

PAPEL DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN ONCOLOGÍA

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer, en su definición más elemental, es una clase de enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular anormal. El cáncer afecta esencialmente a todos los macro-organismos, y los hallazgos paleopatológicos sugieren que el cáncer ha existido desde mucho antes que los humanos¹. Los primeros casos recopilados definieron el cuadro como una enfermedad grave sin tratamiento alguno. A lo largo de la historia, todos los procedimientos empleados en el tratamiento del cáncer incluyeron las intervenciones quirúrgicas y quimioterápicas, y ya exponían que el pronto diagnóstico e intervención temprana eran esenciales en el tratamiento^{2,3}.

Sin embargo, se necesitaron más de 2000 años para desarrollar el modelo moderno para la progresión del cáncer y la metástasis. Campbell De Morgan, después de 34 años de estudio clínico, desarrolló su modelo para el "origen focal del cáncer" donde definía el cáncer como una enfermedad que surge localmente antes de propagarse, primero a los ganglios linfáticos y luego a todo el cuerpo⁴.

En las siguientes décadas, la investigación en oncología fue mucho mayor que en todos los años anteriores juntos, hasta que a finales del siglo XIX, con la descripción de modelos in vitro e in vivo permitieron una investigación temprana de la carcinogénesis y biología y bioquímica de la célula cancerosa⁵. Permitiendo por primera vez la estadificación histopatológica de los tumores.

A finales del siglo XIX y principios del XX aparece el concepto de terapia hormonal, cuando Charles Huggins, basándose en el efecto de los estrógenos en el cáncer de mama, los administra en hombres con cáncer de próstata disminuyendo los

niveles de fosfatasa ácida⁶. También en esta época aparece el primer ejemplo de inmunoterapia, cuando se reportan algunos casos de remisiones espontáneas en pacientes que presentaban enfermedades infecciosas, sobretudo erisipela. No obstante, todavía no se creía que se pudiese controlar el cáncer con quimioterapia de manera sistémica.

Posteriormente, el desarrollo de modelos animales, sobre todo con el descubrimiento del transplante de tumores en ratones, la investigación de drogas antineoplásicas aumentó mucho. Sin embargo, aunque este descubrimiento es básico para posteriores investigaciones, el primer gran agente quimioterápico fue descubierto en la segunda guerra mundial, cuando se observó que la gente expuesta a la mostaza nitrogenada desarrollaba un importante descenso en el recuento de glóbulo blancos. Esto llevó a pensar que se podrían utilizar frente células de rápido crecimiento como las cacerosas.

El descubrimiento de antígenos asociados a tumores dio lugar a una gran cantidad de investigaciones durante las siguientes décadas a fin de desarrollar terapias para aprovechar estos nuevos descubrimientos pero desafortunadamente, ni el desarrollo de vacunas contra el cáncer ni otras terapias basadas en estos antígenos resultaron efectivas⁷. Afortunadamente, estos descubrimientos son la base para la terapia moderna con anticuerpos monoclonales y otras inmunoterapias.

En este tema haremos un repaso por los principales tipos de tratamiento antineoplásico, desde la quimioterapia hasta llegar al último mecanismo de acción que ha entrado en escena, con un futuro prometedor, como son los CAR-T. Al final de cada apartado nombraremos las novedades más importantes de este último año para cada tipo de fármacos.

2. QUIMIOTERAPIA CLÁSICA

Esta modalidad de tratamiento persigue la eliminación completa de toda célula cancerosa impidiendo su reproducción celular, inhibiendo su crecimiento, dañando el material genético (ADN) o interfiriendo con las funciones biológicas vitales para el crecimiento y desarrollo celular.

El objetivo a alcanzar no es otro que el aumento de la supervivencia y/o la paliación de síntomas, manteniendo el estado funcional del paciente y su calidad de vida.

A pesar de que se han obtenido excelentes resultados en distintos tumores sólidos como en cáncer de mama, colon, cabeza y cuello o cáncer de pulmón no microcítico, la curación completa todavía resulta difícil de alcanzar. El principal motivo del fracaso de la quimioterapia es el desarrollo de resistencias a los fármacos utilizados. Esta resistencia puede estar influenciada por factores relacionados con la cinética celular tumoral, la localización o vascularización del tumor, incluso con la farmacocinética de los antineoplásicos y se manifiesta con diferentes perfiles de sensibilidad a la quimioterapia.

Otro de los motivos que contribuyen a disminuir la eficacia de la quimioterapia es la falta de selectividad sobre las células tumorales, lo que genera un amplio espectro de toxicidades en diferentes órganos y sistemas del organismo y en definitiva, la disminución de dosis, el retraso o suspensión de tratamientos.

Puesto que los fármacos antineoplásicos eliminan, más que un número constante de células, una proporción constante.

Toda dosis, por tanto, destruye una fracción de células idéntica o inferior a la precedente, nunca mayor, lo que dificulta la erradicación de la “última célula”.

