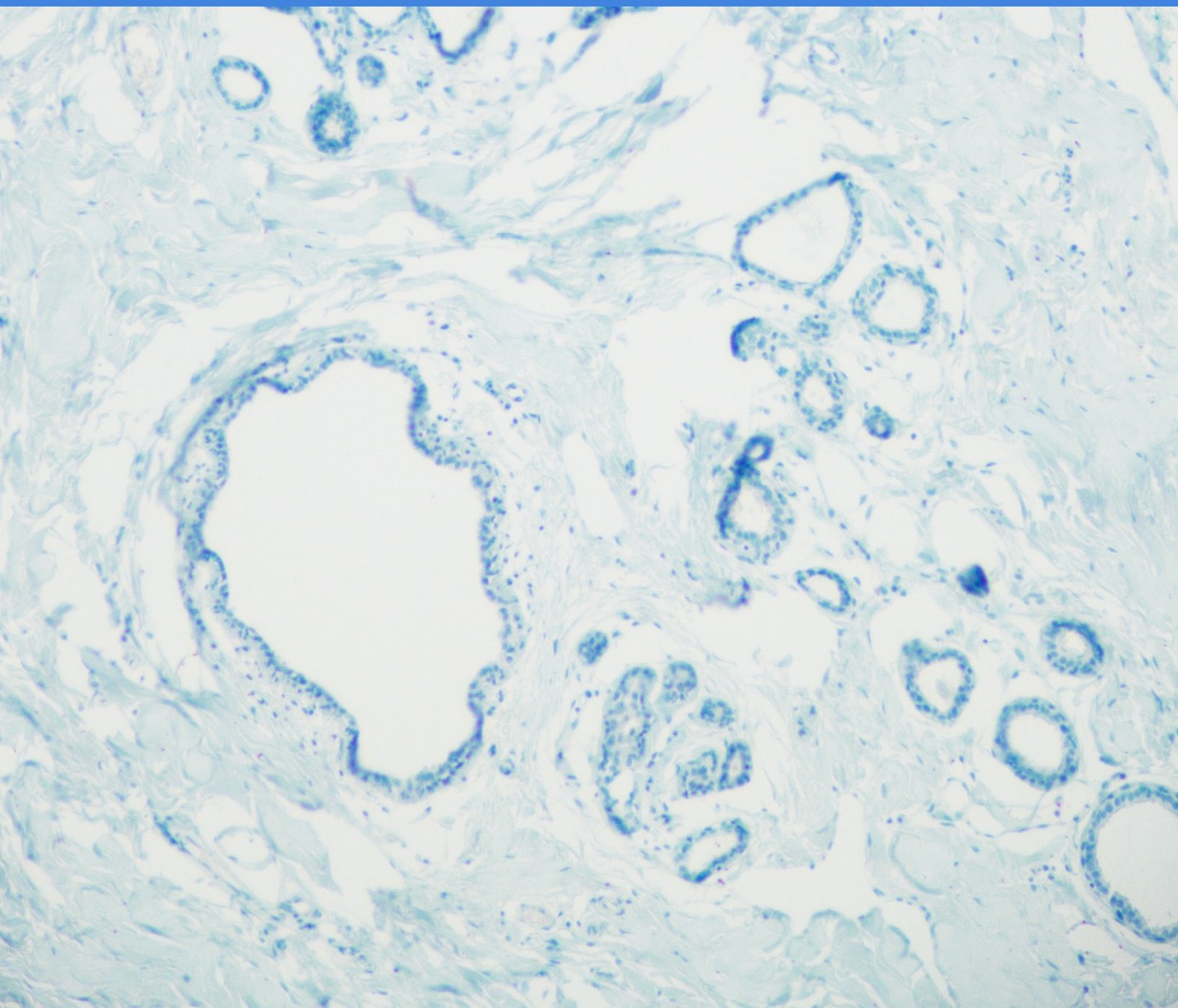


INMUNOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CONCEPTOS, EVIDENCIA Y PERSPECTIVAS PARA COLOMBIA



INMUNOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CONCEPTOS, EVIDENCIA Y PERSPECTIVAS PARA COLOMBIA

01

Objeto.

02

Conceptos
Básicos.

03

Tipos
de Inmunoterapia.

04

Inmunoterapia
mediada por células T
con Receptor de
Antígeno Quimérico
(CAR T cells del inglés
Chimeric Antigen
Receptor T cells).

