

Las drogas Inhibidoras de los Puntos de Control Inmunológico para tratamiento del cáncer. Un Nuevo reto para la Onco-Reumatología de Cuba

The Immunological check points Inhibitors drugs for the treatment of Cancer. A new challenge faced for the Cuban Onco-Reumathology

Dr.C. Gil Alberto Reyes Llerena. Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba.
<https://orcid.org/0000-0001-7749-5652>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: gil.reyes@infomed.sld.cu

Recibido: 10/03/2024

Aprobado: 15/04/2024

En los últimos años se ha ido desarrollando una nueva disciplina médica denominada Onco-Reumatología. Está considerada un punto de unión entre la Oncología y la Reumatología, basada en los resultados de las investigaciones acerca de los complejos mecanismos patogénico, aspectos clínicos y estrategias terapéuticas que involucran a los pacientes con enfermedades autoinmunes reumáticas y procesos tumorales malignos.^{(1),(2)}

Enfermedades reumáticas como Artritis Reumatoide (AR) y sus formas juveniles, Lupus Eritematoso Sistémico(LES), Esclerosis Sistémica(ES), Síndrome de Sjögren (SS) y Poli-Dermatomiositis (DM/PM), exhiben una producción elevada de autoanticuerpos y desarrollan una continua activación de células B, lo cual puede conducir a la producción de procesos

hematológicos malignos particularmente linfomas y tumores sólidos, lo cual se agrava en presencia de infecciones por virus como el Epstein Barr (EBV) Diversas investigaciones han demostrado que los procesos malignos representan una parte importante de la carga de comorbilidades asociadas con las enfermedades autoinmunes-reumáticas. Se acepta que existe una relación bidireccional entre ambas entidades.^{(3),(4),(5)}

El cáncer constituye un serio problema de salud mundial, su origen data de documentos históricos tan antiguos, como los papiros egipcios del año 1600 a.C. Hoy en día se conocen más de 200 variedades de cáncer y es la segunda causa de muerte en diversos países. El riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida es del 20 %, en países del Oeste de Europa y Norte América, en tanto 5 % de la población general termina sufriendo cáncer en los países en desarrollo.

El cáncer de pulmón está entre aquellos que ocupan un lugar cimero a nivel internacional. La Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó a nivel mundial al cáncer de pulmón responsable de aproximadamente 1.76 millones de muertes, ó el 18.4 % de todas las muertes por todos los cáncer.^{(5),(6),(7)}

Entre el 2003 y 2019 en los E. U se realizó un estudio en el cual identificaron 349 pacientes con cáncer de pulmón en asociación con varias enfermedades autoinmunes reumáticas, incluida Enfermedad Mixta (EMTC), Miositis y Síndrome de Sjögren.(SS) Prevalcieron las mujeres 136(76.8 %), con edad de 67 años (DS 10), al diagnóstico de cáncer. Una serie de pacientes recibieron inmunoterapia con Inhibidores de Puntos de Control Inmunológicos (IPCI), mejorando su supervivencia.

Otro estudio realizado en el Instituto de Cáncer en Boston Ma., entre 2011-2022, incluyó 11, 901 pacientes con cáncer en tratamiento con IPCI y entre ellos 100 pacientes con una A.R, preexistente. Predominó el cáncer de pulmón con 50% de casos. Entre los resultados el 71 % de pacientes con A.R, se mantuvieron en remisión o baja actividad. Sólo una minoría desarrolló brotes de actividad severos que requirieran suspender el tratamiento y no hubo aumento de la mortalidad.^{(7),(8),(9)}

Los reumatólogos asumen el reto de desentrañar los complejos mecanismos que median en el sistema inmune, enfrentar el diagnóstico, los cuidados generales y tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas. En los últimos años se han involucrado en el estudio de pacientes con tumores malignos relacionados con subgrupos de entidades

autoinmune-reumáticas y de igual modo se ha informado que un 15 % de pacientes con cáncer desarrollan manifestaciones paraneoplásicas incluidas autoinmune reumáticas.^{(1),(8)}

El sistema inmunológico constituye una potente barrera contra las neoplasias. A partir de Rudolph Virchow en 1863 se postula que la inflamación es un componente crítico en el inicio y la progresión del cáncer. La reducción de la inflamación sistémica puede a su vez reducir el riesgo de cáncer en estas condiciones..

