

Inmunización y fomento de la salud en el ámbito de los cuidados enfermeros.

La inmunización aplicada al cáncer

María Isabel Jiménez Marín

Graduada en Enfermería. Jefatura de Apoyo Sanitario del Cuartel General de la Armada

Fecha de recepción: 09/04/2019. Fecha de aceptación: 01/10/2019. Fecha de publicación: 31/10/2019.

Cómo citar este artículo: Jiménez Marín, M.I., Inmunización y fomento de la salud en el ámbito de los cuidados enfermeros. La inmunización aplicada al cáncer. Conocimiento Enfermero 6 (2019): 20-32.

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad originada por células que se multiplican sin control y de forma autónoma, invadiendo otros tejidos. El papel del Sistema Inmunitario en el tratamiento del cáncer ha sido validado por numerosos estudios y ensayos clínicos. Los avances recientes en terapias inmunológicas han demostrado que mejoran la supervivencia de los pacientes. El propósito de este artículo es reunir y revisar publicaciones que analizan estudios y ensayos clínicos que a su vez comprueban si hay evidencia de que estas terapias están funcionando, ya sea como único tratamiento o combinado con otros más tradicionales, (radioterapia y quimioterapia); así mismo evalúan su toxicidad y efectos adversos.

Palabras clave: cáncer; inmunoterapia; punto de control; radioterapia.

Immunization and promotion of health in the field of nursing care. Immization applied to cancer

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by cells that multiply uncontrollably and autonomously, invading other tissues. The role of the Immune System in the treatment of cancer has been validated by numerous studies and clinical trials. Recent advances in immunological therapies have been shown to improve patient survival. The purpose of this article is to gather and review publications that analyze studies and clinical trials that in turn check if there is evidence that these therapies are working, either as a single treatment or combined with more traditional therapies (radiotherapy and chemotherapy); They also evaluate its toxicity and adverse effects.

Keywords: cancer; immunotherapy; check points; radiotherapy.

Este artículo está disponible en: <https://www.conocimientoenfermero.es/index.php/ce/article/view/73>

1. Introducción

La inmunología básica y aplicada constituye uno de los campos más apasionantes de la biología humana, y son tan extraordinarios los progresos en esta materia, que cada día aparecen descubrimientos revolucionarios, en virtud de lo cual, debemos prestar nuestra máxima atención a estos avances.

La intervención del sistema inmunitario en el control y el desarrollo del cáncer fue admitida a principios del siglo XX, cuando Paul Ehrlich, dijo que las defensas del huésped tienen que evitar que

las células neoplásicas se transformen en un auténtico tumor. Todo esto ya lo adelantó en 1977 el Dr. José Bravo Oliva en su discurso de entrada en la Real Academia de Medicina de España [1].

Los primeros trabajos en los que se habla de la implicación del Sistema Inmune (SI) en la actividad antitumoral se remontan a finales del siglo XIX. William Coley en 1911, logró la regresión de un tumor, realizando una inyección intratumoral de bacterias en un sarcoma, sentando las bases de los tratamientos Inmunoterápicos en el cáncer [2].

El SI es una red formada por órganos, tejidos, células y moléculas diferentes, cuya función más importante es reconocer lo propio y atacar lo no propio.

Es una red caracterizada por su gran complejidad, cuenta con gran cantidad de mecanismos de control que se activan e inhiben para crear homeostasis, tiene la capacidad de destruir las células tumorales si las reconoce como ajenas, sin dañar los tejidos sanos. Además tiene memoria a largo plazo o la puede generar para prevenir las recaídas del cáncer.

Durante mucho tiempo los investigadores se han centrado en el estudio del origen de cáncer como una enfermedad genética, estudiando así las células tumorales.

Recientemente y en las últimas décadas se está enfocando el cáncer como una enfermedad sistémica, considerando que se trata de muchas enfermedades diferentes. El ámbito de estudio se ha ampliado y se tiende a considerar la contribución del huésped en el desarrollo del tumor y el entorno en el que están las células tumorales, y en ese entorno el SI juega un papel importante.

El SI para ejercer su función de manera eficaz, debe poder distinguir correctamente lo que es propio de lo que es ajeno, eliminar lo ajeno sin provocar daños en el huésped, reconocerlo y eliminarlo de nuevo de la manera más rápida y eficaz, si este elemento extraño vuelve a aparecer.

A finales de la década de 1950, Burnet y Thomas formularon la teoría de la inmunovigilancia del cáncer, según la cual el sistema inmunitario puede reconocer y eliminar células transformadas y tumorales antes de que puedan desarrollarse en tumores clínicamente detectables [3].

El análisis histológico de tumores humanos ha revelado la presencia de células del SI muy variadas, infiltradas en el tumor. Esto hace sospechar el intento del huésped de defenderse y su intento de eliminar las células tumorales.

Otros indicios que demuestran la implicación del SI en la aparición del cáncer es la observación de que en personas inmunodeprimidas, ya sea por tratamientos anti-rechazos, en el caso de trasplantes o inmunodeficiencias de tipo hereditario, tienen mayor probabilidad de padecerlo. Su relación con el cáncer es compleja, a veces se comporta como el guardián que protege y otras veces, es él mismo el que ayuda al tumor en su crecimiento e invasión.

Por ejemplo la inflamación crónica, es una situación en la que actúa como activador del tumor.

La evidencia de que el SI está implicado en el desarrollo y también en la curación del cáncer no es sólo clínica, también es experimental. Desde principios de siglo se ha observado que el suero de ratones curados de tumores sirve para la curación del mismo tumor en otros ratones de la misma especie [4].

Los tratamientos Inmunológicos que se están diseñando y experimentando en la actualidad, se pueden clasificar según su mecanismo de acción y el momento en el que actúa en el ciclo de la inmunidad en:

- **Inmunoterapia pasiva:** La administración de anticuerpos monoclonales, es el tratamiento más utilizado en Inmunoterapia pasiva. Administrar linfocitos de un donante es otro ejemplo de inmunoterapia pasiva. El último avance en este tipo de tratamientos es el de los linfocitos T-CAR (Receptor Quimérico de antígeno).
- **Inmunoterapia activa:** En la inmunoterapia activa estimulamos el SI para provocar una respuesta inmunológica, en este caso una respuesta antitumoral. Puede ser específica o inespecífica.

En el caso de la **específica**, se están probando vacunas y terapia genética en las que se están utilizando virus como vectores para modificar los antígenos, con lo que se está comportando realmente como una vacuna genética. La vacuna contra la hepatitis B es un ejemplo de inmunoterapia activa específica, con ella se está evitando la aparición de un hepatocarcinoma. También la vacuna contra el virus del Papiloma Humano es otro ejemplo.