05

Descripción del
blanco de acción de
los principales
anticuerpos
monoclonales usados
en inmunoterapia
contra el cáncer.

06

Tratamientos de
inmunoterapia
aprobadas por el
Instituto Nacional de
Vigilancia de
Medicamentos y
Alimentos (INVIMA) y
su uso en Colombia.

07

Preguntas frecuentes
sobre inmunoterapia.

08

Resultados preliminares
del estudio de
inmunoterapia en cáncer
de seno ejecutado por el
grupo Infección y
Cancer de la Universidad
de Antioquia.

09

Referencias.

01 Objeto

La presente cartilla informativa tiene como objeto dar a conocer diferentes aspectos de la inmunoterapia contra el cáncer al personal de salud, para que se conozca la situación actual de su uso en el contexto del sistema de salud colombiano. Pretendemos brindar unas herramientas teóricas al personal de salud para que se familiarice con las ventajas, desventajas y aplicaciones que se han derivado de la inmunoterapia y como ésta se ha posicionado como una opción de tratamiento de algunos tipos de cáncer .

02 Conceptos Básicos

¿Qué es la inmunoterapia contra el cáncer?

La inmunoterapia es un grupo de tratamientos que buscan modular mecanismos inmunitarios para potenciar la capacidad del sistema inmune de combatir el cáncer (NIH Instituto Nacional del Cáncer EEUU, 2020). Las células tumorales desarrollan varios mecanismos para evadir la vigilancia del sistema inmunitario. Los distintos tratamientos de inmunoterapia buscan potenciar las células del sistema inmune para que puedan ejercer su función de reconocimiento y destrucción de células tumorales y así contribuir a la reducción del crecimiento tumoral.

03 Tipos De Inmunoterapia

Los tipos de inmunoterapias más importantes son:

A. Inhibidores de los puntos de control inmunitario (Immune checkpoint inhibitors, en inglés):

Los puntos de control inmunológico son proteínas que hacen parte del sistema inmunológico. Su función es evitar que la respuesta inmune sea tan fuerte que destruya las células sanas del cuerpo. Los tumores tienen diferentes patrones de expresión de estas proteínas, lo que permite evadir la vigilancia y ataque de la respuesta inmune. La inmunoterapia basada en los puntos de control inmunitario involucra la inhibición del Antígeno-4 asociado al Linfocito T (CTLA-4 del inglés Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4). La respuesta inmune celular se activa por medio de dos (2) señales mediadas por el receptor para el antígeno y por la proteína CD28 los cuales se expresan en el linfocito T CD4. Estas dos (2) proteínas se unen al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y las proteínas CD80 y CD86,

las cuales se expresan en las células presentadoras del antígeno. La unión de CTLA-4 del linfocito con CD80 y CD86, evita la unión de estos últimos a CD28, impidiendo una adecuada presentación de antígenos (Lipson & Drake, 2011). Los anticuerpos que reconocen y bloquean la función de CTL-4, inhiben este bloqueo de la respuesta inmune.

Otro ejemplo de los puntos de control inmunitarios más importantes para el desarrollo de inmunoterapias en la actualidad, son las proteínas de muerte celular programada (PD-1, del inglés programmed cell death) y su ligando (PD-L1). La molécula PD-L1 que se expresa mayoritariamente en células tumorales, se une a la molécula PD-1 expresada mayoritariamente en células efectoras tales como los Linfocitos T CD8, que son las células del sistema inmune encargadas de eliminar el tumor (Granier et al., 2017). Las inmunoterapias dirigidas al bloqueo de este eje (anticuerpos que reconocen e inhiben la unión entre el PD-1 o el PDL-1, ver figura 1), potencian la respuesta inmune al evitar que los linfocitos T, entren en procesos de inmunosupresión por la inactivación o la anergia celular, Ver figura 1.

