

TEMAS SELECTOS EN ONCOLOGÍA

AUTORES

Laurent Marcela Osorio Eljaik
Jose Fernando Rincón Barrera
Victor Daniel Carreño Barrera



Temas Selectos en Oncología

Temas Selectos en Oncología

*Laurent Marcela Osorio Eljaik
Jose Fernando Rincón Barrera
Victor Daniel Carreño Barrera*

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-628-96708-2-0

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-628-96708-2-0>

Una producción © Cuevas Editores SAS

Noviembre 2024

Cra. 18a #100 41 Usaquén

Bogotá, Colombia

www.cuevaseditores.com

Editado en Colombia - Edited in Colombia

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Leucemia linfoblástica aguda en niños	
Laurent Marcela Osorio Eljaik	7
Inmunoterapia personalizada en cáncer metastásico	
Jose Fernando Rincón Barrera	40
CAR-T cells en tumores sólidos	
Victor Daniel Carreño Barrera	56

Prólogo

La presente obra es el resultado del esfuerzo conjunto de un grupo de profesionales de la medicina que han querido presentar a la comunidad científica de Ecuador y el mundo un tratado sistemático y organizado de patologías que suelen encontrarse en los servicios de atención primaria y que todo médico general debe conocer.

Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños

Laurent Marcela Osorio Eljaik

Médico Universidad del Norte Barranquilla
Atlántico

Epidemióloga Universidad del Rosario Bogotá

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más común en la infancia (1), está caracterizada por una proliferación descontrolada de linfocitos inmaduros en la médula ósea y en la sangre periférica, con crecimiento rápido. Su incidencia es mayor entre los 2 y los 5 años de vida y presenta una tasa alta de éxito con el tratamiento(2). Lo anterior se podría atribuir a los avances en esquemas de tratamiento y protocolos de clasificación del riesgo de las décadas 1960 y 1970 (3); sin embargo este éxito no es compartido por los países con medianos o bajos ingresos, debido al diagnóstico tardío, y a la escasez de agentes quimioterapéuticos y de otros recursos necesarios para los cuidados de soporte en estos pacientes (4). Este es el caso de Colombia, en donde la tasa de curación es cercana al 56% según datos del instituto nacional de salud (5).

Se encuentra en la literatura el uso del término ‘‘ leucemia linfoblástica aguda (LLA)/linfoma linfoblástico (LBL)’’ dado que en el diagnóstico y clasificación actual

de la enfermedad no se realiza distinción entre estas 2 entidades (1). Cuando la enfermedad está confinada a una masa y el compromiso en sangre periférica o en médula ósea es menor, se le da el nombre de linfoma (1).

Clasificación

De acuerdo con el tipo de célula precursora, las leucemias linfoblásticas agudas se pueden clasificar en leucemias linfoblásticas agudas de células B, células T, y leucemias agudas de linaje ambiguo(6).

Con la adaptación de protocolos según el riesgo, se ha cubierto de importancia la clasificación de la enfermedad según alteraciones moleculares y citogenéticas significativas respecto al tratamiento y pronóstico. Las alteraciones más comunes son las aneuploidías, los reordenamientos cromosómicos y las variantes patogénicas de un solo nucleótido. (3)

Leucemias linfoblásticas agudas de células B

1. Leucemias linfocitoide aguda B caracterizada por aneuploidía:

LLA con hiperdiploidía alta.

Este subtipo, se caracteriza por un buen pronóstico, se encuentra presente en el 30% de los niños y se caracteriza por la presencia de 50 o más de 52 cromosomas, sin ninguna otra alteración genética asociada relacionada con la estratificación del riesgo(3).

LLA con hipodiploidia

Se define por la presencia de menos de 45 a 30 cromosomas. En los casos de hipodiploidia baja el paciente tiene mal pronóstico, sin embargo la prevalencia en la infancia es baja, incluso menor al 1%. Suele estar relacionada con variantes patogénicas germinales del gen TP53, por lo que este diagnóstico requiere descartar síndrome de Li fraumeni (3).

iAMP21

La amplificación intrachromosomal del cromosoma 21, se presenta en menos del 1% de los casos de leucemia linfocítica aguda infantil. Consiste en pérdidas y ganancias del número de copias en loci genómicos altamente

variables, que incluye el gen RUNX1. Detectar más de 5 señales de RUNX1 indica iAMP21. Los pacientes con translocación robertsoniana, rob(15;21)(q10;q10), tienen riesgo de desarrollar LLA debido a la mayor predisposición a la cromotripsis. (3)

2. Leucemia linfocítica aguda- B caracterizado por reordenamientos:

ETV6 t(12;21)

Se encuentra presente en el 25% de los niños con LLA – B, consiste en la translocación t(12;21)(p13;q22), que codifica la transcripción quimérica ETV6::RUNX1, tiene buen pronóstico y un porcentaje de recaídas bajo. Esta translocación no es suficiente para conducir a LLA; generalmente se presentan alteraciones secundarias que podrían contribuir a su desarrollo como las deleciones intragénicas en los genes IKZF1, CDKN2A/B y BTG (3)

Reordenamientos de KMT2A

Se encuentra presente en el 70% de los casos de LLA- B en menores de 12 meses, consiste en reordenamientos

del gen KMT2A (histona lisina [K]-metiltransferasa 2 A). (3) El pronóstico de estos pacientes es desfavorable (3). Se han encontrado más de 135 genes asociados, el más común es la fusión KMT2A::AFF1 resultante de la translocación t(4;11), el cual constituye un marcador genético de alto riesgo en todos los protocolos de tratamiento modernos. (3)

Reordenamientos de TCF3

Hay 2 tipos de reordenamientos de TCF3 (3). Uno de ellos es la translocación t(1;19) (q23;p13.3) que genera la proteína de fusión con propiedades oncogénicas ITCF3::PBX (3). Tiene una prevalencia del 3-6% en niños, y su pronóstico ha mejorado de forma significativa (3). El segundo reordenamiento es la translocación t(17;19) - TCF3::HLF, esta se encuentra en menos del 1% de los casos de LLA en niños y su pronóstico es altamente desfavorable (3)

BCR::ABL1-like y fusiones de la clase ABL

Este subtipo se caracteriza por reordenamientos que

comprometen los genes CRLF2, de la clase ABL, genes de la vía de señalización JAK-STAT, y alteraciones en el número de copias y variantes de nucleótido único (SNV) (3)

La mayoría de estos pacientes presentan pronóstico desfavorable, aunque algunos subtipos responden adecuadamente a los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) (3)