Recientemente se ha desarrollado lo que se denomina terapia dirigida, basada en poder atacar y eliminar las células cancerosas de manera específica. Hasta fechas recientes los principales tratamientos utilizados contra el cáncer han sido la terapia hormonal, radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. La inmunoterapia utilizada para tratamiento del cáncer de diversas localizaciones y en etapa avanzada, conceptualmente dista de ser novedosa, sin embargo, la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los puntos de control inmunológicos, (Immunologic Chec points Inhibitors) en el sistema immune, clasifica hoy día como una nueva estrategia en la atención a pacientes con una amplia variedad de cáncer. En 2011 fueron aprobados los IPCIs como el Ipilimumab. Su uso se ha estandarizado en los cuidados de salud cambiando el paradigma de tratamiento en muchos tipos de cáncer avanzado y metastásico. La utilización de los IPCIs se ha ido expandiendo rápidamente a nivel internacional aunque su eficacia clínica se ve obstaculizada por el desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (ir-AE).^{(10),(11),(12),(13),(14),(15)}

Los (IPCIs), utilizados en el tratamiento de cáncer han revolucionado el campo de la oncología. Actúan bloqueando moléculas coestimuladoras negativas en las células T, las células presentadoras de antígenos y las células tumorales. El bloqueo de estas moléculas inhibitoras permite la activación descontrolada de las células T y una posterior respuesta inmune dirigida a los tumores.

Actualmente hay seis IPCIs aprobados por la FDA que se dirigen al antígeno 4 de linfocitos citotóxicos (CTLA-4: ipilimumab), a la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1: nivolumab, pembrolizumab) o al ligando 1 de muerte programada (PD-L1): atezolizumab, durvalumab, avelumab) para una gama cada vez mayor de indicaciones y con muchos más agentes ICIPs en desarrollo.

Este tratamiento tiene su aplicación en una amplia variedad de cánceres, como pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, etc.

La extraordinaria contribución a los resultados obtenidos en las investigaciones sobre estos temas hicieron acreedores a los investigadores James P Allison del Centro del Cáncer de la Universidad de Texas, y el inmunólogo Japonés Tasuku Honjo del premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018.^{(15),(18)}

Resulta indiscutible que la terapia con IPCI ha logrado instalarse como parte del tratamiento del cáncer, aunque tienen la desventaja de haber generado un nuevo y considerable perfil de manifestaciones clínicas como muestras de toxicidad.

Los principales efectos adversos observados en la clínica diaria son dermatológicos, prurito, erupción cutánea y vitíligo, con (10-15 %); tracto digestivo como colitis y hepatitis; y trastornos endocrinos como hipofisitis, tiroiditis, y eventos reumatológicos.

Los eventos reumatológicos incluyen artritis inflamatoria (IA), síndrome seco, miositis, vasculitis y polimialgia reumática entre otros y resulta variable la incidencia en los reportes, señalándose entre 1.5-22 %, en tanto otros señalan entre 10 a 15% de los pacientes tratados en dependencia del agente utilizado o sus combinaciones, enfermedades preexistentes entre otras variables.^{(10),(18),(5)}

El uso ascendente de IPCI ha creado una población nueva y creciente de pacientes que de manera emergente están siendo remitidos a los especialistas en reumatología, para establecer el diagnóstico de las nuevas afecciones "reumáticas tipo Like " y conducir el tratamiento de estos nuevos eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (iraE).

Desde el 2017 la Sociedad Europea de oncología médica al igual que la Liga Europea en contra del reumatismo. (EULAR) han desarrollado guías clínicas para el tratamiento de pacientes con cáncer y efectos adversos por el uso de los IPCIs. Los reumatólogos estamos urgidos de iniciativas científicas como las anteriores así como desarrollar estrategias a corto y mediano plazo junto a inmunólogos, Internistas y Oncólogos con el interés de mediante estas alianzas poder enfrentar estos nuevos e inevitables retos entre otros ya identificados.⁽²⁰⁾

Continuar desarrollando nuevas investigaciones ante la limitada, y rápidamente cambiante literatura, debido al también cambiante perfil que adopta el diagnóstico y tratamiento de este emergente problema de salud internacional.

Referencias bibliográficas.

