

Immunoteràpia dels tumors: dels monoclonals a la teràpia cel·lular

Agustí Barnadas

El càncer agrupa un ampli ventall de malalties i representa ser la segona causa de mort en els països desenvolupats. En augmentar l'esperança de vida de la població, la incidència d'aquestes malalties ha anat augmentant progressivament¹. La patogènesi dels tumors és complexa i és el resultat d'un procés de múltiples etapes en què les cèl·lules d'un teixit adquireixen la capacitat de ser tumorigèniques i finalment acaben transformant-se en cèl·lules malignes, algunes d'elles amb capacitat de poder disseminar. En aquest procés intervenen l'activació constant de vies que estimulen la proliferació cel·lular, la capacitat d'evitar els senyals supressors del creixement i de la mort cel·lular, l'estimulació de l'angiogènesi i de la disseminació metastàsica, així com també la reducció de la resposta immunològica, la inestabilitat genòmica i la inducció de processos inflamatoris en el lloc tumoral².

El tractament del càncer depèn de cada localització i del volum de la malaltia. Quan la malaltia és limitada, usualment es fonamenta en un tractament local amb cirurgia i/o radioteràpia, associat a tractament sistèmic amb quimioteràpia, teràpia endocrina (quan el tumor té criteris de sensibilitat a tractaments hormonals) i en alguns casos amb teràpia dirigida. Quan existeix metàstasi, el tractament inicial acostuma a ser una teràpia sistèmica segons cada localització i les característiques biològiques de la malaltia, en forma de quimioteràpia, teràpia dirigida o teràpia immunològica. Tots els tractaments no estan exempts de poder produir efectes adversos que a voltes poden condicionar la qualitat de vida dels pacients, donat que algun d'ells poden ser permanents, com és el cas de pèrdua d'estructures després d'un procediment quirúrgic, o de fibrosi després d'una irradiació, o bé toxicitat dels nervis sensitius,

cardiotoxicitat associada a determinats citostàtics, entre d'altres. Malgrat realitzar un tractament amb intenció curativa, malauradament en algunes ocasions s'observa una recaiguda de la malaltia, bé a nivell local o a distància, sent un dels reptes actuals la identificació i detecció de la malaltia mínima residual. La seva identificació mitjançant l'estratègia de dosificar les concentracions de DNA tumoral circulant (ctDNA) poden permetre identificar als pacients amb més risc de rebrot o que inclús es poden beneficiar d'estratègies terapèutiques diferents delimitades per aquests tipus de marcador³.

En la malaltia disseminada, tot i que sovint es pot assolir una resposta al tractament sistèmic, sovint es desenvolupen resistències al tractament general produint la progressió de la malaltia i condicionant l'expectativa de vida dels malalts, requerint avaluar la

possibilitat de benefici d'un tractament de segona o fins i tot de tercera línia.

La immunoteràpia ha estat reconeguda com una quarta estratègia pel tractament del càncer i consisteix en potenciar el reconeixement antigènic del sistema immune del individu en front de les cèl·lules tumorals amb les quals usualment tenen una tolerància. De fet, les cèl·lules tumorals eviten ser reconegudes per part dels limfòcits T. No obstant, la possibilitat de poder emprar anticossos adreçats a determinats epítops de les cèl·lules tumorals o bé que trenquin l'equilibri de tolerància entre les cèl·lules tumorals i el sistema immunitari, o bé la seva activació mitjançant estratègies de modificació de determinats clons de limfòcits T ha permès assolir uns resultats terapèutics que fins ara no s'havien observat en situacions de malaltia avançada.

Es poden distingir quatre estratègies: 1) anticossos dirigits a dianes moleculars; 2) immunomoduladors; 3) vacunes; 4) teràpia adoptiva cel·lular.