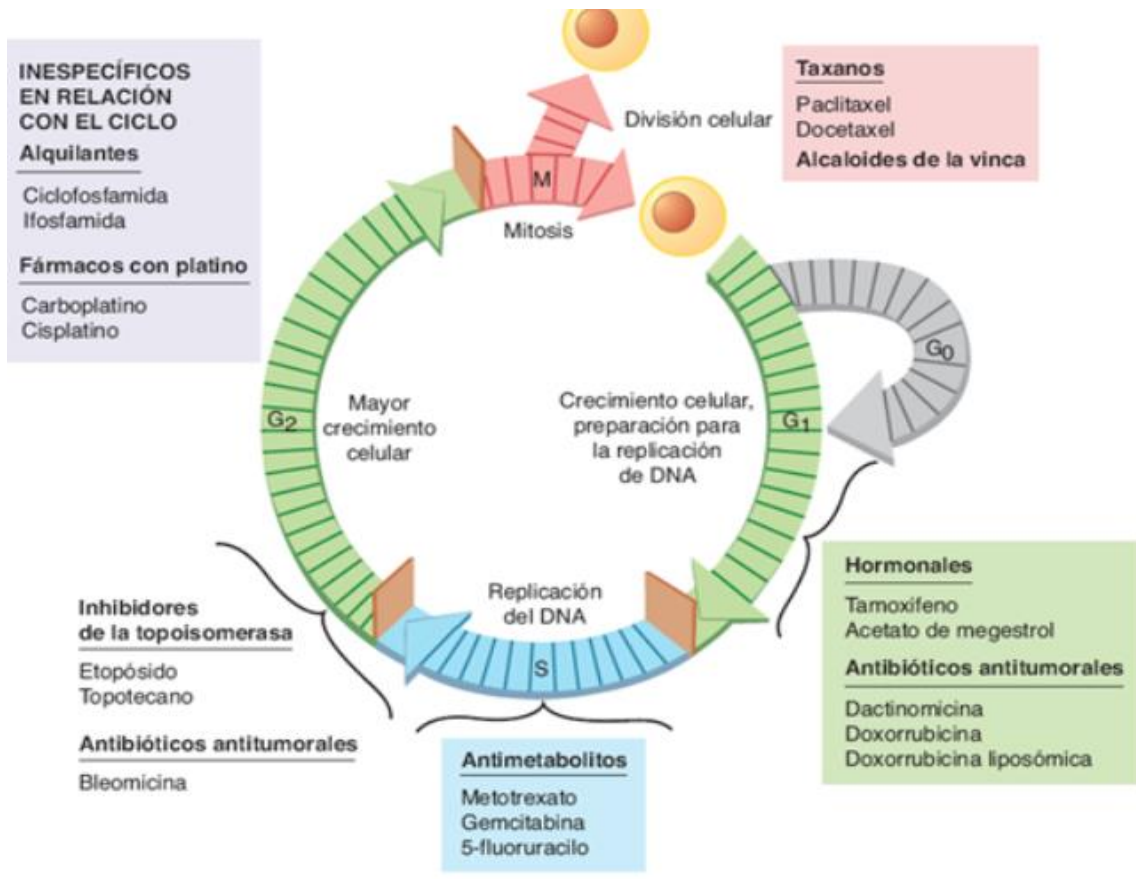
30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

Además, cada una de estas células tumorales residuales mantiene el potencial de producir una línea ilimitada de descendientes y dar lugar a recidivas.

La población de células de un tumor presenta diferencias relativas a la fase del ciclo celular en que se encuentra, es decir, que responde a un patrón de crecimiento no sincronizado. Por otro lado, sabemos que la mayoría de las células deben entrar en el ciclo celular para que sean destruidas por la quimioterapia y que muchos fármacos antineoplásicos son más eficaces contra células en división rápida o incluso más activos contra células que están en una fase específica del ciclo celular.

De ahí que, una clasificación de los fármacos antineoplásicos en relación al ciclo celular, resulte de gran utilidad para comprender su actividad y en definitiva su eficacia antitumoral.



La poliquimioterapia permite incrementar la eficacia antitumoral con unos efectos adversos aceptables, amplía el espectro de actuación a una población tumoral heterogénea, en muchos casos con anomalías genéticas y retrasa la aparición de poblaciones tumorales resistentes.

Sin embargo, no todo son ventajas ya que al utilizar un mayor número de fármacos aumenta el número de efectos secundarios, las dosis se reducen con respecto a la monoterapia y esto puede comprometer la eficacia, aumenta la complejidad de la administración y por último, resulta un régimen de tratamiento más caro.

