rpr REVISTA PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA

DOI: 10.18004/rpr/2019.05.02.39-42

Editorial

La Inmunoterapia en el manejo del cáncer en el Paraguay

Immunotherapy in cancer management in Paraguay

Tania Fleitas[1], Maria Liz Paciello[2]

[1]University of Valencia, INCLIVA Biomedical Research Institute, Department of Medical Oncology. Valencia, España
[2]Hospital 12 de Octubre, Department of Hematology. Madrid, España

El mundo enfrenta un problema de salud crítico debido al envejecimiento de las sociedades, con estilos de vida poco saludables, desigualdades socioeconómicas y una población mundial en crecimiento. El cáncer se está convirtiendo en uno de los problemas de salud pública más importantes del mundo. En 2018, se estimaron que 181 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer y 9,6 millones murieron a causa de él. Las predicciones sugieren que 30 millones de personas morirán de cáncer cada año para 2030, de las cuales tres cuartas partes en los países de bajos y medianos ingresos, por tanto, un problema prioritario de salud para el Paraguay[1].

El concepto de inmunoterapia del tumor apareció hace más de 100 años desde que William Coley observó una regresión del tumor inducida por la estimulación del sistema inmune con toxinas bacterianas[2]. Su investigación se centró luego de observar una serie de casos en los que los pacientes con cáncer entraron en remisión espontánea después de desarrollar erisipela, en inyectar mezclas de Streptococcus pyogenes y Serratia marcescens vivas e inactivadas en los tumores de los pacientes en 1891 logrando respuestas completas duraderas en varios tipos de tumor incluidos el sarcoma, el linfoma y el carcinoma testicular.

Los principales tipos de inmunoterapia que se están usando contra el cáncer incluyen:

- Citoquinas recombinantes o pequeñas moléculas que inducen la activación del sistema inmune inflamatorias o inhiben células del sistema inmune supresoras[3].
- Terapia con virus oncolíticos: se utilizan virus modificados genéticamente para que se repliquen en células tumorales y no en células normales y provoquen mayor susceptibilidad de éstas de ser dañadas por el sistema inmune u otro tratamiento[4].
- Anticuerpos monoclonales: son producidos y diseñados en el laboratorio contra antígenos tumorales[5].
- Vacunas: se basan en la identificación de antígenos tumorales[6].
- Terapia celular: se basa en la transferencia de linfocitos T específicos de tumor modificados genéticamente o no[7].

La idea de utilizar la inmunoterapia en el cáncer, se retomó cuando Thomas y Burnet con la teoría de la inmunovigilancia del cáncer en 1957 donde sugirieron que los linfocitos actuaban como centinelas para identificar y eliminar las células somáticas transformadas por mutaciones espontáneas[8]. Posteriormente los estudios mostraron como la Interleukina, identificada en 1976, a grandes dosis son efectivas en pacientes con cáncer metastásico incluyendo el renal y el melanoma siendo aprobado su uso en la clínica en la década de los 90[9]. Esta estrategia ha tenido una utilidad limitada debido al mal perfil de efectos adversos.

Por otra parte, la investigación sobre terapias basadas en anticuerpos eventualmente condujo al desarrollo de rituximab, que se une al CD20 en la superficie de las células B inmaduras, siendo eliminadas por las células asesinas naturales (NK)[10]. El primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de un cáncer, el linfoma no Hodgkin, llegó en 1997. El descubrimiento de biomarcadores propios del tumor ha llevado al desarrollo de nuevas terapias target, que han mejorado las estrategias en los distintos tipos de tumor.

Otras estrategias efectivas incluyen la que utiliza bacterias atenuadas para tratar tumores malignos, la misma resurgió en 1976 cuando se realizó un ensayo para probar el uso de la vacuna contra la tuberculosis Bacille Calmette-Guérin (BCG) como un medio para prevenir la recurrencia del cáncer de vejiga invasivo no muscular, siendo una estrategia hasta hoy utilizada[11] y por otra parte, con una efectividad mayor al 98% de protección contra el cáncer de cérvix uterino y cáncer

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

anal, la estrategia de vacunación contra el virus del papiloma humano HPV, estrategia implementada a nivel mundial a principios de esta década[12].