Reordenamientos del gen MEF2D

Los reordenamientos que involucran el factor potenciador de miocitos 2D (MEF2D) se caracterizan por inmunofenotipo distintivo, que consiste en (CD10-), (CD38+) (3). Presenta además una alta expresión de HDAC9 (histona deacetilasa 9), lo que contribuye a la resistencia al tratamiento. (3)

Reordenamientos del gen DUX4

Ocurren en el 5–10% de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica, estos afectan generalmente el locus de cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) (3). La

expresión de la proteína DUX4 truncada, causa una regulación anormal del gen ERG, que a menudo se elimina (3). Este subtipo tiene un muy buen pronóstico. (3)

Rearreglos del gen ZNF384

Este subtipo puede incluir varios genes asociados, como EP300, CREBBP, y TCF3 (3). Esta presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA, a menudo mostrando marcadores mieloides y un cambio fenotípico (3). Generalmente tiene una expresión elevada del gen FLT3, y raramente presenta variantes patogénicas en los genes comúnmente afectados en LLA de células B (3). Este subtipo muestra un resultado favorable. (3)

Rearreglos del gen NUMT1

Ocurren en alrededor del 1% de la LLA infantil, especialmente en lactantes (3). Estos pueden implicar varios genes asociados, llevando a una mayor expresión del gen NUTM1. Tiene buen pronostico(3)

IGH::IL3 - t(5;14)

La fusión IGH::IL3 ocurre por el reordenamiento del gen IL3 al potenciador IGH, resultando en una sobreexpresión de IL3 (3). Este subtipo está presente en menos del 1%, afecta principalmente a niños mayores y adultos jóvenes, y se presenta clínicamente con hipereosinofilia y mal pronóstico. (3)

Rearreglos del gen MYC

Los rearreglos del gen MYC generalmente involucran uno de los loci IG, resultando en la sobreexpresión de MYC (3). Esta anomalía genética es rara en LLA (<0.1%) y se encuentra más comúnmente en niños mayores. Estudios recientes sugieren mal pronóstico. (3)

Otros tipos de LLA-B

Este grupo incluye varias entidades sin lesiones genéticas definidas por la clasificación genética de la OMS (3). Se ha caracterizado genéticamente e incluye casos con reordenamientos cromosómicos y variantes patogénicas en genes de factores de transcripción (3). El

gen más alterado en este grupo es PAX5, representando alrededor del 10% de los casos de LLA infantil, caracterizado por translocaciones y amplificaciones intragénicas (3). Otras alteraciones comunes incluyen variantes patogénicas en IKZF1 y en las vías JAK2 y RAS (3)

Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T)

La LLA-T constituye alrededor del 12% al 15% de los casos pediátricos de LLA y tiene una incidencia significativamente mayor en niños que en niñas, así como en pacientes de ascendencia africana en comparación con aquellos de ascendencia europea (7).. Se caracteriza por altos recuentos iniciales de glóbulos blancos y una mayor frecuencia de masas mediastínicas y afectación del SNC (7).. Se ha relacionado la mayor incidencia en niños con mutaciones en el gen supresor de tumores PHF6 (7).. Las alteraciones genéticas en T-ALL son diversas y no se han identificado asociaciones claras con el pronóstico, a diferencia de la LLA-B (7).. Las mutaciones y fusiones más comunes incluyen

mutaciones activadoras de NOTCH1, alteraciones en CDKN2A/CDKN2B, y fusiones ABL1 (7).

Epidemiología

Se estima que cada año se diagnostican aproximadamente 1,628 nuevos casos de cáncer infantil y que alrededor de 532 niños menores de 14 años fallecen a causa de esta enfermedad, según datos de Globocan de 2018 (8)

En Colombia, la leucemia es el cáncer más común en los menores de 15 años. Entre los tipos de leucemia la LLA es la forma más común, representando un tercio de los nuevos casos de cáncer infantil con un 35.55% (n=2,286). Además, esta enfermedad causa 1 de cada 3 muertes en niños menores de 18 años con neoplasias malignas, lo que equivale al 32.82% (n=128).(8)

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer aunque la mayoría de los casos de ALL se presentan en niños, la gran mayoría de las muertes (cerca de 4 de cada 5) ocurren en adultos. Los niños tienden a responder mejor

al tratamiento, lo que puede atribuirse a diferencias en los tipos de ALL que afectan a niños y adultos (6)

Entre los factores de riesgo identificados tenemos la exposición al benceno, medicamentos de quimioterapia, infecciones por virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr (EBV), raza blanca, sexo masculino. También se ha encontrado asociación entre la LLA y síndromes genéticos como: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, neurofibromatosis y el síndrome de Li-Fraumeni (9)

Fisiopatología

Los linfoblastos son precursores anormales de las células linfoides de las líneas B o T. La selección del clon maligno se produce debido a un bloqueo en la diferenciación del progenitor linfoide, lo que lleva a un aumento en su capacidad para sobrevivir y proliferar. El entendimiento de esta enfermedad ha avanzado significativamente, revelando una diversidad de alteraciones genéticas y una heterogeneidad clonal que

puede explicar la aparición de clones resistentes a recaídas, que son diferentes del clon predominante inicial (10).

Cuadro Clínico

En estudios realizados anteriormente se ha logrado identificar la variedad de síntomas que afectan la calidad de vida de los pacientes con LLA. Los hallazgos más comunes en estos pacientes son palidez mucocutánea persistente, fiebre, hemorragias, dolor musculoesquelético, hepatosplenomegalia y/o linfadenopatía. Casos menos comunes se manifiestan con hinchazón testicular, cambios neurológicos o evidencia de obstrucción traqueal o síndrome de la vena cava superior (1).

Las manifestaciones óseas en ocasiones pueden presentarse de forma aislada; por lo que en casos de pacientes con esta sintomatología se sugiere realizar diagnóstico diferencial con leucemia previo a inicio de corticoterapia; lo anterior dado que la corticoterapia altera la citología y la histología medular, retrasando aún

más el diagnóstico en caso de tratarse de una LLA. La proporción de esta manifestación no es despreciable, en una revisión de artículos de PubMed, Lilacs y Scielo, realizada en Brasil, se encontró un estudio realizado por Barbosa donde el 62% de 61 niños portadores de leucemia presentaron manifestaciones del sistema músculoesquelético, como artritis y artralgiás. Lo que en algunos casos condujo a diagnósticos erróneos de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil o púrpura trombocitopénica inmune (11).