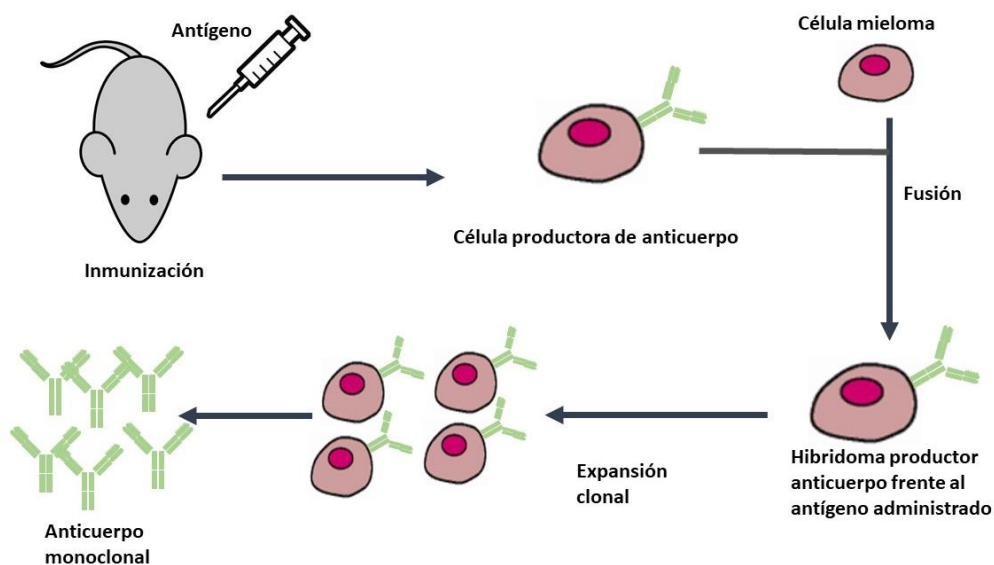
30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

Actualmente, la quimioterapia sigue siendo un pilar base en el tratamiento integral del cáncer, tanto adyuvante o neo-adyuvante a cirugía, como un tratamiento por sí mismo. Como veremos al final del tema, su combinación con la inmunoterapia es uno de los avances más prometedores de los últimos años.

3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

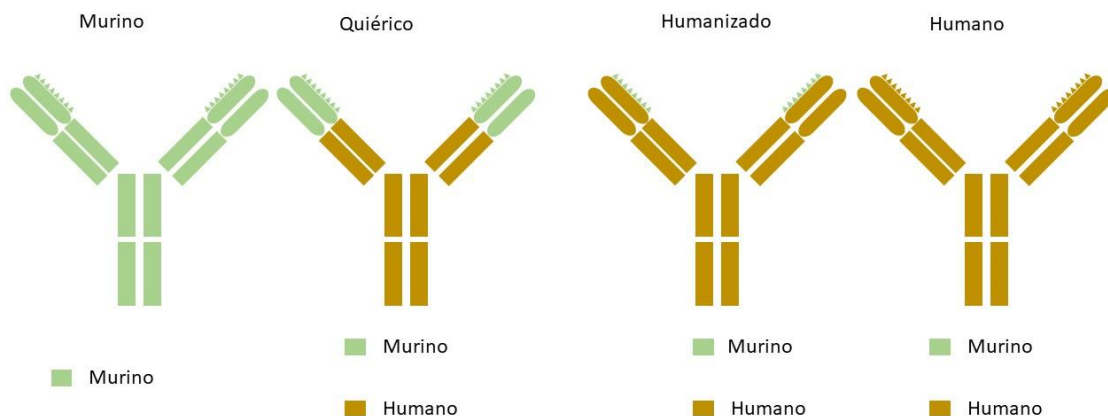
Los anticuerpos o inmunoglobulinas son proteínas producidas por los linfocitos B y participan en el reconocimiento y la neutralización de organismos o antígenos extraños. En 1975, el bioquímico argentino César Milstein y su becario posdoctoral, el alemán Georges Köhler, que trabajaban en el Molecular Research Council de Cambridge, publicaron un artículo en la revista Nature donde describían la tecnología de los hibridomas, inaugurando una nueva era en la terapéutica médica. El hallazgo fue fusionar una célula de mieloma de ratón mutada, con un linfocito B esplénico productor de anticuerpos, procedente de un animal previamente sensibilizado. Utilizando un medio que contenía hipoxantina, aminopterina y timidina, las células que no se hibridasen morirían, proliferando las células híbridas, al aportar los linfocitos B la enzima necesaria para sobrevivir, y las células de mieloma la capacidad de multiplicarse indefinidamente. En el sobrenadante se recogían grandes cantidades de un anticuerpo monoclonal (Mab), que presentaba la especificidad de las células B fusionadas.



Producción de anticuerpo monoclonal

Al inicio estos anticuerpos eran 100% de origen animal, y aunque podían ser utilizados en terapéutica, tenían una probabilidad relativamente alta de producir reacciones alérgicas o con el tiempo, el paciente acababa desarrollando anticuerpos neutralizantes frente al fármaco. Posteriormente, mediante técnicas de ingeniería genética, se añadía la región variable del anticuerpo animal (la responsable del reconocimiento del antígeno) a una región constante humana, obteniéndose lo que se llaman anticuerpos quiméricos. Estos anticuerpos eliminaban en gran medida los problemas anteriormente mencionados, aunque todavía persistían. Mediante técnicas moleculares se consiguieron eliminar las secuencias no humanas no implicadas en la unión al antígeno y su reemplazo por las secuencias humanas correspondientes, dando lugar, así, a los anticuerpos humanizados, cuya secuencia es humana en un 95%.

Finalmente, mediante la tecnología phage display o mediante el uso de ratones transgénicos se obtuvieron los primeros anticuerpos monoclonales completamente humanos.



