, formando nuevos tumores, a este fenómeno se le denomina metástasis. Sin embargo, los tumores benignos no se extienden a tejidos lejanos y al extirparse no vuelven a crecer mientras que los malignos sí pueden hacerlo ([Instituto Nacional del Cáncer \(NIH\), 2015a; Cruz et al., 2018](#)).

2. Causas

El cáncer está causado por alteraciones en diferentes tipos de genes:

- a) Genes que regulan la proliferación y la diferenciación celular (protooncogenes).
- b) Genes que inhiben el crecimiento celular y que dirigen hacia la apoptosis a las células que resultan dañadas de forma irreparable (genes supresores de tumores).
- c) Genes implicados en la reparación del ADN.

Estas mutaciones alteran la progresión del ciclo celular y la apoptosis, provocando el crecimiento anormal de las células tumorales. El ciclo celular de las células cancerosas es igual que el de las células sanas, se divide en 4 fases: G₁, S, G₂ y M. En la fase G₁ se producen enzimas para la síntesis de ADN, proteínas y ARN. En la fase S se sintetiza el ADN, y en la fase G₂ continúa el crecimiento sintetizándose más proteínas y ARN. Tras estas fases tiene lugar la mitosis (fase M) formándose dos células hijas. Estas nuevas

células pueden entrar en la fase G_1 o hacerlo en la fase de reposo o G_0 , en la que se encuentran inactivas en cuanto a la síntesis macromolecular (Skeel, 2012).

Las mutaciones pueden generar antígenos compartidos y neoantígenos que serán identificados por el sistema inmunitario para poder hacerle frente a las células cancerosas. Los antígenos compartidos son el resultado de la expresión alta o aberrante de proteínas endógenas de la célula, codificadas por la línea germinal. Los neoantígenos por su parte, derivan de proteínas anormales formadas a partir de alteraciones genéticas somáticas o de proteínas virales oncogénicas (Sobhani et al., 2021).

Estos cambios en el material genético de las células pueden ser compartidos entre los miembros de una misma familia. Esto se debe a que los hijos heredan el genoma de sus padres, al proporcionar cada progenitor una copia de cada gen, a la que se denomina alelo. Por esta razón, pequeñas mutaciones en el material genético de los padres pueden contribuir al desarrollo de cáncer, y este material genético defectuoso puede ser transmitido a su descendencia (Miller, 2018).

Hay factores de riesgo que provocan que exista una mayor predisposición para desarrollar cáncer. Algunos no se pueden controlar como la edad o los antecedentes familiares de los que hemos hablado antes, pero otros sí se pueden evitar. Estos son los carcinógenos físicos como la luz UV; factores químicos como el alcohol y el humo del tabaco o agentes biológicos como los virus oncogénicos. Este último es el caso del Virus de Epstein-Barr o del Papiloma Humano (VPH) (Instituto Nacional del Cáncer (NIH), 2015b).

El cáncer tiene una incidencia global muy alta, se estima que en 2020 se han diagnosticado más de 19 millones de casos en todo el mundo (*figura 1*) y que han fallecido casi 10 millones de personas debido a esta enfermedad (*figura 2*). Por esta razón se sigue trabajando en las estrategias preventivas, la detección temprana mediante cribados y la investigación de nuevos tratamientos, todo ello para disminuir la incidencia de la enfermedad y mejorar su pronóstico, reduciendo su huella en la población mundial.

Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020, en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades

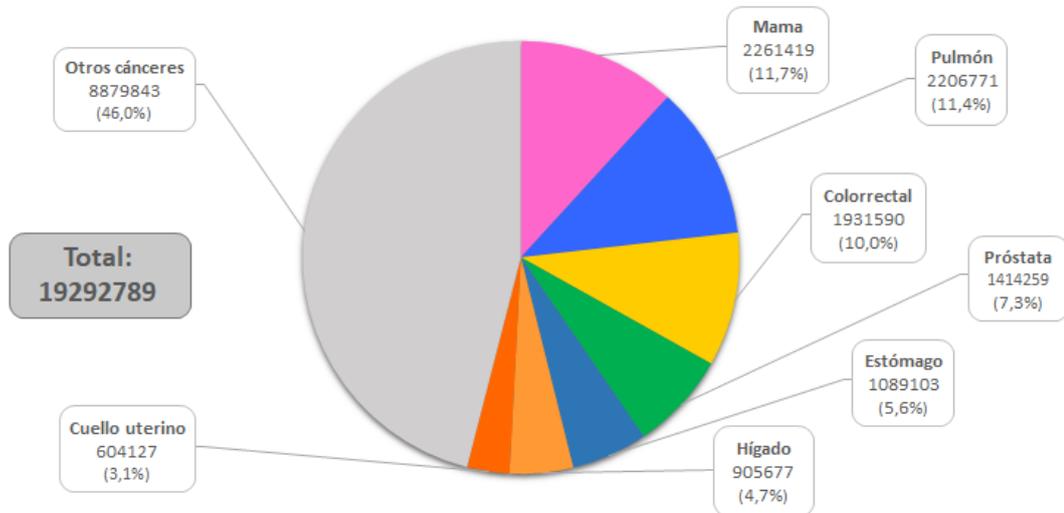


Figura 1. Estimación de incidencia del cáncer a nivel mundial en 2020. Los porcentajes hacen referencia a la incidencia relativa de cada tipo de cáncer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), 2021).

Número estimado de fallecidos por cáncer en 2020, en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades

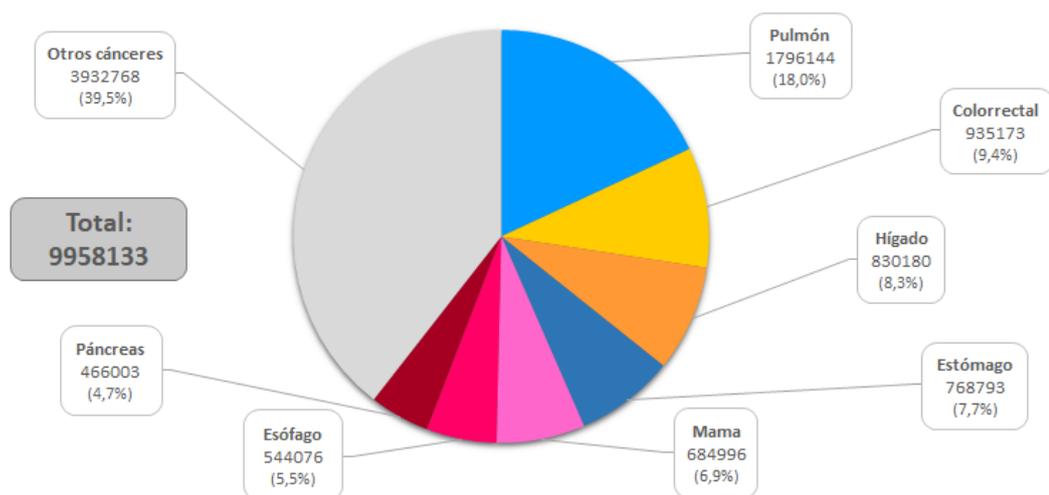


Figura 2. Estimación del número de fallecidos por cáncer a nivel mundial en 2020. Los porcentajes hacen referencia a la incidencia relativa de cada tipo de cáncer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), 2021).

3. Tratamientos tradicionales

El diagnóstico correcto y temprano es esencial para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Tras el diagnóstico, se debe valorar cuál es el tratamiento más adecuado para el paciente. Este puede estar basado en las terapias tradicionales, en aquellas más innovadoras desarrolladas durante los últimos años o en la combinación de ambas. En este apartado resumiremos las tres terapias más habituales que son: la resección quirúrgica; la radioterapia y la quimioterapia.

3.1 Cirugía

Para realizar el diagnóstico se realiza el estudio histopatológico de una muestra de tejido, obtenida por medios quirúrgicos. Tras el estudio de la muestra y la confirmación de que no se ha producido metástasis (la enfermedad se encuentra en una zona localizada y no se ha extendido a otro punto del organismo), se opta por la resección oncológica siempre que sea posible. Este también es el caso de las lesiones premalignas, aquellas que cuando siguen su evolución natural, se transforman en neoplasias malignas.

La cirugía con objetivo curativo es el tratamiento primario de elección para el cáncer resecable de mama, pulmón, esófago, tiroides, estómago, hígado, páncreas, colon, recto, piel (incluido melanoma), cuerpo uterino, cuello del útero y sarcomas, entre otros muchos. Tiene como objetivo eliminar por completo el tumor primario y los ganglios regionales en riesgo, dejando un margen de seguridad alrededor del tejido sano. Y no solo representa un tratamiento eficaz, sino que permite estudiar la pieza quirúrgica para obtener información pronóstica que podría traducirse en la incorporación de un tratamiento complementario (Granados et al., 2016).

La condición más obvia que impide la resección completa de un tumor es la enfermedad metastásica. Sin embargo, es posible la ablación de tumores irresecables de pequeño tamaño en el hígado o de metástasis pulmonares mediante crioterapia o ablación por radiofrecuencia. En ambas técnicas se utiliza una sonda dirigida por ultrasonidos para destruir el tejido neoplásico. En la crioterapia se introduce gas a muy

baja temperatura y en la ablación por radiofrecuencia se utilizan ondas radiales de alta energía para eliminar el tumor ([Sociedad Americana contra el Cáncer, 2019](#)).

También es común recurrir a la resección paliativa cuando no es posible la curación de la enfermedad, pero sí se puede eliminar la enfermedad local o regional para aliviar manifestaciones como dolor, hemorragia o infección y así mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes. Un ejemplo de tratamiento paliativo indirecto sería la extirpación de órganos endocrinos que están relacionados con la progresión del cáncer. Sería el caso de los testículos en el cáncer de próstata o los ovarios en el cáncer de mama dependiente de hormonas en pacientes premenopáusicas, de esta forma se elimina la fuente que “activa” el tumor, frenando así su avance ([Granados et al., 2016](#)).

3.2 Radioterapia

La radioterapia utiliza radiación ionizante en padecimientos benignos o malignos con fines curativos, paliativos o adyuvantes. Entre las radiaciones ionizantes encontramos los rayos X, rayos gamma (γ), partículas alfa (α), electrones, positrones beta (β), neutrones y protones. La incidencia de estas radiaciones en los tejidos provoca que la energía que poseen se transforme en daño térmico y químico, provocando lesiones en el ADN de las células que desencadenan su muerte.

La radiosensibilidad de las células depende de en qué fase de su ciclo se encuentren, pero para obtener el control del tumor, todas sus células con capacidad proliferativa deben ser destruidas. El daño producido en el ADN de las células puede retrasar su mitosis en un fenómeno dosis-dependiente, y provocar la muerte de la célula irradiada o de sus células descendientes (muerte diferida). También puede desencadenar su apoptosis, que no parece ser dosis-dependiente y que tiene lugar cuando el daño producido es tan grave que no permite a la célula repararse.

La radiación produce una serie de efectos en los tejidos, que dependerán: del volumen de tejido que recibe la dosis; de la dosis total; de la duración del tratamiento y del número de dosis que se administran por sesión.

Hay tejidos donde se produce una respuesta aguda, con cambios precoces y reducción de la proliferación celular al dañarse las células madre, de forma que las que quedan no son suficientes como para renovar los tejidos, volviéndose biológicamente detectable el daño tisular. Por otro lado, hay tejidos en los que la respuesta es más lenta, produciéndose los daños meses después de la radiación. Estos cambios pueden ser irreversibles, y suele ocurrir en tejidos con división celular poco frecuente como el pulmón, el corazón, el riñón o el sistema nervioso central.

Existen dos técnicas principales en radioterapia: la radioterapia externa o teleterapia, y la braquiterapia.

3.2.1 Radioterapia externa o Teleterapia

La radiación se administra mediante haces dirigidos a volúmenes definidos en el paciente desde equipos alejados del organismo. La postura del paciente debe ser reproducible, cómoda y segura, para que la distribución de la radiación sea óptima y alejada de órganos que no se van a tratar. En ocasiones se recurre a estudios como la resonancia magnética o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), que mide la actividad metabólica del cuerpo humano y proporciona una imagen tridimensional de los focos de crecimiento celular anormal en el organismo, para ayudar a completar el plan de tratamiento.



Figura 3. *Paciente en tratamiento con teleterapia. Podemos observar cómo está usando un accesorio bajo las piernas y una máscara termoplástica de cabeza y hombros para limitar sus movimientos (imagen tomada de la Guía de radioterapia para cáncer de cabeza y cuello del Complejo Hospitalario de Navarra, 2016).*

3.2.2 Braquiterapia

En esta técnica la fuente de radiación está en contacto con el tejido a irradiar, ya sea en su interior si se trata de la cavidad de un órgano, o muy próximo al mismo. De esta forma, la radiación se aplica de forma más directa, pero la dosis decae conforme nos alejamos de la fuente, disminuyendo el volumen irradiado y haciendo esta técnica más segura para los tejidos sanos de alrededor.

La fuente de radiación se sitúa mediante implantes en el paciente, que pueden ser permanentes o temporales. En los permanentes se utilizan fuentes de vida media corta, que liberan la dosis de forma gradual hasta que su actividad disminuye por decaimiento, y que permanecen implantados al terminar el tratamiento. Por otro lado, los implantes temporales contienen fuentes de vida media larga acorde a la dosis a impartir y a la actividad de las fuentes radiactivas, que permanecerán en contacto con el paciente hasta que la dosis prescrita haya sido entregada (Hinojosa y Balam, 2016).