- 1- Zoltán Szekanecza, Izabella Gomeza,g, Boglárka Soósa, Levente Bodokia, Szilvia Szamosia, Csilla Andrásd, Balázs Juhászd, László Váróczyb, Péter Antal-Szalmáse, Péter Szodorayc,j, Nóra Bittnerf et al. Eight pillars of Oncoimmunology: Cross-roads between malignancies and musculoskeletal diseases. *Autoimmunity Review*,19 (2020):102658.
- 2- Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2017;16:1049–57.
- 3- Ami A. Shah, Livia Casciola-Rosen, and Antony Rosen. Cancer-Induced Autoimmunity in the Rheumatic Diseases. Review. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 67, No. 2, February 2015, pp 317–326 DOI 10.1002/art.38928 © 2015 .
- 4- Carl Turesson and Eric L. Matteson. Review Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2013;52:514. [rheumatology/kes](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes).
- 5- Klavdianou K, Melissaropoulos K, Filippopoulou A, Daoussis D. Should we be Afraid of Immune Check Point Inhibitors in Cancer patients with Pre-existing Rheumatic Diseases?. *Mediterr J Rheumatol* 2021;32(3):218-26.
- 6- Cutolo M, Paolino S, Pizzorni C. Possible contribution of chronic inflammation in the induction of cancer in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:839–47.
- 7- Saya Jacob, MD; Kian Rahbari, BS; Kyle Tegtmeyer, BS; Jeffrey Zhao, BA; Steven Tran, BS; Irene Helenowski, PhD; Hui Zhang, PhD; Theresa Walunas; John Varga; Jane Dematte; Victoria Villaflor. Oncology Lung Cancer Survival in Patients With Autoimmune Disease. *JAMA Network Open*. 2020;3(12):e2029917. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29917
- 8- Jian Wen, Han Ouyang, Ru Yang, Lin Bo, Yi Zhang, Mei Tang & Zhichun Liu; Malignancy dominated with rheumatic manifestations: A retrospective single-center analysis *Scientif Report*. (2018) 8:1786 | DOI:10.1038/s41598-018-20167
- 9- Kaitlin R McCarter, Senada Arabelovic, Xiaosong Wang, Taylor Wolfgang, Kazuki Yoshida, Grace Qian, Emily N Kowalski, et al. Immunomodulator use, risk factors and management of flares, and mortality for patients with pre-existing rheumatoid arthritis after immune check point inhibitors for cancer. *Semin arthritis reum*. 2024 Feb;64:152335. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.1

10. Berna CÖ, · Cristina Espinosa da Silva, · Dimitri Arangalage, · Pierre Monney, · Sabina A. Guler, · Uyen Huynh-Do, et.al. Multidisciplinary recommendations for essential baseline functional and laboratory tests to facilitate early diagnosis and management of immune-related adverse events among cancer patients. .Cancer Immunology, Immunotherapy (2023) 72:1991–2001 <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03436-0>
- 11- Menglu Pan , Huanhuan Zhao , Ruimin Jin , Patrick S. C. Leung and Zongwen Shuai. Targeting immune checkpoints in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis: the potential therapeutic targets in the future. Frontiers in Immunology. Review Published 06 April 2023. DOI 10.3389/fimmu.2023.1156212
- 12- Konstantinos Melissaropoulos , Kalliopi Klavdianou, Alexandra Filippopoulou Fotini Kalofonou, Haralabos Kalofonos and Dimitrios Daoussis. Review. Rheumatic Manifestations in patients treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 3389; doi:10.3390/ijms21093389 www.mdpi.com/journal/ijms
- 13- Laura C. Capelli, Julie R. Bhramer, Patrick M. Forde, Dun T Le, Evan J lipson Jarushka Jainodo, Lei Zheng, Clifton O. Bigham, Ami A. Shad, Lei Zheng. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. Seminars in Arthritis and Rheumatism. Volume 48, Issue 3, December 2018, Pages 553-557.
- 14- Li Zeng Gang Ma, Kai Chen and Qiao Zhou Zeng L, Ma G, Chen K and Zhou Q (2023). Bibliometric analysis of rheumatic immune related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. Front. Immunol. 14:1242336. doi: 10.3389/fimmu.2023.1242336
- 15- Amanda Lusa, Carolina Alvarez, Shruti Saxena Beem, Todd A. Schwartz and Rumei Ishizawar. Immune-related adverse events in patients with pre-existing autoimmune rheumatologic disease on immune checkpoint inhibitor therapy. BMC Rheumatology (2022) 6:64 <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00297-5>
- 16- Szekanecza Z. autoimmune side effects of immune-checkpoint inhibitor therapies in oncology: pathogenesis, clinic and treatment, hung. Medizinhist J 2019;160:887–95.
- 17- Maria Cecilia Garbarino, Natalia Manzano, Osvaldo Messina, Marcelo Zylberman. Rheumatological adverse events secondary to immune checkpoint inhibitors Reumatología Clínica vol 119, 4 (2023): 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.09.004>

18- Si-Yang Liu, Yi-Long Wu. An immunological storm for cancer therapy: 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Science Bulletin 63 (2018) 1608–1610 <https://doi.org/10.1016/j.scib.2018.11.023> 2095-9273/

19- Anne Madroszyk. Musculoskeletal immune-related adverse events in 927 patients treated with immune checkpoint inhibitors for solid cancer. Joint Bone Spine. Volume 90, Issue 1, January 2023, 105457. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105457>

20- Gil Alberto Reyes Llerena. Editorial . El reto del internista ante las enfermedades autoinmune reumáticas . The Challenge Faced by Internists in Rheumatological Autoimmune Diseases, Revista Cubana de Medicina. 2023 (Oct-Dic); 62(4):e3478. <https://orcid.org/0000000177495652>

Conflicto de interés

El autor refiere no tener conflicto de interés.