



Cancer Center
Universidad
de Navarra



Clínica
Universidad
de Navarra

A

INTRODUCCIÓN

AUTORES:

Ignacio Melero, Eduardo Castañón, Juana Merino

EFFECTOS ADVERSOS AUTOINMUNES E INFLAMATORIOS EN INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

DR I MELERO, DR E CASTAÑÓN, DRA J MERINO

La inmunoterapia del cáncer ha avanzado vertiginosamente en la última década con la consolidación de los anticuerpos monoclonales inhibidores de checkpoints como terapia de elección para pacientes con muy diversos tipos de enfermedades neoplásicas. La terapia de las leucemias linfoides agudas B refractarias a otros tipos de tratamiento tiene también resultados espectaculares en el contexto del tratamiento con linfocitos T genéticamente "ingenierizados" para expresar receptores quiméricos de antígenos que reconocen CD19 (inmunoterapia con CARs). Además, en la actualidad se desarrolla una multitud de ensayos clínicos basados bien en agentes inmunomoduladores y sus combinaciones o en terapias celulares adoptivas.

La inmunoterapia tiene sus propios y peculiares efectos adversos que tienen que ver con el mecanismo de acción de los agentes sobre sus dianas y que están mediados por la sobreactivación del

sistema inmunitario. Podemos clasificar los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario en: (1) síndromes de hiperinflamación sistémica y (2) síndromes similares a enfermedades o reacciones autoinmunes (autoimmune-like).

Síndromes de hiperinflamación sistémica

La inflamación es un fenómeno que deseablemente debe ser local y destinado a atraer a los mecanismos de defensa a un tejido dañado o inflamado. Sin embargo, el exceso de producción de mediadores de la inflamación tales como citoquinas determina efectos adversos sistémicos indeseables. Esta situación puede determinar fiebre alta, vasodilatación sistémica con hipotensión y daño tisular. De alguna manera, estos síndromes se parecen patogénicamente al shock séptico y están principalmente mediados por citoquinas circulantes (IL1, IL3, TNF α , IL6, IFN γ , etc.) En el tratamiento con inmunoterapia, estos síndromes de liberación de citoquinas pueden ocurrir en:

- A) El contexto de tratamiento con citoquinas o con inmunocitoquinas por vía sistémica.
- B) El tratamiento con agentes agonistas de receptores del sistema inmunitario (anticuerpos biespecíficos con componente anti-CD3, anticuerpos antiCD40, anticuerpos anti-CD28, etc.).
- C) Tratamiento de soporte con IL-2 a altas dosis en tratamientos de terapia celular adoptiva.
- D) Inmunoterapia con CARs.
- E) Tratamiento local o sistémico con agentes agonistas de receptores innatos de patrones moleculares de gérmenes (por ejemplo, TLRs, MDA-5 o STING)

En este tipo de efectos adversos, el compromiso es agudo, ya que no se autoperpetúa y el tratamiento de soporte vital avanzado se completa con agentes antiinflamatorios inespecíficos

como glucocorticoides o anticuerpos neutralizantes de IL6, IL6R, TNF α o IL-1 β .

La determinación seriada de la concentración de citoquinas circulantes es un parámetro útil para entender la etiopatogenia de estos efectos adversos y orienta su tratamiento.

Efectos adversos inmunitarios órgano específicos

Con el uso de los primeros anticuerpos monoclonales antiCTLA-4 se observó la incidencia de cuadros inflamatorios locales caracterizados por la infiltración tisular de linfoblastos T CD4 y CD8 activados y que determinan la aparición de lesiones y la disfunción del tejido afecto. Estos efectos adversos se observan también, aunque con menor frecuencia al utilizar agentes anti-PD1 y anti-PDL-1.

El órgano diana más frecuente es la piel y el segundo la mucosa intestinal. Es importante considerar que no existe evidencia de reconocimiento de

A. INTRODUCCIÓN

EFFECTOS ADVERSOS AUTOINMUNES E INFLAMATORIOS EN INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

autoantígenos en esos tejidos y que los mecanismos podrían tener que ver al menos en algunos casos con reacciones inmunitarias no apropiadas frente a la flora microbiana que coloniza esos tejidos.

Existe cierto parecido a cuadros conocidos de dermatitis y de enfermedad inflamatoria intestinal, pero a diferencia de las correspondientes enfermedades, los efectos adversos son autolimitados al retirar el agente terapéutico y responden bien al tratamiento con corticoides.

Además, con menor frecuencia aparecen reacciones autoinmunes órgano específicas como tiroiditis, hipofisitis, hepatitis, adrenalitis, pneumonitis, artritis o miocarditis con diferente grado de severidad.

En estos casos, puede ser necesario el tratamiento sustitutivo en endocrinopatías, pero en general responden bien a la supresión del fármaco a diferencia de la enfermedad espontánea a la que remedan.

En estos casos, pueden aparecer autoanticuerpos órgano específicos que ayudan a orientar el diagnóstico.

La variabilidad individual en estos efectos adversos es muy grande y sugiere la existencia de alteraciones subclínicas pretratamiento que se exacerban con la inmunoterapia.

Reflexiones finales

Primera, en los ensayos clínicos prudentemente se ha evitado incluir a pacientes con enfermedades autoinmunes conocidas y por tanto ignoramos mucho sobre el tratamiento de pacientes con estas comorbilidades con agentes de inmunoterapia del cáncer.

Segunda, las combinaciones de varios agentes de inmunoterapia determinan la aparición con mayor frecuencia de efectos adversos mediados por el sistema inmune y frecuentemente con mayor severidad.

En tercer lugar, nos encontramos en un momento en el que se plantean tratamientos profilácticos para evitar estos efectos inmunomediados. Entre estas alternativas se encuentran diferentes fármacos anti citoquinas, así como otros agentes tales como probióticos. El enfoque consiste en prevenir los efectos adversos sin comprometer la eficacia o conseguir incluso incrementarla.

Entendemos que sería conveniente conocer la patogénesis de estos eventos adversos de naturaleza inmunitaria para poder tratarlos individualizadamente. Se piensa que detrás de la diferente severidad de estos adversos subyacen colectivamente factores genéticos, epigenéticos, diferencias en la microbiota de cada individuo, una expresión aberrante de antígenos en tejido sano, así como diferentes mecanismos de pérdida de tolerancia que serían inherentes a cada tipo de agente inmunoterapéutico.

En resumen, el advenimiento de múltiples estrategias de inmunoterapia determina en subgrupos de pacientes susceptibles la aparición de

efectos adversos mediados por el sistema inmunitario. Los cuadros sindrónicamente remedan de forma parcialmente solapante a cuadros de inflamación sistémica y a las exacerbaciones de enfermedades autoinmunes. El diagnóstico, evaluación y tratamiento de este nuevo espectro de efectos adversos requiere un enfoque multidisciplinar. La patogénesis que subyace a estos mecanismos es motivo de estudio y con toda probabilidad en los próximos años esclareceremos las causas que llevan tanto a la aparición de estos efectos adversos como a la diferente severidad de los mismos.

Debido al rápido desarrollo de nuevos fármacos de inmunoterapia, con nuevos mecanismos de acción y la mayor experiencia clínica disponible con los medicamentos aprobados en los últimos años, en esta segunda edición que tenemos el gusto de presentar, se han actualizado los nuevos efectos adversos descritos desde la publicación de la primera edición de estas guías así como el diagnóstico de los mismos y su tratamiento.