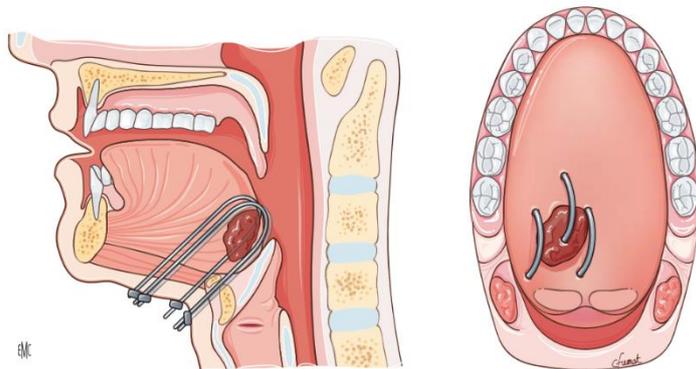


Figura 4. Braquiterapia en cáncer en la base de la lengua. Los tubos de plástico permiten introducir diariamente en su interior los isótopos radiactivos que provocarán los cambios en el tumor. Como se trata de implantes temporales, al finalizar el periodo de tratamiento los catéteres huecos son retirados (imagen tomada de Mazon et al., 2010).

3.3 Quimioterapia

El objetivo principal del uso de antineoplásicos es evitar que las células cancerosas se multipliquen, invadan otros órganos, metastaticen y acaben con la vida del paciente. La mayoría de los antineoplásicos tradicionales actúan sobre la proliferación celular, ejerciendo también efectos tóxicos sobre las células sanas, en especial aquellas con una alta velocidad de recambio. Por eso la principal premisa a la hora de elegir un fármaco

eficaz es que sea capaz de controlar o inhibir la proliferación de las células cancerosas y que tenga un efecto tóxico mínimo sobre el paciente (Skeel, 2012).

Tradicionalmente se ha utilizado la quimioterapia como tratamiento para los cánceres metastásicos después de que las terapias locales no hubieran funcionado. Sin embargo, hoy tienen un papel importante en el tratamiento curativo de algunas neoplasias, habitualmente junto a la radioterapia.

La mayoría de antineoplásicos clásicos ejercen su efecto sobre la síntesis de ADN, ARN, proteínas o sobre el funcionamiento de la molécula preformada, y cuando la interferencia generada es suficientemente importante, causan la muerte de un porcentaje de las células progenitoras. Los antineoplásicos también pueden eliminar células por efecto directo o pueden provocar la diferenciación, senescencia o apoptosis de las células. Sin embargo, se hace necesario usar dosis repetidas de quimioterapia para seguir reduciendo el número de células dado que solo un porcentaje de ellas muere tras la aplicación del tratamiento, a estas dosis reiteradas se las conoce como ciclos de quimioterapia.

Podemos agrupar la mayoría de antineoplásicos clásicos en dos categorías: aquellos cuya actividad depende de que las células estén en alguna fase del ciclo celular diferente a G₀, y aquellos que no, como la *Mecloretamina* o la *Carmustina* (Skeel, 2012). Incluso, hay algunos fármacos que presentan una mayor actividad frente a las células que se encuentran en una fase concreta del ciclo (*Tabla 1*). En estos casos tiene mayor importancia la administración de dosis repetidas para permitir que un mayor número de células entren en esa fase en la que son más sensibles (Skeel, 2012).

Habitualmente los fármacos antineoplásicos son más eficaces en combinación ya que pueden provocar un efecto sinérgico al complementar sus mecanismos de acción, evitando a su vez que se produzcan mecanismos de resistencia comunes.

En cuanto a su dosis, esta puede ser muy variable entre dos individuos con la misma patología, por lo que se debe trabajar lo más próximo posible a la dosis máxima individual y con tanta frecuencia como sea posible, controlando en todo momento los índices de toxicidad en el organismo (Aguilar et al., 2016).

Fase de mayor actividad	Clase	Tipo	Fármacos característicos
G₁	Hormona	Corticoesteroide	<i>Prednisona</i>
Unión G₁/S	Antimetabolito	Análogo de purina	<i>Cladribina</i>
S	Antimetabolito	Análogo de pirimidina	<i>Citarabina, Fluorouracilo</i>
		Análogo de Ac. fólico	<i>Metotrexato</i>
	P. natural	Inhib. topoisomerasa I	<i>Topotecán</i>
G₂	P. natural	Antibiótico	<i>Bleomicina</i>
		Inhib. topoisomerasa II	<i>Etopósido</i>
		Polimerización y estabilización de microtúbulos	<i>Paclitaxel</i>
Mitosis	Producto natural	Inhib. mitosis	<i>Vinblastina, Vincristina</i>
		Análogo de epotilona B	<i>Ixabepilona</i>

Tabla 1. Ejemplos de antineoplásicos con especificidad de fase del ciclo celular.
Abreviaturas: Ac, Ácido; Inhib, Inhibidor; P, Producto (tabla modificada de Skeel, 2012).

4. Nuevos tratamientos

En el caso de muchos tumores sólidos, es preferible abordar directamente la neoplasia mediante técnicas como la cirugía, la radioterapia o el uso de agentes citotóxicos convencionales, que hemos resumido anteriormente. Sin embargo, no todos los tumores son resecables, la mayoría de los agentes citotóxicos actúan sobre macromoléculas y enzimas de las células de crecimiento rápido sin distinguir entre las células sanas y las neoplásicas, provocando toxicidad grave en los tejidos, y la radiación ionizante de los tratamientos radioterápicos a menudo incide sobre células sanas, provocándoles lesiones (Bashraheel et al., 2020). Además, cuando aparece metástasis en los cánceres más comunes, las expectativas de supervivencia disminuyen debido a que los tratamientos tradicionales no pueden aplicarse o son insuficientes para erradicar la enfermedad. Por esta razón se ha vuelto fundamental darle un nuevo enfoque al tratamiento del cáncer.

En los últimos años se ha descubierto el funcionamiento de varios mecanismos moleculares y genéticos de carcinogénesis, crecimiento, invasión y metástasis. Estos avances han dado pie a que se desarrollen terapias más específicas contra el cáncer que

mejoren el pronóstico de los pacientes y minimicen los efectos secundarios al incrementar la selectividad por las células cancerosas (Álvarez et al., 2016).

La tabla 3 nos muestra la clasificación de algunas de estas nuevas terapias con selectividad por las células tumorales:

	Tipo	Subtipo	Sufijo	Ejemplo		
Moléculas biológicas (INMUNOTERAPIA)	1. Inmunoterapias no específicas		----	<i>Interferón-α, Interleuquina-2</i>		
	2. Virus oncolíticos		----	<i>Talimogén laherparepvec</i>		
	3. Vacunas		-leucel	<i>Sipuleucel-T</i>		
	4. Células CAR-T		-leucel	<i>Tisagenlecleucel</i>		
	5. Anticuerpos Monoclonales (mAB)	murino		-omab	<i>Tositumomab</i>	
quimérico		-ximab	<i>Rituximab</i>			
humanizado		-zumab	<i>Trastuzumab</i>			
100% humano		-umab	<i>Nivolumab</i>			
Moléculas sintéticas	6. Moléculas pequeñas	a) Inhib. quinasas				
		▪ TK	-tinib	<i>Imatinib</i>		
		▪ PKC	-taurina	<i>Midostaurina</i>		
		▪ PI3K	-lisib	<i>Idelalisib</i>		
		▪ mTor	-limús	<i>Everolimús</i>		
		▪ CDK	-ciclib	<i>Palbociclib</i>		
		b) Inhib. PARP			-parib	<i>Olaparib</i>
		c) Inhib. proteasoma			-zomib	<i>Bortezomib</i>
		d) Inhib. HDAC			-stat	<i>Vorinostat</i>
		e) Inhib. antiapoptosis			-toclax	<i>Venetoclax</i>
		f) Inhib. <i>smoothened</i>			-degib	<i>Sonidegib</i>

Tabla 2. Nuevas terapias en Oncología. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: Inmunoterapia y Terapias dirigidas contra dianas moleculares (TDDM), reuniendo los Anticuerpos Monoclonales las características de ambos grupos. *Abreviaturas:* CDK, Quinasas dependientes de ciclinas; HDAC, Histona deacetilasa; Inhib, Inhibidores; mTor, Diana de la rapamicina en mamíferos; PARP, Poli ADP-ribosa polimerasa; PI3K, Fosfoinositol 3-quinasa; PKC, Protein quinasa C; TK, Tirosin-quinasa (Tabla modificada de CADIME, 2020).

4.1 Moléculas sintéticas

En este grupo se encuentran los fármacos dirigidos de moléculas pequeñas, que junto a los anticuerpos monoclonales (moléculas biológicas, no sintéticas), forman parte de las terapias dirigidas a dianas moleculares (TDDM). Estas terapias dirigidas actúan selectivamente sobre genes específicos del cáncer, proteínas o el entorno del tejido que contribuyen a su crecimiento y supervivencia, de esta forma actúan más selectivamente sobre las células tumorales con una característica determinada, provocando efectos secundarios más tolerables en comparación con los tratamientos tradicionales.

Las células reciben estímulos a través de sus receptores extracelulares que son capaces de transformar en señales internas, las cuáles llegan hasta el núcleo celular mediante diferentes vías de transducción de señales. Las células tumorales reciben señales estimuladoras que producen un aumento de la capacidad proliferativa e invasiva del tumor, permiten mejorar la irrigación sanguínea de las células para satisfacer sus requerimientos de oxígeno y nutrientes (angiogénesis), y desarrollar metástasis a distancia (Cruz et al., 2018). Al detener estas vías de transducción de señales mediante terapias selectivas, se persigue la erradicación de las células cancerosas.

Las moléculas pequeñas son capaces de actuar sobre los receptores extracelulares de superficie de las células cancerosas o atravesar la membrana celular gracias a su reducido tamaño e interactuar con dianas intracelulares específicas. Habitualmente estas dianas son proteínas cuya actividad enzimática se ve comprometida por las moléculas pequeñas, las cuales tienen la particularidad de ser administradas en su mayoría por la vía oral (CADIME, 2020).

4.2 Moléculas biológicas

El sistema inmunitario no solo protege al individuo contra microorganismos patógenos que puedan ocasionar daños, también lo hace contra el crecimiento de tumores. Lleva a cabo esta protección antitumoral mediante tres procesos: elimina las infecciones de virus oncogénicos que puedan inducir tumores en el hospedador; acaba con agentes patógenos que puedan provocar un ambiente inflamatorio crónico que conduzca al

desarrollo del cáncer y expone de forma específica a las células tumorales que presentan antígenos tumorales específicos (Barrera et al., 2016).

Esta nueva línea de tratamiento oncológico se basa en la estimulación del sistema inmunitario del paciente para combatir la enfermedad, y utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en el laboratorio para mejorar o restaurar esta función inmunitaria.

4.2.1 Virus oncolíticos

En este tipo de terapia se utilizan virus genéticamente modificados. Estos se inyectan en el tumor, donde se introducen en las células tumorales, se reproducen y provocan la explosión y muerte de las células hospedadoras, liberando los antígenos tumorales. De esta forma el sistema inmunitario reconoce los antígenos y dirige su ataque a las células tumorales que presentan estos antígenos específicos. La primera terapia con virus oncolíticos fue aprobada en 2015 para el tratamiento de melanomas, con un virus llamado *Talimogén laherparepvec* o *T-VEC* (American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020).

4.2.2 Vacunas

Las vacunas exponen de forma controlada, al sistema inmunitario a un antígeno para que lo reconozca y lo destruya. Existen dos tipos de vacunas contra el cáncer: las profilácticas y las terapéuticas.

Las vacunas profilácticas previenen la formación de algunos tumores. Como adelantamos anteriormente, existen virus que son responsables de afecciones asociadas a procesos tumorales. Este tipo de vacunas contienen antígenos de virus oncógenos como el virus de la hepatitis B, que causa una forma de cáncer de hígado, o el virus del papiloma humano (VPH), que causa cáncer de cuello de útero y algunos tipos de cáncer de la orofaringe. Al evitar la infección del virus oncógeno, también se previene el proceso oncológico que se encuentra asociado.

En cuanto a las vacunas terapéuticas, las que mejores resultados han obtenido son aquellas en las que se modifican células presentadoras de antígenos (APC) *ex vivo* para reconocer un antígeno concreto y que activen la respuesta inmunitaria (Abbas et al., 2020a). En 2010 la FDA aprobó la primera vacuna terapéutica contra el cáncer llamada *Sipuleucel-T*. Está indicada en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado, que no responde a terapia hormonal pero que cursa con pocos o ningún síntoma. Esta vacuna no ha demostrado curar el cáncer de próstata, pero aumenta la supervivencia de los pacientes que no responden a otro tratamiento.

Se están desarrollando numerosos ensayos clínicos para desarrollar vacunas contra diversos tipos de cáncer, sin embargo, resulta complejo debido a que las células tumorales se desarrollan a partir de células sanas del paciente, por lo que los antígenos que se utilizan son reconocidos como propios y no desencadenan la respuesta inmunitaria. También es común que el sistema inmunitario se encuentre debilitado por la propia enfermedad, impidiendo el éxito de este tipo de terapias (CADIME, 2020).

5.2.4 Células CAR-T

La terapia CAR-T combina la terapia celular y la génica. Las células expresan en sus membranas receptores CD (cúmulos de diferenciación) con funciones muy diversas, que nos ayudan a identificar el tipo de célula, su diferenciación o su activación. Esto también resulta útil para identificar células malignas de un subtipo concreto en el paciente. En el caso del linfoma no Hodgkin de células B grandes, el receptor es el CD19, por lo que el tratamiento se llama CAR-T anti-CD19. Esta terapia persigue que los linfocitos T reconozcan este receptor CD19 para que destruyan los linfocitos B que los presentan.

El procedimiento consiste en extraer las células T del paciente o de un donante e infectarlas con un virus que inserte material genético en las células T. Estas células modificadas se infunden en el paciente, que gracias a este nuevo material genético presentarán en su superficie receptores de antígeno quiméricos (CAR) que les permitirán detectar un antígeno específico del tumor y destruir las células cancerosas, en el ejemplo anterior, aquellas que presentan el receptor CD19 (CADIME, 2020).

Esta técnica evita las limitaciones que se pueden encontrar en los TCR de los linfocitos T o en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I de las células malignas, ya que los linfocitos T modificados no necesitan la intervención de su TCR ni la de las APC porque cuentan con su CAR para reconocer el antígeno específico del tumor (el receptor CD-X), activarse y destruir las células cancerosas.