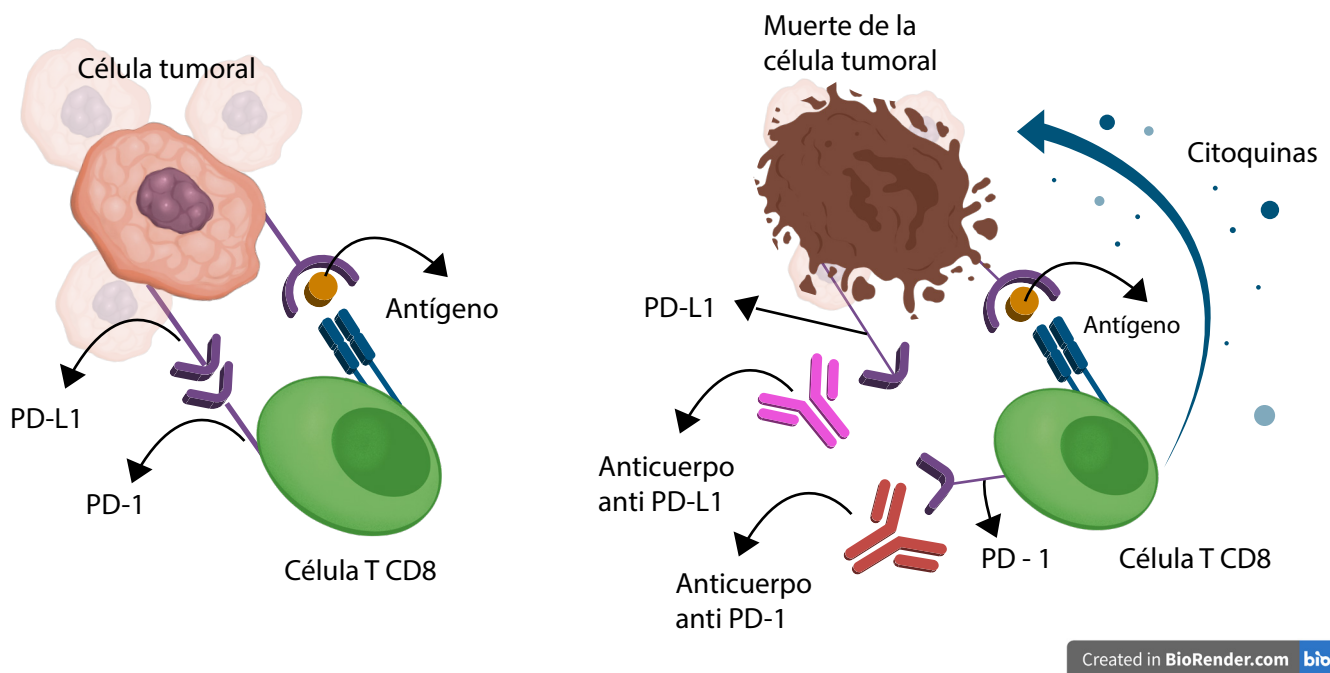


Figura 1. Bloqueo de los puntos de control inmunitarios mediado por anticuerpos dirigidos al eje PD-1 / PD-L1.

En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios preclínicos y clínicos que estudian la inhibición de otros puntos de control inmunitario para inmunoterapias en distintos tipos de cáncer, ver figura 2. Algunas de las moléculas de puntos de control inmunitario y agentes estimuladores de respuesta inmune, incluyen CD27, CD40, OX40, GITR, ICOS, IDO, LAG3, NOX2, TIM-3, SIGLEC7.

CÁNCER DE PULMÓN DE CELULA PEQUEÑA

- Nivolumab (PD - 1)
- Pembrolizumab (PD -1)

CÁNCER DE PULMÓN DE CELULA NO PEQUEÑA

- Ipilimumab (VTLA-4)
- Nivolumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD -1)
- Pembrolizumab (PD -1)

CARCINOMA HEPATOCELULAR

- Nivolumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD -1)

CARCINOMA RENAL

- Nivolumab (PD-1)
- Ipilimumab (CTLA-4)

CARCINOMA UROTELIAL

- Ipilimumab (VTLA-4)
- Nivolumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD -1)
- Pembrolizumab (PD -1)

CÁNCER DE PROSTATA

- Nivolumab (PD-1)

CARCINOMA CELULAR DE MERKEL

- Avelumab (PD-L1)
- Pembrolizumab

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ESCAMOSO

- Nivolumab (PD - 1)
- Pembrolizumab (PD -1)

CÁNCER DE SENO SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO

- Avelumab (PD-L1)

CARCINOMA GÁSTRICO

- Nivolumab (PD-1)

LINFOMA DE HODKIN CLÁSICO

- Nivolumab (PD-1)

CÁNCER CERVICAL

- Pembrolizumab (PD-1)

MELANOMA MALIGNO

- Ipilimumab (VTLA-4)
- Nivolumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD -1)

CARCINOMA CUTÁNEO ESCAMOSO

- Avelumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD-1)

