

# Visión global y futuro de las inmunoterapias avanzadas en oncología

## Antoni Ribas

Departamentos de Medicina, Cirugía, Farmacología Molecular y Médica, Programa de Inmunología del Tumor, Jonsson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA, USA  
Parker Institute for Cancer Immunotherapy Center, University of California Los Angeles (UCLA), Los Angeles, CA, USA

### Resumen

Se describen el presente y el futuro de los tratamientos mediante inhibición de los *checkpoints* inmunitarios. A través de diversos estudios clínicos se probará la importancia de cumplir ciertos requisitos biológicos para que esto suceda. Hay que elegir al paciente correcto, ya que debería ocurrir en aquellos con una alta presencia de linfocitos T en el tumor; de otra manera, no se producirá un efecto inmunitario. Se debe administrar la terapia inhibitoria solo cuando tenga sentido; en situaciones en las que la extirpación quirúrgica se lleve los linfocitos T, la acción inmunitaria no será eficaz. Por ello, se propone estudiar si el tratamiento debe hacerse como neoadyuvante o adyuvante. En esa línea, muchas veces los linfocitos T están inmovilizados en *checkpoints* anteriores, por lo que usando tratamientos combinados con diversos inhibidores será posible la infiltración de los linfocitos T al tumor, asegurando una mayor tasa de éxito terapéutico. Finalmente, se comenta la importancia de la retroalimentación del interferón gamma producida por la misma inmovilidad de los linfocitos T en el tumor, haciendo del tumor un factor activador de la respuesta inmunitaria antitumoral, que luego se activa con el tratamiento inhibitorio.

**Palabras clave:** linfocito T, anti-PD-1, anti-CTLA-4, interferón gamma, cáncer, melanoma.

### Introducción

Se han hecho referencias ya sobre la conveniencia de entender por qué es importante el uso de anti-PD-1 en pacientes; eso llevamos años estudiándolo y hemos podido desarrollar tres estudios clínicos en el SouthWest Oncology Group (<https://www.swog.org>) que permitirán aportar a esta discusión. Dichos estudios se basan en la búsqueda de un entendimiento más profundo de cómo utilizar este receptor para avanzar en el tratamiento de los pacientes. Esto, a su vez, logrará empujar aún más el entendimiento de cómo el cáncer se transforma en un facilitador de la respuesta inmunitaria y a su vez puede inactivar a las moléculas que desbaratan la respuesta inmunitaria.

Usar inhibidores de diversos *checkpoints* inmunitarios como tratamiento oncológico de frontera tecnológica es posible que incluso haga innecesario, en algunos casos específicos, el uso de cirugía u otros tratamientos pensados para otras dianas celulares. Un ejemplo es PD-1 (proteína de muerte celular programada), que es el regulador más

investigado, por su papel indispensable en la regulación de los linfocitos T y la homeostasis inmunitaria<sup>1</sup>; otro es CTLA-4 (antígeno asociado a linfocito T citotóxico), el cual es un regulador negativo muy estudiado de los linfocitos T que modula la activación celular mediante diversas cascadas tróficas<sup>2</sup>.

Se utilizan tratamientos anti-PD-1 y anti CTLA-4 debido a que asumimos que los linfocitos T antitumorales ya pasaron por todos los procesos y tienen los receptores adecuados para reconocer el cáncer entre las células normales, pero tienen un bloqueo por parte de estas moléculas que inhibimos. Eso es poco frecuente, razón por la que son escasos los pacientes que responden. Sin embargo, vamos a comentar tres estudios que muestran los contextos en los que sí es muy efectivo.

### Elegir a los pacientes correctos para el bloqueo de PD-1

El melanoma desmoplástico es un cáncer raro que corresponde a uno de cada 40 melanomas cutáneos y se genera principalmente en gente de

mayor edad y en zonas del cuerpo que no tienen pigmentación expuestas al sol<sup>3</sup>. Además, la gran cantidad de fibrosis por colágeno que presenta este cáncer hace muy difícil realizar tratamientos (quimioterapia y radioterapia), generando un microambiente tumoral que hace compleja la respuesta inmunitaria. Junto a todo ello se encuentra además la falta de estructuras linfoides terciarias. En su conjunto, tiene unas características que hacen inviable considerar el bloqueo de PD-1 como tratamiento.

