

Inmunoterapia en cáncer

Casos de vida real

Immunotherapy in cancer

Real-life cases

LUIS FELIPE CÁRDENAS-LOSADA, CAROL PAOLA SALCEDO-CERQUERA,
ORLANDO MONTERO-GARCÍA, GIOVANNI CAVIEDES-PÉREZ • NEIVA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4895>

Resumen

La inmunoterapia es un tratamiento donde la estimulación del sistema inmune permite al organismo reaccionar contra ciertos tumores, mostrando amplios beneficios en pacientes con cáncer, donde los fármacos que se emplean favorecen la recuperación de funciones alteradas del sistema inmunológico; no obstante, una variedad de neoplasias tanto solidas como hematológicas han mostrado mejoría por diferentes mecanismos. Presentamos el caso de dos pacientes en el contexto de neoplasias malignas en estadios avanzados en donde se realizó terapia con nivolumab y pembrolizumab, con respuesta favorable apreciando resolución de las lesiones metastásicas, mejorando su calidad de vida y con ello el pronóstico de los pacientes. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4895>*).

Palabras claves: *inmunoterapia, cáncer, neoplasias.*

Abstract

Immunotherapy is a treatment in which immune system stimulation allows the body to react against certain tumors, with ample benefits for patients with cancer, helping them recover altered immune system functions. However, a variety of both solid and hematological neoplasms have shown improvement through various mechanisms. We present the cases of two patients with advanced stage malignant tumors who underwent treatment with nivolumab and pembrolizumab, with a favorable response showing resolution of the metastatic lesions and improving the patients' quality of life along with their prognosis. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4895>*).

Keywords: *immunotherapy, cancer, neoplasms.*

Dr. Luis Felipe Cárdenas-Losada: internista y Hemato-Oncólogo. Profesor de Medicina Interna; Dra. Carol Paola Salcedo-Cerquera: Internista. Profesora de Medicina Interna; Dr. Orlando Montero-García: Internista y Nefrólogo. Profesor Semiología y Medicina Interna, Coordinador del Postgrado de Medicina Interna; Dr. Giovanni Caviedes-Pérez: Internista y Farmacólogo. Profesor de Medicina Interna y Farmacología.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva (Colombia).

Correspondencia: Dr. Luis Felipe Cárdenas-Losada. Neiva (Colombia).

E-Mail: luisfelipecardenas@gmail.com

Introducción

En la actualidad se viene estudiando el ámbito de la inmunoterapia como una estrategia terapéutica contra el cáncer, logrando que el enfoque sea dirigido a la comprensión del sistema inmunológico, su relación con las citoquinas, anticuerpos monoclonales y su respuesta a las células malignas. Por lo anterior, se revisan dos casos en donde se consiguió obtener una respuesta favorable con este tipo de terapia.

Caso 1

Paciente masculino de 69 años quien es procedente de una vereda del municipio de La Plata, agricultor, sin antecedentes personales de importancia. Presenta epistaxis por lo que fue ingresado a un hospital de III nivel en donde se documenta una lesión a nivel nasal (Figura 1), posteriormente llevado a biopsia con reporte patológico de lesión tumoral pobre-

mente diferenciada que plantea como diagnóstico diferencial melanoma versus linfoma de alto grado versus carcinoma pobremente diferenciado, una vez es reportada la inmunohistoquímica se indica positividad fuerte y difusa sox10 y vimentina, heterogénea a la marcación con sox 11 y S100 y positividad focal HMB45 y melana, las células tumorales no presentan expresividad a la marcación con cd68, cd45, EMA y CKAE1-AE3, el índice de proliferación celular medido con ki 67 es de 30%; concluyendo un melanoma de la mucosa sinusal.

El paciente fue valorado por la Unidad de Oncología solicitando una tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones o PET-CT, con evidencia de tumoración primaria en la fosa nasal izquierda, asociado a compromiso adenopático latero-cervical izquierdo (predominantemente en el nivel II) y múltiples lesiones nodulares pulmonares sugestivas de metástasis (Figura 2).