La selección adecuada del antígeno tumoral permite utilizar el mismo CAR en muchos pacientes diferentes, independientemente de qué antígenos muestren las células tumorales en su MHC (Abbas et al., 2020a). El procedimiento se puede llevar a cabo “*in house*”, en hospitales que cuenten con instalaciones adecuadas y la autorización de la AEMPS. Asimismo, la EMA y la FDA aprobaron la comercialización de los dos medicamentos CAR-T anti-CD19 de fabricación industrial, facilitando de esta forma el acceso a esta terapia. Estos medicamentos son el *Tisagenlecleucel* y el *Axicabtagén ciloleucel*, indicados en el tratamiento de diferentes linfomas de células B, como alternativa en casos recidivantes o refractarios a otros tratamientos previos (CADIME, 2020).

5.2.5 Anticuerpos Monoclonales (mAB)

Como vimos anteriormente, los anticuerpos monoclonales y las moléculas pequeñas forman parte de las terapias dirigidas a dianas moleculares (TDDM), que actúan selectivamente sobre las células tumorales con una característica molecular determinada.

Los anticuerpos naturales que producen las células B son policlonales, es decir, que pueden reconocer y unirse a diferentes determinantes antigénicos de un mismo antígeno. Por su parte los anticuerpos monoclonales (mAB) son inmunoglobulinas modificadas, que se preparan en el laboratorio y que sólo reconocen un único determinante antigénico, que es la diana hacia la que están dirigidos. Esto les confiere selectividad y permite que se puedan dirigir hacia dianas como células efectoras del sistema inmunitario, receptores transmembrana o factores de crecimiento extracelulares de las células tumorales para llevar a cabo su acción.

Las inmunoglobulinas más sencillas tienen forma de “Y”, en cuya región variable encontramos 3 secuencias cortas llamadas segmentos hipervariables, que son los que le van a aportar a la inmunoglobulina la versatilidad y la capacidad de unirse al antígeno (Abbas et al., 2018).

Según su origen se pueden distinguir cuatro tipos de anticuerpos monoclonales:

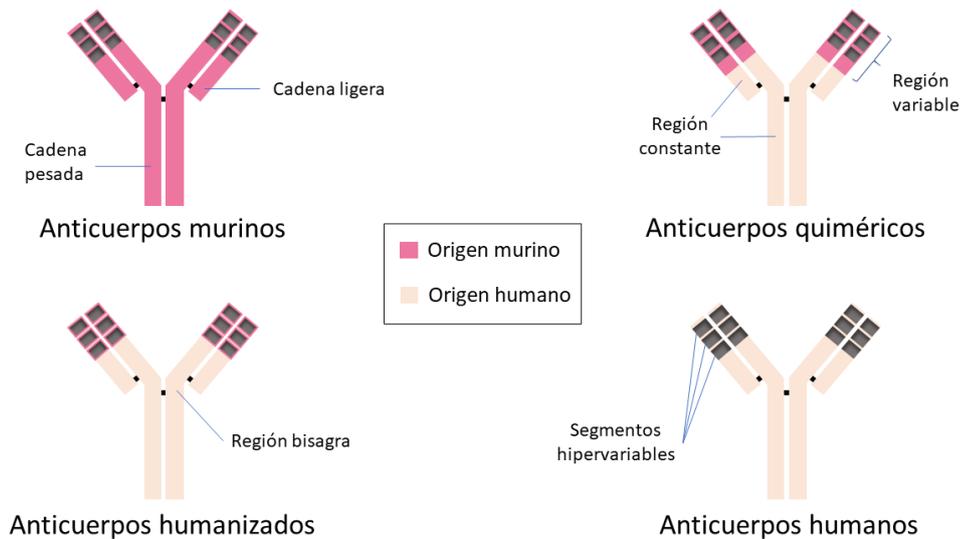


Figura 5. Estructura y tipos de anticuerpos monoclonales.

Como el ser humano no puede producir anticuerpos contra moléculas propias, se utilizaron ratones para llevar a cabo esta tarea (García, 2011). Sin embargo, este tipo de mAB presentan problemas de tolerancia en el huésped ya que suele desencadenar una reacción inmune contra la proteína de ratón, lo que reduce la efectividad del tratamiento y puede desencadenar reacciones anafilácticas. Por esta razón se desarrollaron los otros tipos de anticuerpos.

Para obtener mAB completamente humanos se utilizan ratones transgénicos, reduciendo considerablemente el potencial inmunógeno de estas terapias. Su primer representante fue *Adalimumab*, autorizado por la FDA en 2002 y por la EMA en 2003 (Villaescusa, 2017).

Los mAB no conjugados pueden bloquear la proliferación del tumor al obstaculizar la unión de los factores de crecimiento a sus receptores; pueden inducir la apoptosis de las células malignas; unirse a células efectoras de citotoxicidad celular anticuerpo

dependiente o activar la citotoxicidad mediada por complemento. Mientras que los conjugados pueden estar unidos a diferentes agentes para eliminar el tumor. Estos agentes pueden ser toxinas, fármacos o radioisótopos, que son transportados de forma muy precisa a la zona del tumor, minimizando el daño en el tejido sano (Álvarez et al., 2016; Amoozadeh et al., 2019). *Brentuximab vedotin* es un mAB conjugado que desde 2012 se utiliza en el tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico. El mAB se une a la proteína CD30 e introduce en la célula la Monometil Auristatina E, un agente antimicrotúbulos que acaba con la célula maligna (Álvarez et al., 2016).

Una variación de la estrategia anterior es la terapia con profármacos enzimáticos dirigidos por anticuerpos. En esta versión se une de forma covalente al mAB una enzima, habitualmente la carboxipeptidasa G2. El anticuerpo lleva a la enzima hacia el tumor, donde rompe el conjugado. Una vez esto ha ocurrido, se administra al paciente un profármaco (un sustrato enzimático no tóxico) que, mediante la acción de la enzima, se transformará en un compuesto citotóxico potente en las proximidades del tumor. Los compuestos citotóxicos que se utilizan son moléculas pequeñas que difundirán con facilidad hacia el interior de las células cancerosas para acabar con ellas.

Sin embargo, esta terapia presenta limitaciones ya que parece que las células son capaces de reparar en 24 horas el daño provocado, por lo que actualmente se están desarrollando nuevas enzimas carboxipeptidasa G2 que presenten una acción más duradera (Bashraheel et al., 2020).

Además de anticuerpos monoclonales conjugados y no conjugados, existen mAB con un mecanismo de acción diferente. Esto se debe a que son biespecíficos, es decir, tienen la capacidad de adherirse a dos proteínas diferentes al mismo tiempo. Es el caso del *Blinatumomab*, utilizado en diferentes tipos de leucemia. El *Blinatumomab* se une de forma específica a CD19, una proteína de superficie de las células B, a la vez que lo hace también a CD3, una proteína propia de las células T. De esta forma activa las células T, al actuar como mediador en la formación de la sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales (European Medicines Agency (EMA), 2018).

Pero quizás el grupo más interesante de anticuerpos monoclonales es el de los inhibidores de los puntos de control inmunitario, el cual desarrollaremos más a fondo.

Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Máster ha sido la realización de una revisión bibliográfica actualizada sobre el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, en diferentes estados de evolución y como diferentes líneas de tratamiento. Pudiendo ser aplicados en monoterapia, combinados con otros ICI, asociados a quimioterapia o como adyuvantes antes de una resección quirúrgica.

Como objetivos secundarios establecimos la confección de una revisión que nos permitiera:

1. Repasar los tratamientos más habituales utilizados contra el cáncer.
2. Conocer los principales mecanismos de escape tumoral, para ayudarnos a comprender cómo funcionan los ICI.
3. Analizar el nuevo enfoque de la enfermedad que nos propone este grupo de fármacos, gracias a con su innovador mecanismo de acción.
4. Conocer las limitaciones que presentan estos tratamientos.
5. Revisar los principales efectos adversos que pueden aparecer vinculados a su uso.
6. Comparar su coste y efectividad con otros tipos de tratamientos.
7. Analizar cuáles son los parámetros que se están estudiando para optimizar el uso de los inhibidores de los puntos de control inmunitario.

Metodología

Para llevar a cabo el presente trabajo, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de documentos bibliográficos que pudieran aportar la información necesaria. Para el desarrollo de conceptos básicos de los antecedentes del tema se han utilizado textos clásicos de Inmunología como “Inmunología básica funciones y trastornos del sistema inmunitario” o “Inmunología celular y molecular” de Abbas, así como portales web como el del Instituto Nacional del Cáncer (NIH) o la American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Para completar el trabajo de revisión bibliográfica se han empleado las bases de datos PubMed y Scopus, estableciendo los términos “immune checkpoint inhibitors”, “cancer”, “CTLA-4”, “PD-1” y “PD-L1” (solos o en combinación) como criterios de búsqueda para acotar los resultados, limitando la búsqueda a los últimos 3 años.

Para la elaboración de la bibliografía se ha utilizado el programa Mendeley Desktop. Se han enumerado las referencias bibliográficas estableciéndolas por orden alfabético y siguiendo las especificaciones de las normas Vancouver. En aquellas referencias en las que coincidía el autor, se ha establecido como criterio de ordenación la fecha de publicación. De la misma forma, cuando en el texto ha sido necesario citar más de una referencia, se ha establecido como criterio de ordenación la antigüedad de la publicación.

Resultados y discusión

1. Mecanismos de escape tumoral

El sistema inmunitario en su misión como protector del organismo contra el crecimiento de tumores, identifica y elimina a las células transformadas que han escapado a los mecanismos supresores de tumores antes de que puedan establecer una neoplasia, en un proceso conocido como inmunovigilancia. Alrededor de este fenómeno, se desarrolló la hipótesis de la inmunoedición, que cuenta con tres fases, conocidas como las tres “E” de la inmunoedición del cáncer: eliminación, equilibrio y escape (Dunn et al., 2004).

Esta hipótesis propone que, en el mejor de los casos, el sistema inmunitario es capaz de eliminar a todas las células tumorales. Sin embargo, existen células que no pueden ser eliminadas en su totalidad, por lo que entran en una fase de equilibrio en la que se encuentran inactivas, mientras el sistema inmunitario controla el crecimiento neto del tumor. No obstante, este equilibrio puede romperse debido a un proceso de inmunoedición activo, provocado por el desarrollo de los mecanismos de inmunosupresión inducidos por las células tumorales o por daños en el sistema inmunitario. La fase de equilibrio termina cuando las células tumorales se vuelven más agresivas y menos inmunogénicas, lo que les permite escapar de la inmunovigilancia, provocando de esta manera, el fracaso del sistema inmunitario en el control y eliminación de células tumorales (Barrera et al., 2016). De esta forma se produciría una selección darwiniana en la que sacarían ventaja aquellas variantes de las células tumorales que presenten un carácter antigénico menor y que sean capaces de inducir mecanismos inmunosupresores que permitan el escape tumoral (Cutuli, 2018).

Existen diferentes mecanismos de escape tumoral, pero para obtener una visión de conjunto, trataremos los más generales, que son: la modificación del microambiente inmune alrededor del tumor; la adquisición de cambios en las células tumorales que evitan el reconocimiento de los neoantígenos, y la inducción de tolerancia inmunitaria.

3.1 Modificaciones en el microambiente inmune tumoral

Los cambios pueden estar provocados directamente por las células tumorales o producirse tras el reclutamiento de las células reguladoras. Estos tienen lugar tras la liberación de citoquinas en la zona cercana al tumor, que interfieren y modulan la actuación de los componentes del sistema inmunitario, creando un estado de inmunosupresión que favorecerá el desarrollo de la célula tumoral.

Este estado de inmunoedición se produce mediante dos mecanismos estrechamente relacionados:

- a) Cambios en el microambiente celular inmunitario. Se promueve la aparición de macrófagos M2, células dendríticas moduladas y células de origen mieloide inmunosupresoras. Estas células sintetizan moléculas inmunorreguladoras como la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y citoquinas inmunosupresoras como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) o la IL-10.
- b) Inmunosupresión de la respuesta inmunitaria. Gracias a la acción del TGF- β , la prostaglandina E2 promotora de tumor, la IDO y la IL-10, se produce la inhibición de las células NK, los macrófagos M1 y los linfocitos T citotóxicos (CTL) (Cutuli, 2018). La IDO lleva a cabo la llamada “regulación inmune metabólica” ya que, al propiciar la degradación del triptófano, es responsable de la inhibición de las funciones de los CTL, la activación de las células T reguladoras (Treg) y la inhibición de las células NK (Coma et al., 2013).

1.2 Modificaciones en las células tumorales que evitan el reconocimiento de los neoantígenos

Otra forma de evadir el control inmunitario es obstaculizar el reconocimiento de los neoantígenos. Las células tumorales pueden perder la capacidad de expresar sus neoantígenos, lo que limita la capacidad del sistema inmunitario para reconocerlas. Esta pérdida de expresión de antígenos puede ocurrir de al menos tres formas diferentes en las células tumorales:

- a) Mediante la aparición de células tumorales que no expresan antígenos capaces de desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria.
- b) Mediante la pérdida de la capacidad de síntesis de moléculas del MHC-I, responsable de mostrar los antígenos en el exterior de las células.
- c) Mediante la pérdida de la capacidad de procesamiento del antígeno, necesaria para producir el péptido antigénico que se uniría al MHC-I de la célula tumoral, para su exposición en la superficie celular.

También se pueden inducir mecanismos antiapoptóticos a través de la expresión de proteínas como Bcl-2, que empuja a la célula hacia la evasión de la muerte, impidiendo que se destruyan las células malignas. En este proceso también intervienen factores de transcripción como STAT3, que actúa como interruptor para proporcionar a las células una mayor resistencia a los efectos citotóxicos de la inmunidad (Kang et al., 2015; Cutuli, 2018).

Sin embargo, la inducción de tolerancia puede que sea uno de los mecanismos de escape tumoral más interesantes, ya que, gracias a su estudio y comprensión, se han podido desarrollar prometedores tratamientos contra el cáncer como los inhibidores de puntos de control inmunitario.