Un dels eixos en els que es va començar a fonamentar la immunoteràpia fou amb el

desenvolupament d'anticossos monoclonals adreçats a dominis específics de determinades cèl·lules. La primera experiència fou amb rituximab, un anticòs monoclonal anti-CD-20, assolint un efecte sorprenent en pacients afectes d'un limfoma no Hodgkin avançat combinat amb quimioteràpia⁴. Al cap de poc temps es va sintetitzar l'anticòs trastuzumab adreçat contra el domini IV de la part extracel·lular del receptor HER2. Aquest anticòs impedia el procés d'homo o heterodimerització del receptor i, en associar-lo a quimioteràpia, presentava un efecte sinèrgic molt notable. Al mateix temps l'ancoratge de l'anticòs al receptor de membrana permetia que les cèl·lules fossin reconegudes pel propi sistema immunitari i fossin també destruïdes^{5,6}. El primer estudi pivotal va comparar l'administració de quimioteràpia combinada amb l'anticòs respecte a l'administració de quimioteràpia sola en pacients amb tumors amb l'amplificació del HER2 i va permetre observar un increment del índex de resposta així com també una duplicació del temps lliure de progressió⁶. Més tard, l'addició de trastuzumab a la quimioteràpia primària sistèmica va mostrar un increment del nombre de casos que assolien una remissió

completa patològica tant local com axil·lar, així com també en el tractament complementari després del tractament quirúrgic. El fet d'afegir aquest anticòs combinat o no amb quimioteràpia permetia reduir el risc de recaiguda per la malaltia en quasi un 50%. Més tard es va identificar un segon anticòs, el pertuzumab, que s'ancorava en el domini II de la part extracel·lular del receptor, impeding que aquest s'acoblés amb un altre de la seva família. La combinació de trastuzumab i pertuzumab amb quimioteràpia va permetre observar un efecte molt més potent del bloqueig tant en la malaltia avançada⁷ com en el tractament neoadjuvant⁸. No obstant, en el context del tractament complementari, l'estudi Aphinity, que va comparar l'administració dels dos anticossos respecte a trastuzumab sol, va mostrar una diferència estadísticament significativa de la combinació però amb un impacte clínic baix⁹. En altres neoplàsies, com és el càncer de còlon avançat, la combinació d'anticossos monoclonals dirigits contra el receptor del factor de creixement epidèrmic, com són el cetuximab i el panitumumab, varen mostrar un efecte sinèrgic en ser combinats

amb quimioteràpia de primera i segona línia, sempre i quan no es detectessin mutacions en altres gens com *k-ras* o *n-ras*, que no s'associaven a aquest efecte sinèrgic^{10,11}. Totes aquestes troballes foren fetes fa anys gràcies al desenvolupament de diferents estudis clínics que tenien per objectiu demostrar l'existència d'aquests efectes i varen permetre que posteriorment aquests anticossos fossin incorporats en la pràctica assistencial. Fins al moment actual, més de 30 anticossos monoclonals es poden emprar combinats amb altres agents citostàtics per tractar el càncer.

Fa uns quants anys es varen desenvolupar anticossos monoclonals dirigits a una diana terapèutica combinats a un citostàtic (anticossos conjugats). Aquest plantejament permet que els citostàtics arribin a les cèl·lules tumorals a les quals es fixa l'anticòs. Un d'aquests fàrmacs és el TDM-1, que en tumors HER2 positius va mostrar un benefici clar en el tractament de segona línia dels tumors disseminats¹². Un altre fàrmac és el sacituzumab govitecan, que es un anticòs anti-Trop2 que porta ancorades varies molècules de irinotecan i ha demostrat un efecte clar en el tractament del càncer de mama avançat de tipus triple negatiu¹³. De forma molt recent, el trastuzumab deruxtecan, que és un

anticòs conjugat anti-HER2, ha demostrat tenir un efecte molt notable en el tractament de la malaltia disseminada prèviament tractada¹⁴. Adcetris® és una combinació de bentruximab que està adreçat a les cèl·lules CD30 i auristatina E, i que va mostrar tenir activitat en el tractament del limfoma de Hodgkin¹⁵.

És coneguda la manca de resposta del sistema immunitari del propi individu quan es genera un tumor. Un dels mecanismes és evitar l'activació dels limfòcits T en el procés de presentació antigènica, bé perquè el tumor produeix mutacions del gen del sistema major de histocompatibilitat, o bé per produir-se un bloqueig d'aquells receptors que indueixen la mort cel·lular programada (PD-L1 en la cèl·lula tumoral i el PD-1 en els limfòcits). Per últim, el propi microambient tumoral pot induir un estat de supressió de la resposta immunològica mitjançant la producció de determinades citocines, com son el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), les interleucines i el TGF (*transforming growth factor-beta*). Aquestes molècules estan sintetitzades tant per part de les cèl·lules tumorals com les del sistema immunitari.