A nivel hematológico, aproximadamente el 50% de los pacientes con LLA/LLB infantil manifiestan petequias y/o púrpura. Puede haber afectación de las 3 líneas celulares, con anemia, recuento de plaquetas de $<10,000/\mu\text{L}$ y recuento de glóbulos blancos normal bajo o alto, el recuento de WBC es $<10,000/\mu\text{L}$ en la mitad de los casos y $>50,000/\mu\text{L}$ en el 20% (1)

El síndrome de la vena cava superior se presenta con más frecuencia en LLA- T secundario al desarrollo de una masa mediastínica. Esta se acompaña de síntomas

como dolor, disfagia, disnea o hinchazón del cuello, cara y extremidades(1)

Los cambios neurológicos son más comunes cuando la leucemia compromete el sistema nervioso central, presentándose cefalea, emesis, letargo, rigidez de nuca y, raramente, con anomalías de los nervios craneales.(1)

Diagnóstico

Ante la presencia de síntomas y hallazgos al examen físico sugestivos de leucemia linfocítica aguda se debe evaluar un hemograma completo con recuento diferencial, frotis de sangre periférica y un examen de médula ósea y biopsia por escisión o con aguja gruesa en caso de linfadenopatía (1).

La morfología celular varía respecto al tamaño celular y cantidad de citoplasma, pudiendo ser escaso a moderado, la cromatina nuclear puede observarse condensada o dispersa y los nucleolos pueden ser indistintos o múltiples, y en algunos casos se observan

gránulos citoplasmáticos azurófilos gruesos. Aunque estas características morfológicas pueden ser comunes a otros trastornos, hay hallazgos bioquímicos asociados que sugieren LLA/LLB, como los gránulos PAS positivos gruesos, la tinción con esterasa no específica y la mieloperoxidasa negativa (MPO) (1).

Para la caracterización del inmunofenotipo y la diferenciación entre linaje linfoide y mieloides, se puede utilizar la citometría de flujo. Esta se puede realizar a nivel de sangre periférica, médula ósea o ganglio linfático e incluso líquido pleural. Debe incluir : antígenos linfoides para células B como CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5; antígenos linfoides para células T como CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 ; antígenos para células NK como CD56; y marcadores de células linfoides inmaduras como CD10 y desoxirribonucleótido transferasa terminal (1)

Actualmente no hay un consenso sobre la cantidad mínima de linfoblastos en la médula ósea, el diagnóstico de LLA de células B debería evitarse si el porcentaje de

linfoblastos es inferior al 20 por ciento (1)

LINAJE LINFOBLASTICO SEGÚN CITOMETRIA DE FLUJO/INMUNOHISTOQUIMICA (1)	
Linfoblastos de linaje B lo	CD19 (+), CD79a citoplasmático (+), CD22 citoplasmático(+), CD3 (-). MPO (-)
Linfoblastos de linaje T	CD3 citoplasmático o de superficie (+). CD19 (-), CD79a citoplasmático (-), CD22 citoplasmático(-). MPO (-)
OTRO	Los criterios para el diagnóstico de NK-ALL/LBL y de precursores de células T tempranas ALL/LBL son controvertidos y/o están evolucionando

Tratamiento

El inicio del desarrollo del tratamiento contra la leucemia linfocítica aguda, se atribuye en parte a la primera guerra mundial, en la cual se encontró que el gas mostaza podría tener efectos anticancerígenos . De esta forma, a finales de 1940 se administró la primera quimioterapia con agentes antifolatos a 16 niños con LLA en el hospital de niños de Boston. En las décadas de los 50 y 60 se conformaron grupos cooperativos para

el estudio de leucemia linfoblástica aguda, como el “Children’s Cancer Study Group” y el “Pediatric Oncology Group Posterior” en Norteamérica, los cuales trabajaron de forma colectiva en la identificación de nuevas terapias. Entre los avances estuvo la implementación de terapias combinadas con el fin de lograr la remisión completa, la profilaxis del sistema nervioso central (SNC), la identificación de factores clínicos pronósticos, la medición de la enfermedad residual mínima (ERM), y la duración óptima del tratamiento (12).

En los últimos años los esfuerzos han sido dirigidos a explorar la variabilidad genética de la leucemia y su relación con el pronóstico. Aunque en la actualidad pocas de estas mutaciones son tratables (12).

El tratamiento actual consiste en 4 fases: el manejo del sistema nervioso central; la inducción de la remisión; la consolidación/intensificación tardía; y el mantenimiento. Las poblaciones de niños que requieren un manejo diferencial son aquellos con diagnóstico de LLA/LBL de

células T, LLA/LBL positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) y LLA/LBL tipo Filadelfia; aquellos con síndrome de down, y los lactantes (13)

Previo al inicio del tratamiento se debe evaluar los niveles de electrolitos séricos, función renal, función hepática, pruebas de coagulación; se debe realizar además un panel de lisis tumoral; pruebas virales para hepatitis B, hepatitis C, VIH, citomegalovirus (CMV), virus de varicela-zóster (VZV) y/o virus de Epstein-Barr (EBV); pruebas para variantes de TPMT (tiopurina metiltransferasa) y NUDT1; además prueba de medula ósea que podría ser realizada en sangre periférica si hay suficientes células cancerosas con el fin de establecer una línea de base para la evaluación de enfermedad residual medible (MRD) y estratificación del riesgo en LLA/LBL (13).

Entre los estudios imagenológicos requeridos encontramos la radiografía de tórax para descartar una masa mediastinal; el ecocardiograma para evaluar la función ventricular izquierda y un electrocardiograma

(ECG) para detectar prolongación del intervalo QTc; e imágenes adicionales según criterio del medico tratante en caso de sospecha de afectación linfomatosa, anomalías neurológicas o sospecha de afectación testicular (13).

Para determinar el estado del sistema nervioso central (SNC) , se requiere una punción lumbar antes de la terapia sistémica y generalmente se realiza junto al primer tratamiento intratecal (IT) de quimioterapia. El análisis del liquido cefalorraquídeo consiste en recuento celular y citocentrifugación y citometría de flujo, lo que permite la detección de blastos y la clasificación del sistema nervioso central de la siguiente manera (13):

SNC 1: <5 leucocitos/ μL de LCR sin blastos en citocentrifugado.

SNC 2: <5 leucocitos/ μL de LCR con <5 blastos en citocentrifugado.

SNC 3: ≥ 5 leucocitos/ μL con blastos o hallazgos clínicos/imágenes de afectación del SNC.

TLP+: Punción lumbar traumática (conteo de glóbulos rojos $\geq 10/\mu\text{L}$) con blastos pero sin cumplir los criterios de SNC3 (13).

Para establecer la intensidad del tratamiento se realiza una estratificación según el riesgo de recaída. El riesgo estándar consiste en un recuento de leucocitos $< 50,000/\mu\text{L}$ y edad entre 1 y < 10 años; Cariotipo hiperdiploide (> 50 cromosomas, especialmente con trisomía de los cromosomas 4 y 10 en algunos grupos) y fusión ETV6::RUNX1. Y el riesgo alto se define como Recuento de leucocitos $\geq 50,000/\mu\text{L}$ y edad < 1 año o ≥ 10 años; cariotipo hipodiploide, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), fenotipo Ph-like o reordenamiento KMT2A(13).