1.3 Inducción de tolerancia inmunitaria

Debemos recordar que, un sistema inmunitario sano se encuentra en todo momento en una situación de equilibrio entre la eliminación de elementos extraños al huésped y la ausencia de reacción contra antígenos propios del organismo, en la llamada tolerancia inmunitaria. Esta ausencia de reacción contra lo propio permite que no se desarrollen enfermedades autoinmunitarias, en las que el sistema inmune ataca a células y tejidos del huésped.

Para hacer posible la tolerancia inmunitaria, los precursores de linfocitos B y T sufren un cribado llamado delección clonal, en el que son eliminados aquellos que han expresado receptores BCR y TCR (respectivamente), con afinidad por autoantígenos.

Aunque las células B son menos peligrosas por sí mismas, ya que tienen que ser activadas por los linfocitos T, también sufren una selección de este tipo.

Centrándonos en los linfocitos T, en la corteza del timo son eliminados aquellos precursores que no reciben señales en su TCR tras el contacto con péptidos propios (no reaccionan al estímulo, por lo que no son funcionales). Tras esto, los supervivientes se desplazan hasta la médula del timo donde aquellos que reciben señales muy intensas a través de su TCR, mueren por apoptosis, ya que resultan peligrosos por su autoinmunidad. Sin embargo, algunos de los linfocitos T CD4+ que reciben señales intensas no son eliminados, sino que se transforman en linfocitos Treg que migran a los tejidos periféricos para participar en el siguiente proceso de control. Esto es necesario porque no todas las proteínas propias pueden ser expresadas por las células que se encuentran en el timo, de forma que algunos linfocitos autorreactivos pueden migrar a la periferia, donde deben ser controlados.

Cuando los linfocitos T maduros reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos, se produce la inactivación funcional (anergia), la muerte celular o la supresión de los linfocitos autorreactivos por parte de los linfocitos Treg que mencionamos anteriormente (Abbas et al., 2020b).

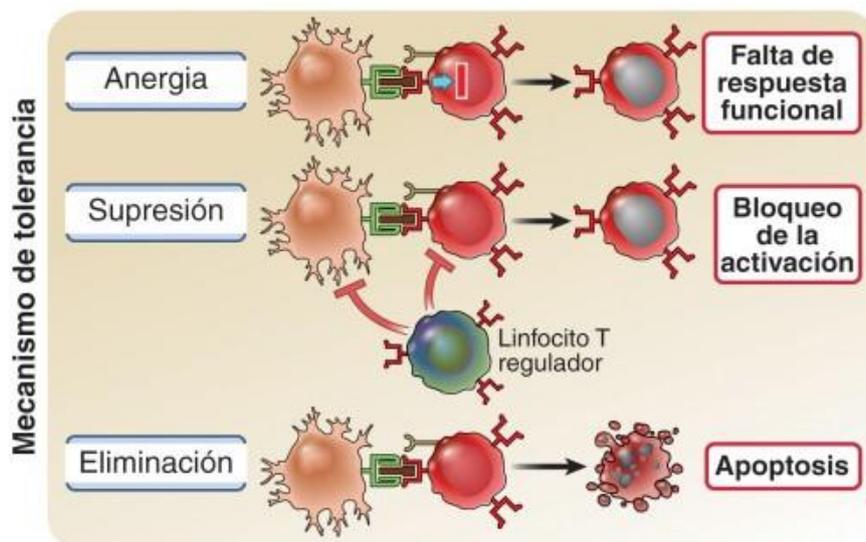


Figura 6. Mecanismos de tolerancia periférica del linfocito T
(Imagen tomada de Abbas et al., 2020b).

Las células Treg pueden inhibir las APC mediante tres mecanismos principales:

- Agotando las citoquinas que estimulan el sistema inmunitario.
- Produciendo citoquinas inmunosupresoras como TGF- β o IL-10.
- Expresando moléculas de antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4), que bloquea el cebado y la activación de células T CD4+ virgen (Sobhani et al., 2021), y cuya función desarrollaremos de forma más detallada.

Para activar un linfocito T específico de un antígeno es necesario que se cumplan dos condiciones: que se genere una primera señal de activación tras la interacción del TCR con el complejo péptido/MHC de las APC (representada en la *figura 7* como una célula dendrítica) y, que se produzca una segunda señal co-estimuladora, que tiene lugar tras la interacción entre una proteína co-estimuladora y un receptor activador de tipo CD28 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T.

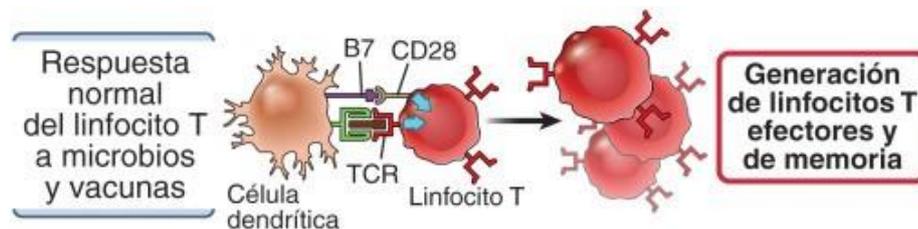


Figura 7. Activación de linfocitos T tras el reconocimiento del antígeno y la co-estimulación.
Abreviaturas: CD28, cúmulo de diferenciación 28; TCR, receptor del linfocito T
(Imagen tomada de Abbas et al., 2020b)

Cuando los linfocitos T reconocen antígenos sin co-estimulación, el complejo TCR pierde su capacidad de transmitir señales activadoras, permaneciendo el linfocito en un estado refractario del que puede recuperarse tras un periodo de tiempo si se produce una estimulación y co-estimulación adecuadas, o no (anergia irreversible).

Un ejemplo de proteínas co-estimuladoras son B7-1 y B7-2 (CD80 y CD86, respectivamente), las cuáles son expresadas por las APC como consecuencia de la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria innata. Cuando la APC muestra un péptido propio, en su superficie expresa muy pocos co-estimuladores ya que se trata de un

péptido que pertenece al huésped y que no activa la respuesta inmunitaria innata, por lo que los receptores CD28 no experimentan la interacción y no se produce la segunda señal. De esta forma se evita la activación del linfocito, volviéndolo tolerante al péptido propio.

Sin embargo, las respuestas inmunitarias están condicionadas por un equilibrio entre la unión de sus ligandos a receptores activadores e inhibidores. Las moléculas co-inhibidoras mejor conocidas son el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1). Las cuáles se establecen como puntos de control en las respuestas inmunitarias ya que evitarán la activación de los linfocitos T al interactuar con sus respectivos ligandos.

Estas moléculas y algunos de sus ligandos se han establecido como dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer ya que su bloqueo permite inhibir la co-estimulación negativa, desencadenando la respuesta de las células T antitumorales que reconocen los antígenos malignos. Los fármacos que actúan sobre estos puntos de control son anticuerpos monoclonales conocidos como inhibidores de los puntos de control inmunitario (en inglés, Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)) ([Abbas et al., 2020b](#)).

Es importante destacar cómo a raíz de una investigación básica en la que identificaron los mecanismos reguladores de la activación de las células T, se han podido desarrollar estos nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer ([Wei et al., 2018](#)). Casos como este ponen en valor la importancia de la investigación básica que, desarrollada sin una aplicación aparente, es el pilar sobre el que se apoyarán las futuras soluciones clínicas.

2 Tipos de puntos de control inmunitario y mecanismo de acción

Cuando el sistema inmunitario detecta un elemento extraño como puede ser una célula cancerosa, las APC toman un antígeno expuesto en el MHC-I de su superficie e inician la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células T, la cual podemos dividir en dos pasos resumidos en la *figura 8*.

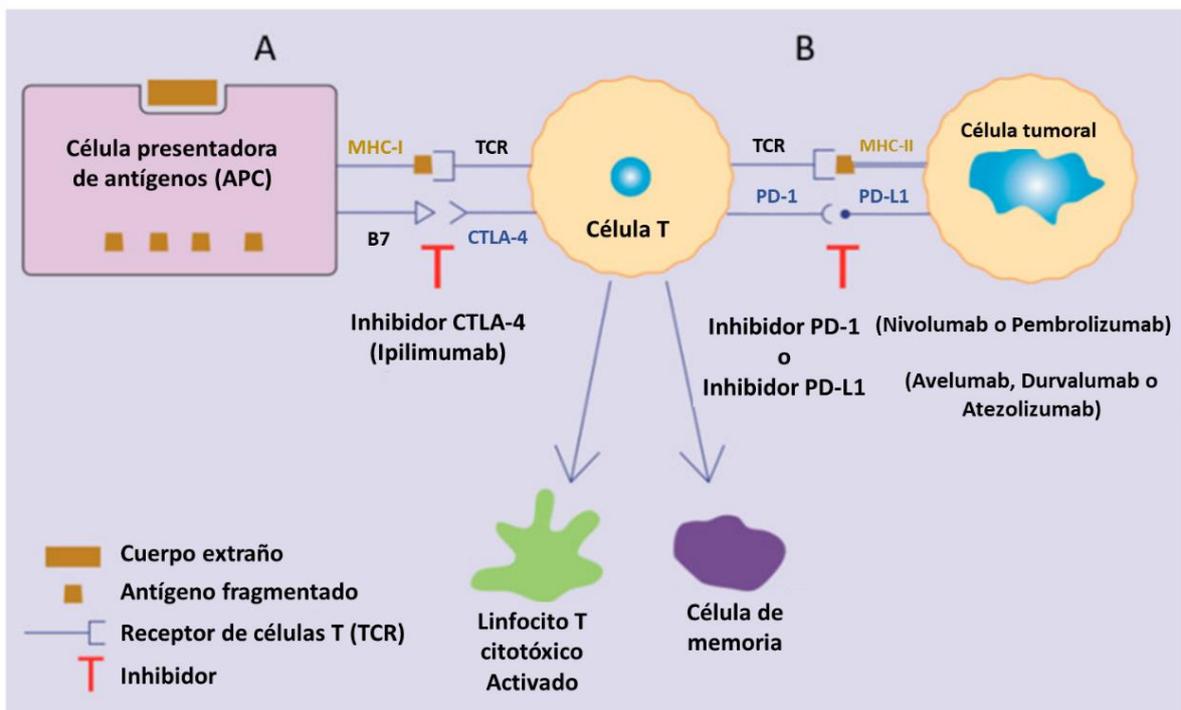


Figura 8. Activación de células T y puntos de control inmunitario.

(A) *Activación del linfocito T.* Para que el linfocito T se active y diferencie debe tener lugar la interacción de su TCR con el complejo MHC-I/antígeno y de CD28 con el ligando B7. Esta última interacción se ve obstaculizada si en la superficie se encuentra CTLA-4, ya que los ligandos B7 se unen a este último con mayor afinidad. (B) *Fase efectora del linfocito T.* Una vez activados, los linfocitos T citotóxicos utilizan su TCR para interactuar con las células tumorales a través de su MHC-II. Los linfocitos no llevan a cabo su ataque si se produce una interacción entre su PD-1 y el PD-L1 de la célula tumoral. CTLA-4, PD-1 y PD-L1 son puntos de control inmunitario. (Imagen traducida de Haibe et al., 2020)

En la sección A tiene lugar la activación del linfocito T. Esta comienza con la presentación cruzada del antígeno fragmentado al linfocito T virgen por parte de la APC. Esta tiene lugar en el interior de los ganglios linfáticos de drenaje de la zona del tumor. Tras la conexión del complejo MHC-I/antígeno de la APC con el TCR del linfocito T, se emite la primera señal de activación. Tras esta señal, el linfocito T comienza a expresar

CTLA-4, alcanzando el pico de producción a los 2 o 3 días (Haibe et al., 2020). Cuanto más fuerte es la señal del TCR, mayor cantidad de CTLA-4 es transportado desde los compartimentos intracelulares de los linfocitos T hasta la sinapsis inmunitaria (Egen y Allison., 2002). Sin embargo, debe producirse también una señal de co-estimulación al interaccionar el ligando B7 de la APC con el CD28 del linfocito T. Mediante esta interacción, se activa la vía PI3K/AKT/mTOR para que el linfocito T se active y se diferencie (Sobhani et al., 2021).

El CTLA-4 se ocupará de amortiguar la señal activadora del TCR ya que como hemos visto, se trata de un co-inhibidor de la respuesta inmunitaria. Para llevar a cabo su función, competirá por los ligandos B7-1 y B7-2 con la molécula co-estimuladora CD28 de las APC. Sin embargo, esta competición no se realiza en igualdad de condiciones, ya que estos ligandos tienen mayor afinidad por CTLA-4 que por CD28, de forma que al unirse a CTLA-4 se produce una inhibición competitiva de los ligandos B7 (Wei et al., 2018). Además, el CTLA-4 también tiene la capacidad de “secuestrar” los ligandos B7 de las APC a través del mecanismo de transendocitosis, evitando que se encuentren disponibles en la sinapsis inmunitaria, atenuando de esta forma la activación de las células T (Sobhani et al., 2021).

En la sección B de la *figura 8* tiene lugar la fase efectora de las células T, que se produce en el tejido tumoral. Los linfocitos T citotóxicos activados interaccionan con las células cancerosas, produciéndose la conexión a través del TCR y del MHC-II de la célula tumoral. Este proceso de erradicación de la célula cancerosa también cuenta con un mecanismo de inhibición. Cuanto más intensa es la señal del TCR, mayor expresión de PD-1 encontramos en la superficie de las células T. Cuando se produce la interacción entre el PD-1 del linfocito y los ligandos de muerte programada (PD-L1 y PD-L2) de la célula cancerosa, el linfocito no lleva a cabo su ataque, permitiendo que las células del tumor sigan creciendo y multiplicándose. Esto provoca que encontremos muchos tumores con una alta expresión de PD-L1 en su superficie como mecanismo de escape inmunológico (Abbas et al., 2020a; Haibe et al., 2020).

Como vimos anteriormente, las células Treg son capaces de evitar la activación de los linfocitos T mediada por las APC. Esto implica que inhiben la vigilancia inmunitaria de los tumores, lo que en última instancia provoca la progresión de la enfermedad.