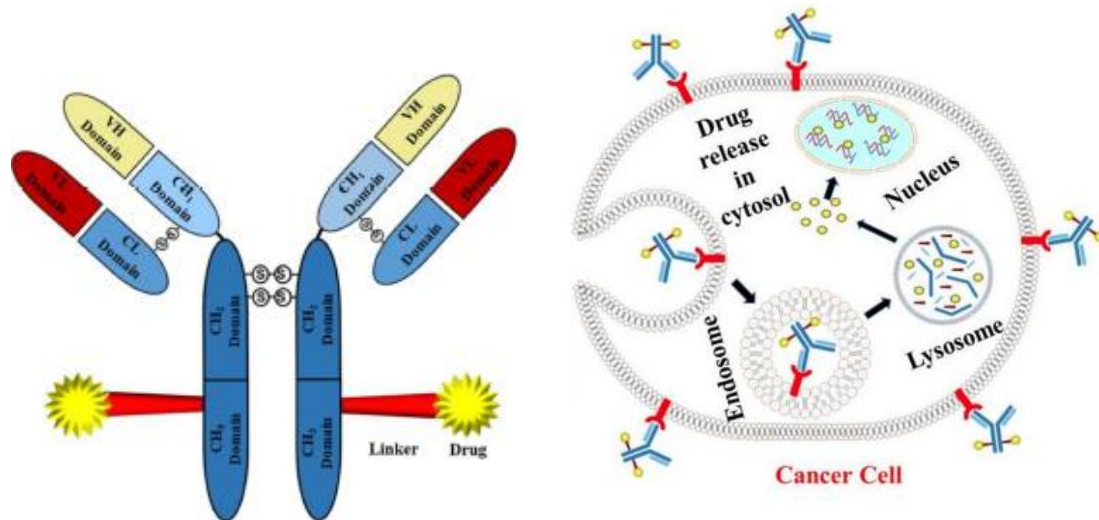
Diferentes tipos de anticuerpo monoclonal según porcentaje de componente murino-humano.

La utilización de anticuerpos monoclonales ha demostrado ser útil tanto en enfermedades malignas de origen hematológico como en tumores sólidos. Los anticuerpos se unen a los antígenos de superficie asociados a los tumores y pueden producir la destrucción de las células tumorales a través de varios mecanismos entre los que se incluyen la activación del complemento y la citotoxicidad mediada por células y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales también pueden bloquear moléculas de superficie con el único fin de inhibir su función y provocar la muerte celular.

Otra vía de investigación ha estado dirigida a aumentar los efectos de la terapia con anticuerpos monoclonales, bien con anticuerpos modificados o bien produciendo conjugados. Cambiando la secuencia o por glicosilación de las regiones Fc se puede aumentar la interacción del anticuerpo con los receptores Fc en las células inmunes efectoras. Los anticuerpos bifuncionales que se unen a la célula tumoral y a moléculas activadoras como CD3 se están usando para redirigir los linfocitos T frente a las células tumorales.

En otro enfoque, los anticuerpos se pueden utilizar para administrar medicamentos a las células objetivo y causar la muerte celular. Estos fármacos, anticuerpos monoclonales conjugados (ADC), se componen de un anticuerpo con gran afinidad hacia una molécula específica o sobreexpresada de la célula cancerosa, un potente agente citotóxico (generalmente un fármaco de molécula pequeña con una alta toxicidad sistémica) y una molécula de unión que sea estable en circulación sistémica pero libere el fármaco en el citoplasma celular.

De esta manera, los ADC aprovechan la especificidad y la farmacocinética deseable de las inmunoglobulinas como medio para administrar el fármaco altamente citotóxico.



Estructura de un Anticuerpo conjugado con fármaco y su esquema de mecanismo de acción⁸

Este tipo de fármacos ha resultado ser una vía muy útil de investigación y desarrollo de nuevos fármacos o conjugados ya que al disminuir en gran medida la toxicidad sistémica asociada al citostático se reduce el número y gravedad de efectos adversos⁹.

Dos ejemplos de nuevas investigaciones recientes que han demostrado efectividad en este tipo de terapias son el sacituzumab-govitecan y polatuzumab-vedontin.

Sacituzumab es anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto humano (Trop-2), con SN-38, que se conjuga con el anticuerpo mediante un enlazador escindible. Ha demostrado efectividad en pacientes con cáncer de mama triple negativa en sus ensayos clínicos fase I/II. En estos la tasa de respuesta (3 respuestas completas y 33 respuestas parciales) fue del 33,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 24,6 a 43,1), y la duración media de la respuesta fue de 7,7 meses (IC del 95%, 4,9 a 10,8); según lo evaluado por la revisión

central independiente, estos valores fueron 34.3% y 9.1 meses, respectivamente. La tasa de beneficio clínico fue del 45,4%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (IC del 95%, 4,1 a 6,3), y la supervivencia global fue de 13,0 meses (IC del 95%, 11,2 a 13,7)¹⁰.

