



Acta de la Sesión de la ANMM del 15 de junio del 2016

Presentación del trabajo de ingreso

Yin -Yang 1 (YY1) como factor de riesgo de evento adverso en niños con tumores de Wilms. Dra. Sara Huerta Yopez

Al iniciar su presentación, la Dra. Huerta comentó que su trabajo se llevó a cabo en colaboración entre personal del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Comentó sobre la incidencia de tumores renales en las poblaciones de niños, y dijo que aunque en México no hay datos precisos, se sabe que el cáncer es uno de los 10 padecimientos más comunes, y que dentro de los tumores, el de riñón ocupa el noveno lugar; esta incidencia es similar a la que se estima a nivel mundial. El tumor de Wilms es la neoplasia del riñón más frecuente en niños. Así pues hay alrededor de 1 a 2 casos por millón de habitantes. Este tipo de neoplasias son comúnmente unilaterales, aunque se ha reportado casos en los que los dos riñones están afectados.

En cuanto a los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de tumores de Wilms, la Dra. Huerta dijo que se sabe muy poco de las proteínas involucradas, pero hay datos que proponen la participación de una proteína de la familia de las caderinas, además se ha propuesto que el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) tiene que ver con la capacidad de generar metástasis.

La Dra. Huerta comentó que desde hace varios años estudia a la proteína YY1 que es un factor transcripcional, y que se sabe que inhibe la apoptosis. Así que su expresión en el tumor se correlaciona con una pobre sobrevida y con la generación de metástasis. Se ha propuesto como uno de los mecanismos implicados en la resistencia al tratamiento. Adicionalmente dijo que se ha encontrado que en Lupus la expresión de YY1 está aumentada.

El objetivo del trabajo de ingreso fue determinar cómo se expresa esta proteína en pacientes con tumor de Wilms y si la sobre expresión de este factor transcripcional correlaciona con un mal pronóstico.

La Dra. Huerta describió la metodología de los microarreglos de tejidos, que fue la que usó en su trabajo. Se trata de un equipo semiautomático, en el que acomoda 1 solo bloque que contiene muestras de tejido tomados de áreas representativas de los tumores de 50 pacientes, así pues se tienen 300 muestras en 3 o 4 laminillas y se pueden observar muy bien. Además para evitar la variabilidad se hace patología digital. Esto es, se escanea la laminilla, y ya no se revisa mediante microscopía, se hace una recolección de datos con el scanner que son cuantitativos. Con el uso de esta técnica, lo que antes llevaba 1 año para realizarse, es posible realizarlo en 3 meses.



En el trabajo de ingreso la Dra. Huerta usó la técnica de microarreglo de tejidos de tumores de Wilms de 140 pacientes, y midió la expresión de YY1. Los resultados del estudio muestran que la expresión de este factor transcripcional es variable, y que la proteína algunas veces es nuclear y otras citoplásmica, e incluso en ocasiones se encuentra en ambos compartimentos.

La Dra. Huerta relató que con la ayuda de la Dra. Martha Zapata y el Dr. Juárez se hizo la correlación entre la sobre expresión de YY1 en algún compartimento con los tumores que tenían un comportamiento más adverso. Comentó que este análisis mostró que se ve correlación de la alta expresión de YY1 y su presencia en núcleo con el desarrollo de metástasis y con baja supervivencia.

Este trabajo reportó por primera vez en tumores de Wilms, la participación de YY1 en estos eventos adversos.

Comentarista: Dra. Cecilia Ridaura Sánz.

La Dra. Ridaura le agradeció al Dr. Amando Mansilla, Vicepresidente de la ANMM, la presentación tan elogios que le hizo, así como la oportunidad de comentar el trabajo de ingreso de la Dra. Huerta.

Comentó que la Dra. Huerta tiene una línea de trabajo constante y gran experiencia en el manejo de la metodología molecular referente al microarreglos de tejidos.

El objetivo del estudio presentado es la estadificación de los factores de riesgo de los tumores de Wilms, usando como marcador los niveles de expresión del factor transcripcional YY1.

Esta estrategia tiene mucha importancia, ya que si se cuenta con un marcador de malignidad se puede usar una mejora en la supervivencia de los pacientes (se puede lograr alcanzar una sobrevivencia de más del 90%) y una reducción de los esquemas terapéuticos. El objetivo es tener más sobrevivientes y que éstos sean más sanos. Es por eso que se ha dado un realce al desarrollo de los biomarcadores para dirigir la terapia.