Las células Treg inmunosupresoras son guiadas a través de las quimiocinas a los procesos inflamatorios crónicos, entre los que se encuentra el microambiente tumoral. Allí producen citoquinas proinflamatorias e inactivan células efectoras como los linfocitos T colaboradores CD4+ (Th) y los linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL).

El CTLA-4 se expresa tanto en las células T efectoras como en las Treg activadas, ya que este es necesario para suprimir las respuestas inmunitarias y mantener la auto-tolerancia. Los mecanismos a través de los cuáles las células Treg modulan la respuesta inmunitaria todavía no se han descifrado, pero una hipótesis sostiene que las células Treg podrían bloquear la activación de las células T efectoras de forma indirecta y extrínseca, al limitar la biodisponibilidad de los ligandos B7 mediante su CTLA-4.

Del mismo modo, tampoco conocemos completamente el mecanismo de transducción de señales de CTLA-4, aunque algunos estudios recientes sugieren que la cascada de señalización podría iniciarse con la desfosforilación de quinasas o sustratos asociados al TCR ([Sobhani et al., 2021](#)).

En cambio, las diferentes investigaciones que se han llevado a cabo sobre PD-1 nos han desvelado algunos de sus mecanismos de transducción de señales. Como hemos visto, la estimulación del receptor por parte de los ligandos PD-L1 y PD-L2 ejercen un efecto inhibitorio sobre la función co-estimuladora de CD28, lo que regula a la baja la transducción de señal de TCR, incluso a niveles muy reducidos de expresión de PD-1. Esto se produce cuando el motivo conmutador basado en tirosina del inmunorreceptor PD-1 se une a la proteína tirosina fosfatasa 2 de la región 2 de homología Src, cercana al TCR. Esta interacción bloquea la activación de las quinasas proximales de TCR, lo que provoca una disminución de la fosforilación mediada por la proteína tirosina quinasa específica de los linfocitos (LCK) de las cadenas CD3 ζ del TCR, y de la proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta, iniciando la cascada de señalización. Esta vía inhibe la producción de citoquinas, la proliferación de las células T y la supervivencia de la célula, al regular a la baja la transcripción del factor de supervivencia celular Bcl-XL.

Por otro lado, PD-1 también suprime la vía de señalización Ras/MEK/ERK al inhibir la activación de Ras y de la fosfoinositido fosfolipasa C- γ (PLC- γ), evitando la proliferación de las células T y provocando la posterior apoptosis. Y por supuesto, si la activación del

CD28 accionaba la vía PI3K/AKT/mTOR, la activación del PD-1, el cual antagoniza la acción de CD28, bloqueará esta vía. Provocará la fosforilación de PTEN, la cual desfosforilará a PIP₃, un gen supresor de tumores, que en última instancia evitará la activación de AKT y de mTOR, obstaculizando la diferenciación de las células T y su supervivencia (Makuku et al., 2021).

Las proteínas CTLA-4, PD-1 y PD-L1, que regulan la activación y la función de los linfocitos se conocen como puntos de control inmunitario. En ausencia de sustancias extrañas en el organismo, permiten evitar la estimulación excesiva de los linfocitos, la autoinmunidad y el daño a los tejidos propios. Sin embargo, en un tratamiento oncológico, al bloquearlos se consigue eliminar las señales inhibitoras de la activación de las células T, lo que permite a las células T reactivas al tumor superar los mecanismos reguladores y generar una respuesta antitumoral eficaz.

En esta línea se han desarrollado anticuerpos monoclonales que se dirigen a las dianas CTLA-4, PD-1 o PD-L1 (p. ej.: *Ipilimumab*, *Nivolumab*, *Avelumab*...) que bloquean estos puntos de control inmunitario, obstaculizando la función de las moléculas inhibitoras de los linfocitos T y permitiendo la activación de linfocitos T específicos por los neoantígenos tumorales (Abbas et al., 2020a).

En el caso de mABs anti-CTLA-4 como *Ipilimumab* o *Tremelimumab*, estos compiten directamente con CTLA-4 por los ligandos B7 en su superficie de unión, de forma que los desplaza estéricamente previniendo su unión (Sobhani et al., 2021). Algunos resultados en ratones parecen indicar que el bloqueo de CTLA-4 no sólo evita la competencia entre CTLA-4 y CD28, haciendo a las células T más sensibles a antígenos con baja intensidad de señal, sino que también afecta a los linfocitos Treg del microambiente tumoral, induciéndoles el agotamiento (Du et al., 2018; Tang et al., 2018). De esta forma, los anti-CTLA-4 también evitarían por esta vía alternativa el bloqueo de la activación de los linfocitos T.

Por otro lado, se ha observado que el bloqueo de PD-1 permite revitalizar las células T citotóxicas agotadas, incrementando el número de células implicadas en la eliminación del tumor y su actividad funcional, aunque se produzca una expresión continua de PD-L1 en el microambiente tumoral (Wei et al., 2018).

3 Fármacos aprobados y aplicaciones

En el año 2011, la EMA aprobó la primera terapia capaz de bloquear un punto de control inmunitario. Ese fue el *Ipilimumab*, un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el CTLA-4, al que se une de manera específica y selectiva, bloqueando su función. Esta autorización se aprobó para el tratamiento del melanoma avanzado.

En julio de 2014, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) de Japón dio luz verde al primer mAB anti-PD-1, el *Nivolumab*, también para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable que habían recibido tratamiento previo. Para esta misma situación, ese mismo año la FDA aprobó el uso de otro mAB anti-PD-1, el *Pembrolizumab*.

En octubre de 2015, la FDA dio un paso más allá y aprobó la combinación de dos fármacos bloqueadores de puntos de control inmunitario con mecanismos de acción diferentes (*Ipilimumab + Nivolumab*) para el tratamiento de primera línea de melanoma avanzado.

Fue al año siguiente, en 2016 cuando de nuevo la FDA aprobó el uso de un nuevo tipo de inhibidor de punto de control inmunitario: el *Atezolizumab*, un mAB anti-PD-L1 utilizado en el tratamiento del cáncer de vejiga. Con el tiempo se fueron desarrollando nuevos tratamientos, como el *Avelumab* aprobado en 2017 por la FDA para el tratamiento de carcinoma de células de Merkel (un cáncer de piel poco común) o el *Durvalumab*, para el tratamiento de segunda línea de cáncer de vejiga avanzado.

Sin embargo, el punto de inflexión en el tratamiento del cáncer con ICI tuvo lugar en mayo de 2017, cuando la FDA aprobó el uso de *Pembrolizumab* como tratamiento de segunda línea para todos los tumores sólidos metastásicos clasificados con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-hi: microsatellite instability-high, en inglés) o apareamientos erróneos durante la replicación del ADN (MMRd: mismatch repair deficient, en inglés). Esto puso de manifiesto que nos encontrábamos ante un nuevo enfoque del tratamiento, ya que no se perseguía el uso de un medicamento para un proceso oncológico en un órgano concreto, sino que se comenzó a tratar los procesos neoplásicos en función de los marcadores biológicos que presentaban las células cancerosas.

El último mAB de este tipo que se ha desarrollado ha sido el *Cemiplimab*, un anti-PD-1 utilizado en el tratamiento de carcinoma cutáneo de células escamosas en fases avanzadas, que fue aprobado por la EMA en 2019 para esta indicación clínica ([Cancer Research Institute \(CRI\), 2021](#)).

A lo largo de estos 10 años, no solo se han desarrollado nuevos mABs, sino que también se ha aprobado el uso de los que ya disponemos para tratar otros tipos de cáncer. A continuación, analizaremos cuáles son las indicaciones para las cuáles la EMA avala el uso de los inhibidores de puntos de control inmunitario:

3.1 *Ipilimumab*

Actualmente, se utiliza *Ipilimumab* en monoterapia en el tratamiento de melanoma avanzado en adultos y adolescentes de 12 años y mayores. Por otro lado, está indicada su combinación con *Nivolumab* en el tratamiento de melanoma avanzado en adultos, observándose un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global en pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor.

Esta misma combinación se utiliza como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado de riesgo intermedio/alto, y en adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.

También se utiliza la combinación de *Ipilimumab* + *Nivolumab* en adultos con cáncer colorrectal metastásico con dMMR o MSI-H, tras la *quimioterapia de combinación previa basada en Fluoropirimidina*.

Mientras que la combinación de *Ipilimumab* + *Nivolumab* se utiliza asociada a 2 ciclos de *quimioterapia basada en platino* para el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico en adultos cuyos tumores no presenten una mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la translocación del gen ALK ([European Medicines Agency \(EMA\), 2021a](#)).

3.2 Nivolumab

Además de en los casos ya mencionados, el *Nivolumab* se utiliza en monoterapia en el tratamiento de adultos con melanoma avanzado, y como tratamiento adyuvante en adultos con melanoma que presentan afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica, que hayan sido sometidos a resección completa.

También se utiliza en el tratamiento de NSCLC localmente avanzado o metastásico en adultos, tras la quimioterapia previa.

Otra indicación para el *Nivolumab* es su uso en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y al tratamiento con *Brentuximab vedotin*.

También está indicado en monoterapia en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en *Fluoropirimidina* y *Platino*.

Se usa en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresa durante o después de un *tratamiento basado en Platino*.

Mientras que otra aplicación de *Nivolumab* es su uso en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable localmente avanzado o metastásico, tras el fracaso de un *tratamiento previo basado en Platino*.

La combinación de *Nivolumab* y *Cabozantinib* se utiliza como tratamiento de primera línea en RCC avanzado en adultos, mientras que en este tipo de cáncer la monoterapia se reserva para cuando previamente ya ha sido administrada la combinación ([European Medicines Agency \(EMA\), 2016](#)).

3.3 Pembrolizumab

El *Pembrolizumab* está indicado en monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado en adultos y para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en

estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.

Se utiliza también en el NSCLC, en monoterapia para el tratamiento de primera línea en casos de enfermedad metastásica en adultos cuyas células expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ y no presentan mutaciones en EGFR o ALK, o en aquellos casos en los que las células tumorales expresen una TPS de PD-L1 $\geq 1\%$ y que ya hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. En el caso de pacientes con mutaciones de EGFR o ALK, también deben haber recibido terapia dirigida antes de utilizar *Pembrolizumab* en monoterapia. También se utiliza como tratamiento de primera línea su combinación con *Pemetrexed* y *quimioterapia basada en Platino* en NSCLC no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no presenten mutaciones en EGFR o ALK, mientras que su combinación con *Carboplatino* y *Paclitaxel* o *Nab-paclitaxel* se utiliza como primera línea en NSCLC escamoso metastásico en adultos.

En cuanto al linfoma de Hodgkin clásico, el uso de *Pembrolizumab* en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años y mayores que presenten recaída o sean refractarios al tratamiento, que no hayan respondido al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante de progenitores hematopoyéticos no es una opción.

También se puede utilizar *Pembrolizumab* en monoterapia en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que han recibido quimioterapia basada en Platino, y en aquellos que no son candidatos a este tipo de quimioterapia siempre que sus células expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10 .

Otra aplicación de *Pembrolizumab* es su uso en monoterapia o en combinación con *quimioterapia basada en Platino* y *5-Fluorouracilo* en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyas células tumorales expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 . También se utiliza en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y

cuello recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresen durante o después de *quimioterapia basada en Platino*.

Mientras que la aplicación más conocida del *Pembrolizumab* en monoterapia es el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o con dMMR ya que como vimos anteriormente, fue el primer tratamiento contra el cáncer aprobado para su uso en función de los marcadores biológicos que presenten las células cancerosas.

En cuanto a su aplicación en combinación, se utiliza asociado a *Axitinib* en el tratamiento de primera línea del RCC ([European Medicines Agency \(EMA\), 2021b](#)).

3.4 *Atezolizumab*

El *Atezolizumab* en monoterapia está indicado en pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras un tratamiento previo con *quimioterapia basado en Platino*, o en aquellos que no se consideran aptos para el tratamiento con *Cisplatino* y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 5\%$.

Atezolizumab también se utiliza en monoterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC metastásico cuyos tumores tienen una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales o $\geq 10\%$ en células infiltrantes del tumor y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamientos ALK. También se puede utilizar en adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico tras un tratamiento previo con *quimioterapia basado en Platino* y cuyas células presenten mutaciones EGFR o reordenamientos ALK, siempre que antes hayan sido tratados también con terapias dirigidas.

Para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis, se utiliza una combinación de *Atezolizumab* y *Nab-paclitaxel* ([European Medicines Agency \(EMA\), 2021c](#)).

3.5 Avelumab

Como hemos dicho anteriormente, el Avelumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel metastásico.

Su uso en monoterapia también está indicado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea de aquellos pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir *quimioterapia con Platino*.

Mientras que su uso en combinación con Axitinib se utiliza como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes adultos con RCC avanzado ([European Medicines Agency \(EMA\), 2021d](#)).

3.6 Durvalumab

El *Durvalumab* en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento de NSCLC localmente avanzado no resecable cuyas células tumorales expresan PD-L1 $\geq 1\%$, y cuya enfermedad no hay presentado progresión tras la aplicación de *quimiorradioterapia basada en platino*.

Mientras que su combinación con *Etopósido* y *Carboplatino* o *Cisplatino* está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con SCLC en estadio extendido ([European Medicines Agency \(EMA\), 2021e](#)).

3.7 Cemiplimab

Como hemo visto, el *Cemiplimab* fue aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas. Actualmente se utiliza en monoterapia para el tratamiento de este tipo de cáncer metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radiación curativa.

Otra indicación es su uso en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico, que ha progresado o que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog.

También fue aprobado su uso en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC que expresan PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales, sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen NSCLC localmente avanzado que no son candidatos para recibir *quimiorradiación definitiva* o NSCLC metastásico ([European Medicines Agency \(EMA\), 2021f](#)).