Sin embargo, hay dos características que incluso pueden ser favorables para este tratamiento: la tasa mutacional es alta en el tumor y el infiltrado de linfocitos T preexistentes (antes de cualquier tratamiento) es alto.

El tratamiento estándar es la cirugía, ya que no hay otra forma de tratarlos. La cuestión era que esperábamos una alta funcionalidad del uso neoadyuvante de anti-PD-1 (pembrolizumab) en el cáncer localizado, como este melanoma, de la misma manera que en aquellos que generan metástasis. Lo que se vio primeramente, en un estudio realizado con 57 pacientes, es que la tasa de

respuesta al tratamiento neoadyuvante con el anti-PD-1 pembrolizumab fue del 70% en pacientes con melanoma desmoplástico<sup>4</sup>. Esto nos alentó a realizar un estudio terapéutico (SWOG S1512)<sup>5</sup> en el que se trataron 29 pacientes, con una respuesta patológica del 55%, aunque es probable que la respuesta sea mayor al tener algunos pacientes melanomas residuales menores de 1 mm.

En síntesis, los pacientes con melanoma desmoplástico son excepcionales candidatos para tratamientos anti-PD-1, lo que ayudaría a dejar fuera otros tratamientos estándar o cirugías desfigurantes.

**Administrar una terapia de bloqueo de PD-1 solo cuando tenga sentido hacerlo**

Si los tratamientos con neoadyuvantes son exitosos en los pacientes con melanoma avanzado, es lógico poder compararlos como tratamiento adyuvante. Eso fue lo que se hizo en el estudio clínico SWOG S1801<sup>6</sup>. Administramos 18 dosis de pembrolizumab, un anti-PD-1, durante 1 año, antes o después de una cirugía.

Sorprendentemente, el 72% de los pacientes tratados antes de la cirugía no tuvieron eventos de reaparición, frente al 49% de los que recibieron el tratamiento después de la cirugía.

Es decir, la respuesta al bloqueo de PD-1 requiere una alta infiltración de linfocitos T antitumorales directamente en contacto con células cancerígenas<sup>7</sup>. En el tratamiento como adyuvante, la resección quirúrgica del tumor se lleva la mayoría de los linfocitos, lo que impide una alta respuesta antitumoral *a posteriori*, dejando solo a los linfocitos T potencialmente capaces de responder a la terapia en sitios de micrometástasis sistémicas<sup>8-10</sup>.

En cambio, la administración previa a la cirugía, con una alta población de linfocitos T presentes y bloqueados por PD-1 junto al tumor, podría activar una fuerte respuesta inmunitaria con el tratamiento anti-PD-1, expandiendo los linfocitos del tumor y del sitio donde se realizará la extirpación quirúrgica<sup>11,12</sup>.

En síntesis, deberíamos cambiar la forma en que administramos la terapia anti-PD-1 y anti-PDL-1, y hacerlo previamente a la cirugía en aquellos

pacientes con cáncer localmente avanzado y que tengan la potencialidad de responder a este tipo de agentes.

**Corregir lo que no permite el funcionamiento del tratamiento anti-PD-1**

Hay muchos pacientes que tienen cáncer con metástasis que es refractario a los tratamientos anti-PD-1. En estos pacientes, las hipótesis imperantes son que no hay una gran infiltración de linfocitos T en el tumor, probablemente porque se encuentran frenados en el *checkpoint* de activación de CTLA-4<sup>7</sup>. Por ello, si es posible liberarlos de este bloqueo, los linfocitos podrán llegar hasta el tumor<sup>13-18</sup>.