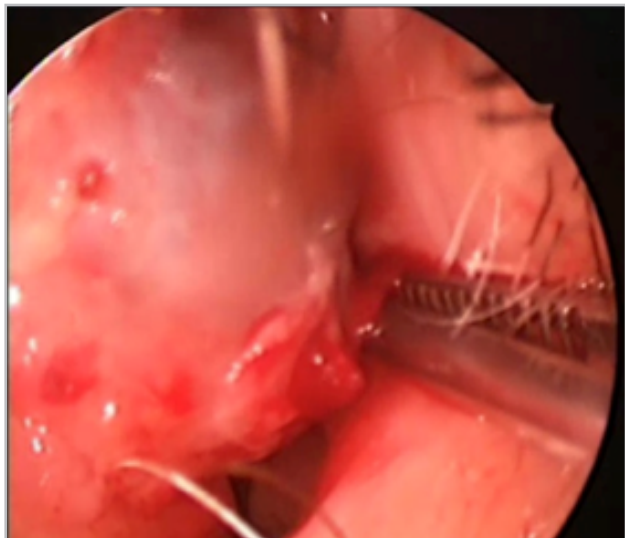


Figura 1. Lesión nasal llevada a biopsia.

Se indicó manejo por parte de oncología con nivolumab en dosis de 240 mg cada 15 días por un año, hasta que presento elevación de la transaminemia, por lo que se ajustó dosis a 400 mg cada mes. Luego de tres años se realizó nuevo control con PET-CT que no evidencio lesiones hipermetabólicas locorregionales o a distancia que sean claramente consistentes con compromiso neoplásico (Figura 3).

Caso 2

Paciente femenina de 69 años, procedente de Neiva, ocupación ama de casa, quien ingresó por cuadro clínico consistente en hemiplejia derecha, realizándose tomografía cerebral simple con evidencia de lesión tumoral con edema vasogénico secundario; se complementan estudios con Tacar de tórax, documentándose una lesión apical posterior del pulmón derecho, de bordes irregulares (Figura 4: A, B, C)

Se lleva a biopsia pulmonar con reporte de patología de cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma primario clasificado

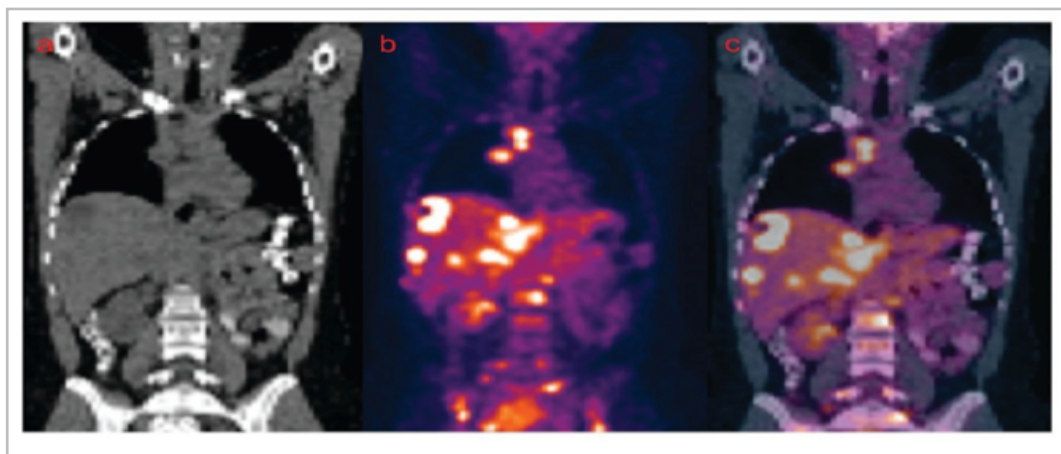


Figura 2. PET-CT, tumoración primaria en la fosa nasal izquierda, asociado a compromiso adenopático latero-cervical izquierdo y múltiples lesiones nodulares pulmonares sugestivas de metástasis.