Así mismo se tiene en cuenta la estratificación del riesgo en las fases de inducción de la remisión y en fases posteriores, así como las características clínicas, el inmunofenotipo leucémico, y según las características citogenéticas/moleculares. En fases posteriores, el tratamiento depende del logro de la remisión completa,

del nivel de enfermedad residual medible al final de la inducción y/o al término de la consolidación(13)

Terapia dirigida a sistema nervioso central

La selección de la terapia depende del riesgo de recaída. Los pacientes con riesgo alto de recaída son aquellos que presentan: SNC2, SNC3 o punción lumbar traumática; mas de 50,000/microL leucocitos al momento del diagnostico; inmunofenotipo de células T; y anomalías genéticas de alto riesgo como cromosoma Filadelfia positivo [Ph+], tipo Ph-like. En estos pacientes se debe realizar terapia intratecal (en pacientes con muy alto riesgo de recaida) con metotrexato (MTX) intratecal o "terapia IT triple" (MTX IT, citarabina e hidrocortisona), adicional a tratamiento sistémico con MTX a dosis altas altas con rescate de leucovorina, dosis aumentadas de L-asparaginasa,y/o radioterapia craneal (13).

En los pacientes con SNC2 sin ningún otro criterio de alto riesgo se puede considerar la administración de citarabina intratecal dos veces por semana hasta que de

una a tres punciones lumbares sucesivas no muestren blastos(13). Uno de los tipos de LLA asociada con recaídas en el SNC es la LLA reordenada por TCF3/PBX1, sin embargo se han observado buenos resultados con tratamiento intensivo(7).

Los pacientes con bajo riesgo de recaída son aquellos con LLA de células B sin ninguna característica adicional. Este grupo de pacientes se beneficia de profilaxis con metotrexato intratecal (IT) o terapia IT triple, en lugar de radioterapia craneal. Esta ultima no ha demostrado tener mayores beneficios pero si mayor toxicidad (13).

Las complicaciones de la terapia intratecal pueden ser toxicidad, déficit cognitivo, crecimiento deficiente, pubertad temprana, y tumores en el SNC(13)

Fases de tratamiento sistémico

Las fases de la terapia sistémica para LLA pediátrica se describen a continuación.

Inducción de remisión

La terapia de inducción, depende de la clasificación del riesgo, dura de cuatro a seis semanas, e incluye un glucocorticoide, vincristina y asparaginasa; en algunos protocolos también incluyen una antraciclina para algunas o todas las categorías de LLA. Para las poblaciones que requieren un manejo diferencial están en curso estudios para la evaluación de inmunoterapia (13).

Posterior a esto se evalúa la respuesta según los criterios de remisión completa como: desaparición de blastos; blastos en médula ósea <5%; ausencia de blastos en circulación o enfermedad extramedular; y la recuperación de conteos sanguíneos que consiste en un conteo absoluto de neutrófilos >1000/microL (13).

Entre los pacientes con falla en la inducción, los pacientes con LLA hiperdiploide tienen mejor pronóstico dado que responden de mejor forma al metrotexate el cual es dado usualmente como terapia post inducción y en ocasiones pueden prescindir de un trasplante de

células hematopoyéticas. Lo anterior es secundario a la mayor expresión del gen SLC19A1 del cromosoma 21, que transporta el folato en las células, en los pacientes con hiperdiploidía (7).

Consolidación/intensificación

Para los pacientes que están en remisión completa al final de la inducción, la terapia de consolidación se estratifica según la categoría de riesgo de la LLA. Para pacientes de bajo riesgo y algunos de riesgo estándar, el tratamiento consiste en terapia intratecal (IT), vincristina y un antimetabolito (generalmente mercaptopurina [6-MP]); en pacientes con riesgo estándar o intermedio incluye un glucocorticoide, ciclofosfamida, citarabina, vincristina, asparaginasa, 6-MP y MTX semanal; Y en casos de riesgo alto o LLA de células t incluye quimioterapia intensificada, como ciclofosfamida, citarabina y vincristina (13).

Cómo se describo anteriormente la intensidad del tratamiento depende en algunos casos de la citogenética, esto se ha observado en Estudios como el “Tokyo

Children’s Cancer Study Group” y el “AIEOP–BFM”, el cual evidenció que los pacientes pediátricos con LLA reordenada ETV6/RUNX1 pueden beneficiarse de estrategias de tratamiento en la fase de intensificación menos intensivas sin comprometer los resultados clínicos (7)

Positividad de enfermedad residual mínima

En el caso de los pacientes que son positivos para la enfermedad residual mínima (ERM) al final de la inducción se administra inmunoterapia, como blinatumomab. La evaluación de ERM puede repetirse al final de la consolidación, y el tratamiento posterior depende de los resultados. Si la médula ósea sigue siendo ERM positiva después de la consolidación, se puede considerar un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (13)

Terapia de mantenimiento

La terapia de mantenimiento es una quimioterapia ambulatoria de menor intensidad que dura de dos a dos

años y medio, con un riesgo elevado de infecciones. Generalmente incluye 6-MP diaria, MTX semanal y terapia intratecal periódica, con pulsos de vincristina y glucocorticoides en algunos protocolos. Los pacientes de alto riesgo pueden recibir tratamientos más intensivos. suele durar entre dos y dos años y medio(13)

Para los grupos de alto riesgo se dispone de terapia biológica, como los inhibidores de la tirosina quinasa. El uso del Imatinib en combinación con quimioterapia multiagente la cual logro aumentar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en un 70% según el estudio AALL0031; en otro estudio realizado por el ‘chinese children’s cancer group “se encontró que el dasatinib fue superior al imatinib (14)

Se encuentran también en estudio otras terapias para el manejo de la LLA en menores de 1 año. En este grupo de edad el tratamiento es complejo dado que requiere ajustes de dosis debido al riesgo de toxicidad. Este grupo presenta la tasa de supervivencia mas baja y los sobrevivientes enfrentan complicaciones a largo plazo,

como el fracaso en el crecimiento. Entre las nuevas terapias para estos paciente se encuentra el blinatumomab, la terapia con células CAR-T, Los inhibidores de menin y BCL-2, los Inhibidores de FLT3, los análogos de nucleósidos(solo como tratamiento de rescate debido al riesgo de mortalidad por infecciones) y los modificadores Epigenéticos(14).