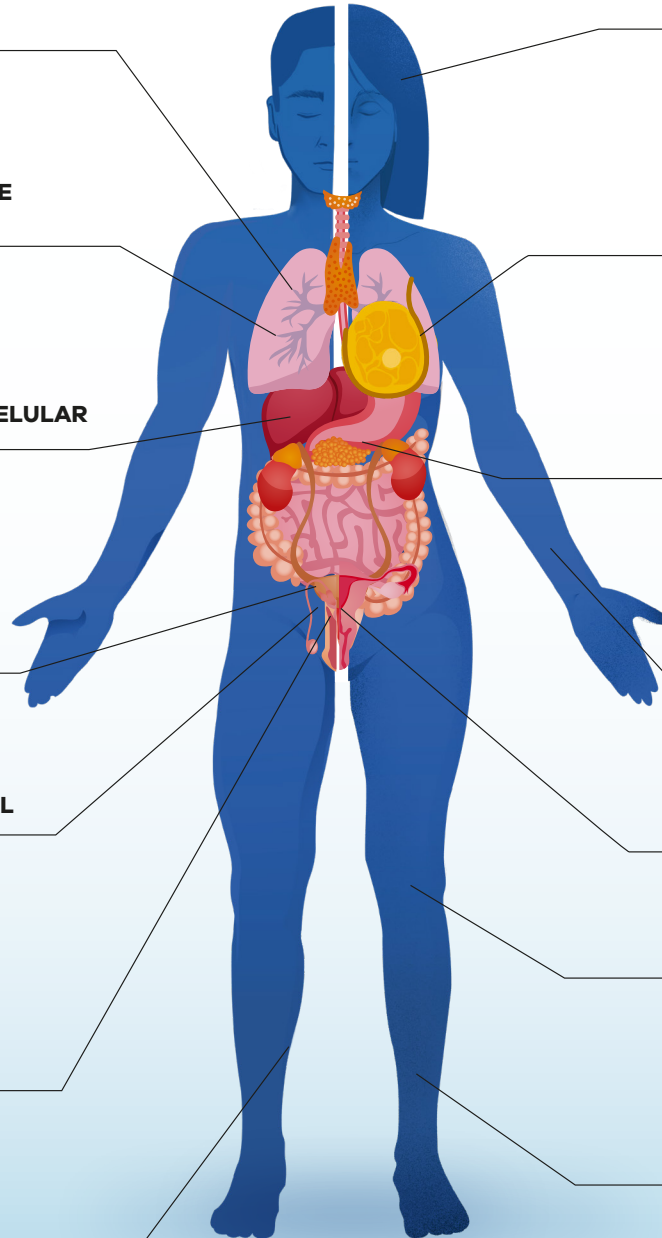


Figura 2. Tratamientos de inmunoterapia dirigidos al bloqueo de los puntos de control inmunitarios aprobados por la FDA (food and drug administration).

04 Inmunoterapia mediada por células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T cells del inglés Chimeric Antigen Receptor T cells)

En este tipo de tratamiento los linfocitos T (conocidos con el nombre de células T) del paciente se modifican en el laboratorio para que reconozcan y ataquen más eficientemente a las células tumorales. Las células T se extraen de la sangre o el tumor del paciente y en el laboratorio se les inserta una proteína o receptor especial que se une a las proteínas específicas producidas por las células tumorales. A este receptor especializado se le denomina receptor de antígeno quimérico. En el laboratorio se amplifica esta población de células T (CAR T cells) y se inyectan de nuevo al paciente. Actualmente estas terapias ya están aprobadas para el tratamiento de algunos tipos de leucemias y linfomas, y está en estudio su uso para tumores sólidos.

Existen tres tratamientos basados en la tecnología de células CAR T contra el Cáncer de células sanguíneas aprobados por la FDA (HILLMAN CANCER CENTER, 2020).

Sus nombres comerciales corresponden a: TECARTUS®, KYMRIAH® y YESCARTA®. Los tres tratamientos se basan en la construcción de células CAR T que reconocen a la molécula CD19 expresada por diferentes células presentes en la leucemia linfoblástica aguda, algunos tipos de linfomas de célula B y linfomas de células del manto.

05 Descripción del blanco de acción de los principales anticuerpos monoclonales usados en inmunoterapia contra el cáncer

Nivolumab (OPDIVO®): Es un anticuerpo IgG4 que previene la inactivación de las células T bloqueando la unión de la proteína de muerte programada (PD-1) con la proteína ligando 1 de muerte programada (PD-L1) (Wolchok et al., 2013).

Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Este anticuerpo bloquea a PD-1 e inhibe su interacción con PD-L1.

Atezolizumab (TECENTRIQ®): Este anticuerpo va dirigido contra la proteína PD-L1 de las células cancerígenas y evita su unión a PD-1 (Inman et al., 2017).

Nota aclaratoria: *Este documento presenta los anticuerpos monoclonales dirigidos al bloqueo de los puntos de control inmunitario que han recibido aprobación del INVIMA. Sin embargo, es de aclarar que los tipos de cánceres para los cuales están indicados estos medicamentos, cambian constantemente debido a los resultados de nuevos ensayos clínicos y a la nueva evidencia científica que permite la inclusión de otros tipos de cáncer. En este sentido, el presente documento no pretende ser una referencia de los tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer, sino dar una visión global del tema de la inmunoterapia y sus aplicaciones.*

06 Tratamientos de inmunoterapia aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y su uso en Colombia

Ipilimumab (YERVOY®): El 24 de abril de 2018, bajo la resolución No. 2018017125, el INVIMA aprobó el registro sanitario por término de 5 años a YERVOY®, medicamento que bloquea a la diana CTLA-4.

INDICACIONES:

YERVOY® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico y cáncer de **pulmón**.

NUEVAS INDICACIONES:

Mediante resolución No. 2019054068 el INVIMA hizo nuevas recomendaciones y además del tratamiento del melanoma

irresecable metastásico también está indicado para el carcinoma de células renales (RCC), YERVOY® en combinación con Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Nivolumab (OPDIVO®): El 13 de diciembre de 2016, bajo la resolución **No. 2016052137**, el INVIMA concedió registro sanitario a OPDIVO®, medicamento que bloquea a la diana (PD-1).

INDICACIONES:

1. OPDIVO® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con **cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés)** que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OVDIVO® los pacientes con tumores con mutaciones en los genes EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para tumores con estas mutaciones.

2. OPDIVO® (Nivolumab) está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con **melanoma irresecable o metastásico**, positivo para la mutación BRAF V600 y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con Ipilimumab y un inhibidor de BRAF, 3. OPDIVO® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento del **carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés)** que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®): El 20 de febrero de 2016, bajo la resolución **No. 2017006705**, el INVIMA concedió registro sanitario a OPDIVO®, medicamento que bloquea a la diana (PD-1).

INDICACIONES:

- 1. Melanoma:** KEYTRUDA® (Pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con **melanoma irresecable o metastásico, cáncer renal y cáncer de cabeza y cuello.**
- 2. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas:** KEYTRUDA®

(Pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan PD-L1, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

Atezolizumab (TECENTRIQ®): El 11 de diciembre de 2019, bajo la resolución **No. 2019056251**, el INVIMA concedió registro sanitario a TECENTRIQ®, medicamento que bloquea a la diana (PD-L1).

INDICACIONES:

1. TECENTRIQ® (Atezolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con **carcinoma pulmonar no microcítico (PNM)** localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab. TECENTRIQ® en combinación con Bevacizumab, Paclitaxel y Carboplatino. TECENTRIQ® está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado antes de recibir TECENTRIQ®.

07

Preguntas frecuentes sobre inmunoterapia

¿Todos los tipos de cáncer se pueden tratar con estas inmunoterapias?

No, la inmunoterapia es un campo relativamente nuevo y aún se desconocen muchos aspectos de su aplicabilidad. Sin embargo, hay muchos tratamientos de inmunoterapia que ya han sido aprobados para tratar algunos tipos de cáncer, y en el momento hay muchas investigaciones que buscan extender el uso de tratamientos de inmunoterapia a otros tipos de cáncer.

¿Cualquier persona con cáncer puede recibir tratamiento de inmunoterapia?

No, los tratamientos de inmunoterapia no son aptos para todas las personas con cáncer, de hecho, el porcentaje de pacientes que tienen probabilidad de verse beneficiados con estos tratamientos dependiendo del tipo de cáncer, es media o baja. Para algunos tipos de cáncer (cáncer de pulmón y de mama) existen exámenes y marcadores que informan sobre si un paciente puede verse beneficiado o no de este tipo de tratamientos. Adicionalmente, el grado de infiltración de células inmunes linfocitarias e inmunosupresoras se ha usado en algunos tipos de cáncer como predictores de la efectividad de algunas inmunoterapias. Los tumores con mayor infiltración de células inmunes efectoras como los linfocitos T (tumores calientes) tienden a tener mejor respuesta a estos tratamientos. Por el contrario, tumores con baja infiltración de células efectoras y alta infiltración de células inmunosupresoras (tumores fríos) tienden a tener una peor respuesta a estos tratamientos.