Es evidente que los aportes de James Allison y Tasuky Honjo, ganadores del premio Nobel 2018, gracias al descubrimiento de los anticuerpos inhibidores de los puntos de control (check-point Inhibitors)[13-14] han cambiado la estrategia del manejo de muchos tumores sólidos y hematológicos en los últimos años de forma substancial en algunos tipos de tumor como el melanoma, el cáncer renal, el cáncer de Pulmón y el linfoma de Hodgkin. Por otra parte, su estudio ha permitido identificar biomarcadores que permiten identificar qué perfil de pacientes potencialmente pueden beneficiarse de estos tratamientos, como los pacientes con deficiencia en los mecanismos de reparación del DNA con Inestabilidad de Microsatélites y con una alta carga mutacional (TMB) con resultados realmente prometedores. En pocos años, la inmunoterapia se ha ido posicionando e incorporando en las guías clínicas en el manejo de estos tumores[15-19].

Por otra parte, la transferencia adoptiva celular, es una línea de tratamiento que intenta reforzar la capacidad natural de sus células T para combatir el cáncer. Los linfocitos T tienen TCRs que reconocen específicamente péptidos tumorales y se han convertido en la base para las terapias con células T modificadas o no genéticamente. Los primeros ensayos clínicos se basaron en la transferencia de clones de células T que expresaban TCRs con afinidad por los antígenos tumorales obtenidas del propio tumor (los denominados linfocitos infiltrantes de tumor), expandidos in vitro y reinfundidos al paciente; pero su uso se vio limitado por la dificultad de obtener los linfocitos infiltrantes de tumor o por su expansión ineficiente in vitro.

Los avances tecnológicos en terapia génica han facilitado la expresión eficiente de receptores redirigidos a antígenos tumorales (los denominados CARs, TCRs y otros receptores) en los linfocitos T periféricos circulantes normales aumentando así su especificidad y, por lo tanto, su respuesta inmune. Esta expresión se consigue introduciendo material genético dentro de la célula viva mediante un portador o vector, generalmente virus, aunque en los últimos años se están usando RNAs. El reconocimiento del antígeno debe combinarse con una correcta funcionalidad del linfocito T específico, así como una eficiente migración y acumulación en el tumor. Además, los linfocitos T modificados deben ser capaces de persistir funcionalmente a largo plazo, exhibir respuestas inmunitarias robustas y multifuncionales, resistir mecanismos de anergia, agotamiento e inmunosupresión y ser susceptibles de deleción para disminuir la toxicidad potencial. Así, el receptor de linfocito T modificado reconoce epítopos de los antígenos tumorales expresados en tumores humanos. Los linfocitos T son transducidos con constructos que codifican para TCRs específicos y su función se desarrollaría con la restricción del MHC y dependiente de correceptores. Esta terapia se ha limitado a células T CD8 que sólo reconocen péptidos intracelulares vía MHC-I así que también podrían ir dirigidos a células infectadas viralmente y a tumores asociados a infecciones virales. Este reconocimiento iniciaría la señalización intracelular del TCR en el linfocito T.

El receptor de antígeno quimérico (CARs, del inglés, Chimeric Antigen Receptors) está formado por una fusión de la cadena simple de la región variable del anticuerpo con la capacidad de unión específica al antígeno tumoral y la región transmembrana del TCR que posee los dominios que activan la señalización intracelular del linfocito T. Esta estructura permite diseñar un receptor tipo CAR con cualquier anticuerpo. Estos receptores tipo CAR han permitido dirigir los linfocitos T contra los tumores con un mecanismo MHC independiente, una ventaja respecto al uso de terapias con células T con TCRs modificados[7,20]. De esta forma los propios linfocitos obtenidos del paciente una vez infundidos se dirigen a los antígenos de superficie tumoral, las células CAR T proliferan y destruyen las células tumorales al entrar en contacto con el antígeno.

A finales de 2016, se documentaron 220 ensayos de células T CAR, de los cuales 188 están en curso, incluidos nueve estudios de seguimiento a largo plazo. La mayoría de los ensayos clínicos realizados son de fase 1, que evalúan principalmente la seguridad y el hallazgo de dosis, pero los ensayos de fase 1/2 y fase 2 que evalúan la eficacia que ha alcanzando el CD19 como antígeno CAR y 2 de ellos han resultado en la aprobación tanto por la FDA como la EMA de dos fármacos CAR-T anti-CD19 para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (B-ALL) recurrente/refractaria y el linfoma B difuso de células grandes refractario (LBDCG) que son el Tisagenlecleucel y Abxicabtagene ciloleucel. Estos dos tratamientos han conseguidos respuestas globales en torno al 50% en pacientes con LBDCG refractarios o en recaída y en torno al 90-95% de respuestas en pacientes con LLA refractaria o en recaída[3]. Actualmente existen varios ensayos clínicos que están evaluando otras dianas aparte del CD19 como el antígeno BCMA en el mieloma múltiple y con resultados prometedores en pacientes refractarios a múltiples líneas de tratamiento. Existen múltiples ensayos clínicos que están evaluando su potencial en tumores de la línea mieloide, linfoide, Mieloma Múltiple, y en tumores sólidos.