Respecto a la sintomatología presentada durante el tratamiento para LLA, en un metaanálisis realizado por Lan et al en el 2023, a partir de diecisiete estudios, se identificaron 34 síntomas, con una frecuencia que osciló entre el 1,5% (problemas urinarios) y el 91,0% (fatiga). Se realizó un metaanálisis para combinar datos de varios estudios. Los resultados mostraron que la prevalencia agrupada de fatiga fue del 91,0%, seguido por la falta de energía (79,7%), sequedad de boca (68,5%), falta de apetito (67,3%) y sudoración (61,3%). Entre los síntomas psicológicos, el 60,0% de los pacientes reportaron sentirse irritables y el 51,7% se sintieron nerviosos. Y se sugirió que los síntomas podrían persistir durante meses o años después del tratamiento(15).

Conclusión

La leucemia linfocítica aguda es una entidad heterogénea en la cual el análisis de las anomalías genéticas en las células de LLA es fundamental para detectar alteraciones genéticas adversas y para implementar tratamientos dirigidos a nivel molecular que ayuden a disminuir el riesgo de recaída. Es primordial continuar los esfuerzos en el desarrollo de nuevas terapias que garanticen mayores tasas de supervivencia y menores recaídas en los grupos de alto riesgo.

Bibliografía

1. UpToDate. Emerg Med News [Internet]. 2023 [citado el 31 de octubre de 2024]; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda%20children&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
2. Zapata Chicaiza RG, Burbano Freire JD, Álvarez Vásquez MC, Hernández Argel O. Leucemia linfoblástica aguda, actualización en el diagnóstico y tratamiento. RECIAMUC [Internet]. 2024;8(1):559–68. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(1\).ene.2024.559-568](http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/8.(1).ene.2024.559-568)
3. Antić Ž, Lentjes J, Bergmann AK. Cytogenetics and genomics in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2023;36(4):101511. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2023.101511>
4. Rujkijyanont P, Inaba H. Diagnostic and treatment strategies for pediatric acute lymphoblastic leukemia

in low- and middle-income countries. *Leukemia* [Internet]. 2024;38(8):1649–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-024-02277-9>

5. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, Reyes IDL, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2016;20(1):17–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2015.08.003>
6. Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica aguda (ALL) [Internet]. Cancer.org. [citado el 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
7. Inaba H, Pui C-H. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(9):1926. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091926>
8. Gov.co. [citado el 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesevento/CANCER%20EN%20MENORES%20DE%2018%20A%20C3%91O%20INFORME%202022.pdf>

9. Factores de riesgo para la leucemia linfocítica aguda [Internet]. Cancer.org. [citado el 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-aguda/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
10. Huguet F, Récher C. Leucemia linfoblástica aguda. EMC - Tratado Med [Internet]. 2024;28(1):1–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410\(23\)4873](http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410(23)4873)
11. Sousa MLS, Reis MSD, Frota LAL, Cavalcante G, Souza PHM, Frota C, et al. Perfil clínico e prognóstico Da leucemia linfoide aguda em crianças. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2024;46:S1140–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1994>
12. Miller DR. Top ten contributions of pediatric hematology/oncology to the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2023;45(8):429–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000002758>
13. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acut>

e-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda%20children%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (8)

14. Kulczycka M, Derlatka K, Tasiór J, Sygacz M, Lejman M, Zawitkowska J. Infant acute lymphoblastic leukemia-new therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25073721>
15. Lan X, Wu J, Liao Z, Wu Y, Hu R. Prevalence of symptoms in children with acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2023;23(1):1113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-11581-z>

Inmunoterapia Personalizada en Cáncer Metastásico

Jose Fernando Rincón Barrera

Médico General Universidad de Santander

Médico General Unidad de Cuidados Intermedios
del Hospital Universitario Erasmo Meoz

Introducción

La inmunoterapia ha emergido como una de las modalidades terapéuticas más prometedoras en la lucha contra el cáncer metastásico. A diferencia de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia, que destruyen tanto las células tumorales como las células sanas, la inmunoterapia se basa en potenciar la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y atacar específicamente a las células tumorales. Esto se logra mediante la estimulación del sistema inmune del paciente o la introducción de agentes que actúan directamente sobre las células tumorales, lo que reduce el daño a los tejidos sanos. Con la personalización de la inmunoterapia, adaptada a las características genéticas y moleculares específicas del tumor de cada paciente, se busca una mayor eficacia y menor toxicidad.

La inmunoterapia personalizada permite un enfoque más dirigido, adaptado al perfil molecular de cada tumor. En los últimos años, los avances en la biología molecular y la genómica han permitido identificar biomarcadores

específicos, como la expresión de PD-L1 o la carga mutacional tumoral, que ayudan a predecir qué pacientes serán más propensos a beneficiarse de los tratamientos inmunoterápicos. Esta personalización no solo mejora la efectividad del tratamiento, sino que también minimiza los efectos secundarios, ya que permite utilizar tratamientos que se ajustan mejor a las características de cada paciente y su tipo de cáncer. Además, la identificación de biomarcadores específicos ha abierto nuevas posibilidades en la prevención y detección temprana de cánceres metastásicos.

La combinación de inmunoterapia con otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia, la radioterapia o los tratamientos dirigidos, ha mostrado resultados prometedores en la mejora de los resultados en pacientes con cáncer metastásico. Estos enfoques combinados no solo ayudan a reducir el tamaño del tumor, sino que también potencian la activación de una respuesta inmune más eficaz. En este sentido, los tratamientos combinados representan una de las estrategias más avanzadas y personalizadas en la lucha contra el cáncer metastásico,

permitiendo atacar múltiples vías de supervivencia del tumor de manera simultánea.

Finalmente, la inmunoterapia personalizada está transformando la forma en que tratamos el cáncer metastásico, abriendo nuevas oportunidades para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. No obstante, a pesar de los avances, todavía persisten desafíos, como la resistencia tumoral a las terapias inmunológicas, la falta de biomarcadores predictivos universales y los efectos secundarios en ciertos pacientes. Estos desafíos continúan siendo áreas de investigación activa, con el objetivo de hacer que la inmunoterapia personalizada sea más accesible, efectiva y segura para todos los pacientes con cáncer metastásico [1].

Mecanismos de Acción de la Inmunoterapia en Cáncer Metastásico

La inmunoterapia actúa sobre diversos mecanismos del sistema inmune para fortalecer la respuesta antitumoral. Uno de los enfoques más conocidos es la inhibición de

los puntos de control inmunológicos, como PD-1, PD-L1 y CTLA-4. Estos puntos de control son moléculas que las células tumorales utilizan para evadir la vigilancia inmunitaria. Los tumores pueden expresar PD-L1 en su superficie, lo que interfiere con la capacidad de las células T para reconocer y destruir las células tumorales. El uso de inhibidores de PD-1, como nivolumab y pembrolizumab, y de CTLA-4, como ipilimumab, ayuda a bloquear esta interacción y restaura la capacidad de las células T para atacar el tumor [2].