En un tercer estudio (SWOG S1616)<sup>19</sup> investigamos cómo puede revertirse la resistencia primaria al bloqueo de PD-1 utilizándolo en combinación con anti-CTLA-4. Incluimos pacientes con melanoma avanzado que no habían respondido a un tratamiento con anti-PD-1, de los cuales 23 recibieron solo ipilimumab (anti-PD-1) y 68 recibieron la combinación de nivolumab (anti-CTLA-4) con ipilimumab. Como señala la literatura, los que recibieron el

tratamiento combinado anti-PD-1 y anti-CTLA-4 tuvieron una mayor supervivencia libre de progresión que los tratados solo con anti-PD-1. La proyección de supervivencia a 6 meses fue tres veces mayor para el tratamiento combinado (34% frente a 13%). Es decir, incluso los pacientes refractarios a anti-PD-1 son candidatos que rescatar al agregar un anti-CTLA-4.

Además, siguiendo la línea de la hipótesis, al cuantificar los linfocitos T se ve un aumento en las biopsias de los pacientes con el tratamiento combinado<sup>20</sup>, lo que confirma que efectivamente hay un bloqueo en el *checkpoint* de CTLA-4. Es importante utilizar anti-PD-1 debido a que, al ser liberados, inmediatamente se inactivarán en el tumor por PD-1.

### El futuro

Considerando que el tumor buscará todas las formas posibles de impedir la acción inmunitaria, tales como células inmunosupresoras, aumentar el metabolismo tumoral, elevar el pH, etc., dejando a los linfocitos T en una clara desventaja de manera natural, y que además los linfocitos antitumorales

tienden a estar muy reducidos previamente a cualquier tratamiento, entonces, ¿cómo llegan a ser capaces de atacar al tumor? Pues principalmente la respuesta radica en el proceso de bloqueo tumoral de los linfocitos T, en particular por la rápida producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que inducirá no solo la activación de los linfocitos, sino también de las células tumorales, que expresarán 2000 genes nuevos inducidos por el IFN- $\gamma$  en 24 horas. Por lo tanto, no es solo que una célula tumoral sea la que bloquea a los linfocitos T, sino que, en efecto, también activa la producción de IFN- $\gamma$  hasta a 40 niveles celulares que están expresando genes en respuesta a este interferón<sup>21,22</sup>.

En un nuevo estudio, en el que seguimos los biomarcadores durante 3 años en 101 pacientes con tratamiento con nivolumab solo o combinado con ipilimumab contra el melanoma con metástasis<sup>23</sup>, observamos que la respuesta o la resistencia a estas terapias estaba supeditada a la infiltración de linfocitos T. Además, aquellos pacientes que respondían a las terapias tenían un incremento en la expresión de genes para HLA e IFN- $\gamma$ . Por esta razón, los

pacientes con mutaciones en JAK 1-2 generarían una resistencia a los tratamientos de inhibición, principalmente porque se impediría la activación por el IFN- $\gamma$ <sup>24</sup>.

En síntesis, los linfocitos T, al ser bloqueados en su PD-1 por las células tumorales, inducen la producción de IFN- $\gamma$ , que a su vez activa a las células inmunitarias circundantes, que se bloquearían también al llegar al tumor, transformando así al tumor en un potencializador de la respuesta inmunitaria antitumoral. Esto se logra activar mediante los tratamientos inhibidores.

### Conclusiones

- La actividad antitumoral al bloquear PD-1 requiere la existencia de

linfocitos T en el tumor y que se encuentren inmobilizados por PD-1.

- Administrar terapia anti-PD-1 antes de una cirugía oncológica beneficia a los pacientes al movilizar del tumor a los linfocitos T.
- Los pacientes con un cáncer con una alta tasa mutacional (melanoma desmoplástico o cáncer colorrectal con alto número de microsatélites) son muy buenos candidatos para terapia inhibidora de PD-1. En el futuro, esto podría relegar las cirugías a un segundo plano.
- El tumor requiere haber sido un activador de la respuesta inmunitaria antitumoral para que se produzca una respuesta, por la necesidad de tener linfocitos T sensibilizados por el IFN- $\gamma$ .