En la actualidad se están desarrollando nuevos virus oncolíticos, lo bueno de estas terapias es la posibilidad de aplicarlas de forma combinada con otros tratamientos.

En el caso de la **inespecífica**, se estimula el SI de manera indiscriminada, sin pretender atacar a un antígeno concreto. Un ejemplo serían las citoquinas, como el Interferon. Los estudios del Dr. Coley en 1891 eran una forma de Inmunoterapia activa inespecífica, inyectaba *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*, que luego llamaron toxina de Coley. Otro claro ejemplo es la Vacuna BCG.

Existe otra clasificación de la inmunoterapia, basada en la teoría de las tres señales, la cual nos permi-

te comprender en qué momento actúa cada una de las Inmunoterapias y así como poder combinarlas.

La primera fase de la respuesta inmunológica es la presentación del antígeno al linfocito T. El tratamiento en esta fase se basa en la aplicación de vacunas para que lo que se presente a linfocito sea, el antígeno procedente de esta vacuna. También podemos modificar los receptores del linfocito T mediante la terapia T Car, mencionada anteriormente.

La segunda fase es la coestimulación, en esta fase en la superficie del linfocito T se producen señales estimuladoras o inhibitoras. Podemos diseñar anticuerpos monoclonales que tengan ese efecto. Las proteínas de control o checkpoints, son el ejemplo clave de esta fase de coestimulación.

La tercera fase de la respuesta inmunológica se mide por la comunicación que permiten las citoquinas entre los componentes del sistema inmunológico de cara a su organización para producir esa respuesta. Mediante la administración del interferón o de interleuquinas podemos interferir en esta comunicación.

Por último y para terminar esta introducción hay que mencionar que se están llevando a cabo muchos estudios sobre fármacos dirigidos no sólo a los inhibidores de puntos de control “checkpoints”, si no a todas las fases de la respuesta inmunológica. Además de forma paralela se estudia como las terapias inmunológicas pueden ser más eficaces de forma combinada entre sí y con los tratamientos hasta ahora conocidos, radioterapia y quimioterapia. Por su novedad, no se conoce ni la toxicidad, ni los efectos adversos que estos tratamientos producen, es otro tema objeto de estos ensayos.

Y siguiendo un poco la temática planteada en la primera parte del Trabajo Fin de Experto, me planteo continuar reflexionando sobre **la Inmunización** como la gran revolución del siglo XXI y en concreto, **en el tratamiento del Cáncer**. Por eso en esta revisión bibliográfica me voy a centrar en revisar trabajos que tratan el tema y que se han publicado recientemente.

2. Desarrollo y discusión

2.1. Objetivos

1. Resumen de la información actual sobre tratamientos de Inmunoterapia contra el cáncer.

2. Identificación de los aspectos más relevantes sobre el tema que nos ocupa
3. Mostrar la evidencia disponible
4. Responder a nuevas preguntas
5. Sugerir nuevos temas de investigación.

2.2. Metodología

Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizaron varias fuentes documentales. Se realizó una búsqueda entre diciembre de 2018 y enero de 2019 en: Biblioteca Cochrane, Dialnet, Pub Med, UpToDate, utilizando los descriptores: Cáncer, Inmunoterapia, punto de control y la combinación entre ellos.

Los registros obtenidos de las búsquedas en Cochrane con la palabra clave Inmunoterapia, filtrando los artículos publicados en los dos últimos años han sido [11].

La búsqueda en Dialnet utilizando las palabras clave Inmunoterapia y cáncer han dado como resultado 92 artículos de revistas, 31 tesis y 1 libro.

En Pub Med, limitando la búsqueda a artículos publicados en los últimos 5 años, libres y utilizando las palabras inmunoterapia y cáncer, obtuve 15 artículos.

En UpToDate, buscando con la combinación de las palabras clave Inmunoterapia y cáncer, los resultados fueron 350 artículos.

De los registros obtenidos, he seleccionado para su inclusión en esta revisión 1 revisión bibliográfica de Cochrane, 7 procedentes de Dialnet, 1 de Pub Med y 2 más de UpToDate.

El sistema elegido para la selección de estudios fue, primero por la fecha de su publicación, se escogieron los más actuales y segundo por su relación con el tema de la revisión, los que aportan más datos sobre los avances de la Inmunoterapia como tratamiento contra el cáncer.

2.3. Extracción de los datos

He llevado a cabo una **revisión bibliográfica descriptiva** para proporcionar una visión y un conocimiento más profundo y actualizado, sobre un tema en constante y rápida evolución.

2.4. Listado y recopilación de los datos

1. Una de las mejores terapias contra el cáncer: la Inmunoterapia [5]

Este artículo describe varias clases de terapias inmunológicas: las citoquinas, inhibidores de puntos de control, vacunas terapéuticas y viroterapia. Todas ellas se están estudiando y aplicando en la actualidad.

La infiltración de células T en los tumores, está relacionada con un mejor pronóstico de la enfermedad. La inflamación está relacionada con la liberación de citoquinas y la supresión de las células que frenan la activación del Sistema Inmune, los **Treg**.

En los primeros ensayos se administraron dos inhibidores de puntos de control, Ipilimumab y Nivolumab con cierto éxito, pero se han demostrado más eficaces combinados con otras terapias tradicionales, sobre todo a la hora de la regulación de las dosis. También ha dado éxito el Interferon y la Interleucina 2 en el Melanoma metastásico y en el carcinoma de células renales metastásico, pero su uso lo ha limitado su toxicidad.

Existe una maquinaria de presentación de antígenos a las células T para producir anticuerpos. Las moléculas MHC de clase I y II, son proteínas situadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos (Células Dendríticas), las MHC de clase I se presentan y son reconocidas por los linfocitos T CD8+ y las clase II, son reconocidas por los linfocitos T CD4+. Otro tipo de células inmunes son las Natural Killer (NK), las cuales tienen un papel importante en la respuesta inmune antitumoral.

La respuesta de las células T se regula a través de un complicado equilibrio entre señales inhibitorias, check point y señales de activación.

El Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, son inhibidores monoclonales, son tratamientos que ya están aprobados como **inhibidores de punto de control**, “**Check Point**” en el tratamiento de Melanoma avanzado. También se ha visto su eficacia y se están utilizando en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer Renal y cáncer Colorrectal. En estudio están tumores ginecológicos y cerebrales.