Una estratègia per millorar la presentació antigènica als limfòcits T és l'administració de citocines amb acció immunomoduladora.

Les primeres foren el interferó alfa-2b, produït amb tecnologia de DNA recombinant, que varen demostrar una certa activitat antitumoral en algunes leucèmies, limfomes i melanoma¹⁶. Més tard, la interleucina-2, també produïda amb un sistema similar, va demostrar induir un cert grau de regressions tumorals en pacients afectats de tumors renals i melanoma¹⁷. Més tard, es varen sintetitzar diferents anticossos adreçats a proteïnes que inhibeixen la resposta immunològica, tant en les cèl·lules tumorals com en els propis limfòcits. El primer anticòs fou ipilimumab, un anticòs dirigit contra CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) que s'expressa en els limfòcits. Aquest anticòs va mostrar una activitat notable en pacients afectes de melanoma disseminat¹⁸. Atezolizumab és un anticòs adreçat contra PD-L1 de les cèl·lules tumorals i ha mostrat una activitat en càncer de pulmó i càncer urotelial¹⁹. Nivolumab és un anticòs contra PD-1, un receptor existent en els limfòcits T, demostrant activitat antitumoral en càncer de pulmó disseminat²⁰. Per altre banda, pembrolizumab, un altre anticòs anti-PD-1, va demostrar en un estudi fase III una gran activitat en pacients afectes de càncer de pulmó disseminat quan les seves cèl·lules tumorals expressaven una alta expressió de PD-L1 (per sobre del 50%)²¹. Amb el temps, es va constatar

que es podia millorar la resposta immunològica quan aquests anticossos es combinaven entre si, o be quan es combinaven amb quimioteràpia o be radioteràpia. D'aquesta manera, diferents estudis varen mostrar un increment significatiu del temps lliure de progressió tant en càncer de pulmó com en melanoma, sent a dia d'avui l'estratègia que s'empra en un gran nombre de neoplàsies avançades.

No obstant, malgrat els bons resultats inicials, s'observa que sols un 15% dels casos presenten respostes de llarga durada, i malgrat assolir uns temps de progressió millors que fa uns anys, no en tots els estudis s'han pogut identificar increments significatius de la supervivència²². Els motius d'aquestes observacions poden ser explicats, d'una banda, per la diferència de criteris en la selecció de pacients, en especial per les divergències existents en l'avaluació de marcadors predictius de resposta, en aquest cas l'expressió de PD-L1 en que segons l'anticòs emprat els índexs de resposta poden ser diferents²³, també per aparició de resistències motivades per l'efecte del microambient tumoral, o bé per l'heterogeneïtat de la població tumoral. La identificació dels mecanismes de resistència representen a dia d'avui un dels reptes per a poder assolir uns millors resultats terapèutics en la malaltia avançada.

No podem passar per alt que l'administració de tots aquests anticossos no estan exempts de riscos de toxicitat. Molts dels efectes secundaris estan en relació amb l'efecte de la resposta d'estimulació limfocitària que indueixen reaccions immunomediades en diferents òrgans del nostre cos. Entre elles cal destacar les pneumonitis, les colitis, l'afectació de la funció de la glàndula tiroides o be la hipòfisi. Alguns d'aquestes efectes adversos poden ser greus si no son identificats amb una certa prestesa i ha obligat a disposar en les institucions d'equips multidisciplinaris que actuïn de manera sincronitzada amb l'objectiu de millorar l'estat del pacient.

Les vacunes també han estat un eix a destacar en el desenvolupament de la immunoteràpia, en potenciar el sistema immunitari i en injectar antigens específics expressats en la superfície de les cèl·lules tumorals. Les vacunes han tingut un llarg recorregut en la prevenció de càncer com en el cas de la vacuna contra determinats tipus de virus del papil·loma i el càncer de cèrvix, o bé en el cas de la vacuna contra el virus de l'hepatitis B i l'hepatocarcinoma. Al mateix temps, en el tractament del càncer han existit altres estratègies, com és el cas del desenvolupament de vacunes de cèl·lules dendrítiques, sipuleucel-T, que ha mostrat activitat en el tractament del càncer de pròstata avançat refractari a teràpia

endocrina²⁴. També ha existit el desenvolupament d'altres estratègies semblants en melanoma disseminat.