Comentó además, que se deben de considerar también como criterios de estadificación, los factores de riesgo, la etapa clínica en la que se encuentra, las características histológicas del tumor, la edad del paciente, el peso del tumor, si se aplicó quimioterapia previa a la nefrectomía, la extensión de la necrosis, y el tiempo de desaparición de las metástasis. Reseñó que el Children's Oncology Group* también ha definido como factor de mal pronóstico en tumores de Wilms, la pérdida de cromosomas y que el trabajo de ingreso de la Dra. Huerta aporta otro marcador, la sobre expresión nuclear del YY1, la sobre expresión de este factor transcripcional, ya se ha mostrado que tiene valor predictivo en cáncer de próstata.



En cuanto a la histología, comentó que encontrar áreas de blastema en tumores de Wilms, es un indicador de mal pronóstico. Para los patólogos de laboratorios dedicados al diagnóstico es buena noticia lo reportado por la Dra. Huerta, pues se cuenta con otro marcador que se puede estudiar en los tejidos, ya que otras técnicas requieren estudios genéticos no disponibles en los laboratorios de análisis clínicos, pero los estudios histológicos y el uso de marcadores sí es factible de ser implementado en estas instituciones.

Por otra parte la Dra. Ridaura comentó algunas posibles desventajas de la técnica usada por la Dra. Huerta, como otros marcadores que se han usado en el diagnóstico que pueden ser muy sensibles, pero muy poco específicos, ya que se ven en otros tumores del riñón. Asimismo es factible que se encuentre algunos marcadores que se sobre expresan en los tumores de comportamiento agresivo, aunque también en muchos tumores no agresivos. Por tanto, para validar los resultados de la Dra. Huerta, se requiere que la muestra se amplie, y se incorporen otros factores como la evolución clínica, el peso del tumor y si ya se aplicó tratamiento previo.

Finalmente felicitó efusivamente a la Dra. Huerta por su trabajo e ingreso a la ANMM.

Simposio

Cáncer: Reto a la inmunología.

Coordinadora: Dra. Raquel Gerson Cwilich.

Introducción / antecedentes. Dra. Raquel Gerson Cwilich

Al inicio del simposio, la Dra. Gerson le pidió al Dr. Armando Mansilla que por favor le transmitiera al Presidente de la ANMM, el Dr. Enrique Graue, el agradecimiento de los participantes y el honor que representó para ellos participar en la sesión.

Resaltó que en el año 2015, se registró un cambio cualitativo en la oncología, pues fue el año en el que se materializó la interacción con la inmunología, y usando esta interacción se lograron respuestas duraderas en algunos de tumores, especialmente con cáncer avanzado. Por ellos se puede decir que surgió un nuevo campo, que es la inmuno-oncología.

Inmunoterapia en hematología. Dr. Álvaro Aguayo González adscrito al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

El Dr. Aguayo agradeció la invitación de hablar en ese foro. Resaltó que no era fácil hablar de las estrategias inmunológicas dentro de la oncología hematológica, ya que es



un área muy incipiente; que hay muchos más avances en cáncer de pulmón o melanoma, que es el tumor en donde surge la idea de usar la inmunología para el tratamiento.

La estrategia principal para desarrollar una inmunoterapia es el bloqueo de los puntos de control más importantes de los linfocitos T reguladores para promover la eliminación de las células tumorales. Se ha realizado la manipulación por ingeniería genética de los receptores de las células T. Esto es, la estrategia consiste en el bloqueo de las moléculas que sirven de freno para los li Complejo mayor de histocompatibilidad, le quitan el freno para que los linfocitos ataquen al tumor. Se usan principalmente la interferencia con la proteína de los linfocitos llamada “programed cell death-1” (PD-1) o sus ligandos expresados en las células tumorales que se denominan PD-L1 y PD-L2.