Polatuzumab es un anticuerpo frente a la molécula CD79b, que se encuentra únicamente en la membrana de Linfocitos-B (DLBCL). Es el primer anticuerpo monoclonal frente a linfoma difuso de células B grandes refractario. Acaba de obtener la aprobación acelerada por la FDA por sus resultados en el ensayo Fase I/II donde se administraba a 80 pacientes con DLBCL recidivante o refractaria que se asignaron al azar para recibir polatuzumab-vedontin con Bendamustina más rituximab (BR) o BR solo. La eficacia se basó en la tasa de respuesta completa y la duración de la respuesta (DOR), definida como el tiempo que la enfermedad permanece en remisión. Al final del tratamiento, la tasa de respuesta completa fue del 40% con polatuzumab-vedontin más BR en comparación con el 18% con BR solo. De los 25 pacientes que obtuvieron una respuesta parcial o completa a polatuzumab-vedontin más BR, 16 (64%) tuvieron un DOR de al menos seis meses y 12 (48%) tuvieron un DOR de al menos 12 meses¹¹.

4. TERAPIAS DIRIGIDAS HACIA DIANAS MOLECULARES

Conociendo la compleja biología del cáncer como es la biología celular y las interacciones de la célula tumoral con su entorno, nos permite obtener moléculas específicas (“dianas moleculares”) que participan en el crecimiento, la progresión y la propagación del cáncer. Frente a estas dianas pueden actuar fármacos impidiendo el crecimiento y progresión tumoral.¹²

Estas terapias se basan en el principio que siempre se ha intentado conseguir en el tratamiento farmacológico del cáncer y es explotar las diferencias biológicas entre las células tumorales y neoplásicas. Un enfoque de identificación de dianas consiste en comparar los niveles proteicos de las células cancerígenas con los de las células normales, considerando dianas potenciales las proteínas presentes únicamente o en mayor cantidad en células cancerígenas, sobre todo aquellas implicadas en el crecimiento celular o en la supervivencia. Un ejemplo es el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), expresado en altos niveles en la superficie de algunas células cancerosas.

Otro enfoque es la determinación, en células cancerígenas, de proteínas mutadas. Por ejemplo, el gen BRAF que codifica para una proteína implicada en la señalización del receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR), está presente en muchos melanomas en una forma alterada conocida como BRAF V600E.

Al bloquear estas dianas moleculares, y por consiguiente, las señales comunican, se puede detener el avance de la enfermedad o inducir la muerte por apoptosis.

Otras terapias dirigidas pueden causar directamente la muerte de células cancerosas al inducir específicamente la apoptosis o, en forma indirecta, al estimular al sistema inmunitario para que reconozca y destruya células cancerosas.

En respuesta a la terapia, las células del cáncer pueden reducir su dependencia a alguna “diana molecular” o al proceso en el que interviene llegando a ser más dependiente de otro y adquiriendo resistencia al fármaco. Por ello es mejor combinar distintos fármacos que actúen en distintas dianas para que el resultado sea más efectivo y más duradero en la terapia del cáncer

La mayoría de las terapias dirigidas actuales utilizan o bien pequeñas moléculas (las denominadas terapias micromoleculares), o bien anticuerpos monoclonales.

Los compuestos por moléculas pequeñas son desarrollados normalmente para las dianas que se encuentran dentro de la célula debido a que son capaces de acceder a las células con relativa facilidad. Estas moléculas son identificadas en pantallas de alto rendimiento en las que se examinan los efectos de miles de compuestos sobre una proteína diana específica.

Las principales diferencias entre la quimioterapia convencional y la terapia dirigida son:

Las terapias dirigidas actúan sobre objetivos moleculares específicos que están asociados con el cáncer, mientras que la mayoría de las quimioterapias estándar actúan sobre todas las células normales y cancerosas que se dividen rápidamente.

Las terapias dirigidas se eligen o diseñan deliberadamente para interactuar con su objetivo.

Las terapias dirigidas suelen ser citostáticas (es decir, bloquean la proliferación de células tumorales), mientras que los agentes de quimioterapia estándar son citotóxicos (es decir, matan las células tumorales).

En la tabla presentada a continuación se exponen las principales clases de fármacos y cuál es la función que inhiben. Anualmente aparecen nuevas vías de acción y nuevos fármacos que las bloquean, por lo que es un tipo de terapia en constante crecimiento.

CLASE FÁRMACOS	FUNCIÓN BLOQUEADA
Inhibidores VEGF	Inducción de la angiogénesis
Inhibidores HGF/c-Met	Invasión y metástasis
Inhibidores de la telomerasa	Capacidad replicativa ilimitada
Kinasas dependientes de ciclina	Evadirse de los genes supresores
Inhibidores EGFR	Señales proliferativas
BH3 miméticos	Resistir a la apoptosis