Como hemos visto, los tratamientos aprobados son ICI contemplan su uso en monoterapia, en combinación con otros inhibidores de puntos de control inmunitario, asociados a quimioterapia o como adyuvantes antes de realizar la resección quirúrgica, ya que de esta forma se han obtenido los mejores resultados clínicos ([Cancer Research Institute \(CRI\), 2021](#)).

4 Efectos adversos

El tratamiento del cáncer ha cambiado mucho en los últimos años. El descubrimiento de algunos mecanismos moleculares y genéticos que regulan la carcinogénesis, el crecimiento, la invasión y la metástasis han permitido desarrollar terapias más selectivas, que minimicen los efectos adversos vinculados a las terapias tradicionales y que puedan mejorar el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo, esto no significa que las nuevas terapias estén exentas de efectos adversos. Como resultado de la reactivación del sistema inmunitario, los ICI pueden provocar efectos secundarios inflamatorios conocidos como “eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario” (en inglés irAE, “immune-related adverse events”). Los irAE pueden producirse en cualquier órgano o sistema durante el tratamiento e incluso después de que éste haya sido suspendido, ya que las poblaciones

de células T sobre las que actúan pueden infiltrarse en la mayoría de los tejidos. La frecuencia de irAE dependen de los ICI utilizados y de las características específicas de los pacientes, pero se ha observado que la mayoría de las reacciones adversas graves tienen lugar entre las primeras semanas y los 3 meses tras el inicio de la terapia inmunológica (Fan et al., 2021).

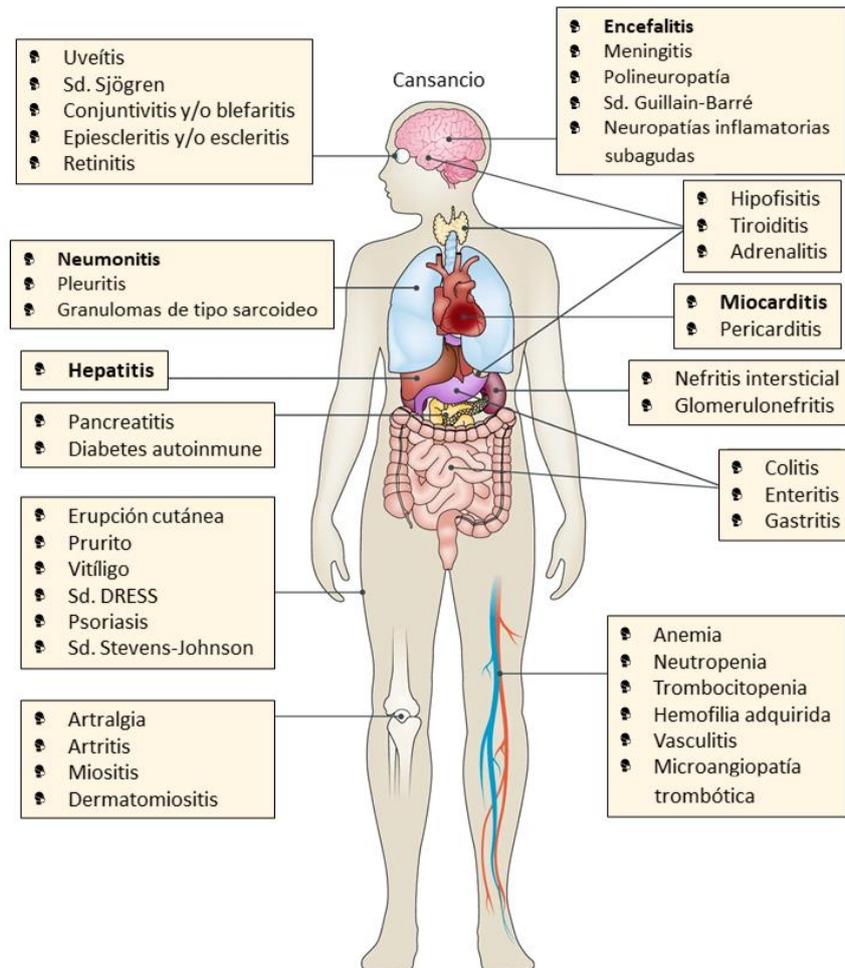


Figura 9. Espectro de irAE, por órganos afectados. Estas son las irAE más comunes. Destacamos en negrita aquellas que provocan el mayor número de eventos fatales. *Abreviaturas:* Sd: síndrome; DRESS: erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (Imagen traducida de Martins et al., 2019)

La mayoría de irAE son leves o moderados y su frecuencia varía según el ICI en cuestión. Un análisis sistemático efectuado en 2019 reveló que, de media el riesgo de padecer un irAE por un ICI es del 74% en pacientes tratados con mABs que actúan sobre el eje PD-

1/PD-L1, del 89% en aquellos tratados con anti-CTLA-4 y hasta del 90% en los que son tratados con una combinación de ICIs ([Arnaud-Coffin et al., 2019](#)).

En contraposición a esto, la revisión de Ouyang y su grupo, en la que analizaron 145 estudios con la participación de 21.786 pacientes, mostró que un porcentaje relativamente bajo de los irAE son graves (grado ≥ 3 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer). El 25,7% de los pacientes presentaron al menos 1 evento adverso grave de este tipo. Sólo el 13,6% de los pacientes tratados con anti-PD-L1 desarrolló un irAE de grado ≥ 3 , mientras que la tasa de incidencia de estos efectos adversos subió hasta el 15,1% en los pacientes tratados con anti-PD-1 y escaló hasta el 34,2% en aquellos a los que se administró un anti-CTLA-4 ([Ouyang et al., 2021](#)). Además, diferentes fuentes establecieron también un mayor riesgo de que los pacientes sufrieran reacciones adversas graves al ser tratados con combinaciones de ICI ([Wei et al., 2018](#); [Arnaud-Coffin et al., 2019](#); [Fan et al., 2021](#)).

Los irAE notificados con mayor frecuencia fueron hipotiroidismo, náuseas, hipertiroidismo, diarrea, colitis, aumento de transaminasas (ALT y AST), erupción cutánea, artralgia, mialgia, prurito, neumonitis, cansancio, disminución del apetito e hipofisitis. La diarrea, la colitis, el aumento de transaminasas, el prurito y la erupción cutánea fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que recibieron el tratamiento de anti-CTLA-4, mientras que la neumonitis fue el evento más común en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con anti-PD-1 ([Ouyang et al., 2021](#)).

No se conoce con exactitud la fisiopatología de los irAE, pero se planteó la hipótesis de que, debido a la reactivación del sistema inmunitario, aquellos pacientes tratados con ICI que experimentaron irAE presentarían un mejor pronóstico.

En el metaanálisis realizado por Fan y su grupo, revisaron 33 estudios en los que participaron un total de 4.742 pacientes, en su mayoría con melanoma y NSCLC. Observaron que se produjo una respuesta objetiva al tratamiento (reducción del tamaño o desaparición del tumor) en el 40,6% de los pacientes que desarrollaron irAE, en contraposición al 18,2% de los pacientes que obtuvieron una respuesta objetiva al tratamiento sin padecer irAE. Esto nos indica que existe una probabilidad casi 3 veces superior de que desarrollen una respuesta objetiva aquellos pacientes que sí

experimentan irAE. Su revisión también mostró que aquellos pacientes con irAE tenían un riesgo de muerte significativamente inferior a aquellos que no desarrollaron estos eventos inflamatorios (Fan et al., 2021).

Un informe reciente ha estudiado posibles mecanismos implicados en los irAE causados por mABs anti-CTLA-4 como el *Ipilimumab*, relacionándolos con las células Treg y la expresión de CTLA-4. Las moléculas de CTLA-4 sufren un continuo proceso de endocitosis independiente de su unión a los ligandos B7. Algunas son recicladas, al unirse a una proteína endosómica de anclaje similar a beige y sensible a los lipopolisacáridos (LRBA), volviendo a exponerse en la membrana plasmática, mientras que otras son degradadas en los compartimentos lisosomales. Zhang y su grupo compararon el *Ipilimumab*, que se une a CTLA-4 y provoca su degradación lisosomal, reduciendo su número en la superficie celular, con unos mABs que desarrollaron (*HL12* y *HL32*). Estos mABs son sensibles al pH y tras su interacción con CTLA-4 y su transporte al endosoma, se disocian para que CTLA-4 pueda ser reciclado, volviendo a la superficie celular.

Estas diferencias en el destino de CTLA-4 se tradujeron en que el uso de los mAbs desarrollados por Zhang y su grupo provocó un descenso del número de células Treg infiltradas en el tumor, mejorando la eficacia del tratamiento y evitando los irAE. Los investigadores vincularon estos resultados a que la expresión de CTLA-4 es muy superior en los linfocitos Treg infiltrados en el tumor, en comparación con la que presentan las células T efectoras del tumor o las células Treg periféricas. Por esta razón, *HL12* y *HL32* actúan de forma selectiva, agotando a las células Treg del tumor, pero sin afectar a las células T periféricas, por lo que evitan la aparición irAE y mantienen el efecto de bloqueo de la señal inhibitoria del sistema inmunitario (Zhang et al., 2019).

Cuando los irAE asociados al uso de ICI son demasiado graves, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento y el uso de inmunosupresores como los corticoesteroides, que pueden disminuir la eficacia del tratamiento y reducir la supervivencia cuando se usan a largo plazo. También resulta interesante resaltar que, aunque la mayoría de los casos graves se producen durante las primeras semanas de tratamiento, se han notificado toxicidades de aparición tardía tanto en pacientes que continúan el

tratamiento como en aquellos que tuvieron que interrumpirlo, produciéndose este tipo de eventos meses e incluso años después de la suspensión del tratamiento (Marron et al., 2021).

Se estima que la mortalidad asociada a los irAE de los ICI se encuentra entre el 0,3% y el 1,3%. Esto implica que el riesgo sigue siendo menor que el asociado a otros tratamientos más convencionales ($\approx 15\%$ en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o $\approx 0,9\%$ en quimioterapia con dobletes de platino) (Martins et al., 2019). El irAE con desenlace fatal más común en el tratamiento con anti-CTLA-4 es la colitis, mientras que para la terapia anti-PD-1/anti-PD-L1 es la neumonitis seguida de la hepatitis y la neurotoxicidad. En la terapia combinada, las causas más frecuentes de muerte fueron la colitis y la miocarditis. Se ha observado que estos eventos tóxicos con desenlace fatal tienden a producirse al principio del tratamiento, evolucionando rápidamente, sobre todo en pacientes que reciben combinaciones de ICI. Los irAE fatales se inician de media, a los 40 días en pacientes que reciben monoterapia de ICI, mientras que para aquellos que reciben combinaciones de ICI, el inicio de los efectos tóxicos fatales ocurre aproximadamente a los 14,5 días (Kennedy y Salama., 2020).

5 Factores que influyen en la eficacia

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario se han incorporado al tratamiento de diferentes tipos de tumores en los últimos años, mejorando la tasa de supervivencia de los pacientes. Sin embargo, también hemos comprobado que estos tratamientos presentan un perfil de toxicidad importante ya que, la gran mayoría de los pacientes tratados desarrollan algún tipo de irAE, y una cuarta parte de ellos experimentan efectos secundarios graves. Debido a su coste y su toxicidad, es necesario encontrar biomarcadores predictivos de respuesta, que permitan seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de estos tratamientos, reduciendo la exposición de aquellos que les puedan sacar menos provecho y disminuyendo los costes de las terapias.

Actualmente en la práctica clínica, sólo se utilizan como biomarcadores en algunos escenarios, la expresión de PD-L1 y la inestabilidad de microsatélites/deficiencias en las enzimas de reparación de los apareamientos erróneos durante la replicación del ADN, ya que su utilidad es limitada. Sin embargo, durante los últimos años también se han investigado otros indicadores que podrían ser útiles en el futuro.

La **expresión de PD-L1** fue el primer biomarcador para predecir la respuesta de los fármacos anti-PD-1/anti-PD-L1. Cuando los linfocitos reconocen los neoantígenos de la superficie de las células cancerosas, se produce interferón, que induce la expresión de PD-L1 en las células tumorales. Y como hemos visto, este ligando se une al receptor PD-1 de los linfocitos T CD8+, inhibiendo su respuesta. Cabría esperar que una elevada expresión de PD-L1 se correlacionara con una mayor probabilidad de beneficio clínico en el tratamiento con ICI, ya que el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 evitaría la inhibición de los linfocitos T CD8+. Sin embargo, ni su expresión elevada garantiza la respuesta de los ICI, ni su déficit garantiza la ausencia de beneficio en la administración de estos fármacos, salvo en algunos casos concretos (Díaz Carrasco et al., 2020). Por ello, es probable que la expresión de PD-L1 se pueda utilizar como un biomarcador para evaluar el tiempo de supervivencia o el pronóstico de los pacientes con cáncer tratados con ICI, pero no para predecir la progresión del tumor (Zang et al., 2021). A pesar de esta circunstancia, existen situaciones en las que los valores de PD-L1 sí condiciona la selección de los pacientes: cuando se utilizaron estas medidas como criterio de inclusión/exclusión en los ensayos clínicos para la aprobación de los fármacos. Es el caso del *Pembrolizumab* en el tratamiento de NSCLC, que se utiliza en primera línea si >50% de las células tumorales del paciente expresan PD-L1 o como segunda línea si lo hacen más de un 1% (Reck et al., 2016).

Los tumores con apareamientos erróneos durante la replicación del ADN (**MMRd**) presentan una gran cantidad de mutaciones en su genoma. Lo mismo ocurre en los tumores con alta inestabilidad de microsatélites (**MSI-hi**), en los que los genes que reparan estas secuencias repetitivas de nucleótidos se encuentran inactivados (Díaz Carrasco et al., 2020). Estas elevadas tasas de mutaciones generan neoantígenos, que se cree, pueden hacer al tumor más sensible al bloqueo con ICI (Sobhani et al., 2021). Como vimos en el apartado “Fármacos aprobados y aplicaciones”, el uso de MMRd y

MSI-hi como biomarcadores predictivos se incorporó a la práctica clínica en 2017, cuando la FDA aprobó el *Pembrolizumab* como primer fármaco contra el cáncer cuya indicación dependía de estos biomarcadores, independientemente del tipo de tumor. Todo un hito en la historia reciente del tratamiento contra el cáncer.