Sin embargo, el uso de anticuerpos monoclonales es la estrategia que ha recibido más atención en hematología. El Dr. Aguayo reseñó que hace 2 semanas fue la reunión anual de la Asociación Americana de Oncología, y los avances más interesantes que se presentaron se relacionan con neoplasias sólidas. Sin embargo se presentó que hay aprobaciones de la FDA para inmunoterapia en el linfoma de Hodgkin clásico. Es interesante considerar cómo escapa el linfoma de Hodgkin al ataque de la respuesta inmune, pues se trata de células neoplásicas, rodeadas de linfocitos. Una de las características interesantes de estas células cancerosas es que el 95% de este tipo de tumores sobre expresan PD-L1 (y muchos amplifican el gene que codifica para este ligando).

Comentó que hay estudios clínicos que están en fase 1 o 2, en los que ya se logra ver algunas respuestas con Nivolumab y Pembrolizumab (dos anticuerpos monoclonales cuyo blanco es el PD-1). Es muy alentador ver respuestas, ya que los pacientes que participan en estos estudios han recibido trasplantes de médula ósea y mucha quimioterapia. Se han encontrado una respuesta objetiva de entre un 87% y un 85%, en términos globales, y de 70% después de haber recibido un trasplante no exitoso.

El Dr. Aguayo dijo también que algo importante a considerar en el linfoma primario mediastinal (que es un “primo” del linfoma de Hodgkin) es que sobre expresa los ligandos PD-L1 y PD-L2, lo que los hace buenos candidatos para ser tratados por anticuerpos contra PD-1. En este tipo de tumores hay resultados interesantes con este tipo de tratamiento, ya que se ha visto algo de beneficio en la mayoría de los pacientes, el 40% de los tratados muestran una mejoría y el 10% una cura total. Resaltó que usando este tipo de enfoque inmunológico da repuestas duraderas en los pacientes.

Adicionalmente dijo que el bloqueo de moléculas PD-1 ha mostrado respuesta en el tratamiento de linfomas primarios del sistema nervioso central. Sin embargo este enfoque inmunológico no es perfecto, y que aun cuando se ve una sobre expresión de PD-L1 o PD-L2 no responden: Tal es el caso de la leucemia linfocítica crónica, que



aunque sobre expresa PD-L1 no ha respondido a Nivolumab. Además en el caso del mieloma múltiple no responde al bloqueo del PD-1 si se administra solo, sólo hay respuesta si se aplica este tratamiento simultáneamente a la quimioterapia y no se sabe si el efecto encontrado se debe al anticuerpo anti PD-1.

Por otra parte, el Dr. Aguayo señaló que la mayor parte de los precursores de linfocitos y los tumores expresan CD19: Por ejemplo en la leucemia linfocítica esto llega hasta el 100%. Esta característica se ha usado para diseñar anticuerpos de una sola cadena (SC-Ab por sus siglas en inglés) biespecíficos. Estos es, cada molécula tiene dos sitios de unión a ligandos con distinta especificidad. Este tipo de SC-AB “avisa” a la célula T de que existe una célula cancerosa, a través de unir la célula T normal con la célula neoplásica, y así promover su destrucción. Se ha encontrado que la terapia con SC-Ab con especificidad mixta (llamado “chimeric antigen receptor “o” chimeric T-cell receptor”-CAR-T), sólo ha tenido resultados positivos cuando hay enfermedad residual mínima, ya que en estos casos se ha encontrado una reducción en la probabilidad de tener una recaída y una mejora en la supervivencia de los pacientes.

El Dr. Aguayo relató que para la construcción de los CAR-T se usan los linfocitos T del mismo paciente, de modo que mediante técnicas de ingeniería genética se logra tener una genoteca de moléculas que expresan ligandos de CD19 de la célula tumoral.

Para terminar el Dr. Aguayo comentó sobre algunos estudios que ese están corriendo con CAR-T para tratar neoplasia hematológicas que tienen como objetivo reducir el tumor y llevar al paciente a condiciones que permitan realizar un trasplante.

Cáncer de pulmón y terapia inmunológica. Dr. Oscar Arrieta Rodríguez, adscrito al Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

El Dr. Arrieta inició su presentación resaltando que el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer y que este tipo de neoplasia tiene gran heterogeneidad. Un tumor de pulmón tiene gran cantidad de células inflamatorias, y por ello presenta una gran complejidad.

Reseñó las distintas fases que se presentan en el desarrollo de los tumores sólidos y dijo que hay varios procesos involucrados. En el inicio de las neoplasias, se presenta un reclutamiento de células inflamatorias en el sitio donde se desarrollará el tumor; en la siguiente etapa se llega a un equilibrio entre las células neoplásicas con las células linfoides; finalmente prevalecen los linfocitos no activados y el tumor llega al escape del sistema inmunológico.