Cómo asumir los altos costes asociados a la Inmunoterapia en el Paraguay.

La inmunoterapia ha llegado a la clínica de la mano de la investigación clínica. La participación de pacientes dentro de ensayos clínicos ha permitido validar su verdadera utilidad, y es un área de gran interés y desarrollo a nivel mundial[22]. En EEUU el descubrimiento de nuevos fármacos en oncología ha sido incremental: en 2005, el número de fármacos oncológicos en desarrollo clínico era de 359 y en 2015 de 586, un aumento del 63%. Por otra parte 2011 a 2015, se aprobaron 70 nuevos medicamentos contra el cáncer, pero con un aumento concomitante significativo en los costos de atención médica. Un análisis de todos los medicamentos oncológicos que recibieron la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) entre 2009 y 2013 encontró que el precio de lanzamiento promedio para un curso de tratamiento fue de US 116,100 para medicamentos con un nuevo mecanismo de acción y US 119,765 para un medicamento dentro de una clase establecida de agentes convirtiéndose en una amenaza creciente para la sostenibilidad económica.

Los medicamentos CAR son terapias innovadoras de alto impacto económico y sanitario, no exentas de elevado riesgo para el paciente. La utilización de los medicamentos CAR-T constituye un proceso asistencial complejo, siendo el proceso asistencial más parecido el representado por los trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) en los que el paciente se someten a tratamientos de quimioterapia de acondicionamiento para la infusión de las células progenitoras para el trasplante y las complicaciones que ocurren derivadas del estado de inmunosupresión profunda en el que permanece el paciente hasta el injerto hemaopoyético, todo esto supone días de estancia hospitalaria y administración de tratamientos profilácticos así como transfusiones de hemoderivados que incrementan el coste sanitario del proceso. Desde una perspectiva reguladora, la terapia génica que se considera de "alto riesgo", por el uso de vectores integradores, que conlleva un requisito de la FDA y EMA para rastrear a los pacientes hasta 15 años después de la administración. Este requisito se deriva de la posible transformación oncogénica que se ha observado en varios pacientes con infusión de células madre hematopoyéticas genéticamente modificadas utilizadas para el tratamiento de la inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, la transformación oncogénica en las células T maduras no se ha observado.

La incorporación de nuevas estrategias en los sistemas de Salud, parte desde varias aproximaciones, donde el aporte científico desde un enfoque traslacional es fundamental para establecer las estrategias de tratamiento, así como un robusto presupuesto en Salud con un plan estratégico centrado en Cancer.

Paraguay necesita empezar a trabajar en investigación clínica, partiendo de establecer las bases regulatorias y ético-legales que faciliten su participación en investigación clínica de desarrollo terapéutico, así como establecer estrategias de colaboración con grupos cooperativos que le permitan acceder a dichas terapias en fase de investigación y proyectos internacionales. Por otra parte, claro está que la base de un buen plan Nacional contra el cáncer debe basarse en contar datos epidemiológicos, desde un Registro de Tumores robusto que permita establecer estrategias en base a las prioridades y fortaleciendo el presupuesto en salud. Se debe establecer el marco regulatorio adecuado dado que las terapias que incorporan vectores virales requieren un seguimiento a largo plazo de los pacientes, por lo que la planificación de salud, debe realizarse teniendo en cuenta que el proceso asistencial es complejo y requiere un seguimiento a largo plazo.

Además, el alto coste que suponen estas terapias ha llevado a muchos países a fomentar la investigación para poder desarrollar CAR-T académicos que supone un abaratamiento de los costes de esta terapia. Cada institución que inicie un programa de terapia CAR se enfrentará desafíos clínicos y administrativos, y la próxima década sin duda traerá un conocimiento significativo del uso y manejo óptimo de estas herramientas poderosas. A pesar de las importantes barreras financieras, regulatorias y administrativas, no debemos perder de vista el tremendo beneficio que las células T CAR, desplegadas con habilidad y aplicadas cuidadosamente, pueden brindar a nuestros pacientes.