Otro mecanismo clave en la inmunoterapia personalizada es el uso de anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos están diseñados para unirse específicamente a antígenos tumorales que se encuentran en la superficie de las células cancerosas. Al hacerlo, los anticuerpos facilitan la destrucción selectiva de las células malignas mediante diversos mecanismos, como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). Los anticuerpos monoclonales también pueden inducir la fagocitosis de las células tumorales por parte de las células inmunitarias, promoviendo así la

eliminación del tumor. Este enfoque ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos los linfomas y algunos cánceres de mama [3].

Además de los inhibidores de puntos de control y los anticuerpos monoclonales, se han desarrollado terapias de células T adoptivas, que implican la modificación genética de las propias células T del paciente para mejorar su capacidad de reconocer y destruir células tumorales. Estas células T modificadas, también conocidas como células CAR-T (por sus siglas en inglés, Chimeric Antigen Receptor T-cells), se diseñan para reconocer antígenos específicos del tumor. Una vez administradas al paciente, estas células T modificadas tienen la capacidad de destruir tumores que de otro modo serían resistentes a los tratamientos convencionales. Las células CAR-T han mostrado resultados extraordinarios en tipos de cáncer hematológicos, como leucemias y linfomas [4].

Por último, un aspecto fundamental de la inmunoterapia personalizada es la capacidad de adaptar el tratamiento

según el perfil molecular del tumor. Las técnicas de secuenciación genómica y la identificación de biomarcadores específicos permiten seleccionar los tratamientos más adecuados para cada paciente, basándose en las características únicas de su cáncer. Esto no solo mejora la respuesta terapéutica, sino que también ayuda a reducir la toxicidad y los efectos secundarios asociados con el tratamiento [3].

Terapias Combinadas y Personalización del Tratamiento

El tratamiento combinado de inmunoterapia con otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas, ha demostrado mejorar significativamente la respuesta en pacientes con cáncer metastásico. La quimioterapia, aunque tradicionalmente utilizada como tratamiento principal en muchos cánceres, puede tener efectos limitados cuando se utiliza de forma aislada en estadios avanzados. Sin embargo, al combinarla con inhibidores de puntos de control inmunológicos, como los inhibidores de PD-1, se ha observado una mayor activación de las células T y una

reducción significativa del tamaño tumoral. Este enfoque combinado potencia la respuesta inmunitaria, permitiendo que las células inmunitarias destruyan no solo las células tumorales directamente afectadas por la quimioterapia, sino también otras células tumorales que pueden estar más protegidas [5].

La radioterapia, por otro lado, puede inducir una "respuesta inmune in situ", lo que significa que al destruir las células tumorales en la zona irradiada, se liberan antígenos tumorales que pueden activar el sistema inmunológico. Esta respuesta inmune se ve potenciada cuando se combina con inmunoterapia. La radioterapia no solo daña las células tumorales de manera directa, sino que también crea un ambiente inflamatorio en el tumor que facilita la activación de la respuesta inmune. En este contexto, la combinación de inmunoterapia y radioterapia ha demostrado ser eficaz en varios tipos de cáncer metastásico, incluyendo cáncer de pulmón y melanoma [6].

Las terapias dirigidas, que actúan sobre mutaciones genéticas específicas en las células tumorales, también se están combinando con inmunoterapia para aumentar la eficacia del tratamiento. Los inhibidores de tirosina quinasa y los fármacos que bloquean la angiogénesis pueden utilizarse junto con inmunoterapia para mejorar la infiltración de células inmunitarias en el tumor, haciendo que el microambiente tumoral sea más susceptible a la destrucción inmunológica. Además, el uso de combinaciones de anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la respuesta terapéutica en cánceres de mama y de colon metastásico [7].

La personalización de estos tratamientos combinados es esencial para optimizar los resultados. El análisis de biomarcadores, como la expresión de PD-L1, la carga mutacional tumoral y el perfil genético del tumor, permite a los médicos seleccionar las combinaciones más efectivas para cada paciente. Este enfoque personalizado no solo maximiza la eficacia del tratamiento, sino que también minimiza los efectos

secundarios, ya que los fármacos se eligen según las características específicas del tumor [4].

Perspectivas Futuras y Desafíos en la Inmunoterapia Personalizada

A pesar de los avances significativos en la inmunoterapia personalizada, aún existen desafíos importantes en su aplicación clínica. Uno de los obstáculos más relevantes es la heterogeneidad intratumoral, que implica que las células dentro de un mismo tumor pueden tener diferentes características moleculares. Esto puede llevar a una respuesta desigual a la inmunoterapia, donde algunas áreas del tumor responden positivamente mientras que otras son resistentes. La identificación de biomarcadores predictivos más precisos y la mejora de las tecnologías de secuenciación genómica podrían ser cruciales para superar este desafío y proporcionar un tratamiento aún más eficaz y específico [8].

Otro desafío es la aparición de resistencia a la inmunoterapia, que puede ocurrir cuando las células tumorales desarrollan mecanismos para evadir la acción

de los tratamientos inmunológicos. Por ejemplo, algunas células tumorales pueden cambiar la expresión de los puntos de control inmunológicos o desarrollar nuevas vías de escape. La investigación en terapias combinadas que actúen sobre diferentes mecanismos de resistencia está en marcha y podría ofrecer soluciones para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en pacientes que inicialmente responden, pero que eventualmente desarrollan resistencia [9].

Además, los efectos secundarios, aunque generalmente menores que los de la quimioterapia, siguen siendo una preocupación. La toxicidad inmunológica, como las reacciones autoinmunitarias, puede limitar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia personalizada. Estos efectos secundarios pueden incluir desde erupciones cutáneas hasta problemas más graves, como colitis o neumonitis. La monitorización y el manejo adecuado de estos efectos secundarios son esenciales para garantizar la seguridad del paciente durante el tratamiento.

En el futuro, la investigación en inmunoterapia

personalizada continuará avanzando, con un enfoque en la mejora de la precisión de los biomarcadores, el desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas y la expansión de las indicaciones para la inmunoterapia en más tipos de cáncer metastásico. Estos esfuerzos contribuirán a hacer de la inmunoterapia personalizada una herramienta aún más poderosa y accesible para el tratamiento del cáncer metastásico, con la esperanza de lograr una mejor calidad de vida y supervivencia para los pacientes [10].