Otro aspecto a tener en cuenta es el microambiente tumoral, los tumores que presentan inflamación producida por las células T, contienen más células de este tipo y por tanto pueden ser más re-

ceptivos a la Inmunoterapia. Es también importante considerar las mutaciones que se producen en los tumores, más alta en el Melanoma y más baja en el cáncer de Tiroides, por ejemplo.

Las células tumorales durante su replicación sufren mutaciones en su genoma, cambiando aminoácidos en las proteínas de su ADN y lo expresan mediante unas moléculas llamadas neoantígenos (NA), que son detectados por el sistema inmune como ajenos, esto activa la inmunidad específica. Para potenciar esa inmunidad se han diseñado **vacunas de células dendríticas** (presentadoras del antígeno), personalizadas para pacientes con Melanoma avanzado. Se identificaron neoantígenos potenciales, se obtuvieron células dendríticas maduras de la sangre de los pacientes y se pusieron ambas en contacto en presencia de citoquinas, el resultado se usó como vacuna terapéutica. Se produjo un aumento de la inmunidad tumoral mediada por las células T.

La terapia celular adoptiva consiste en la toma de muestras de células T de un paciente, se cultivan y potencian en el laboratorio (se modifican sus genes), y después se vuelven a introducir en el paciente. En este tipo de tratamientos se ha visto una efectividad de entre el 40%-72% de los pacientes y una respuesta duradera en el 40% de los casos. Su aplicación está limitada por su toxicidad.

La terapia con virus oncolíticos es el uso de virus genéticamente modificados para destruir células cancerosas. Se están utilizando virus del herpes, del sarampión, de la gripe y enterovirus, entre otros. El virus del sarampión manipulado se inyectó a dos pacientes que padecían mieloma múltiple, que no respondían a otras terapias y con recurrencia de la enfermedad. En ambos casos el tumor se redujo en la médula ósea. En el tratamiento del Melanoma también se está probando la terapia con virus del herpes simple atenuados. Se inyecta directamente en zonas de tumor que el cirujano no puede extirpar.

2. Inmunoterapia en Cáncer [6]

La ventaja de utilizar la inmunoterapia frente a la quimioterapia es porque esta última no discrimina entre células sanas y enfermas, ataca a cualquier célula en división en cualquier parte del organismo, sin embargo la inmunoterapia se puede diseñar específicamente para atacar sólo las células enfermas.

Las inmunotoxinas son anticuerpos monoclonales unidos a polipeptidos tóxicos. Las inmunotoxinas se pueden enviar selectivamente a un epítipo (determinante antigénico, porción de la molécula a la que se unen los anticuerpos) deseado. Antes de utilizar inmunotoxinas in vivo, su eficacia debe ser evaluada in vitro.

Entre las nuevas técnicas que se están desarrollando diariamente se encuentran: la terapia celular adoptiva, la cual “educa” células del sistema inmune que han sido extraídas del paciente para una vez “educadas”, las lleven a eliminar las células cancerígenas del paciente, al ser reinyectadas.

Este proceso de educación consiste, en recombinar el ADN de las células en un laboratorio con un gen capaz de producir una potente toxina antitumoral: Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Las células extraídas del paciente son Linfocitos Tumoraes Infiltrados, o TIL, son células que han emigrado de otras partes del cuerpo al sitio del tumor. Estas células invaden el tumor y pueden tener la habilidad de reconocer y destruir los tejidos del tumor que se han diseminado a distintas partes del cuerpo. El TNF es una proteína producida por el cuerpo en el transcurso de infecciones bacterianas. La acción de el TNF es cortar el riego sanguíneo en la región afectada.

Usando las TIL para atacar el tumor y llevando el gen TNF hasta este sitio, los científicos esperan maximizar el beneficio del gen y también minimizar la toxicidad potencial que podría resultar si el TNF se distribuyera por todo el cuerpo.

Gran parte de la educación de las TIL consiste en el reconocimiento de células tumorales lo que se hace posible gracias al aumento de la expresión de determinantes antigenicos en las superficie de estas células. Un ejemplo claro de este caso el receptor ErbB-2 el cual sufre una sobreproducción en un gran porcentaje de adenocarcinomas que se desarrollan en el cáncer de mama, ovario, pulmón y estómago. Comparado con las células normales, la expresión del tumor enriquecida y su fácil acceso hacen de este receptor un blanco sencillo para la terapia tumoral.

Podemos así decir que, un buen uso de estas terapias puede ayudar a eliminar células cancerígenas que no fueron destruidas por la cirugía ni por la quimioterapia.

El Mieloma múltiple es un tipo de cáncer que está en aumento. Esta enfermedad hasta el mo-

mento no ha tenido cura con la aplicación de quimioterapia. Por lo cual es necesario desarrollar nuevas formas de tratamiento. Se han empezado a evaluar formas de tratamiento con interferones, anticuerpos monoclonales con interleucina 6, trasplantes de medula ósea purificadas con anticuerpos monoclonales y también con inmunotoxinas anti-mieloma que, junto con las terapias celulares in vitro están siendo modificadas para poder ser administradas en humanos.

En especial las IL-6 y el anti-CD54 han mostrado prometedores resultados, inhiben el crecimiento de los mielomas in vitro.

3. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent [7]

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), es el más frecuente, de los cánceres de pulmón, representa entre el 80% y el 85% de todos los casos. Se está estudiando que en los casos en que se haya localizado (estadios de I a III), la Inmunoterapia puede ser útil para reducir las recaídas postoperatorias o para mejorar los tratamientos de tumores no operables. Los ensayos clínicos están en fase III.

Se identificaron nueve ensayos que incluían 4.940 participantes, que habían recibido resección quirúrgica o radioterapia curativa, se incluyeron aleatoriamente en un grupo de Inmunoterapia y en otro de control. Se utilizaron las siguientes terapias Inmunológicas: Inmunoterapia activa: transferencia adoptiva de células y vacunas contra el cáncer basadas en antígenos específicos.

Los autores concluyeron que la bibliografía actual no proporciona evidencia que indique un efecto beneficioso en la supervivencia al agregar la inmunoterapia (excluyendo los inhibidores del puesto de control) a la cirugía curativa convencional o la radioterapia, en pacientes con CPCNP localizado (estadios I a III). El añadir al tratamiento inmunoterapia basada en vacunas podría aumentar el riesgo de eventos adversos. Varios ensayos en curso con inhibidores de los puestos de control inmunológicos (PD-1/PD-L1) podrían proporcionar nuevas percepciones de la función de la inmunoterapia en pacientes con CPCNP estadios I a III.

