



Dr. Federico Cayol

Sección Oncología. Servicio de Clínica Médica
Hospital Italiano de Buenos Aires

PREGUNTA

¿Cuáles son los mecanismos de acción de la inmunoterapia en oncología?

RESPUESTA

En los últimos años se produjeron avances en inmunología que han llevado a un mejor entendimiento de la interrelación del sistema inmunitario y los tumores.

El sistema inmunitario se divide en innato y adaptativo y ambos están interconectados.

El sistema inmunitario innato incluye células dendríticas, *natural killer* (NK), macrófagos y leucocitos. No requieren estimulación antigénica previa y actúan como primera línea de defensa.

El sistema inmunitario adaptativo incluye los linfocitos B, linfocitos T *helper* CD4+ y linfocitos T citotóxicos CD8+. Requieren células presentadoras de antígenos (CPA) para su activación, que generan linfocitos T y B específicos contra un antígeno determinado.

Las células tumorales tienen alteraciones genómicas/mutaciones productoras de neoantígenos, que permiten que sean reconocidas como extrañas; esto sucede principalmente gracias al sistema inmunitario adaptativo.

Para la activación del linfocito se requiere la interacción de este con otras células, principalmente con la célula presentadora de antígeno (sinapsis inmunitaria).

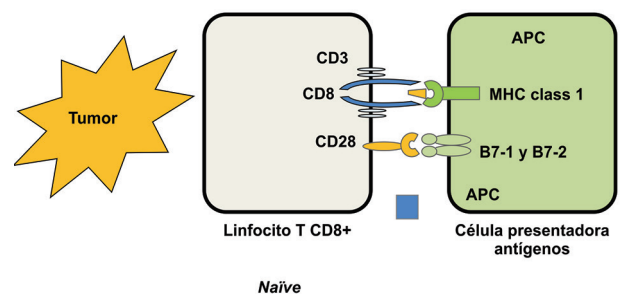
El mecanismo de activación de los linfocitos CD4+ y CD8+ es similar.

El receptor de la célula T (RCT) es un complejo formado por:

- Proteína CD4 o CD8, compuesta por 2 subunidades, que se unen al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y son responsables de la especificidad de la célula T por un antígeno particular.

- La molécula CD3, que codifica una proteína transmembrana, con actividad tirosina quinasa intracelular, la cual transmite la señal al interior de la célula.

El complejo del receptor de la célula T se une con el CMH asociado al antígeno presente en la membrana de la célula presentadora de antígenos (CPA).

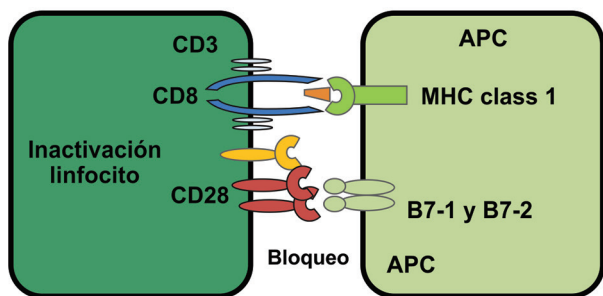


El CMH tipo 1 se expresa en todas las células y es reconocido por los linfocitos T CD8+, mientras que el CMH tipo 2 se expresa solo en las células presentadoras de antígenos y es reconocido por los linfocitos T CD4+.

La activación adecuada del linfocito T, a través de CD3, requiere señales coestimuladoras. En ausencia de estas se desarrolla un estado de tolerancia a los antígenos llamado “anergia”, que impide la respuesta inmunitaria.

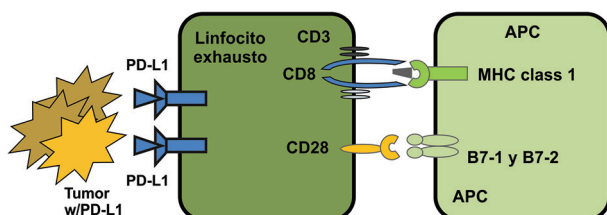
La señal coestimuladora más importante en la célula T *naïve* es la molécula CD28, que se une a B7-1 y B7-2 en la célula presentadora de antígeno. Este proceso coestimulador está regulado por moléculas agonistas (GITR, OX40, ICOS) y señales inhibitorias (CTLA-4, PD-1, TIM3, LAG3), conocidas como “checkpoints inmunológicos”. Existen 2 vías de los *checkpoints* inmunológicos, coinhibitorios, que pueden ser bloqueadas generando un aumento en la respuesta inmunitaria contra el tumor.

Normalmente, el receptor del antígeno 4 asociado al linfocito T (CTLA-4) se une al ligando B7, con más afinidad que la molécula CD28, compitiendo y desplazándolo, y produce un efecto inhibitorio. El bloqueo farmacológico que impide la unión de CTLA-4 con B7 deriva en la estimulación de la respuesta inmunitaria.



CTLA-4 compete con CD28 por unión con B7, desplazándolo. Se pierde efecto estimulante del sistema inmunitario. Inhibición CTLA-4 restaura efecto estimulante.