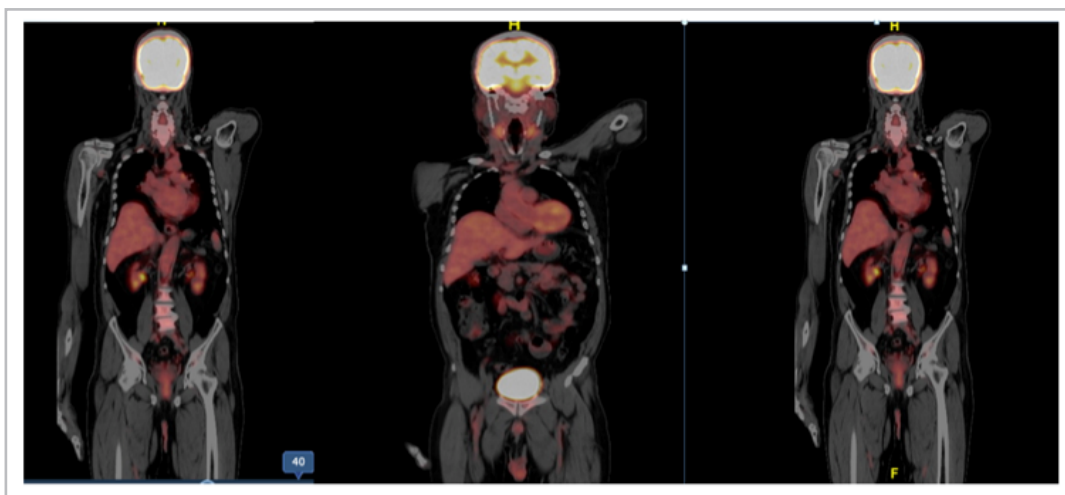


Figura 3. PET-CT de control, sin lesiones hipermetabólicas loco-regionales o a distancia que sean claramente consistentes con compromiso neoplásico.

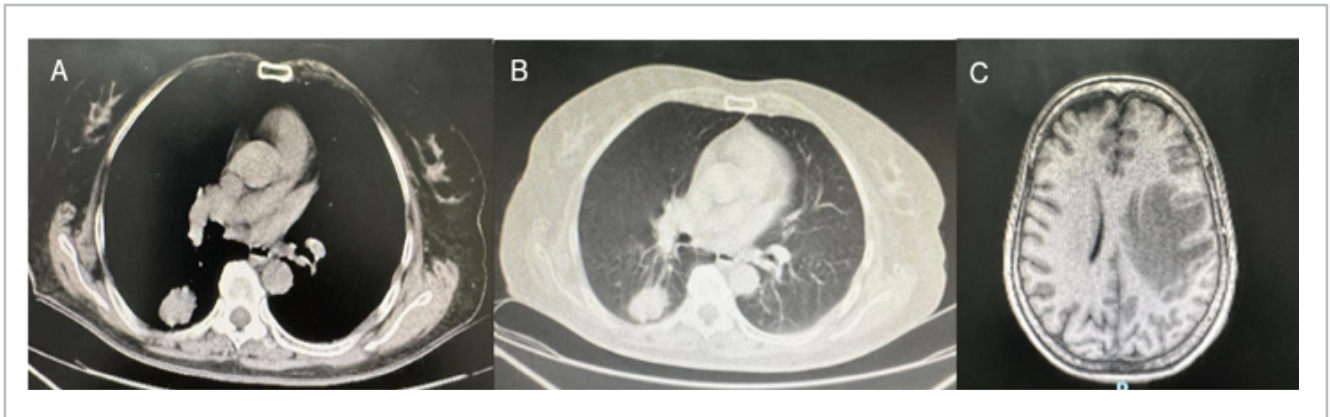


Figura 4. A: ventana para mediastino con imagen de lesión tipo masa en hemitórax derecho. B: ventana para pulmón con imagen tumoral en hemitórax derecho. C: escanografía cerebral con importante edema circundante en región parietal izquierda secundaria a masa.

como T2NXM1 Estadio IV, se realiza estudio de inmunohistoquímica con expresión fuerte y difusa en las células neoplásicas para napsin A y heterogéneo para TTF1, sin positividad para P63, se recomendó tratamiento oncológico con radioterapia holoencefálica y quimioterapia. Se da inicio con pembrolizumab durante 6 ciclos con respuesta completa, a partir del 7° ciclo se indica disminuir la dosis por fatiga y pérdida de peso, hasta que consolidó 30 ciclos en total, mejorando su escala funcional; en control a los dos años luego se evidencia mejoría clínica significativa sin déficit neurológico y a nivel imagenológico pulmonar y cerebral resolución de las lesiones inicialmente descritas (Figura 5).