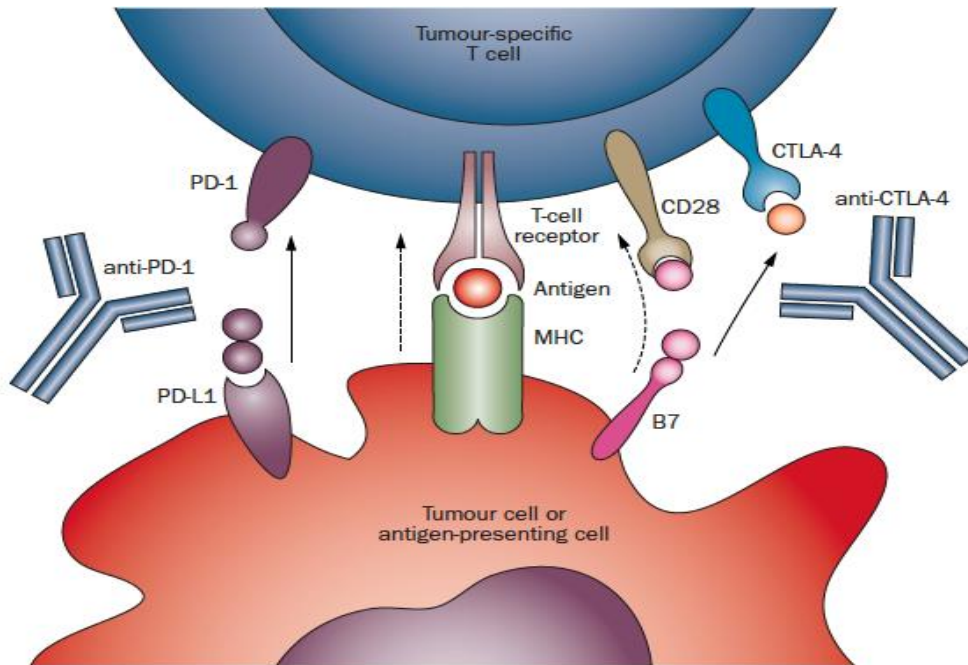
Un ejemplo de las últimas novedades que han aparecido de este tipo de terapias es el Larotrectinib, un inhibidor de alta afinidad de la kinasa del receptor de tropoiosina (TRK) que ha demostrado efectividad en numerosos tumores sólidos de pacientes de diferentes edades obteniendo en su ensayo fase I/II una tasa de respuesta global del 75% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 61 a 85) según una revisión independiente y del 80% (IC del 95%, 67 a 90) según la evaluación del investigador. Al año, el 71% de las respuestas continuaban y el 55% de los pacientes permanecían libres de progresión¹³.

5. INMUNOTERAPIA

Desafortunadamente, mayoría de los tumores han desarrollado múltiples mecanismos para evadir la destrucción mediada por el sistema inmunitario. La principal limitación de muchas de las estrategias basadas en la activación del sistema inmune, como por ejemplo las vacunas tumorales, radica en los múltiples mecanismos de regulación que nuestro sistema inmune pone en juego para prevenir procesos de autoinmunidad. Uno de estos mecanismos involucra la expresión de la superficie celular de una o más de una serie de moléculas que limitan efectivamente la proliferación de células T y la capacidad de destrucción.¹⁴ En conjunto, estas moléculas son denominadas como “Immune Checkpoints”, quizás los más conocidos sean CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) y PD-1 (Programed death).^{15,16}

Un nuevo grupo de anticuerpos monoclonales han entrado de lleno en el campo de la inmunoterapia del cáncer. Son los llamados moduladores de la respuesta inmune o anticuerpos monoclonales inmunomoduladores. Los anticuerpos monoclonales inhibidores de señales inhibitorias tienen como dianas terapéuticas a estas moléculas clave en la interacción y proliferación de linfocitos T (CTLA-4 y PD-1).

Es por ello que el máximo conocimiento de estas dianas terapéuticas podría resultar en un avance significativo en la inmunoterapia del cáncer. En la siguiente figura podemos ver el esquema de la interacción Linfocito-T – Celula presentadora de antígeno y el bloqueo de estos “immune checkpoints” por anticuerpos monoclonales frente a PD-1 y CTLA-4.¹⁷



Bloqueo de "immune checkpoints" con anticuerpos frente a PD-1 y CTLA4

La principal señal inhibitoria de la activación de linfocitos T está mediada por el receptor de membrana CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) que actúa como un interruptor de "apagado". En el microambiente tumoral, los linfocitos T regulan al alza la producción de CTLA-4 en su superficie celular, fomentando de esta forma su inactivación. Sin embargo, estos linfocitos permanecen preparados para iniciar una respuesta antitumoral si de alguna manera pueden ser activados.

Los anticuerpos dirigidos frente a CTLA-4, a través de un bloqueo efectivo de los procesos de regulación negativa, son capaces de conseguir la activación y la proliferación de los linfocitos T y la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales.

La eficacia del bloqueo del receptor CTLA-4 ha sido investigada en distintos tipos de cáncer, incluyendo próstata, pulmón y cáncer renal. Sin embargo, la mayor

parte de los esfuerzos se han centrado en pacientes con melanoma metastásico. Los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales anti CTLA-4 en melanoma avanzado, como ipilimumab o tremelimumab, han demostrado tasas de respuesta objetivas del 10-15%, siendo algunas de ellas duraderas en el tiempo.

Ipilimumab es el primer fármaco perteneciente a este nuevo grupo de anticuerpos monoclonales inmunomoduladores que consigue la aprobación de la EMA para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado, irresecable o metastásico.