¿Todos estos tratamientos de inmunoterapia están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS)?

No, la aprobación por parte del INVIMA (entidad que se encarga de evaluar si un medicamento puede o no utilizarse en el país) no significa necesariamente que las nuevas terapias están incluidas en el plan de beneficios en salud. Sin embargo, abren la puerta para que los médicos puedan considerar esta opción terapéutica evaluando cada caso de forma individual. Los costos de estos tratamientos deben ser discutidos personalmente con el médico tratante.

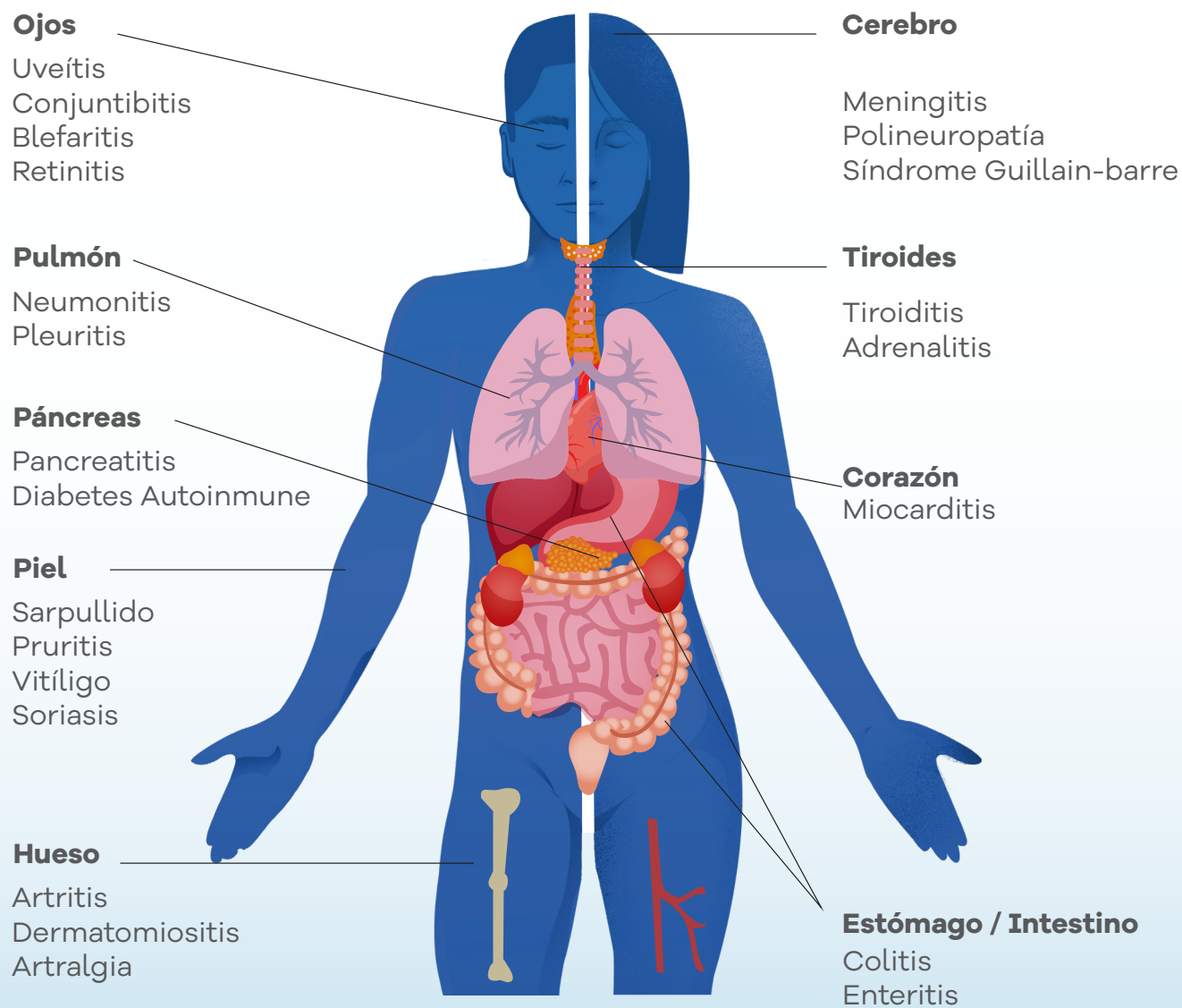
¿Qué se está investigando actualmente en inmunoterapia?