Tomando en cuenta estas fases, la inmunoterapia, tiene como objetivo disminuir los fenómenos de inmunosupresión, sin usar quimioterapia y sustancias citotóxicas, aumentando la calidad de vida de los pacientes con un efecto duradero.



Se han realizado estudios marcando linfocitos CD4 y CD8 (los que se encargan de eliminar las células neoplásicas) y se ha visto que cuando hay más infiltración hay una mejoría en la supervivencia de los pacientes y hay menos recurrencia del tumor. Además pasa lo mismo con las células presentadoras de antígeno (células dendríticas). Por otra parte, cuando hay más infiltración de células que expresan FOXP3**, es señal de que hay más inmunosupresión y esto representa un peor diagnóstico.

En el desarrollo de una neoplasia se lleva a cabo el reclutamiento de células T reguladoras (Tregs) que producen interleucinas, y mediante los puntos de control (check-points) de leucocitos T citotóxicos que expresan el antígeno 4 (CTLA-4) se genera la inmunosupresión lo que provoca un escape del tumor. Esto se ve exacerbado ya que el proceso inflamatorio exagerado causa angiogénesis, y con ello crece más el tumor.

Como se mencionó, los leucocitos expresan el PD-1, y en el tumor se expresan los ligandos PD-L1 o PD-L2. La inactivación del receptor PD-1 por el ligando PD-L1 no sólo se expresa en tumores, sino que es un mecanismo para evitar la autoinmunidad. Sin embargo, la sobreexpresión de los ligandos PD-L1 y PD-L2 es causado por un proceso de inflamación crónica, lo que causa una fatiga de los linfocitos. Así pues en el cáncer de pulmón, los niveles de expresión de PD-L1 tiene un efecto en la sobre vida del paciente. La expresión de esta molécula también se puede medir como marcador en células tumorales periféricas.

El Dr. Arrieta comentó que los bloqueadores potenciales de PD-1, PD-L1, producen efectos distintos. En el cáncer de pulmón el anticuerpo más usado es Pembrolizumab, combinado con la quimioterapia con doxetecel. Se ha demostrado una importante reducción de muerte comparada con inmunoterapia con los inhibidores de PD-1 que no se presentan con la quimioterapia.

El Dr. Arrieta comentó sobre los efectos adversos de la inmunoterapia contra PD-1 o PD-L1, se dijo que se presenta autoinmunidad, o tiroiditis (especialmente el hipotiroidismo). Además, hay un riesgo elevado de que se presenten metástasis cerebrales. Por otra parte, dijo que en el carcinoma de células escamosa el anti PD-L1 no tiene efectos.

En lo que respecta al uso de anticuerpos contra el PD-L1, dijo se ha usado el Atezolizumab. El interferón 1 también tiene efecto por su efecto en la inflamación.

En cuanto al seguimiento del tratamiento en los pacientes con cáncer de pulmón, el Dr. Arrieta dijo que después de que se aplica uno de los anticuerpos se hace biopsia para determinar si hay infiltración de células T CD8. Hizo la aclaración que en el análisis por imágenes hay una pseudoprogresión de varias semanas, y luego se ve una reducción del tumor y una mejoría clínica.



En cuanto al cuestionamiento de qué se espera de este tratamiento inmunológico, el Dr. Arrieta dijo que se espera con base en la experiencia adquirida, que el 30% de los pacientes tengan una mejoría de manera duradera, y se busca reducir la toxicidad que se produce con la quimioterapia.

Un problema es que hay una heterogeneidad en la expresión del ligando PD-L1 en distintas partes del tumor, por lo que es necesario buscar otros marcadores para ser usados en la inmunoterapia.

Para concluir el Dr. Arrieta enfatizó que la inmunoterapia es una nueva esperanza, combinación tratamientos podría ser la clave.

Participación de la inmunoterapia en cáncer de la mujer. Dra. Raquel Gerson Cwilich.

La Dra. Gerson comentó que son muchos los tumores que afectan a la mujer. Asimismo dijo que desde hace más de 2 siglos se empezó a proponer que la inmunología podía estar relacionada con el cáncer. Comentó además, que es muy importante en el enfoque de la inmunoterapia conocer al enemigo y así evitar el crecimiento tumoral.