4. El proyecto integrado europeo “Allostem”. Una conspiración internacional para el desarrollo de armas inmunoterápicas contra el cáncer [8]

En el proyecto “Allostem” participan 29 equipos de investigadores de 13 países entre los que están dos equipos españoles, dirigidos respectivamente por el Prof. Manuel N. Fernández, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de la Universidad Autónoma de Madrid (que coordina una de las tres áreas del proyecto), y por el Dr. Joan García, del Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona. El objetivo del proyecto Allostem, coordinado por el Prof. A. Madrigal, del Anthony Nolan Research Institute de Londres, es desarrollar métodos inmunoterápicos para el tratamiento de las enfermedades tumorales, las enfermedades a las que de forma genérica es habitual designar como cáncer, aunque son enfermedades de muy diversa naturaleza.

Estos investigadores están estudiando dentro de la inmunoterapia celular antitumoral, el trasplante Alogénico de médula ósea. También están profundizando en el estudio del Alo-trasplante de sangre de Cordón Umbilical que, probablemente sea el que mejores resultados dará en el futuro. Aunque tiene el inconveniente de que al ser células menos diferenciadas, tardan más en actuar, además de que en un cordón umbilical hay un número no muy grande de ellas, por otro lado, son las que mejor se toleran aunque sean menos compatibles.

5. Challenging Cases: Management of Immune-Related Toxicity [9]

La aprobación de 6 inhibidores de puntos de control desde 2011, ha convertido a la Inmunoterapia en el quinto tratamiento para el cáncer, después de la quimioterapia, la cirugía, la radioterapia y la terapia dirigida.

Los medicamentos que se utilizan en la terapia dirigida funcionan de distinta manera que los que se usan comúnmente en la quimioterapia, y básicamente atacan a cualquier célula que se divida rápidamente. En ocasiones, los medicamentos de terapia dirigida funcionan cuando la quimioterapia no es eficaz, y también pueden presentar efectos secundarios menos graves.

En este trabajo se presentan varios casos, (tres en concreto), de pacientes en los que se explica

cómo manejar de manera óptima las toxicidades producidas por inhibidores de puntos de control..

El uso cada vez mayor de los inhibidores de los puntos de control para el cáncer inevitablemente aumentará la necesidad de que los profesionales de la oncología tengan que manejar los irAes (efectos adversos) producidos por la combinación de las dos terapias.

6. Anti-CD137 and PD-1/PD-L1 Antibodies En Route toward Clinical Synergy [10]

La inmunoterapia contra el cáncer basada en CD137 (4-1BB) comenzó con experimentos en tumores de ratones trasplantados que mostraron rechazos completos mediados por tumores en células T CD8 administrados, tras la administración de mAbs anti-CD137 agonistas, independientemente de la capacidad de dichos anticuerpos para inhibir la unión de CD137. a su ligando natural (CD137L o 4-1BBL). CD137 (4-1BB, TNFRSF9) es una glicoproteína de superficie que pertenece a la familia TNFR y fue descubierta por Kwon y colegas como una molécula coestimuladora de células T. También se expresa funcionalmente en células asesinas naturales activadas (NK), donde su estimulación aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, y en células dendríticas y otros leucocitos, donde su función está menos estudiada.

Debido a su eficacia preclínica, tanto el urelumab como el utomilumab se están probando en cuanto a seguridad y eficacia en combinación con el mAb nivolumab o utomumilab anti-PD-1. Hasta la fecha, no hay publicaciones que informen los resultados de ensayos clínicos que combinen urelumab y nivolumab. En la reunión SICT de 2016, se presentó información que indica la excelente tolerabilidad de urelumab administrada en una dosis plana de 8 mg cada 3 semanas, junto con las dosis estándar de nivolumab. El resultado de eficacia más sorprendente fue una alta tasa de respuesta global de hasta el 47% en casos de melanoma metastásico, con menos del 1% de las células tumorales que expresan PD-L1. Incluso si algunos de estos primeros resultados podrían explicarse por la eficacia de nivolumab solo, los resultados en casos sin expresión de PD-L1 justifican un mayor desarrollo de la combinación. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las dosis de urelumab en los ensayos son extremadamente bajas. Por lo tanto, gran

parte de la eficacia en este esquema de combinación podría verse comprometida por una baja dosificación del componente agonista CD137.

Se publican los primeros resultados de la fase I de la combinación de utomilumab con pembrolizumab. Nuevamente, los resultados de seguridad al aumentar la dosis de utomilumab en combinación con pembrolizumab son excelentes y consistentes con los efectos secundarios esperados para pembrolizumab solo. Es demasiado pronto para decir si existe un beneficio clínico adicional, pero las respuestas completas en un caso de cáncer de pulmón de células pequeñas y en un paciente con carcinoma de células renales son muy esperanzadoras. Más intrigante es el caso de un paciente con cáncer de tiroides anaplásico que experimentó una respuesta parcial profunda y duradera. Desafortunadamente, no se realizaron suficientes estudios correlativos de inmunobiología en relación con el ensayo, y no es posible concluir si utomilumab más pembrolizumab está modificando la inmunidad contra el cáncer de manera diferente al pembrolizumab como agente único.

Las industrias farmacéutica y de biotecnología están persiguiendo activamente estrategias cada vez más inteligentes para limitar la coestimulación de CD137 al microentorno del tumor y al drenaje de los ganglios linfáticos. Estos enfoques deben evitar la toxicidad hepática. Las estrategias para explotar esta vía coestimuladora se implementarán junto con el esqueleto de bloqueo PD-1 dada la eficacia clínica de la monoterapia con PD-1 y la evidencia preclínica de sinergia terapéutica en las combinaciones de mAb anti-PD-1 más anti-CD137. Los pacientes que se predice que se beneficiarán de este enfoque combinado son primero, aquellos que padecen una enfermedad no susceptible de bloqueo PD-1 / PD-L1, segundo, aquellos con tumores que no muestran una tinción de PD-L1 en la biopsia y tercero, aquellos que ya han progresado a PD-1 / PD-L1 - agentes de bloqueo. En nuestra opinión, tales casos constituyen la población objetivo precisa para demostrar la eficacia de la combinación.

El descubrimiento de biomarcadores debe progresar en paralelo. Para comenzar, se debe explorar la coexpresión de CD137 y PD-1 en la biopsia de pretratamiento. Otros parámetros pueden reducir quién se beneficiará más al final de este tratamiento. Es de destacar que, en los pacientes tratados

con la combinación, se cree que se producen interacciones farmacodinámicas, incluidos aumentos en la expresión de CD137 en el bloqueo de PD-1 y aumentos en la expresión de PD-L1 debido a la producción de INFg coestimulada por CD137.

7. Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda [11]

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye la segunda hemopatía maligna en la población pediátrica y una de las principales causas de mortalidad por cáncer infantil. La supervivencia se sitúa alrededor del 60% sin haber mejorado en las últimas décadas, por lo que son necesarios nuevos enfoques terapéuticos. El efecto antileucémico ejercido por los linfocitos y las células natural killer (NK) del sistema inmunológico está bien establecido en el trasplante de células madre hematopoyéticas pero también como estrategia de inmunoterapia adoptiva tras la quimioterapia de consolidación.

De manera retrospectiva, se analizan las características clínicas de los pacientes diagnosticados de LMA en un centro durante el periodo 1996-2014. Además en 10 leucemias agudas, 5 linfoides y 5 mieloides, se analizaron la intensidad media de fluorescencia de HLA-I, MICA-B, ULBP1-4, ligandos para los receptores de las células NK.

Un total de 67 pacientes formaron parte de este análisis. La supervivencia libre de eventos con una mediana de seguimiento de 25 meses fue del 62%. Las LMA con menor supervivencia fueron las secundarias, las no M3 y las carentes de marcadores cito-genéticos favorables. La probabilidad de recaída fue del 38%. La expresión de HLA-I y ULBP-4 fue significativamente menor en los blastos mieloides que en los linfoides.

Nuestros resultados clínicos son similares a los descritos en la literatura. No se ha modificado significativamente la supervivencia en las últimas décadas y la probabilidad de recaída sigue siendo elevada. Los blastos mieloides podrían ser más susceptibles a las células NK al expresar menos HLA-I, por lo que estrategias de terapia celular podrían ser eficaces tal y como informan otros grupos de investigadores.

8. Principles of cancer immunotherapy [12]

La sinapsis inmune es la capacidad que tienen los linfocitos T para distinguir entre los antígenos

propios y los ajenos. Las células dendríticas son las encargadas de presentar los antígenos a los linfocitos T. El complejo receptor de los linfocitos T consta de dos componentes principales el CD4+ y CD8+.

El reconocimiento crónico de un antígeno, como ocurre con las células tumorales, puede conducir a una inhibición por retroalimentación de la función de los linfocitos T por agotamiento. Se produce así una evasión por parte del tumor, de nuestro sistema inmune en tres fases:

- Fase de eliminación, son respuestas inmunes innatas y adaptativas. Comienza la destrucción de células tumorales.
- Fase de equilibrio, entre la destrucción y la persistencia de células tumorales.
- Fase de escape inmunológico, las células tumorales han conseguido evadir el sistema inmune. Se produce de dos formas, por un lado, las células tumorales mutan y pierden la capacidad de transportar a su superficie los antígenos que se presentan al sistema inmune y por otro, se produce un microclima tumoral inflamatorio por manipulación de citoquinas, que provocan inhibición y supresión activa de los linfocitos.

Se ha visto que muchas vías de señalización con células oncogénicas que son en principio estimuladoras del crecimiento del tumor, son ahora también, mediadores del escape inmunológico. De la comprensión de este fenómeno, se pueden derivar nuevos tratamientos específicos.

Se están estudiado diferentes enfoques terapéuticos para estimular al sistema inmune a controlar la malignidad de las células: citoquinas, inhibidores del punto de control, estimulación de receptores, manipulación de células T, virus oncolíticos, vacunas, etc.

Ejemplos de estudios sobre las **citoquinas** son: La Interleucina (IL) -2, Los efectos dependen parcialmente de la dosis y el momento de la administración de IL-2. En dosis más altas, la IL-2 promueve la actividad citolítica de las células T efectoras CD8 + y las células asesinas naturales (NK) y promueve la diferenciación de las células CD4 + en las subclases T helper Th1 y Th2. A dosis más bajas, la IL-2 parece expandir preferentemente las poblaciones de Treg, probablemente debido a la ma-

yor afinidad del receptor de IL-2 trimérico (IL-2R, también conocido como CD25) en esas células, e inhibe la formación de células Th17 implicadas en Autoinmunidad. Aunque su uso ha disminuido a favor de los inhibidores de puntos de control, dio resultados objetivos y duraderos en una minoría de pacientes con Melanoma y carcinoma Renal.

El **Interferón alfa-2b** se ha utilizado como tratamiento adyuvante para el melanoma de alto riesgo, aunque su impacto a largo plazo en la supervivencia general es controvertido.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG), derivado de micobacterium bovis atenuado, induce una respuesta inflamatoria robusta cuando se inyecta en la vejiga y se utiliza para el tratamiento y la prevención secundaria del cáncer de vejiga superficial.

Inhibidores del punto de control PD-1: PD-L1 / 2. Sobre la base de la supervivencia general prolongada en los ensayos de fase III y las respuestas duraderas en los estudios de fase II, los anticuerpos inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) y PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) han sido aprobados para una serie de indicaciones clínicas. Evaluado en múltiples otras neoplasias malignas. El anticuerpo anti-CTLA-4, ipilimumab, fue el primer inhibidor del punto de control inmunitario aprobado según su capacidad para prolongar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. El ipilimumab también se ha aprobado como terapia adyuvante para el melanoma de alto riesgo como alternativa al IFN. Tremelimumab, otro anticuerpo monoclonal inhibidor de CTLA-4, no demostró una ventaja de supervivencia sobre la quimioterapia en pacientes con melanoma avanzado, potencialmente relacionado con un esquema de dosificación inadecuado. Se están realizando ensayos adicionales con este anticuerpo para evaluar los enfoques combinatorios.

Otros objetivos potenciales: una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos subyacentes está llevando a la identificación de varios objetivos potenciales adicionales para la inhibición del punto de control. Entre los ejemplos de estos se incluyen los siguientes, aunque en la actualidad todos se encuentran solo en el desarrollo clínico temprano:

- El atenuador de linfocitos BTLA - B y T (BTLA).
- VISTA: supresor de Ig en el dominio V de la activación de las células T (VISTA).

- TIM-3: la inmunoglobulina de células T y el dominio 3 de mucina (TIM-3).
- LAG3: el gen de activación de linfocitos 3 (LAG3).