Hay mucha investigación actualmente en este campo que han tenido resultados muy promisorios para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Sin embargo, hay aspectos que se desconocen, por ejemplo:

- Aún no se entiende completamente porque algunos tipos de cáncer no responden a estos tratamientos.
- No se puede saber con precisión cual será la respuesta a un tratamiento de inmunoterapia.
- No se comprenden todos los detalles de los mecanismos con que las células tumorales evaden o suprimen las respuestas del sistema inmune.
- Es prematuro conocer todos los efectos secundarios que pueden traer este tipo de tratamientos.

Efectos adversos de la inmunoterapia

Los tratamientos de inmunoterapia tienen efectos secundarios e inclusive se han reportado eventos adversos en un pequeño porcentaje de pacientes en los diferentes ensayos clínicos. El tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario (PD-1, PD-L1 y CTLA-4) ha mostrado en un pequeño porcentaje de pacientes, afectación en diferentes órganos y tejidos; con mayor frecuencia la piel, el colon, los pulmones y el hígado. La mayoría de estos efectos son leves o moderados y son reversibles con manejo clínico, suelen aparecer a las pocas semanas o meses de iniciar el tratamiento y los más comunes producidos por los inhibidores de CTLA-4 y los inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 son los síntomas cutáneos (como erupción y picazón). Los síntomas gastrointestinales (como la diarrea) parecen ser más frecuentes con los inhibidores de CTLA-4 y los síntomas pulmonares y la disfunción de la glándula tiroides parecen ser más frecuentes con los inhibidores de la vía PD-1 y PD-L1, ver figura 3 (ESMO, 2017).



Created in **BioRender.com** 

Figura 3. Espectro de eventos adversos derivados de inmunoterapia basada en inhibición de puntos de control inmunitario.