Conclusión

La inmunoterapia personalizada representa un avance significativo en el tratamiento del cáncer metastásico, ofreciendo nuevas esperanzas para los pacientes que previamente no tenían opciones efectivas. Al aprovechar el poder del sistema inmunológico, la inmunoterapia puede reconocer y destruir selectivamente las células tumorales, minimizando el daño a los tejidos sanos. La personalización del tratamiento, basada en el perfil molecular del tumor de cada paciente, permite una

terapia más específica y eficiente, reduciendo la toxicidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de los avances, todavía existen varios desafíos, como la heterogeneidad intratumoral, la aparición de resistencia a la terapia y los efectos secundarios. Sin embargo, la investigación continua y el desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas y biomarcadores predictivos prometen superar estos obstáculos. Las terapias combinadas, que integran inmunoterapia con quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas, ofrecen un enfoque más potente y sinérgico que mejora la respuesta al tratamiento.

En el futuro, la inmunoterapia personalizada tiene el potencial de convertirse en una herramienta aún más eficaz en el manejo del cáncer metastásico, no solo mejorando las tasas de supervivencia, sino también ofreciendo opciones de tratamiento menos invasivas y más tolerables. Con la mejora continua de las estrategias terapéuticas y la personalización del tratamiento, la

inmunoterapia podría cambiar fundamentalmente la manera en que abordamos el cáncer metastásico, ofreciendo a los pacientes un futuro más prometedor.

Bibliografía

1. Robert C, et al. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Science* 2015;348(6230):1422-1427.
2. Sharma P, et al. PD-1 pathway inhibitors in cancer treatment. *J Clin Oncol* 2017;35(4):409-421.
3. Hellmann MD, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378(22):2088-2091.
4. Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
5. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-2454.
6. Sznol M, et al. A phase I trial of the PD-1 inhibitor pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(15):2510-2517.
7. Garon EB, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018-2028.
8. Rizvi NA, et al. Cancer immunotherapy: A paradigm shift in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;53: 66-78.

9. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-723.
10. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311-319.

CAR-T cells en Tumores Sólidos

Victor Daniel Carreño Barrera

Médico General UDES Bucaramanga

Médico General Independiente

Introducción a las Células CAR-T en Tumores Sólidos

Las células T con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) han demostrado ser una de las terapias más innovadoras y efectivas en el tratamiento de cánceres hematológicos como leucemias y linfomas. Estas células son modificadas genéticamente para reconocer y atacar células tumorales específicas. Sin embargo, su uso en tumores sólidos ha sido limitado debido a una serie de desafíos inherentes a estos tipos de cáncer. Los tumores sólidos presentan un microambiente más complejo y diverso que dificulta que las células CAR-T puedan infiltrarse y eliminar las células tumorales de manera eficaz.

Las barreras incluyen la heterogeneidad tumoral, la presencia de células inmunosupresoras en el microambiente, la escasa expresión de antígenos tumorales específicos y la dificultad de las células CAR-T para cruzar la barrera de las células endoteliales y llegar al tumor. A pesar de estos obstáculos, la investigación en CAR-T cells en tumores sólidos ha

avanzado significativamente, abriendo nuevas posibilidades para extender esta terapia a una mayor variedad de cánceres [1].

Epidemiología de Tumores Sólidos

Los tumores sólidos son un grupo diverso de cánceres que incluyen neoplasias en órganos y tejidos no hematológicos. A nivel mundial, los tumores sólidos representan la mayoría de los casos de cáncer y son la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cánceres más comunes entre los tumores sólidos son los de pulmón, mama, colon, próstata, hígado y estómago. Estos tipos de cáncer tienen una alta incidencia y mortalidad, y su frecuencia varía considerablemente según la región geográfica, los hábitos de vida y la genética de las poblaciones. En los países desarrollados, los cánceres de mama y pulmón son los más prevalentes, mientras que en los países en desarrollo, los cánceres gástricos y hepáticos están más presentes debido a factores como la dieta y la infección por hepatitis [1].

La incidencia de los tumores sólidos ha aumentado globalmente, especialmente en los países de ingresos medios y altos, debido a factores como el envejecimiento de la población, la urbanización y los hábitos de vida poco saludables, como el tabaquismo, la dieta pobre en fibra y la falta de ejercicio. Sin embargo, los avances en la detección temprana, el tratamiento y los cambios en los estilos de vida han permitido una mejor supervivencia en algunos tipos de cáncer. El cáncer de próstata, por ejemplo, ha visto una reducción en la mortalidad debido a la detección precoz y a los avances en terapias dirigidas [2].

Impacto en la Mortalidad y la Supervivencia

A pesar de los avances en la medicina oncológica, los tumores sólidos siguen siendo responsables de la mayoría de las muertes por cáncer. La mortalidad varía significativamente según el tipo de cáncer y el estadio en que se detecta la enfermedad. En los tumores sólidos, la detección temprana es fundamental para mejorar las tasas de supervivencia. Por ejemplo, los cánceres de mama y colon, cuando se detectan en etapas tempranas,

tienen una tasa de supervivencia a cinco años superior al 90%. Sin embargo, los cánceres de pulmón y páncreas, a menudo diagnosticados en etapas más avanzadas, tienen tasas de supervivencia mucho más bajas [3].

En los últimos años, las terapias dirigidas y la inmunoterapia, incluidas las células CAR-T, han cambiado el panorama del tratamiento para algunos tumores sólidos, especialmente para aquellos con características moleculares específicas. El uso de estas terapias ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con tumores metastásicos, aunque todavía se requiere más investigación para abordar los desafíos del microambiente tumoral y la heterogeneidad celular, que limitan la eficacia de estas terapias en muchos casos.

Epidemiología de las Terapias CAR-T en Tumores Sólidos

El uso de células CAR-T en tumores sólidos es un campo emergente que está comenzando a ser evaluado en ensayos clínicos. Aunque las células CAR-T han

tenido un éxito impresionante en cánceres hematológicos, como leucemias y linfomas, su aplicación en tumores sólidos es más compleja. Esto se debe a la naturaleza densa y heterogénea de los tumores sólidos, que presentan obstáculos como la escasa penetración de las células CAR-T y la presencia de células inmunosupresoras que bloquean su eficacia [4].

A pesar de estos desafíos, estudios preliminares han mostrado resultados prometedores, especialmente en tipos de cáncer sólidos con antígenos tumorales bien definidos, como el cáncer de mama HER2 positivo y los glioblastomas. En algunos ensayos clínicos, las células CAR-T han mostrado una capacidad limitada para reducir el tamaño tumoral en estos pacientes, aunque la respuesta completa sigue siendo rara. Los estudios sobre la combinación de células CAR-T con otras terapias, como la inhibición de puntos de control inmunológicos y la quimioterapia, están avanzando rápidamente y ofrecen una perspectiva positiva para la expansión de las células CAR-T en el tratamiento de tumores sólidos [6].