Manipulación de células T: las células T receptoras de antígeno quimérico (CAR) son células T modificadas genéticamente, donde las células T (autólogas) de un paciente se manipulan *in vitro* para expresar el dominio de unión a antígeno de un receptor de células B que se fusiona con el dominio intracelular de un CD3 TCR (CD3-zeta). Como resultado, el reconocimiento de un antígeno específico de la superficie celular activa la respuesta de las células T independientemente del reconocimiento del MHC. Las células CAR T se han estudiado más extensamente en las neoplasias malignas hematológicas. Los efectos secundarios son importantes en ciertos pacientes e incluyen signos del síndrome de liberación de citoquinas, como fiebre, hipotensión, estado mental alterado y convulsiones, y algunos pacientes requieren cuidados intensivos. En una serie de pacientes altamente seleccionados con melanoma avanzado, el 56 por ciento de los que recibieron la inyección de células T tuvieron una respuesta objetiva. El inconveniente es que no se puede realizar en muchos pacientes, deben reunir unas características determinadas y que el proceso es largo.

Virus oncolíticos: Los virus pueden diseñarse para infectar eficientemente las células cancerosas preferentemente sobre las células normales, para promover la presentación de antígenos asociados a tumores, para activar “señales de peligro” y así activar el sistema inmune. El agente más avanzado en el desarrollo clínico es el talimógeno laherparepvec (T-VEC), que utiliza un virus atenuado del virus del herpes simple 1. Se ha utilizado con resultados prometedores en el tratamiento de Melanoma con recidiva local. Otros virus que se están estudiando son adenovirus, reovirus, el virus de la enfermedad de Newcastle y otros.

Virus oncolíticos más inhibición del punto de control: la inyección de virus oncolíticos puede generar sinergias con los inhibidores del punto de control al aumentar la infiltración de células T CD8 + y la señalización IFN gamma, así como la regulación al alza de PD-L1 en el microentorno.

En un ensayo aleatorizado de ipilimumab con T-VEC, la combinación tuvo una tasa de respuesta más alta que el ipilimumab sólo.

La evaluación de la efectividad de la inmunoterapia requiere una comprensión de los patrones de respuesta que son potencialmente diferentes a los observados con otros agentes: quimioterapia, por ejemplo en varios aspectos importantes. Los pacientes pueden presentar un empeoramiento transitorio de la enfermedad, que se manifiesta por la progresión de lesiones conocidas o la aparición de nuevas lesiones, antes de que la enfermedad se estabilice o se reduzca el tumor. Por lo tanto, se debe tener precaución al abandonar el tratamiento temprano. Las respuestas pueden tardar más en hacerse evidentes en comparación con la quimioterapia.

También se han establecido unos criterios de respuesta para evaluar los resultados.

- Respuesta completa relacionada con el sistema inmunitario: resolución completa de todas las lesiones medibles y no medibles, sin lesiones nuevas. Una respuesta completa debe ser confirmada por una segunda evaluación consecutiva al menos cuatro semanas después.
- Respuesta parcial relacionada con el sistema inmunitario: una disminución de la carga tumoral total del 50 por ciento o más en comparación con el valor inicial, que debe confirmarse mediante una segunda evaluación consecutiva al menos cuatro semanas después. Esta categoría permite la inclusión de la progresión de algunas lesiones o la aparición de nuevas lesiones siempre que la carga tumoral total cumpla con el criterio de respuesta.
- Enfermedad estable relacionada con el sistema inmunitario: no cumple los criterios para una respuesta parcial o completa o para una enfermedad progresiva.
- Enfermedad progresiva relacionada con la inmunidad: un aumento en la carga tumoral del 25 por ciento o más en relación con la carga tumoral mínima registrada. Esto debe confirmarse mediante una segunda evaluación consecutiva, no menos de cuatro semanas después de la documentación inicial de un aumento en el tumor.

Es importante cuando se aplica inmunoterapia el uso de estos criterios diferentes a los usados tradicionalmente. Si se usaran los tradicionales, conduciría a un abandono prematuro del tratamiento para un paciente que quizás sí respondiera un poco más tarde.

El pembrolizumab tuvo una tasa de respuesta objetiva significativamente mejor, en cuanto a supervivencia libre de progresión y supervivencia general. Sobre la base de este ensayo, la expresión de PD-L1 es ahora un marcador de diagnóstico de rutina para pacientes con NSCLC, (cáncer de pulmón de células no pequeñas), recién diagnosticado. La aplicabilidad potencial de PD-L1 en otros entornos de enfermedades es todavía incierta.

Es importante que a ningún paciente con un cáncer avanzado y una razón clínica establecida para el uso de un agente de terapia inmunológica se le deba rechazar la terapia inmunológica debido a la falta de expresión de PD-L1 o cualquier otro biomarcador en investigación.

Más allá de la expresión de PD-L1, otro biomarcador predictivo que se está explorando es la carga de mutación somática. Los datos preliminares sugieren que los tumores con altas tasas de mutaciones somáticas, (es decir, melanoma cutáneo expuesto al sol, cáncer de vejiga y carcinomas colorectales inestables con microsatélites, entre otros), tienen una mayor probabilidad de beneficiarse del bloqueo del punto de control inmunitario que los tumores con tasas más bajas de mutaciones somáticas.

9. Patient selection criteria and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy [13]

A pesar de los beneficios clínicos importantes, la inhibición del punto de control está asociada con un espectro amplio de efectos secundarios denominados eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) u, ocasionalmente, eventos adversos de interés especial. Los IrAE incluyen eventos inflamatorios, dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos y otros menos comunes. Se cree que los IrAE surgen de un aumento inmunológico general, y la inmunosupresión temporal con corticosteroides, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, mico-fenolato mofetilo u otros agentes puede ser un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos.

Los efectos secundarios de los anticuerpos bloqueadores del punto de control que se dirigen a los receptores PD-1 y PD-L1 y CTLA-4 se revisan en este artículo. El enfoque de gestión de los irAE se presenta en función de la experiencia clínica, ya que no se han realizado ensayos prospectivos para guiar el tratamiento de los irAE. La mayoría de los datos se derivan de pacientes con melanoma avanzado que fueron tratados con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.

En general, el tratamiento de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario moderado o grave (irAE) requiere la interrupción del inhibidor del punto de control y el uso de inmunosupresión con corticosteroides. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento en busca de evidencia inicial de eventos adversos de grado 1. El tratamiento se basa en la severidad de la toxicidad observada.

Para los pacientes con toxicidades mediadas por el sistema inmunitario de grado 2 (moderadas), el tratamiento con el inhibidor del punto de control debe suspenderse y no debe reanudarse hasta que los síntomas o la toxicidad sean de grado 1 o menos. Se deben iniciar los corticosteroides (prednisona 0,5 mg/kg/día o equivalente) si los síntomas no se resuelven en una semana.