Durante los últimos años se han investigado nuevos biomarcadores potenciales para su aplicación clínica. Se ha observado que las condiciones del microambiente tumoral influyen de forma importante en la respuesta de los ICI. Aquellos pacientes que no presentan **infiltrado inmunitario en el parénquima del tumor** o cuyos linfocitos T CD8+ se establecen alrededor del mismo sin infiltrarlo, desarrollan una respuesta pobre al tratamiento con ICI. Por otro lado, la infiltración de células inmunitarias como los linfocitos CD8+ y la presencia de citoquinas proinflamatorias confiere una mayor probabilidad de respuesta, pero tampoco la garantiza. Esto se debe a que las células T efectoras pueden encontrarse agotadas, en un estado disfuncional. También puede ocurrir que las células inmunitarias infiltradas sean linfocitos Treg, células supresoras de origen mieloide o células B supresoras, que bloqueen la respuesta inmunitaria (Díaz Carrasco et al., 2020). Siguiendo esta línea, se ha planteado la monitorización de las poblaciones de células Treg y T efectoras activadas en el ambiente tumoral como un método de selección de pacientes para el tratamiento con ICI. Esta monitorización nos permitiría mantener una respuesta antitumoral eficaz, y una homeostasis inmunitaria que previniera la aparición de irAE (Sobhani et al., 2021).

Por otro lado, hemos visto que la presión del sistema inmunitario puede desencadenar mecanismos de escape tumoral, como la expresión de factores inhibitorios o la pérdida de la capacidad de síntesis del MHC-I. Sin embargo, se ha notificado que el tratamiento tanto previo como concomitante de ICI con otro tipo de terapias que favorecen el proceso inflamatorio (quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida...) como la alta **expresión de CTLA-4 y PD-1** en las células de los pacientes, auguran respuestas más favorables al tratamiento. Lamentablemente, estos últimos indicadores de momento resultan difíciles de llevar a la práctica clínica.

Quizás la carga mutacional del tumor y las firmas génicas sean los biomarcadores más prometedores. Respecto a la carga mutacional del tumor (**TMB**: tumor mutation burden, en inglés) cuantas más mutaciones presente el genoma de la célula tumoral, mayor

probabilidad hay de que exprese un neoantígeno que sea capaz de activar a las células T efectoras y origine la respuesta inmunitaria antitumoral (Díaz Carrasco et al., 2020). El TMB podría ser un biomarcador predictivo adecuado, ya que se puede cuantificar y es más reproducible que la determinación de la expresión de PD-L1. Sin embargo, hoy resulta difícil trabajar con este parámetro, ya que los requisitos tecnológicos y el coste de la secuenciación del exoma completo es elevado, y no se puede realizar de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios de patología (Munari et al., 2021). Además, en los diferentes ensayos clínicos que se han realizado no existe homogeneidad en la metodología o la terminología, ni consenso a la hora de establecer una escala de valores de TMB (alta, media o baja) adaptada al tipo de tumor.

En cuanto a las **firmas génicas o de inflamación**, éstas consisten en la determinación en el transcriptoma (conjunto de todas las moléculas de ARN presentes en una célula), de la expresión de genes que puedan utilizarse en la evaluación de la activación de las células T. Se han identificado 18 genes relacionados con la producción de interferón, de moléculas efectoras citotóxicas, la presentación antigénica y las citoquinas activadoras de células T, características de un microambiente inflamado (Díaz Carrasco et al., 2020). Y estudios como el de Fehrenbacher y su grupo mostraron que los pacientes con NSCLC con altos niveles de estas firmas de activación respondieron mejor a la terapia con el anti-PD-L1 *Atezolizumab* mientras que, en los pacientes tratados con quimioterapia, la presencia o ausencia de estas firmas génicas no influyeron en los resultados del tratamiento (Fehrenbacher et al., 2016).

Tanto la TMB como las firmas génicas podrían ser útiles a la hora de seleccionar a los pacientes que puedan sacar el mayor provecho al tratamiento con ICI. Sin embargo, es necesario sistematizar las técnicas de detección y estandarizar los valores de referencia para que todos los ensayos que se realicen sean comparables entre sí, con el objetivo final de aplicar estos biomarcadores a la práctica clínica.

6 Relación coste-efectividad frente a otros tratamientos

A la hora de establecer un tratamiento para abordar una patología, es imprescindible evaluar si su balance coste-efectividad será positivo, y la terapia contra el cáncer no es una excepción. La llegada de este nuevo grupo de fármacos contra el cáncer como son los ICI ha sido esperanzadora, pero se debe valorar en qué casos pueden resultar más beneficiosos en comparación con los tratamientos habituales. El objetivo es utilizar el tratamiento más eficaz sin que esto suponga un coste desproporcionado.

Los valores que manejamos hacen referencia a los costes de la atención primaria y/o secundaria, las probabilidades de toxicidad (con los costes que esto puede suponer) y los resultados clínicos esperados. Se utilizan términos como QALY (Quality-Adjusted Life-Years) que hace alusión a un año de vida en perfecto estado de salud; ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), que hace referencia al coste que tiene un año más de vida ponderado con buen estado de salud o WTP (Willingness-to-pay), que es la disposición a pagar por el tratamiento, que suele oscilar entre los 50,000\$/QALY y los 150,000\$/QALY. Verma y su grupo realizaron una revisión sistemática sobre diferentes tipos de cáncer tratados con ICI, estableciendo el límite WTP en 100,000\$/QALY. Observaron que el uso de ICI en algunos tipos de cáncer no eran coste-efectivos, ya que los tratamientos habituales aportaban un beneficio similar con un precio más contenido. Sin embargo, encontraron situaciones en las que el uso de los ICI fue la mejor elección (Verma et al., 2018).

En el tratamiento de NSCLC recurrente o metastásico, un estudio evaluó el uso de *Nivolumab*, *Pembrolizumab* y *Atezolizumab* frente a *Docetaxel*. El *Pembrolizumab* fue rentable, ya que su ICER fue de 98,421\$/QALY, mientras que *Atezolizumab* no lo fue (215,802\$/QALY). También observaron que al usar PD-L1 como biomarcador predictivo, el ICER de *Nivolumab* disminuyó conforme incrementaban el umbral de corte en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no escamosas, estableciéndose en 78,921\$/QALY en aquellos pacientes cuyo 10% de células tumorales expresaban PD-L1. Sin embargo, aunque también disminuyó el ICER en los pacientes con enfermedad escamosa, el valor se quedó por encima del WTP (131,159\$/QALY para $\geq 10\%$) (Aguilar et al., 2017).

En los cánceres de cabeza y cuello, y genitourinarios el uso de ICI no fue coste-efectivo para el WTP que establecieron Verma y su equipo. Un estudio comparó el uso de *Nivolumab* con la terapia estándar en cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico, estableciéndose un ICER de 154,411\$/QALY con el *Metotrexato* y de 154,191\$/QALY con el *Docetaxel* (Ward et al., 2017). Mientras que en el análisis del cáncer de vejiga recurrente, otro estudio comparó el uso de *Pembrolizumab* frente a taxanos, obteniendo un valor de ICER de 122,557\$/QALY (Sarfaty et al., 2018). Por lo que sólo en el estudio sobre el cáncer genitourinario se habrían podido considerar adecuados los resultados en un umbral de WTP más elevado (150,000\$/QALY).

Por otro lado, en el tratamiento de melanoma diferentes estudios avalaron el uso de *Nivolumab* y *Pembrolizumab* frente a *Ipilimumab*. Un estudio de la Universidad de Melbourne estableció un ICER de 30,475\$/QALY para *Nivolumab* como tratamiento de primera línea en comparación con *Ipilimumab*, en pacientes con melanoma avanzado BRAF positivo (Bohensky et al., 2016). Mientras que en los Estados Unidos analizaron el coste del tratamiento de primera línea con *Pembrolizumab* en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, frente a *Ipilimumab*. En este caso también concluyeron que fue un tratamiento coste-efectivo positivo ya que el valor de ICER fue de 81,091\$/QALY (Wang et al., 2017), situándose por debajo de los requerimientos de Verma y su grupo.

7 Investigación y perspectivas de futuro

La llegada de los ICI cambió la visión que existía sobre el tratamiento del cáncer. Por primera vez se planteó el tratamiento de un proceso neoplásico en función de los marcadores biológicos que presentara el entorno tumoral para estimular el sistema inmunitario y que fuera este quien combatiera la enfermedad. De esta forma nos alejamos de la visión tradicional basada en el uso de técnicas poco específicas cuyo blanco era la célula tumoral situada en un órgano concreto. Sin embargo, una gran fracción de pacientes no se benefician del uso de ICI, muy probablemente debido a la heterogeneidad tanto de la biología de los tumores como de los huéspedes (Munari et al., 2021). Por esta razón, y por el desarrollo de irAE vinculados al uso de ICI, las

estrategias futuras deben ir encaminadas a un tratamiento personalizado del paciente. Para ello será necesario obtener biopsias tumorales y muestras de sangre adecuadas para poder conocer las características moleculares tumorales específicas del paciente, el microambiente inmune tumoral y las respuestas inmunitarias locales y sistémicas (Marron et al., 2021).

En este sentido se están desarrollando biomarcadores de predicción, diagnóstico y pronóstico que buscan ser lo suficientemente específicos como para determinar a qué pacientes se les debe ofrecer la terapia de bloqueo de puntos de control inmunitario o para valorar si el tratamiento administrado está siendo efectivo. Sin embargo, el desarrollo de estos biomarcadores para los ICI todavía requiere más investigación, pero sobre todo una estandarización en las técnicas de detección usadas y en los valores de referencia utilizados en los diferentes estudios, para que los resultados obtenidos puedan ser comparables entre sí y aplicables a la práctica clínica.

Existen líneas de trabajo muy prometedoras sobre el uso de nuevas dianas que también puedan actuar como puntos de control inmunitario. Se está investigando el uso de mAbs que actúen sobre **TIM-3**, una proteína de superficie presente en células Th1 y células T CD8+, cuyo bloqueo asociado al de PD-1 parece producir un efecto sinérgico en la progresión del ciclo celular y la producción de citoquinas efectoras (Zang et al., 2021). **LAG-3** es otra proteína de superficie que encontramos en los linfocitos T activados, las células NK y las células Treg. Existen indicios de que puede contribuir a la función supresora de las células Treg, por lo que su bloqueo podría desencadenar la respuesta antitumoral. Además, se ha observado que su expresión podría ser útil como biomarcador predictivo de supervivencia en NSCLC, ya que se ha asociado a resultados favorables, en comparación con PD-L1 (Jung et al., 2021; Lecocq et al., 2021). En la misma línea encontramos a **TIGIT** y **BTLA**, cuya terapia de bloqueo está mostrando resultados esperanzadores (Chen et al., 2019; Meng et al., 2020). Sin olvidarnos de **VISTA**, una proteína que actúa como ligando en la superficie de las APC, evitando la proliferación de los linfocitos T CD4+ y CD8+, y como receptor de superficie en las células CD4+, evitando la activación de las células T (Makuku et al., 2021).

También se ha planteado el uso de péptidos en lugar de anticuerpos monoclonales, para bloquear los ICI, ya que estos también pueden ser altamente específicos y unirse

con gran afinidad a los objetivos. Sus principales ventajas podrían ser su síntesis, más sencilla que la de los mABs, y su pequeño tamaño, ya que les confiere la capacidad de penetrar con mayor facilidad en los tejidos (Sobhani et al., 2021).

Otro enfoque innovador podría ser el bloqueo de las señales quimiotácticas que dirigen a las células Treg al interior de los tumores. Estas quimiocinas son sintetizadas por las células tumorales, los macrófagos e incluso por las células T CD8+ agotadas. Las terapias dirigidas contra estas quimiocinas podrían reducir el número de células Treg en el microambiente tumoral, evitando de esta forma que bloqueen la activación de los linfocitos T efectores y se pueda producir una respuesta antitumoral eficaz (Sobhani et al., 2021).

Y no solo se está trabajando en nuevas dianas o biomarcadores, también se están llevando a cabo estudios sobre tratamientos combinados. Se ha observado que la combinación de ICI con terapias tradicionales como la radioterapia o la escisión quirúrgica de tumores sólidos, o con otro tipo de terapias dirigidas pueden conseguir buenos resultados, ya que el efecto sinérgico de la combinación parece que ayuda a superar la resistencia a los medicamentos y a mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes al reducir los efectos adversos (Makuku et al., 2019; Marron et al., 2021).

Conclusiones

Los inhibidores de puntos de control inmunitario ofrecen un enfoque alternativo de la terapia contra el cáncer. Gracias al bloqueo de las señales inhibitorias de la activación y la respuesta de las células T ante un antígeno, permiten “quitarle el freno” al sistema inmunitario para que sea este el que elimine las células cancerosas.

Actualmente se emplean para tratar diferentes tipos de cáncer como el melanoma, el NSCLC o el cáncer colorrectal. Estos cánceres pueden encontrarse en diferentes estados como evolución, siendo el más frecuente el estado metastásico. Además, los ICI son utilizados como diferentes líneas de tratamiento, aplicados en monoterapia,

combinados con otros ICI, asociados a quimioterapia o como adyuvantes antes de una resección quirúrgica.

Sin embargo, presentan una serie de limitaciones:

- Sólo son útiles en el tratamiento de algunos tipos de cáncer que presentan un alto número de mutaciones en su genoma, como es el caso del melanoma.
- Pueden provocar reacciones adversas inflamatorias como consecuencia de su mecanismo de acción, algunas de ellas con consecuencias fatales para el paciente.
- Son tratamientos caros en comparación con otros más antiguos cuyas patentes ya han expirado, y que en pacientes inadecuados pueden resultar menos eficaces que los tratamientos tradicionales.