Resaltó que se dio mucha publicidad a este tipo de terapia cuando mediante la inmunoterapia se curó a un paciente muy conocido, el Presidente de los EUA Jimmy Carter de un melanoma avanzado con metástasis en el cerebro***.

Se ha encontrado que mediante la inmunoterapia se logra una sobrevida de estos tumores avanzados, que antes no eran curables, a los 5 años del 30%a y a más de 5 años del 20%.

Existen diferentes puntos de control de la proliferación de los linfocitos T y hasta ahora se afectan 2 de ellos mediante la inmunoterapia, pero puede ser que en otros tumores el paso limitante esté en otro de estos puntos de control. Estos dos puntos buscan activar los linfocitos T; uno de los puntos de control actúa sobre PD-1, y el otro sobre CTLA-4.

El concepto de los puntos de control es innovador en oncología, por lo que todavía hay mucho por investigar y definir. Por ejemplo el nivel de la dosis de anticuerpo que se debe aplicar a cada neoplasia es variable y no está todavía estipulado. Además en el caso de la vía del PD-1 y PD-L1, hay muchos factores que hacen variar la determinación de su expresión, incluyendo el laboratorio en que se efectúan las cuantificaciones.

Por otra parte, el seguimiento de la efectividad del tratamiento no es sencillo, ya que con la aplicación de los anticuerpos el tumor crece, porque se inflama, y es difícil saber en qué momento se está dando la respuesta deseada y la duración que se debe dar al tratamiento. Por ello, la tomografía no debe hacerse con la frecuencia que se hacía usando tratamientos citotóxicos, ya que es de esperarse que la imagen del tumor crezca.



Sin embargo, ya es claro que con la inmunoterapia la respuesta duradera se obtiene en un mayor número de pacientes que cuando se aplica la quimioterapia. Además, la resistencia si aparece es más tardía.

En cuanto a los efectos adversos, la Dra. Gerson dijo que hay que aprender a reconocerlos. Son inmunorelacionados, y se deben a que las células T-citoreactivas, atacan a las células sanas. Se detectan pocos efectos adversos tempranos, y los tardíos pueden ser duraderos e intenso. Por ejemplo el manejo de la colitis y de la inflamación de la hipófisis, es complicado y ya hay normas establecidas para ello. Los paciente debe ser monitorizados constantemente del funcionamiento de la tiroides, la hipófisis y las adrenales.

Por otra parte la Dra. Gerson comentó que en los tumores ginecológicos la expresión del PDL-1 es muy alta, como por ejemplo en el endometrio, así como es muy frecuente que se encuentren mutaciones en la proteína P53. En el cáncer de ovario, de trompa y en el primario de peritoneo, se ha usado inmunoterapia, pero no se ha realizado en un número alto de pacientes: Sin embargo los datos con los que se cuenta permiten decir que hay indicios de que la estrategia de bloquear los puntos de control, tal vez será promisorio.

Adicionalmente comentó que en cáncer de cérvix causado por VPH, este virus es estimulante para el tratamiento inmunológico. En el caso del cáncer de endometrio, se ha estudiado mediante técnicas moleculares la expresión de PD-1 y se ha encontrado que los tumores más agresivos sobre expresan esta proteína.

Existen muchos tipos de cáncer de mama y la clasificación molecular de estas neoplasias es el factor más importante para el pronóstico, no las características histológicas que presenten. El tumor triple negativo es el de peor pronóstico, pues no tiene terapia blanco a seguir (es negativo al receptor de estrógeno, al receptor de progesterona y al receptor HER2, que son los blancos de las terapias de elección). Por lo que del 10% a 17% de los tumores mamarios son altamente agresivos y de ellos casi en un 50% causan metástasis al cerebro. Sin embargo en estos tumores se han encontrado genes inmunológicos relacionados con PD-1 y PD-L1. Así pues, por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se han descubierto 5 tipos de mutaciones y 1 de ellas está relacionado con la inmunología; los otros 4 tipos están relacionados con el DNA o el RNA. Este tumor triple negativo se asocia a la presencia de una mutación y por lo tanto está relacionado con la genética (hay una predisposición familiar a padecerlo).