Se necesita implicación de las autoridades de salud para poder realizar un plan de abordaje de tratamiento contra el cáncer. Los avances en la inmunoterapia del cáncer pueden resultar en una supervivencia prolongada para algunos perfiles de pacientes con cáncer, pero el impacto clínico y financiero de los tratamientos debe considerarse para determinar la utilidad clínica general y el valor económico de los agentes terapéuticos. Los años de vida ajustados por calidad y las relaciones incrementales de costo-efectividad son métricas clínicas y económicas que se pueden usar para evaluar su coste-efectividad. El plan debe establecer un control de todos los tumores, basado en los datos de un sólido registro, y debería establecer estrategias en los 3 niveles de prevención. Se debería contar con grupos de expertos en cada área patológica; para trabajar basado en la evidencia científica.

Sin duda, los futuros avances en los conocimientos de biología molecular que nos permitan el diseño de "tratamientos personalizados", mediante la selección de la población con más posibilidades de responder a un tratamiento, nos impedirán derrochar recursos en pacientes que no van a responder[23]. La OMS advierte de que los fármacos contra el cáncer son últimamente mucho más caros que los destinados a tratar otras enfermedades. Alertan de la alta variabilidad en el establecimiento de precios según países y regiones, que en ocasiones no sólo dependen del poder adquisitivo del sistema sanitario en cuestión. Las diferencias entre países "dificulta el acceso a fármacos", pueden relacionarse con "inequidades en el acceso". En definitiva, "la falta de políticas efectivas y consistentes para la fijación de precios puede derivar en precios dispersos, altos e incontrolados para el mismo fármaco". Es necesario racionalizar el gasto, priorizando la asignación de los recursos disponibles a las intervenciones más eficientes y esto podría conseguirse en Paraguay con el establecimiento de un buen plan estratégico centrado en el Cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68:394-424.

2. Orange M, Reuter U, Hobohm U. Coley's Lessons Remembered: Augmenting Mistletoe Therapy. Integr Cancer Ther. 2016;15(4):502-511.

3. Ott PA, Adams S. Small-molecule protein kinase inhibitors and their effects on the immune system: implications for cancer treatment. Immunotherapy. 2011;3(2):213-27.

4. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. Cancer Sci. 2016;107(10):1373-1379.

5. Hanack K, Messerschmidt K, Listek M. Antibodies and Selection of Monoclonal Antibodies. Adv Exp Med Biol. 2016;917:11-22.

6. Wang RF, Wang HY. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine. Cell Res. 2017; 27(1):11-37.

7. Vacchelli E, Eggermont A, Fridman WH, Galon J, Tartour E, Zitvogel L, et al Trial Watch: Adoptive cell transfer for anticancer immunotherapy. Oncoimmunology. 2013;2(5):e24238.

8. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3(11):991-998.

9. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985;313(23):1485-1492.

10. Rudnicka D, Oszmiana A, Finch DK, Strickland I, Schofield DJ, Lowe DC et al. Rituximab causes a polarization of B cells that augments its therapeutic function in NK-cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. Blood. 2013;121(23):4694-4702.

11. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976;116(2):180-183.

12. World Health Organization. World Cancer Day 2019. Press Release Nº264. Available in: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/02/pr264_E.pdf

13. MLA style: Tasuku Honjo – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Fri. 27 Dec 2019. Disponible en: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/honjo/lecture/

14. James P. Allison – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Fri. 27 Dec 2019. Available from: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/allison/lecture/

15. Herbst RS, Gordon MS, Fine GD, Sosman JA, Soria J-C, Powderly OHD, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. J Clin Oncol. 2013;31 (suppl): Abstract 3000.

16. Powles T, Vogelzang NJ, Fine GD, Eder JP, Braiteh FS, Loriot Y, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). J Clin Oncol. 2014;32(suppl):Abstract 5011.

17. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-319.

18. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2016;16(5):275-287.

19. https://www.targetedonc.com/publications/special-reports/2014/immunotherapy-issue3/a-brief-history-of-immunotherapy

20. Buechner J, Kersten MJ, Fuchs M, Salmon F, Jäger U. Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy Practical Considerations for Implementation in Europe. HemaSphere. 2018;2:1.

21 Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts EMBO Molecular Medicine. 2017:1-15.

22. Yu, P.P., Eton, O. & Garrison, L.P. Challenges in assessing the clinical utility and economic value of immune checkpoint inhibitor therapies of Cancer. j. immunotherapy cancer. 2019;3;7(1):235.

23. C. Camps Herrero*, C. Caballero Díaz y A. Blasco Cordellat. Farma coeconomía y los costes de los medicamentos contra el cáncer. Farm Hosp. 2010;34(Supl 1):12-15.

Autor para correspondencia
Correo electrónico: tfleitask@gmail.com
(T. Fleitas)