Para los pacientes que experimentan toxicidades mediadas por el sistema inmunitario de grado 3 o 4 (grave o potencialmente mortal), el tratamiento con el inhibidor del punto de control debe interrumpirse de forma permanente. Se deben administrar dosis altas de corticosteroides (prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente). Cuando los síntomas disminuyen al grado 1 o menos, los esteroides pueden reducirse gradualmente durante al menos un mes.

Según la experiencia de los autores, los pacientes que se beneficiarían de los corticosteroides generalmente lo hacen en cuestión de días. Si los síntomas no mejoran claramente, en particular después de aproximadamente tres días con esteroides intravenosos, nuestro enfoque es administrar infliximab (5 mg/kg) en lugar de continuar con un curso prolongado de corticosteroides por vía intravenosa en dosis altas. Si los síntomas persisten después de la primera dosis de infliximab, se puede repetir una segunda dosis de infliximab (5 mg/kg) dos semanas después de la dosis inicial.

El enfoque para el manejo de toxicidades específicas se discute en secciones individualizadas dentro de este estudio.

En un análisis de 576 pacientes con melanoma avanzado tratados en cuatro ensayos clínicos, el 24% recibió terapia inmunosupresora para el tratamiento de los eventos adversos relacionados con el tratamiento. No hubo una diferencia significativa en la tasa de respuesta objetiva entre los que recibieron tratamiento inmunosupresor y los que no lo hicieron. La duración media de la respuesta no se alcanzó en aquellos con terapia inmunosupresora, en comparación con 22 meses en aquellos que no requirieron terapia inmunosupresora.

10. Exploring optimal sequencing of radiation and immunotherapy combinations [14]

La radiación es una modalidad de tratamiento antineoplásico común que se relaciona principalmente con su eficacia como agente citotóxico focal. Los beneficios adicionales de la radiación son su capacidad para exponer antígenos tumorales, crear una respuesta inflamatoria focal, aumentar la regulación positiva del complejo de histocompatibilidad principal (MHC), inducir la maduración de las células presentadoras de antígenos, conducir al patrón de moléculas asociadas al peligro (DAMP) / patógeno asociado a la expresión del patrón molecular, y sensibilizar las células tumorales a la destrucción inmunitaria mediada, para crear una potente vacuna *in situ*.^{2e4}. Principalmente debido a esto, la combinación de radiación e inmunoterapia puede mejorar la eficacia sobre cualquier modalidad por sí sola. En este estudio, se discuten los datos para la combinación más efectiva de radiación y varias inmunoterapias para potenciar su efecto. Específicamente, se centra en la secuenciación de los tratamientos para maximizar la muerte del tumor tanto localmente como en los tejidos metastásicos.

Un biomarcador recientemente identificado para predecir qué pacientes son susceptibles a la eficacia de ICB es la clasificación de tumores como aquellos con un fenotipo inflamado de células T ya establecido (es decir, tumores calientes) y aquellos con una escasez relativa de infiltrados de células T (es decir, tumores fríos) antes del tratamiento con ICB^{7,8}.

Se considera que estos biomarcadores mejoran la estratificación del paciente y probablemente se

emplearán para la práctica clínica de algunos tipos de cáncer, lo que es un ejemplo notable del progreso y la traducción de la investigación a la práctica clínica. Los biomarcadores adicionales para la respuesta a la ICB incluyen la suma total de las mutaciones somáticas adquiridas en el tumor de un individuo, lo que augura un estado inmunogénico mejorado debido a la adquisición de neo-antígenos presentados por las células cancerosas que pueden estimular la inmunidad endógena. se ha demostrado la asociación entre pacientes sensibles a ICB con cargas mutacionales de tumores mayores. Curiosamente, estos patrones moleculares no explican la diferencia entre los tumores ricos en células T y los tumores pobres que se generan naturalmente a partir de melanomas no tratados previamente. Para convertir el fenotipo de tumores fríos en microambientes ricos en células T, se utilizan las terapias citotóxicas convencionales que utilizan radiación ionizante. La radiación aumenta las células T infiltrantes de tumores.

Los autores concluyen que, existe una escasez de literatura primaria que examine el mejor orden de radiación e inmunoterapia, la mayoría de los cuales se realizó en el contexto pre-clínico. Las observaciones indican que la secuenciación óptima de varias combinaciones de radioterapia más terapia inmunológica depende de los mecanismos de activación por el tratamiento combinado. Las moléculas inmunosupresoras tienden a inhibirse mejor antes de la RT, mientras que la participación de los genes coestimuladores se activa mejor concomitantemente con la RT.

Conclusiones: estos datos deberían incluir una investigación más básica tanto en la investigación directa de la eficacia de la secuenciación como en los estudios sobre los mecanismos de la muerte celular mediada por el sistema inmunitario potenciados por la radioterapia.

11. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations [15]

Aunque la inmunoterapia es una modalidad que ha surgido recientemente para el tratamiento del cáncer, ha habido múltiples informes de alta toxicidad. También ha habido casos de muertes relacionadas con el tratamiento con compuestos biológicos no inmunoterapéuticos combinados con radioterapia. Por lo tanto, es importante proporcionar información que evalúe la seguridad

de la inmunoterapia combinatoria y la radioterapia (iRT).

Se discuten los resultados de la iRT combinada, tanto concurrente como secuencial, para la terapia oncológica del cerebro, pulmón, hígado y próstata. La mayoría de la evidencia proviene de muestras pequeñas y un seguimiento corto, pero consta de varias publicaciones prospectivas. La mayoría de los datos existen para ipilimumab, con inhibidores programados de la muerte celular, en estos últimos años. Con 2 ensayos grandes de fase 3 como excepciones, no hubo casos de muertes relacionadas con iRT en todos los estudios examinados. En total, las toxicidades de grado 3 a 4 fueron relativamente bajas en frecuencia; de los estudios que compararon iRT con una cohorte de “solo inmunoterapia” o “solo de RT”, ninguno documentó un claro aumento en los eventos adversos de alto grado con el manejo de modalidad combinada.

Conclusiones: A pesar de la baja cantidad de datos, el iRT combinado ofrece perfiles de seguridad alentadores. No hay evidencia de que el iRT produzca un aumento manifiesto en las toxicidades de alto grado. Además en este estudio se anticipan datos adicionales, especialmente sobre iRT concurrente, de numerosos ensayos iRT que están actualmente en curso en todo el mundo.