Otras señales inhibitorias de la activación de linfocitos T están mediadas por el receptor de membrana PD-1 (Programmed Death 1). La inhibición de esta vía de señalización puede producir la activación de las células T y aumentar sus funciones efectoras. PD-1 tiene dos ligandos: PD-L1 y PD-L2 (ligando 1 y 2 de muerte celular programada). La expresión de este receptor es una característica de los linfocitos T CD8+ que infiltran diferentes tipos tumorales como el cáncer de próstata, ovario y melanoma.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor PD-1 evitando la unión de sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. En septiembre de 2014 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico tras progresión a ipilimumab o a vemurafenib, si mutación de BRAF V600 positiva. A finales de 2015 la FDA amplió sus indicaciones a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico tras progresión a quimioterapia basada en platino y en melanoma irresecable o metastásico eliminó la restricción de uso en pacientes con progresión a ipilimumab.

La evidencia preclínica ha acumulado que los agentes quimioterapéuticos pueden ejercer efectos de potenciación inmunológica en ciertas condiciones y aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la inmunovigilancia. En particular, los agentes de platino, que se utilizan como la columna vertebral de la quimioterapia en el NSCLC, son reconocidos por sus propiedades inmunoadyuvantes¹⁸. Son varios los mecanismos por los que la quimioterapia puede provocar esta sinergia con la terapia inmunológica, varios de ellos se pueden resumir en lo siguiente, aunque no es descartable que el estudio y el conocimiento de esta sinergia arroje mayor evidencia en el futuro¹⁸.

Aumento de la carga mutacional en las células cancerosas, lo mayor probabilidad de que se presente un péptido en una célula presentadora de antígeno.

Agotando o reduciendo la actividad de las células T reguladoras inmunosupresoras y los subconjuntos de células derivadas mieloides.

Normalizar la neovasculatura tumoral ejerciendo efectos antiangiogénicos y antivascurológicos.

Aumento de la expresión de clase I del complejo de histocompatibilidad principal y varios componentes de la maquinaria de presentación de antígenos en células tumorales.

Mejora la presentación cruzada de neoantígenos mediante la inducción de formas inmunogénicas de muerte de células tumorales

Basado en esta evidencia ya se han investigado y aprobado varias combinaciones entre fármacos inmunoterápicos y quimioterapia. A continuación se presentan los que a priori pueden resultar más interesantes.

La combinación atezolizumab (anti- PD-L1) y nab-paclitaxel mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con el nab-paclitaxel (7.2

versus 5.5 meses); sin embargo, entre aquellos con tumores que expresan PD-L1, la combinación mejoró tanto la SLP (7.5 frente a 5.0 meses) y la supervivencia global (25 versus 15.5 meses) en pacientes con cáncer de mama avanzado¹⁹. Esta combinación ha sido aprobada en pacientes que tienen sobreexpresión PD-L1.

La combinación de pembrolizumab a la quimioterapia estándar de pemetrexed y un medicamento a base de platino (cisplatino o carboplatino) dio como resultado una supervivencia global significativamente más larga y una supervivencia libre de progresión que la quimioterapia sola en primera línea de tratamiento, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico. La tasa estimada de supervivencia global a los 12 meses fue de 69.2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 64.1 a 73.8) en el grupo de combinación de pembrolizumab versus 49.4% (IC del 95%, 42.1 a 56.2) en el grupo de combinación de placebo (hazard ratio 0,49; IC del 95%, 0,38 a 0,64; P <0,001). Además, no se observó que la adición de pembrolizumab resultase en un aumento de toxicidad²⁰.

Recientemente, se ha aprobado la primera combinación de inmunoterapia, anticuerpo monoclonal y quimioterapia. La adición de atezolizumab a bevacizumab más quimioterapia (paclitaxel + carboplatino) mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con CPNM no escamoso metastásico²¹.

La cantidad de estas nuevas combinaciones es enorme, y ya se están desarrollando ensayos para diferentes fármacos y patologías. Es de prever que en un futuro más bien cercano obtengamos todavía un mejor conocimiento de estas asociaciones y los resultados sean todavía más positivos.