Los tumores triple negativos tienen leucocitos infiltrantes, y hay ya estudios que demuestran actividad del tratamiento inmunológico en estos tumores. En estos



estudios se reporta que existió respuesta al tratamiento con Pembrolizumab en un 20% de las 32 pacientes tratadas, sin efectos adversos significativos.

En el INCan hay 55 estudios de cáncer de mama triple negativo (en el que hasta ahora se usa quimioterapia), que de alguna manera usan la inmunoterapia. Estos estudios ya se encuentran en fase clínica 3, y se llevan a cabo combinando 2 agentes inmunológicos en algunos de ellos, o alternativamente se combina 1 tratamiento inmunológico y 1 citotóxico.

La Dra. Gerson comentó que ella trabaja en un caso clínico en el que se hace secuenciación de DNA y se combina el tratamiento inmunológico y la quimioterapia. Para terminar señaló que es muy importante entender la dinámica entre las células inmunológicas y las tumorales, y que en esta área es considerar la relevancia y no su abundancia.

Inmunología en cáncer: Presente y futuro. Dr. Abelardo Meneses García, Director General del INCan.

El Dr. Meneses agradeció al Dr. Mansilla por presidir la sesión y le envió un saludo al Dr. Graue.

Comentó que su presentación se centraría en la pregunta: ¿Qué hemos aprendido sobre el papel del sistema inmunológico en oncología?

Dijo que la relación entre estas dos áreas no es nueva, ya que desde 1890 se reportó un caso de regresión tumoral, por inflamación.

Resaltó que el papel de la respuesta inmune ha destacado que la oncología no tiene que centrarse únicamente en el ataque de las células tumorales, sino considerar el microambiente. Es muy importante estudiar el borde frontal del tumor, en donde convive con las células linfoides, los fibroblastos, y las células epiteliales. Así pues, en las diferentes áreas de los tumores, el borde del tumor es muy importante. Para ejemplificar este fenómeno mostró un caso clínico de un tumor en una orilla de la lengua, y mostró fotografías de las áreas que están en contacto con el tumor, en donde se lleva a cabo la lucha inmunológica.

Adicionalmente reseñó las diferentes etapas en la generación de un tumor, resaltando que en un inicio la interacción de las células neoplásicas con las células linfáticas provoca una “inmuno-edición” del tumor, que puede llevar a su eliminación. Si no se eliminan las células transformadas se alcanza un equilibrio, en el que las neoplasias quedan latentes por meses o incluso años, hasta que la inflamación crónica da lugar al escape del tumor, que puede progresar hasta la invasión de los tejidos o la formación de metástasis.



Así pues, en el análisis de las neoplasias hay que considerar el grado de diferenciación de sus células y la presencia de infiltrado inflamatorio. No se puede establecer una relación lineal entre el grado de respuesta inmune y la severidad de los tumores, ya que cuando tienen mucha inflamación no siempre les va bien, y a los que no tienen infiltración inflamatoria, no siempre les va mal. Además es diferente el panorama si el tumor es primario, que si se trata de una metástasis.

Es importante analizar en muestra de tejido normal, en las áreas de carcinoma in situ, en la neoplasia propiamente, la presencia de tejido linfoide y comparar con el borde infiltrativo. Señaló que es en cierta manera paradójica que las primeras metástasis se encuentran en los ganglios linfáticos adyacentes al tumor, pues como hay gran cantidad de linfocitos en teoría no debería de establecerse ahí.

Hasta hace poco tiempo los criterios que se usaban para clasificar los tumores no correspondían con lo que ahora se sabe sobre la participación del sistema inmune. Como ejemplo de esto mencionó el uso de marcadores en cáncer de mama, específicamente de los receptores humorales. Señaló que ha habido gran discusión con respecto al uso de anticuerpos monoclonales anti HER2-NEU. Recalcó que estos anticuerpos y los inmunomoduladores son de alto costo y pueden tener efectos adversos, así que hay que usarlos con precaución si no se tienen marcadores adecuados que den un alto grado de certeza de que el tratamiento será efectivo.

El Dr. Meneses presentó algunos casos en los que el uso de la inmunoterapia ha permitido tener mejores respuestas; dijo que en tumores en los que se obtenían respuestas parciales y limitadas cambiaron su pronóstico con estas nuevas estrategias. Tal es el caso del cáncer de cabeza y cuello, en el que mediante biopsias se definían como carcinomas epidermoides, a los que después de algunas semanas de aplicar interleucinas se veía que llenaban de células linfoides y se veían islas, y que mediante este tratamiento se reducía el tamaño hasta que se permitía que se resecaran los tumores, logrando una mejoría en el 42% de los casos.