La possibilitat de poder recol·lectar limfòcits T de la sang perifèrica dels propis pacients, poder induir modificacions genètiques en els mateixos, fer-los créixer en cultiu i re-infondre'ls de nou en el mateix pacient, ha representat un avenç molt important en els darrers anys. En efecte, els CAR-T cells permeten obtenir limfòcits T que reconeixin les cèl·lules tumorals sense haver de dependre del sistema HLA. Aquest tipus de teràpia ha demostrat obtenir uns excel·lents resultats en el tractament de limfomes refractaris o en leucèmia limfoblàstica aguda refractària a quimioteràpia. A dia d'avui s'estan iniciant aquest tipus d'estratègies en el tractament del mieloma i altres tumors sòlids. Tot i els grans resultats assolits i demostrats en molts estudis, l'administració d'aquesta teràpia està associada a toxicitat motivada per la gran cascada de citocines produïdes per l'enfrontament dels limfòcits modificats a les cèl·lules tumorals persistents^{25,26}, que obliga a una monitorització estreta dels pacients tractats.

A mode de conclusions, la immunoteràpia ha demostrat ser una estratègia terapèutica que ha canviat el curs evolutiu de moltes neoplàsies avançades. No obstant, encara

existeixen moltes preguntes pendents de ser resoltes, com és la necessitat de identificar els pacients que tenen un millor benefici. Alhora està pendent de definir la durada optima dels tractaments dirigits, la identificació de les resistències a la teràpia i la seva possible modificació. El desenvolupament de vacunes adreçades a determinats antigens obre un camí per estimular el sistema

immunològic del propi pacient envers la seva neoplàsia. La teràpia cel·lular adoptiva ha mostrat ser una alternativa de present i de futur que permet visualitzar un gran camí en el tractament de moltes neoplàsies, si bé el repte actual és millorar el procés d'obtenció dels limfòcits modificats i minimitzar l'impacte dels efectes secundaris per fer que la seva utilització sigui més assolible. No obstant, és necessari

continuar realitzant nous estudis per consolidar aquestes estratègies en benefici dels pacients que haurem d'atendre i tractar en el futur.

Per últim, només em resta felicitar a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i a la seva Junta Directiva per a celebrar els 250 anys de la seva fundació. Per molts anys i enhorabona per l'organització dels actes de la seva celebració.

Referències

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-74.
3. Luskin MR, Murakami MA, Manalis SR, Weinstock DM. Targeting minima residual disease: a path to cure? *Nat Rev Cancer.* 2018;18:255-63.
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
5. Hudis C. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357:39-51.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
7. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab and trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
9. Von Minckvisk G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-31.
10. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:692-700.

11. Seligmann JF, Elliott F, Richman S, et al. Clinical and molecular characteristics and treatment outcomes of advanced right-colon, left-colon and rectal cancers: data from 1180 patients in a phase III trial of panitumumab with an extended biomarker panel. *Ann Oncol.* 2020;31:1021-9.
12. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-91.
13. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:1529-41.
14. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1143-54.
15. Granavis I, Tzoganis K, Van Hennik P, et al. The European Medicines Agency review of bentuximab (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: summary of the scientific assessment of the committee for medical products for human use. *Oncologist.* 2015;21:102-9.
16. Han S, Hunag K, Gu Z, Wu J. Tumor microenvironment modulation-based drug delivery strategies for cancer immunotherapy. *Nanoscale.* 2020;12:412-36.
17. Quijano-Rubio A, Ulge UY, Walkey CD, Silva DA. The advent of the novo proteins for cancer immunotherapy. *Curr Opin Chem Biol.* 2020;56:119-26.
18. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:1889-94.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-65.
20. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from randomized phase III trials Checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39:723-33.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-33.
22. Peters S, Reck M, Smitt EE, Mok T, Hellmann MD. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:884-96.
23. Rugo HS, Loi S, Adams S, et al. PD-L1 immunohistochemistry assay comparison in atezolizumab plus nab-paclitaxel-treated advanced triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;117:1733-42.
24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
25. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:449-59.
26. Roschewski M, Longo DL, Wilson WH. CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma – who, when and how? *N Engl J Med.* 2022;386:692-6.