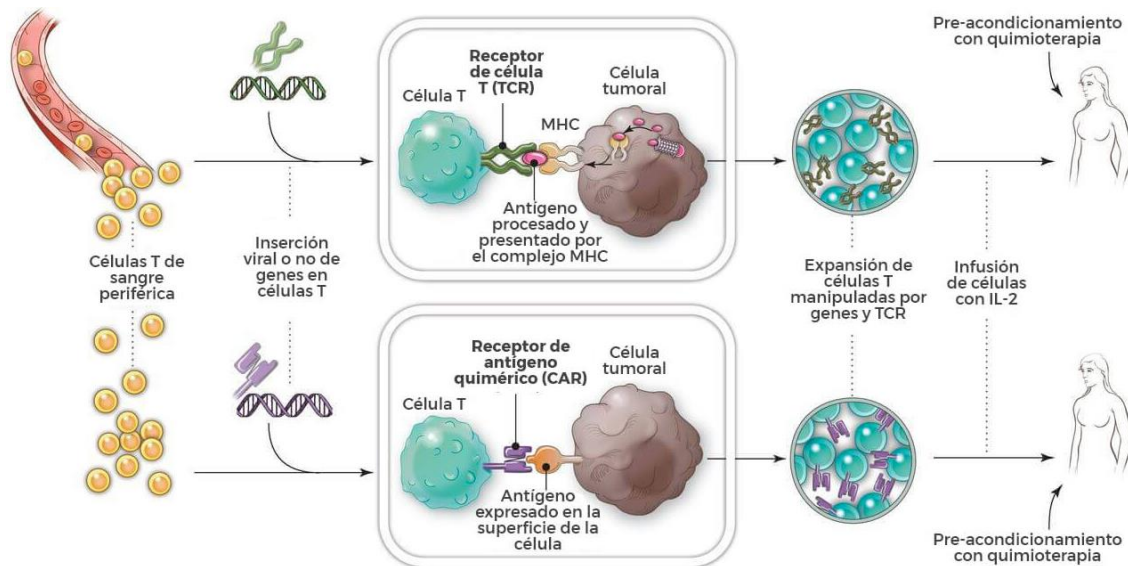
6. CAR-T

Un enfoque emergente en la inmunoterapia es la transferencia de células adoptiva (ACT): recopilar y utilizar las células inmunitarias de los pacientes para tratar el cáncer. Existen varios tipos de ACT (TILs, TCRs y CARs"), pero hasta ahora, el que ha avanzado más en el desarrollo clínico es la terapia de células CAR-T.

Hasta hace poco, el uso de la terapia con células T CAR se había restringido a pequeños ensayos clínicos, principalmente en pacientes con patología hematológica avanzada. Sin embargo, estos tratamientos han captado la atención de los investigadores y del público en general debido a las notables respuestas que han producido en algunos pacientes, tanto niños como adultos, para quienes todos los demás tratamientos habían dejado de funcionar.

En 2017, Food and Drug Administration (FDA) aprobó dos terapias de células T CAR, una para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y otra para adultos con linfomas avanzados. Sin embargo, los investigadores advierten que, en muchos aspectos, aún es temprano para las células CAR T y otras formas de ACT, incluidas las preguntas sobre si alguna vez serán eficaces contra tumores sólidos como el cáncer de mama y el cáncer colorrectal².

Como su nombre indica, la columna vertebral de la terapia con células CAR-T es la de las células T, que tienen un papel crítico en la orquestación de la respuesta inmunitaria y la destrucción de las células infectadas por patógenos. La terapia requiere extraer sangre de los pacientes y separar las células T. A continuación, con el uso de un virus desarmado, las células T se manipulan genéticamente para producir receptores en sus superficies llamados receptores de antígeno quimérico, o CAR.



Estos receptores especiales permiten que las células T reconozcan y se peguen a una proteína específica o antígeno, en las células de tumores. Una vez que se hayan manipulado las células T recolectadas para que expresen el CAR específico al antígeno, se "expanden" en el laboratorio.

El paso final es la infusión de las células T y CAR en el paciente. Si todo sale como se planeó, las células manipuladas se multiplican todavía más en el cuerpo del paciente y, con la guía de su receptor manipulado, reconocen y destruyen a las células cancerosas que albergan el antígeno en sus superficies²².

7. BIBLIOGRAFÍA

- Hajdu SI, Vadmal M, Tang P. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2015;121(15):2480–513.
- Hajdu SI, Vadmal M, Tang P. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2. *Cancer*. 2015;121(15):2480–513.
- Hajdu SI, Vadmal M, Tang P. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 3. *Cancer*. 2015;121(15):2480–513.
- Wold ED, Smider V V, Felding BH. Antibody Therapeutics in Oncology. *Immunother (Los Angeles, Calif)* [Internet]. 2016;2(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081677> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4829403>
- CARREL A. ESSENTIAL CHARACTERISTICS OF A MALIGNANT CELL. *JAMA* [Internet]. 1925 Jan 17;84(3):157–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660290001001>
- DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643–53.
- Hajdu SI, Vadmal M, Tang P. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 6. *Cancer*. 2015;121(15):2480–513.
- Dan N, Setua S, Kashyap VK, Khan S, Jaggi M, Yallapu MM, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy: Chemistry to clinical implications. *Pharmaceuticals*. 2018;11(2).
- Leal M, Sapra P, Hurvitz SA, Senter P, Wahl A, Schutten M, et al. Antibody-drug conjugates: An emerging modality for the treatment of cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1321(1):41–54.
- Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(8):741–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814213>

11. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-chemoimmunotherapy-regimen-patients-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell>.
12. National Cancer Institute webpage [Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
13. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children . N Engl J Med. 2018;378(8):731–9.
14. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. 2012;12(April). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3239>
15. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. 2008;
16. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. 1996;271(March):1–4.
17. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy : review of melanoma , lung and kidney cancer. Nat Publ Gr [Internet]. 2013;11(1):24–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.208>
18. Syn NLX, Roudi R, Wang LZ, Wang L, Loh M, Huang Y, et al. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: A generic protocol. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(4).
19. Lorenz J. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(3):232.
20. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small–Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(22):2078–92. Available from:

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>

21. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(24):2288–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863955>
22. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>.