12. Generating antitumor immunity by targeted radiation therapy: Role of dose and fractionation [16]

La evidencia acumulada apoya el papel de la radioterapia en la inducción de inmunidad antitumoral. La radioterapia estereotáctica es una clase de radioterapia que se caracteriza por el hecho de que tanto el sistema de posicionamiento del paciente como el sistema de emisión de la radiación tienen una alta precisión geométrica. Los haces de irradiación son altamente conformados, precisos y convergentes sobre la lesión, de manera que hacen posible la administración de dosis muy altas de radioterapia sin incrementar la irradiación de los órganos o estructuras sanas adyacentes. Con los avances recientes en este tipo de radioterapia, se aprecia cada vez más que, cuando se combina con el bloqueo del punto de control inmunitario, el tipo de dosis de radiación y el régimen de fraccionamiento seleccionado pueden influir tanto en el control local del tumor como en la generación

de respuestas inmunitarias que son importantes para el control sistémico. Aunque se ha probado una amplia gama de dosis de radiación y un esquema de fraccionamiento tanto en la configuración preclínica como en la clínica, la evidencia preclínica reciente sugiere la existencia de un umbral de dosis por fracción más allá del cual la radiación se vuelve menos efectiva para generar respuestas inmunes del tumor. Tal umbral parece ser dependiente del tumor, probablemente reflejando diferentes mutaciones genéticas del cáncer. En esta revisión, se discute la evidencia clínica y preclínica clave relacionada con la dosis de radiación y las consideraciones de fraccionamiento. Los ensayos clínicos futuros deben centrarse en identificar la dosis de radiación óptima y los esquemas de fraccionamiento, que pueden depender del contexto clínico.

2.5. Conclusiones del análisis efectuado

Los estudios incluidos en la revisión muestran claramente como la Inmunoterapia, hoy en día, puede considerarse el quinto tratamiento contra el cáncer, después de la cirugía, quimioterapia, radioterapia y la terapia dirigida.

De los 12 artículos incluidos en esta revisión, 4 nos describen los tratamientos de Inmunoterapia en sí, 1 trata sobre el manejo de la toxicidad producida por la inmunoterapia, 1 nos explica cuales son los criterios de selección para la terapia de inhibidores de puntos de control, 3 nos hablan de la combinación de la inmunoterapia con la radiación, su fraccionamiento, su secuencia y su toxicidad, 1 es un estudio sobre leucemia mieloblástica aguda, 1 es otro estudio sobre coestimulación de CD137 al microentorno del tumor y el último es un artículo sobre el proyecto europeo “Allostem”, que describe el estudio de trasplante de células del cordón umbilical para el tratamiento del cáncer.

Del análisis de estos artículos podemos concluir que los tratamientos inmunoterápicos están en unas fases de aplicación muy tempranas para su evaluación, sus resultados aunque esperanzadores, están faltos de conocer efectos secundarios que se producirán a largo plazo con su aplicación. Es necesario, desde mi punto de vista seguir avanzando en este sentido, investigando sobre biomarcadores que hagan que los tratamientos vayan dirigidos a

pacientes que se beneficien realmente de su aplicación y la determinación de dosis precisas para que los efectos secundarios sean asumibles. Por otro lado, estos estudios nos demuestran que se conseguirán mejores resultados ahora y en el futuro, de la combinación entre los tratamientos tradicionales y la inmunoterapia, por eso también creo que hay que seguir estudiando como estratificar el tratamiento para conseguir un resultado óptimo.

Como podemos observar los avances en inmunología son continuos y las investigaciones en este tipo de tratamiento están en aumento. La ASCO (American Society of Clinical Oncology) ya des-

cribió la inmunoterapia como el “principal avance clínico” del año en su último informe de febrero del 2016 sobre avances en el tratamiento del cáncer.

Aunque parece ser que lo que se ha visto hasta ahora es un pequeño brote de una gran raíz que habita bajo tierra, ya que los fármacos para inmunoterapia siguen en estudio¹⁷.

La actual **inmunoterapia** surge como una línea de investigación **innovadora** con resultados **positivos** en algunos tumores de momento, **prometedores** en otros, y un intenso programa de **desarrollo** en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inmunología del cáncer [Internet]. Google Books. 2018 [cited 11 December 2018]. Available from: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=AyvNWKXhXGAC&oi=fnd&pg=PA5&dq=INMUNOLOGIA+APLICADA+AL+CANCER&ots=AC767Snr5C&sig=bgkiTWcRKIVO3yOByiTsslGLEg>
2. Juan Otero, M., and Sirera, R. (2015). *Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas* – Barcelona: Elsevier.
3. Burnet FM. (1957). Cancer, a biological approach. *Br Med J*.1:841-47.
4. Burnet, F.M. (1971). Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant.Rev*. 7, 3–25.
5. Infantes S. [Internet]. Dialnet.unirioja.es. 2019 [cited 9 January 2019]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6140630.pdf>
6. Gallego L, Dávila D. [Internet]. *Revistas.ces.edu.co*. 2019 [cited 9 January 2019]. Available from: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/viewFile/1120/705>
7. Zhu J, Li R, Tiselius E, Roudi R, Teghararian O, Suo C et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. 2019.
8. Fernández M. [Internet]. Dialnet.unirioja.es. 2019 [cited 9 January 2019]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6296516.pdf>
9. Weber J. Challenging Cases: Management of Immune-Related Toxicity. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;(38):179-183.
10. Pérez-Ruiz E, Etxeberria I, Rodríguez-Ruiz M, Melero I. Anti-CD137 and PD-1/PD-L1 Antibodies En Route toward Clinical Synergy. 2019.
11. González B, Bueno D, Rubio P, San Román S, Plaza D, Sastre A et al. Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda. 2019.
12. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2019 [cited 8 January 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy#>!
13. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2019 [cited 8 January 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy#>!
14. *Advances in Radiation Oncology | Vol 3, Issue 4, Pages 471-704 (October–December 2018) | ScienceDirect*. com [Internet]. Sciencedirect.com. 2019 [cited 8 January 2019]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/journal/advances-in-radiation-oncology/vol/3/issue/4>
15. Verma V, Cushman T, Tang C, Welsh J. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations. 2019.
16. Ko E, Benjamin K, Formenti S. Generating antitumor immunity by targeted radiation therapy: Role of dose and fractionation. 2019.
17. *Inmunoterapia contra el cáncer* [Internet]. Bemygene - Health Company. 2019 [cited 13 January 2019]. Available from: <https://bemygene.com/inmunoterapia-contra-el-cancer/>