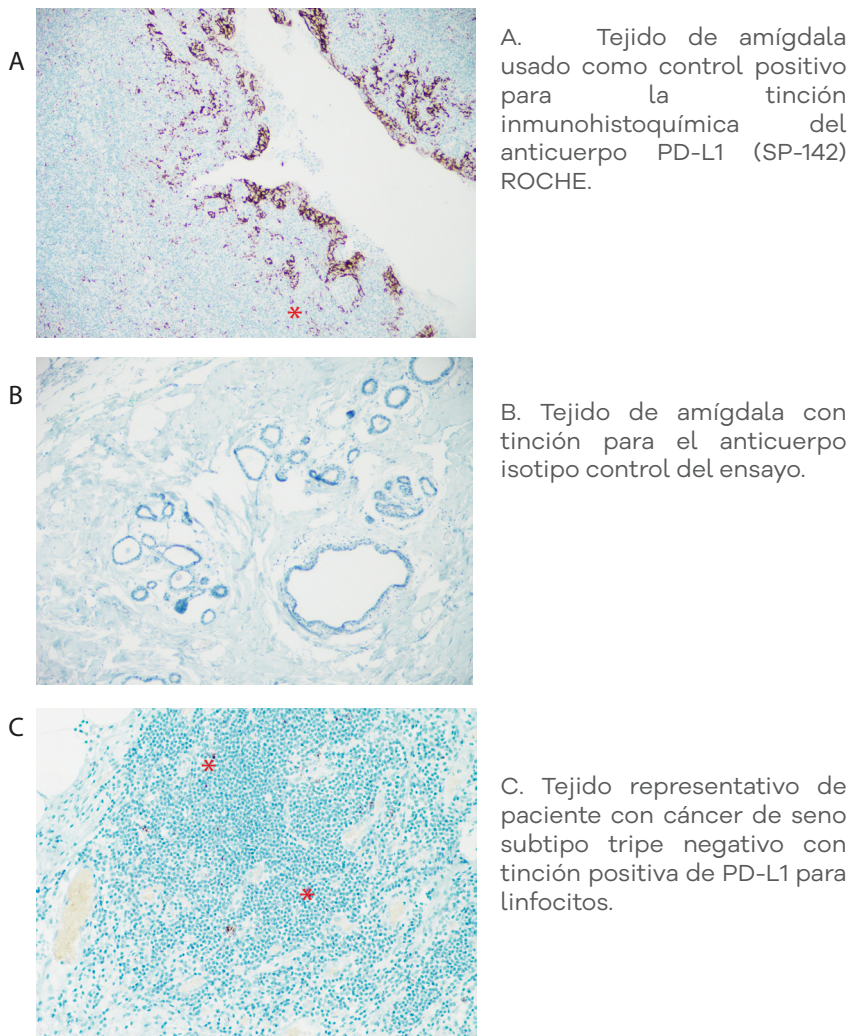
08

Resultados preliminares del estudio de inmunoterapia en cáncer de seno ejecutado por el grupo Infección y Cáncer de la Universidad de Antioquia

Actualmente se está llevando a cabo la investigación titulada “Evaluación de la expresión de PD-L1 como biomarcador pronóstico en pacientes con distintos subtipos moleculares de cáncer de seno”, proyecto financiado por MINciencias.

A continuación, se describen algunos resultados preliminares derivados del trabajo.

Figura 4. Imágenes representativas de la estandarización de la tinción para el marcador PD-L1 usando el anticuerpo SP-142 de ROCHE.



* Los asteriscos indican células positivas para la tinción por PD-L1.

09 Referencias

- ESMO. (2017). *Guía-para-Pacientes-los-Efectos-Secundarios-Relacionados-con-la-Inmunoterapia-y-su-Manejo* (p. 36). ESMO.org. <https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/1/ES-EMO-Guía-para-Pacientes-los-Efectos-Secundarios-Relacionados-con-la-Inmunoterapia-y-su-Manejo.pdf>.
- Granier, C., De Guillebon, E., Blanc, C., Roussel, H., Badoual, C., Colin, E., Saldmann, A., Gey, A., Oudard, S., & Tartour, E. (2017). Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. In ESMO Open. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000213>.
- [mc.com/mario-lemieux-center/treatment/car-t-cell-therapy/fda-approved-therapies](https://www.mcc.com/mario-lemieux-center/treatment/car-t-cell-therapy/fda-approved-therapies). [mc.com/mario-lemieux-center/treatment/car-t-cell-therapy/fda-approved-therapies](https://www.mcc.com/mario-lemieux-center/treatment/car-t-cell-therapy/fda-approved-therapies).
- Inman, B. A., Longo, T. A., Ramalingam, S., & Harrison, M. R. (2017). Atezolizumab: A PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. *Clinical Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1417>.
- Lipson, E. J., & Drake, C. G. (2011). Ipilimumab: An anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. In *Clinical Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1595>.
- Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G. P., Lamine, F., Maillard, M., Fraga, M., Shabafrouz, K., Ribi, C., Cairoli, A., Guex-Crosier, Y., Kuntzer, T., Michielin, O., Peters, S., Coukos, G., Spertini, F., Thompson, J. A., & Obeid, M. (2019). Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. In *Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>.
- NIH instituto nacional del cancer EEUU. (2020). *inmunoterapia*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inmunoterapia>.
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R., & Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>.
- Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocha, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalciou, C., Chiari-on-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A., ... Ascierto, P. A. (2015). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>.
- Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., Ariyan, C. E., Gordon, R.-A., Reed, K., Burke, M. M., Caldwell, A., Kronenberg, S. A., Agunwamba, B. U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H. D., Feely, W., Horak, C. E., ... Sznol, M. (2013). Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1302369>.

Grupo Infección y Cáncer (GIC) Universidad De Antioquia.



Universidad de Caldas



International Agency
Research on Cancer



Financiado por Minciencias:

Convocatoria 842 DE 2019 para presentar temáticas de investigación en temáticas prioritizadas en ciencias médicas y de la salud. Código de financiación **N°111584267659**

Invitación Fortalecimiento de programas y proyectos de investigación de ciencias médicas y de la salud con talento joven e impacto regional. RC 752-2018.

Realizado por la Universidad de Antioquia:

Grupo de investigación Infección y Cáncer
Vicerrectoría de Investigación
Corporación Académica para el Estudio de Patologías Tropicales

Autores

Carlos Orozco Castaño MSc, PhD.
Gloria I Sánchez Vásquez MSc, PhD.
Maria Cecilia Agudelo MD, Dr.Sc (c)
Luz Marina Sánchez MSc.
Maycos Leandro Zapata Muñoz MD, Esp.

Diseño y Diagramación

Nicole Gómez