En general se puede afirmar que la inmunoterapia ha permitido que los pacientes tengan un aumento de sobrevida, que hay menos metástasis, más inflamación. Esto correlaciona con la observación de que los tumores son peores cuando hay inmunodeficiencia, por la realización de trasplantes o infecciones con HIV.

Resaltó que estudiando lo que es el microambiente tumoral se hicieron anticuerpos no sólo contra las células tumorales, sino para activar a los linfocitos que están en el microambientes. Se desarrollaron anticuerpos contra receptores y contra los antígenos de los antígenos, y el PD-1.

El Dr. Meneses reseñó algunas de los procesos inmunológicos que han sido considerados en la generación de terapias contra el cáncer. Comentó que las células



dendríticas se activan por células T y producen anticuerpos. En cambio las células tumorales, promueven la producción de citosinas inmunosupresoras, y dejan de producir antígenos y receptores para evadir la respuesta inmune. Por su parte las inmuno terapias promueven el camuflaje de PD-L1 que bloquea la acción citotóxica de los linfocitos. Los anticuerpos utilizados impiden que se unan PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1.

Uno de los mayores éxitos en la inmunoterapia del cáncer ha sido el anticuerpo anti CTLA-4, que ha logrado la curación de un número significativo de pacientes con melanoma. Es importante resaltar que este anticuerpo no tiene su blanco en las células tumorales, sino en las inmunes.

El desarrollo de inmunoterapias ha tenido un impacto enorme en la industria farmacéutica del área oncológica. Actualmente de las 450 grandes industrias farmacéuticas globales, dedican el 60% de sus instalaciones para la inmunoterapia, que busca la manipulación del microambiente tumoral.

El Dr. Meneses presentó algunas sugerencias para el futuro, entre ellas:

- Actualizar los conocimientos fundamentales de inmunología en la residencia de oncología
- Desarrollar investigación en la inmuno-oncología
- Aumentar proyectos en colaboración en esta área, en los que participen varias instituciones (estudios multicéntricos).
- Intensificar la prevención y el diagnóstico temprano, considerando que los recursos económicos con los que se cuenta no son suficientes para dar un tratamiento inmunológico a todos los pacientes con cáncer.

Como conclusión el Dr. Meneses dijo que este campo terapéutico no es ajeno a los obstáculos, pero el futuro parece ser muy prometedor.

Discusión y conclusiones.

- Ante una pregunta sobre el papel de los virus en la generación de cáncer, el Dr. Arrieta contestó que diferentes tipos de neoplasia se han relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) y se ha mostrado que es la infección causa cáncer en útero, y en cabeza y cuello, y que ha habido propuestas de su participación en el caso de pulmón y colon, sin que se haya todavía confirmado.
- Se enfatizó que la inflamación es muy importante en el desarrollo de neoplasias, cuando es de manera crónica.
- El Dr. Mohar dijo que durante la sesión se habían planteado 5 posibles terapias anti PD1, y le preguntó al Dr. Arrieta cómo se va a decidir cuál es la mejor combinación de estas 5 opciones con la quimioterapia.



- El Dr. Arrieta le contestó que el reto es que sólo se tienen anticuerpos contra el marcador PD-1, producido por diferentes compañías farmacéuticas, y que cada compañía está usando una clona independiente. Además resaltó que hay que establecer el nivel de corte para el uso de anticuerpo. Dijo que se podría utilizar la biopsia líquida para determinar cuál es el anticuerpo que debemos usar. En el INCan se realizan estudios con 3 diferentes anticuerpos, como se mencionó anteriormente.

El Dr. Arrieta planteó que una estrategia para brindar las inmunoterapias es que se establezcan riesgos compartidos industria farmacéutica. En este esquema, se inicia pagando el tratamiento de todos los pacientes por la industria farmacéutica, y si el paciente responde a la inmunoterapia se continúa el tratamiento cubriendo el costo por parte de la institución.

Comentó además que hace 10 años que se tienen los inhibidores de histidin quinasa que en sus inicios eran muy caros, y ahora se tratan a todos los pacientes que requieren este tratamiento en el INCan porque han bajado los costos. Esto seguramente va a pasar con la inmunoterapia debido a la competencia entre las industrias farmacéuticas que las fabrican.