Por otro lado, el receptor de la muerte celular programada (PD-1) y sus ligandos PD-L1 y 2 producen la inactivación del sistema inmunitario. La inhibición de esta vía produce una pérdida del efecto inhibitorio, es decir, un efecto estimulante del sistema inmunitario.



La sinapsis inmunitaria CTLA-4/B7 actúa en etapas iniciales de la activación del sistema inmunitario, a nivel ganglionar, por lo que su efecto es menos específico y se asocia a mayores efectos adversos; mientras que la vía PD-1/PD-L1 es un efector tardío más específico que actúa a nivel periférico.

Mecanismo de acción de los *checkpoints* inhibitorios aprobados:

Anti-CTLA-4			
Ipilimumab	Tremelimumab		
Anti-PD1		Anti-PDL1	
Pembrolizumab	Nivolumab	Atezolizumab	Durvalumab
Avelumab			

¿Cuáles son sus ventajas?

Las ventajas de la inmunoterapia son la disminución de la toxicidad y el aumento de eficacia respecto de la quimioterapia. Se ven respuestas prolongadas con más frecuencia. ¿Cuáles son los modelos tumorales para los cuales estos fármacos están aprobados?

En la Argentina, la ANMAT ha aprobado la inmunoterapia para su uso en melanoma metastásico en primera línea, cáncer de riñón metastásico progresado a inhibidores de tirosina quinasa, cáncer de pulmón metastásico en primera línea si PD-L1 > 50% o progresado a quimioterapia, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello metastásico o localmente avanzado refractario a platino, carcinoma urotelial de vejiga metastásico no candidato para platino o refractario, linfoma de Hodgkin clásico progresado.

Dado que la inmunoterapia requiere del funcionamiento de la célula T para su efecto biológico, es de destacar que los corticoides e inmunosupresores bloquean su eficacia. ¿Qué toxicidad se esperaría con esta nueva estrategia de tratamiento?

Los efectos secundarios de la inmunoterapia están relacionados con la sobreestimulación del sistema inmunitario (irAE). Suelen ser leves y manejables, aunque en ocasiones pueden ser graves si no son identificados y tratados a tiempo.

Las reacciones más comunes son dermatológicas, diarrea/colitis, hepatotoxicidad y endocrinopatías, entre otras. Los efectos secundarios son más comunes con los anticuerpos anti-CTLA-4 que con los agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1. El tratamiento de los efectos adversos depende de la gravedad de estos:

- Toxicidad grado 2 (moderado): suspender y no reanudar, hasta que disminuya a grado 1 o desaparezca. Si no resuelve, se aconseja iniciar con dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg/día).

- Toxicidad grado 3-4 (severas o con riesgo de vida): suspender de forma definitiva. Se deben administrar altas dosis de corticoides (prednisona 1-2 mg/kg/día). Cuando los síntomas disminuyen al grado 1 o desaparecen, los esteroides pueden reducirse gradualmente durante al menos un mes. La fatiga es el efecto adverso más frecuente. Deben excluirse trastornos en las funciones tiroidea, hipofisaria y/o suprarrenal.

La toxicidad cutánea ocurre en el 50% de los pacientes tratados con ipilimumab y 30-40% con nivolumab o pembrolizumab. Suele ser el irAE más temprano.

La diarrea suele presentarse a las seis semanas de tratamiento. Se deben excluir causas infecciosas (p. ej., *Clostridium difficile*). La incidencia es mayor con los anticuerpos anti CTLA-4. En casos graves deben usarse corticoides e inmunosupresores.

La hepatotoxicidad (aumento de transaminasas), que ocurre en aproximadamente el 10% de los casos, suele manifestarse entre la 8.^a y 12.^a semana. Cuando se acompaña de aumento de bilirrubina o alteración del coagulograma o ambos, el cuadro es grave. Se puede manifestar con fiebre por lo que, ante este síntoma, debe solicitarse un hepatograma. Suele mejorar más lentamente que las otras toxicidades y presentar rebotes durante el descenso de corticoides.

La neumonitis es poco frecuente pero potencialmente grave (1%). Aparece entre las semanas 8 y 9. Debe distinguirse de un cuadro infeccioso o progresión de la enfermedad de

base. Requiere tratamiento con altas dosis de corticoides de inicio temprano.

Las endocrinopatías más comunes son el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la hipofisitis. Tienen una incidencia del 10%. Su tratamiento es la corrección del trastorno hormonal.

Las complicaciones neurológicas no son frecuentes y su clínica es variada: mononeuropatías, Guillain-Barré, miastenia grave, entre otras. Los síntomas suelen ser inespecíficos o confundirse con síndromes paraneoplásicos. En algunos casos además de corticoides debe contemplarse el uso de inmunoglobulinas intravenosas.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci.* 1893; 105:487-511.

- Finn OJ. Molecular Origins of Cancer *Cancer Immunology.* *N Engl J Med* 2008;358:2704-15.

- Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* 2017; 3:250-6.

- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from

the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017; 5:95.

- Shoushtari AN, Wolchok J, Hellman M. Principles of cancer immunotherapy. *UptoDate* 2018.