Desafíos Epidemiológicos y Futuro de las Células CAR-T en Tumores Sólidos

A medida que los ensayos clínicos de CAR-T en tumores sólidos avanzan, surgen varios desafíos epidemiológicos. Uno de los principales retos es la identificación de los biomarcadores más eficaces para seleccionar a los pacientes adecuados que podrían beneficiarse de esta terapia. Además, la variabilidad en la respuesta de los pacientes debido a la heterogeneidad tumoral implica que no todos los pacientes con tumores sólidos tendrán la misma probabilidad de éxito con las células CAR-T. El futuro de las terapias CAR-T en tumores sólidos probablemente dependerá de la mejora en las estrategias de combinación, la personalización del tratamiento y el desarrollo de nuevas tecnologías para superar las barreras biológicas de los tumores sólidos.

Se espera que, con el tiempo, la inmunoterapia con células CAR-T se convierta en una opción más amplia para los pacientes con tumores sólidos metastásicos, pero el ritmo de la adopción dependerá de la capacidad para superar los desafíos relacionados con la accesibilidad,

los costos y la eficacia en diferentes tipos de cáncer [7].

Mecanismos y Desafíos de las Células CAR-T en Tumores Sólidos

Las células CAR-T están diseñadas para reconocer antígenos específicos expresados en la superficie de las células tumorales. Estos antígenos suelen ser proteínas que son sobreexpresadas o exclusivas del tumor, como HER2 en cáncer de mama o EGFR en cáncer colorrectal. Sin embargo, en los tumores sólidos, la expresión de estos antígenos a menudo es heterogénea, lo que dificulta que las células CAR-T logren una erradicación completa del tumor. Además, el microambiente tumoral en los tumores sólidos es notoriamente inmunosupresor, con la presencia de células T reguladoras, macrófagos M2 y una red de proteínas inmunosupresoras, como el TGF- β y la interleucina 10, que limitan la efectividad de las células CAR-T.

Otro desafío importante es la dificultad para dirigir las células CAR-T hacia los tumores sólidos. A diferencia de los tumores hematológicos, que son más accesibles al

sistema inmunológico, los tumores sólidos están rodeados por una barrera de tejido denso que impide que las células CAR-T lleguen a su objetivo. A esto se añade el hecho de que los tumores sólidos pueden desarrollar mecanismos de evasión inmunitaria que inhiben la acción de las células CAR-T. La limitación en la infiltración tumoral y la presencia de antígenos tumorales heterogéneos son barreras cruciales que están siendo objeto de intensas investigaciones para mejorar la eficacia de las células CAR-T en estos tumores [8].

Enfoques y Avances en la Terapia CAR-T para Tumores Sólidos

La investigación sobre CAR-T cells en tumores sólidos ha llevado a varios enfoques innovadores para superar las barreras mencionadas. Uno de los enfoques más prometedores es la combinación de células CAR-T con otras terapias, como la quimioterapia, la radioterapia o la inhibición de puntos de control inmunológicos, para potenciar la respuesta antitumoral. Por ejemplo, la combinación de CAR-T cells con inhibidores de PD-1, como pembrolizumab, puede ayudar a desbloquear la

inhibición inmune que limita la actividad de las células CAR-T en el microambiente tumoral. Además, la modificación de las células CAR-T para que expresen múltiples receptores o para que sean más resistentes al entorno inmunosupresor del tumor podría aumentar su eficacia. Investigadores también están explorando estrategias para mejorar la penetración de las células CAR-T en los tumores, como la modificación de su capacidad para atravesar la barrera endotelial o la administración local de CAR-T cells, dirigida directamente al sitio del tumor.

Recientemente, se ha avanzado en la ingeniería de células CAR-T para que reconozcan múltiples antígenos específicos, lo que podría mejorar su capacidad para atacar tumores con perfiles antigénicos heterogéneos. Un ejemplo es la creación de células CAR-T biespecíficas, que están diseñadas para atacar dos antígenos diferentes en la superficie de las células tumorales. Este enfoque podría ser particularmente eficaz en tumores sólidos, donde los antígenos sobreexpresados pueden ser limitados o presentar variabilidad entre las células

tumorales dentro del mismo tumor. La personalización de las células CAR-T para que se adapten mejor al tumor específico de cada paciente también está en una fase de investigación avanzada, con el objetivo de mejorar la efectividad y reducir los efectos secundarios [9].

Perspectivas Futuras y Desafíos en el Uso de CAR-T en Tumores Sólidos

A pesar de los avances en el uso de CAR-T cells para tumores sólidos, muchos de los desafíos mencionados anteriormente siguen siendo obstáculos importantes. La heterogeneidad antigénica y la barrera del microambiente inmunosupresor siguen siendo los mayores problemas para la eficacia de esta terapia en tumores sólidos. Sin embargo, las combinaciones de terapias y la mejora de la ingeniería genética de las células CAR-T ofrecen un camino hacia soluciones potenciales. Además, la investigación en la mejora de la infiltración de las células CAR-T en el tumor y el desarrollo de técnicas para superar la resistencia inmunológica son áreas que prometen mejorar la efectividad de la inmunoterapia.

El futuro de las células CAR-T en los tumores sólidos está marcado por una continua innovación en la modificación de estas células y su integración con otros tratamientos inmunoterápicos. Las pruebas clínicas en curso evaluarán la seguridad y eficacia de estas terapias combinadas, y se espera que en los próximos años las células CAR-T se conviertan en una opción terapéutica más accesible para pacientes con tumores sólidos metastásicos. El desafío radica en optimizar la selección de los pacientes adecuados, personalizando el tratamiento según las características genéticas de cada tumor y las particularidades del paciente, lo que permitirá a las células CAR-T ampliar su espectro de acción en la oncología de tumores sólidos [10].

Bibliografía

1. Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
2. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30.
3. Choi YJ, et al. Early detection and screening of lung cancer. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):33-43.
4. Park JH, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Solid Tumors. *J Clin Invest* 2020;130(5):2359-2367.
5. Beatty GL, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Solid Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(4):605-616.
6. Long AH, et al. Engineering custom T cells for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19(5):225-237.
7. Goff SL, et al. Targeting solid tumors with CAR T cell therapy. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):114.
8. Guo X, et al. Immunotherapy in solid tumors: current status and future directions. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):135.
9. Melenhorst JJ, et al. Engineering T cells for cancer therapy: CAR-T cells. *J Clin Invest* 2017;127(5):1461-1469.

10. June CH, et al. CAR T Cell Therapy: The First Year in Review. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1697-1699.