### Bibliografía

1. Abril-Rodriguez G, Ribas A. SnapShot: immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell*. 2017;31:848.e1.
2. Robert L, Tsoi J, Wang X, Emerson R, Homet B, Chodon T, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2424-32.

3. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:825-33.
4. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*. 2018;553:347-50.
5. Kendra KL, Moon M, Eroglu Z, Hu-Lieskovan S, Carson W, Wada D, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in patients with resectable desmoplastic melanoma (SWOG 1512). *J Clin Oncol*, 2022;40 (Suppl 15): abstr 9502.
6. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388:813-23.
7. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515:568-71.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-35.
9. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1789-801.
10. Grossmann KF, Othus M, Patel SP, Tarhini AA, Sondak VK, Knopp MV, et al. Adjuvant pembrolizumab versus IFN $\gamma$ 2b or ipilimumab in resected high-risk melanoma. *Cancer Discov*. 2022;12:644-53.
11. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov*. 2016;6:1382-99.
12. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*. 2018;24:1655-61.
13. Sharma P, Shen Y, Wen S, Yamada S, Jungbluth AA, Gnjatic S, et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104:3967-72.
14. Ribas A, Benz MR, Allen-Auerbach MS, Radu C, Chmielowski B, Seja E, et al. Imaging of CTLA4 blockade-induced cell replication with  $^{18}\text{F}$ -FLT PET in patients with advanced melanoma treated with tremelimumab. *J Nucl Med*. 2010;51:340-6.

15. Huang RR, Jalil J, Economou JS, Chmielowski B, Koya RC, Mok S, et al. CTLA4 blockade induces frequent tumor infiltration by activated lymphocytes regardless of clinical responses in humans. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4101-9.
16. Cha E, Klinger M, Hou Y, Cummings C, Ribas A, Faham M, et al. Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients. *Sci Transl Med*. 2014;6:238ra70.
17. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, Zhao Y, Anang NAS, Andrews MC, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell*. 2017;170:1120-33.e17.
18. Sharma A, Subudhi SK, Blando J, Scutti J, Vence L, Wargo J, et al. Anti-CTLA-4 immunotherapy does not deplete FOXP3+ regulatory t cells (Tregs) in human cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25:1233-8.
19. Vanderwalde AM, Moon J, Kendra K, Khushalani NI, Collichio F, Sosman JA, et al. Abstract CT013: S1616: Ipilimumab plus nivolumab versus ipilimumab alone in patients with metastatic or unresectable melanoma that did not respond to anti-PD-1 therapy. *Cancer Res*. 2022;82:CT013. Disponible en: [https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12\\_Supplement/CT013/701949/Abstract-CT013-S1616-Ipilimumab-plus-nivolumab](https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/CT013/701949/Abstract-CT013-S1616-Ipilimumab-plus-nivolumab).
20. Van der Walde A, Bellasea SL, Kendra KL, Khushalani NI, Campbell KM, Scumpia PO, et al. Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29:2278-85.
21. Ribas A, Haining WN, Schumacher TNM. When cancer cells become the enablers of an antitumor immune response. *Cancer Discov*. 2022;12:2244-8.
22. Hoekstra ME, Bornes L, Dijkgraaf FE, Philips D, Pardieck IN, Toebes M, et al. Long-distance modulation of bystander tumor cells by CD8+ T-cell-secreted IFN- $\gamma$ . *Nat Cancer*. 2020;1:291-301.
23. Grasso CS, Tsoi J, Onyshchenko M, Abril-Rodriguez G, Ross-Macdonald P, Wind-Rotolo M, et al. Conserved interferon- $\gamma$  signaling drives clinical response to immune checkpoint blockade therapy in melanoma. *Cancer Cell*. 2020;38:500-15.e3.
24. Zaretsky JM, García-Díaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375:819-29.