- Hubo otro comentario sobre el tema de los altos costos de las inmunoterapias contra el cáncer en el sentido de que cada vez estamos más lejanos de usarlos a través de la seguridad social para los pacientes adecuados.
- El Dr. Aguayo comentó a su vez, que el 10 de agosto en el Congreso Nacional de Hematología se hablará de la economía en el uso de este tipo de tratamientos.
- La Dra. Gerson, dijo que este es un punto súper delicado, ya que son medicamentos sin acceso al público común, y que es muy difícil aplicarlos aún mediante el pago por los seguros. Se tiene que aplicar el medicamento cada 2 o 3 semanas, y se trata tratamientos largos. Esto plantea la necesidad de dar tratamientos combinados inmunológicos con quimioterapias.

Resaltó que los costos han bajado, y que el INCan es rector en el área y debería ser rector de los estudios, que deben de incluir además de los estudios clínicos, investigaciones de biología molecular, que son muy caras: Desarrollar un marcador es muy caro. Estos estudios deben incluir una o unas neoplasias bien seleccionadas, y llevarlos a cabo en un grupo centralizados. Es muy importante realizar estudios clínicos innovadores y únicos.

- El Dr. Meneses resaltó que los costos del rituximab e inhibidores de histidin cinasas eran muy altos, y que ahora 90% de los pacientes con cáncer de pulmón que llegan al INCan entran a un protocolo y obtiene el tratamiento. Enfatizó que



es importante hacer lo mismo con los tratamientos inmunológicos, y dijo que hay varios ejemplos de estudios multicéntricos con la industria farmacéutica.

- La Dra. Gallardo, felicitó a los ponentes de la sesión y dijo que es necesario ir más allá de los medicamentos que inhiben los puntos de control para lograr el éxito mediante la inmunomodulación por PD1 y PD-L1. Enfatizó que se debe realizar el perfil inmunológico de los pacientes antes del tratamiento, y que esto ahora no se hace; no se sabe si tiene inflamación crónica. Este análisis se debe llevar a cabo aun cuando el paciente esté en remisión. También se debe considerar inmunomodular con otras estrategias, como el tratamiento con metformina, aspirina, o colchicina subcutánea, para evitar recaída. Recalcó que no hay que olvidar las moléculas sencillas y baratas para promover la respuesta TH1 y tener una respuesta sostenida.
- La Dra Gerson le comentó que sí hay estudios con la metformina. Sin embargo es importante profundizar en lo que mencionó la Dra. Gallardo, como son los estudios basales para conocer la inmunidad, y llegar al tratamiento en una etapa temprana. Considerando todas los campos que intervienen en el tratamiento del cáncer, en un futuro los oncólogos serán inmunólogos, virólogos, y biólogos moleculares.
- La Dra. Gallardo comentó sobre un estudio que realiza con un antibiótico que bloquea la interleucina 6, y el factor de necrosis tumoral.
- El Dr. Armando Mansilla, dio un comentario final felicitando a los ponentes del simposio y a las doctoras Huerta y Ridaura, y dio por terminada la sesión.

*El Children's Oncology Group (COG), es un proyecto apoyado por el grupo de grupos de pruebas clínicas del National Cancer Institute de los EUA. Es la organización mundial más grande que se dedica exclusivamente a la investigación del cáncer de la niñez y los adolescentes. El COG conjunta a más de 9,000 expertos en cáncer de la niñez que trabajan en las 200 más prestigiadas instituciones que combaten el cáncer infantil, incluyendo hospitales, universidades y centros oncológicos en Norte América, Australia, Nueva Zelanda y Europa (<https://www.childrensoncologygroup.org/>).

**La proteína FOXP3 es un factor transcripcional “que participa directamente en la función de las células reguladoras T CD4 humanas y murinas. FOXP3 ha sido definido por diversos autores como el gen maestro controlador del desarrollo y función de las células reguladoras y es considerado el principal marcador molecular, a la fecha, de esta subpoblación reguladora.”

(<http://www.inmunologia.org/Upload/Articles/8/5/856.pdf>).



***(<http://abcnews.go.com/Health/remarkable-cancer-treatment-helped-jimmy-carter-combat-brain/story?id=37467459>)

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**