Por estas razones resulta indispensable el desarrollo de técnicas de monitorización de biomarcadores predictivos como el TMB o las firmas génicas o de inflamación, que permitan seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de los ICI, reduciendo la exposición de aquellos que les puedan sacar menos provecho y disminuyendo los costes de los tratamientos, tanto para la asistencia sanitaria pública como privada. Estos biomarcadores nos acercarán cada vez más a un tratamiento personalizado en función de las características tumorales específicas, del microambiente inmune tumoral y de las respuestas inmunitarias locales y sistémicas que presente el paciente oncológico.

Bibliografía

1. **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S.** Anticuerpos y antígenos. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, coordinadores. Inmunología celular y molecular. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. pp. 97-116.
2. **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S.** Inmunología de los tumores y los trasplantes: Respuestas inmunitarias a las células cancerosas y a las extrañas normales. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, coordinadores. Inmunología básica funciones y trastornos del sistema inmunitario. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020a. pp. 196-217.
3. **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S.** Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad: Discriminación entre lo propio y lo extraño en el sistema inmunitario y su fallo. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, coordinadores. Inmunología básica funciones y trastornos del sistema inmunitario. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020b. pp. 177-95.
4. **Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)** [en línea]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/explore>
5. **Aguilar PN Jr, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, De Mello RA, et al.** The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol.* 2017; 28(9): 2256-63.
6. **Aguilar Ponce JL, Álvarez Avitia M, De la Garza Salazar J.** Principios de la terapia con fármacos citotóxicos. En: Granados García M, Arrieta Rodríguez OG, Hinojosa Gómez J, coordinadores. Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México D.F: El Manual Moderno; 2016. pp. 169-75.
7. **Álvarez Avitia MA, De la Garza Salazar J, Aguilar Ponce JL.** Terapias dirigidas a blancos moleculares. En: Granados García M, coordinador. Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México D.F: El Manual Moderno; 2016. pp 176-84.
8. **American Society of Clinical Oncology (ASCO).** Qué es la inmunoterapia. Mayo 2020 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del->

[c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/inmunoterapia/qu%C3%A9-es-la-inmunoterapia](#)

9. **Amoozadeh S, Hemmati M, Farajollahi MM, Akbari N, Tarighi P.** Preparation of Diphtheria and Pseudomonas Exotoxin A Immunotoxins and Evaluation of Their Cytotoxicity Effect on SK-BR-3, BT-474, and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines. *Cancer Invest.* 2019; 37(10): 546-57.
10. **Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan HK, Stelmes JJ, You B, Dalle S, et al.** A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer.* 2019; 145(3): 639-48.
11. **Barrera L, Borbolla Escoboza JR, Arrieta Rodríguez OG.** Inmunoterapia en cáncer. En: Granados García M, Arrieta Rodríguez OG, Hinojosa Gómez J, coordinadores. *Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia.* México D.F: El Manual Moderno; 2016. pp. 185-99.
12. **Bashraheel SS, Domling A, Goda SK.** Update on targeted cancer therapies, single or in combination, and their fine tuning for precision medicine. *Biomed Pharmacother.* 2020; 125: 110009.
13. **Bohensky MA, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D.** A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value Heal.* 2016; 19(8): 1009-15.
14. **Cancer Research Institute (CRI).** Cronología del proceso en inmunoterapia. 2021 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/timeline-of-progress#>
15. **Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME).** Boletín Terapéutico Andaluz. Nuevas terapias en oncología: revisión descriptiva. 2020; 35 (2): 22-38. [En línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/757-nuevas-terapias-en-oncolog%C3%ADa-revisi%C3%B3n-descriptiva.html>

16. **Chen YL, Lin HW, Chien CL, Lai YL, Sun WZ, Chen CA, et al.** BTLA blockade enhances Cancer therapy by inhibiting IL-6/IL-10-induced CD19 high B lymphocytes. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 1-14.
17. **Coma del Corral MJ, Muñiz Rodríguez P, Terán Santos J.** El enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO) y la tolerancia inmune. *Rev Electron Biomed*. 2013; 3: 47-52.
18. **Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez C, del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E.** *Oncología clínica*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
19. **Cutuli de Simón MT.** La compleja interacción entre el sistema inmunitario y células tumorales. *Anales RADE*. 2018; 3(3): 348-65.
20. **Du X, Tang F, Liu M, Su J, Zhang Y, Wu W, et al.** Una reevaluación del bloqueo del punto de control CTLA-4 en la inmunoterapia contra el cáncer. *Invest cel*. 2018; 28(4): 416-32.
21. **Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD.** The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22(4): 329-60.
22. **Egen JG, Allison JP.** Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity*. 2002; 16(1): 23-35.
23. **European Medicines Agency (EMA).** Ficha técnica Opdivo, INN-nivolumab. Última actualización 14/01/2016 [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
24. **European Medicines Agency (EMA).** Blynicyto: EPAR – Product Information. Amsterdam: date of last renewal 19 April 2018 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blynicyto>
25. **European Medicines Agency (EMA).** Ficha técnica Yervoy, INN-ipilimumab. Última actualización 29/06/2021a [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf

26. **European Medicines Agency (EMA)**. Ficha técnica Keytruda, INN-pembrolizumab. Última actualización 07/06/2021b [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
27. **European Medicines Agency (EMA)**. Ficha técnica Tecentriq, INN-atezolizumab. Última actualización 01/07/2021c [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
28. **European Medicines Agency (EMA)**. Ficha técnica Bavencio, INN-avelumab. Última actualización 11/02/2021d [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf
29. **European Medicines Agency (EMA)**. Ficha técnica IMFINZI, INN-durvalumab. Última actualización 09/02/2021e [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf
30. **European Medicines Agency (EMA)**. Ficha técnica Libtayo, INN-cemiplimab. Última actualización 17/05/2021f [en línea]. [Consultado en julio 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf
31. **Fan Y, Xie W, Huang H, Wang Y, Li G, Geng Y, et al.** Association of Immune Related Adverse Events With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Cancers: A Systemic Review and Meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11(633032): 1-16.
32. **Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al.** Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030): 1837-46.
33. **García Merino A.** Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología.* 2011; 26(5): 301-6.

34. **Granados García M, Alcalá Prieto F, Beltrán Ortega A.** Principios del tratamiento quirúrgico. En: Granados García M, Arrieta Rodríguez OG, Hinojosa Gómez J, coordinadores. Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México D.F: El Manual Moderno; 2016. pp. 138-51.
35. **Haibe Y, Hussein Z El, Sayed R El, Shamseddine A.** Resisting resistance to immune checkpoint therapy: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (17): 1-32.
36. **Hinojosa Gómez J, Balam de la Vega JA.** Principios de la terapia con radiaciones. En: Granados García M, Arrieta Rodríguez OG, Hinojosa Gómez J, coordinadores. Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México D.F: El Manual Moderno; 2016. pp. 152-68.
37. **Instituto Nacional del Cáncer (NIH).** ¿Qué es el cáncer? 2015a [en línea]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
38. **Instituto Nacional del Cáncer (NIH).** Factores de riesgo de cáncer. 2015b [en línea]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>
39. **Jung EH, Jang HR, Kim SH, Suh KJ, Kim YJ, Lee JH, et al.** Tumor LAG-3 and NY-ESO-1 expression predict durable clinical benefits of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2021; 12(5): 619-30.
40. **Kang J, Fei Chong SJ, Qi Ooi VZ, Vali S, Kumar A, Kapoor S, et al.** Overexpression of Bcl-2 induces STAT-3 activation via an increase in mitochondrial superoxide. *Oncotarget.* 2015; 6(33): 34191-205.
41. **Kennedy LB, Salama AKS.** A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(2): 86-104.
42. **Lecocq Q, Keyaerts M, Devoogdt N, Breckpot K.** The next-generation immune checkpoint lag-3 and its therapeutic potential in oncology: Third time's a charm. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(1): 1-17.

43. **Makuku R, Khalili N, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N.** Current and Future Perspectives of PD-1/PDL-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res.* 2021; 2021: 1-15.
44. **Marron TU, Ryan AE, Reddy SM, Kaczanowska S, Younis RH, Thakkar D, et al.** Considerations for treatment duration in responders to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(3): 1-8.
45. **Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al.** Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16 (9): 563-80.
46. **Mazon R, Haie-Méder C, Mazon JJ, Lang P, Boiserie G.** Braquiterapia en los cánceres de la cabeza y el cuello. *EMC - Otorrinolaringol.* 2010; 39(3): 1-17.
47. **Meng F, Li L, Lu F, Yue J, Liu Z, Zhang W, et al.** Overexpression of TIGIT in NK and T Cells Contributes to Tumor Immune Escape in Myelodysplastic Syndromes. *Front Oncol.* 2020; 10: 1-13.
48. **Miller ME.** *Cancer.* New York: Momentum Press; 2018.
49. **Munari E, Mariotti FR, Quatrini L, Bertoglio P, Tumino N, Vacca P, et al.** PD-1/PD-L1 in cancer: Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(10): 1-18.
50. **Ouyang T, Cao Y, Kan X, Chen L, Ren Y, Sun T, et al.** Treatment-Related Serious Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2021; 11(621639): 1-12.
51. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823-33.
52. **Sarfaty M, Hall PS, Chan KKW, Virik K, Leshno M, Gordon N, et al.** Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2018; 74(1): 57-62.
53. **Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario de Navarra.** Guía de radioterapia para cáncer de cabeza y cuello. Pamplona: 2016 [en línea]. [Consultado

en marzo 2021]. Disponible en:

https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Mi+enfermedad/Guias+para+pacientes/Guia+de+radioterapia+para+cancer+de+cabeza+y+cuello.htm

54. **Skeel RT**. Base biológica y farmacológica de la quimioterapia del cáncer. En: Skeel RT, Khleif SN, editores. Manual de quimioterapia del cáncer. 8ª edición. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona): Wolters Kluwer Health; 2012. pp. 1-16.
55. **Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y**. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021; 13(6): 1-18.
56. **Sociedad Americana contra el Cáncer**. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. 2019 [en línea]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/tratamiento-no-microcitico/ablacion-por-radiofrecuencia.html>
57. **Tang F, Du X, Liu M, Zheng P, Liu Y**. Anti-CTLA-4 antibodies in cancer immunotherapy: selective depletion of intratumoral regulatory T cells or checkpoint blockade? *Cell & biocience*. 2018; 8: 30.
58. **Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, et al**. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 1-15.
59. **Villaescusa Castillo L**. Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama actual med*. 2017; 41 (409): 1022-28.
60. **Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, Xu R, Stevinson K, Liu FX**. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus ipilimumab in ipilimumab-naive patients with advanced melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017; 23(2): 184-94.
61. **Ward MC, Shah C, Adelstein DJ, Geiger JL, Miller JA, Koyfman SA, et al**. Cost-effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017; 74(1): 49-55.
62. **Wei SC, Duffy CR, Allison JP**. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069-86.

63. **Zang K, Hui L, Wang M, Huang Y, Zhu X, Yao B.** TIM-3 as a Prognostic Marker and a Potential Immunotherapy Target in Human Malignant Tumors: A Meta-Analysis and Bioinformatics Validation. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 1-12.
64. **Zhang L, Sun L, Zhou Y, Yu J, Lin Y, Wasan HS, et al.** Association of Survival and Immune-Related Adverse Events With Anti-PD-1/PD-L1 and Anti-CTLA-4 Inhibitors, Alone or Their Combination for the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Clinical Trials. *Front Oncol*. 2021; 11(575457): 1-13.
65. **Zhang Y, Du X, Liu M, Tang F, Zhang P, Ai C, et al.** Hijacking antibody-induced CTLA-4 lysosomal degradation for safer and more effective cancer immunotherapy. *Invest cel*. 2019; 29(8): 609-27.

Abreviaturas

APC: Células presentadoras de antígenos

BCR: Receptor asociado a linfocitos B

BTLA: Atenuador de linfocitos B y T

CAR: Receptores de antígenos quiméricos

CD: Cúmulo de Diferenciación

CDK: Quinasas dependientes de ciclinas

CPS: Puntuación positiva combinada

CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

CTL: Linfocito T citotóxico CD8+

CTLA-4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico

DRESS: Erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ERK: Quinasa regulada por señal extracelular

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

HDAC: Histona deacetilasa

ICER: Coste de un año más de vida con buen estado de salud

ICI: Inhibidores de los puntos de control inmunitario

IDO: Indolamida 2,3-dioxigenasa

irAEs: Eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario

LAG-3: Gen de activación de linfocitos tipo 3

LCK: Proteína tirosina quinasa específica de los linfocitos

LRBA: Proteína de anclaje similar a beige y sensible a los lipopolisacáridos

mAB: Anticuerpo monoclonal (*monoclonal antibody, de su acrónimo en inglés*)

MEK: Quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad

MMRd: Apareamientos erróneos durante la replicación del ADN

MSI-hi: Alta inestabilidad de microsatélites

mTor: Diana de la rapamicina en mamíferos

NK: Célula *Natural Killer*

NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

PARP: Poli ADP-ribosa polimerasa

PD-1: Receptor de muerte celular programada 1

PI3K: Fosfoinositol 3-quinasa

PIP₃: Fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato

PKC: Protein quinasa C

PLC-γ: Fosfoinositido fosfolipasa C-γ

PMDA: Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón

PSA: Antígeno Prostático Específico

PTEN: Fosfatidilinositol 3, 4, 5-trisfosfato 3-fosfatasa

QALY: Año de vida manteniendo un buen estado de salud

RCC: Carcinoma de células renales

SCLC: Cáncer de pulmón de células microcíticas o pequeñas

TCR: Receptor asociado a linfocitos T

TDDM: Terapias Dirigidas contra Dianas Moleculares

TGF- β : Factor de crecimiento transformante- β

Th: Linfocito T colaborador CD4+

TIGIT: inmunoglobulina de células T y dominio inhibidor de inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM)

TIM-3: Dominio de inmunoglobulina y mucina de células T que contiene proteína 3

TK: Tirosin-quinasa

TMB: Carga mutacional del tumor

TPS: Proporción de marcador tumoral

VISTA: Supresor de la activación de linfocitos T con dominio variable de inmunoglobulina

VPH: Virus del Papiloma Humano

WTP: Disposición a pagar por el tratamiento