Discusión

Una de las causas de mayor mortalidad es el cáncer que afecta a más de 18,1 millones de personas en todo el mundo (1), existiendo una gran motivación para encontrar diferentes dianas para el tratamiento y se considera que la inmunoterapia es uno de los pilares al igual que la radioterapia, quimioterapia, cirugía y terapia dirigida.

La transformación maligna de las células activa el sistema inmunitario, desencadena una respuesta contra las células tumorales, ya sea por medio del sistema inmunitario innato o el adaptativo (2). El sistema inmune innato compone la defensa primaria del huésped en nuestro cuerpo que monta una respuesta inmune sin activación previa por antígenos que está compuesta por varias barreras físicas (uniones estrechas en las superficies de moco, epitelio, piel y membranas mucosas), barreras anatómicas, enzimas de células epiteliales y fagocíticas como lisozima, fagocitos (monocitos, neutrófilos, macrófagos), proteínas séricas mediadas por inflamación (complemento, proteína C reactiva, lectina y ficolinas), péptidos antimicrobianos de superficie y de gránulos de fagocitos (defensinas y catelicidina), receptores celulares que detectan microorganismos y señalan una respuesta defensiva (receptores tipo Toll) (3). El sistema adaptativo está conformado por linfocitos T CD4+ y CD8+, que se activan tras la presentación del antígeno por las células presentadoras de antígeno (APC) seguida de la producción de anticuerpos específicos contra

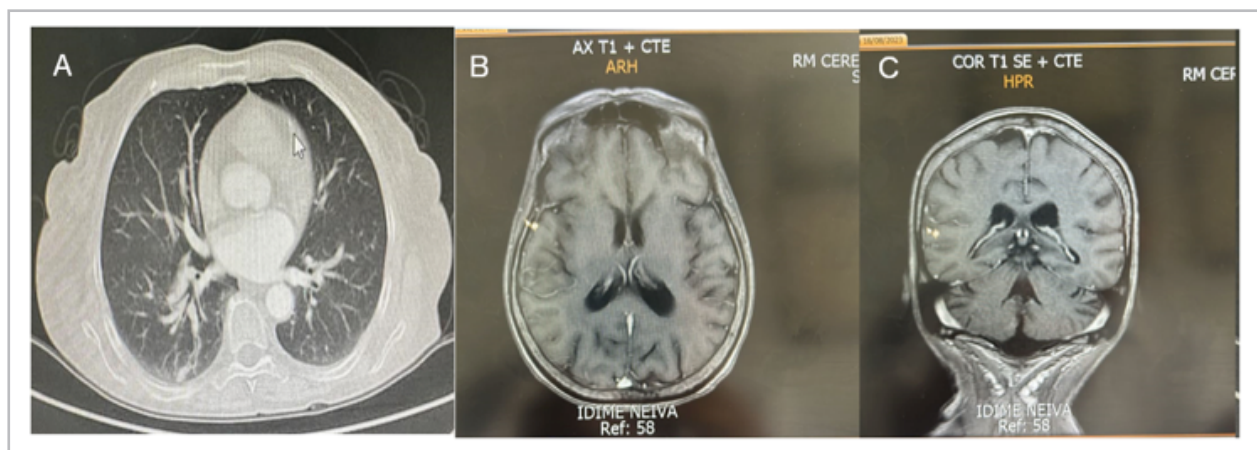


Figura 5. A: tomografía de tórax de alta resolución en ventana para pulmón sin masa pulmonar. B y C: resonancia cerebral, cortes coronales sin evidencia de imagen tumoral.

el antígeno. Cada individuo tiene un componente único del sistema inmunológico con una capacidad variable para generar una respuesta inmunológica debido a la presencia de varios antígenos asociados a tumores en la superficie de las células cancerosas, caracterizados por la rápida proliferación celular y la evasión inmunológica en el microambiente tumoral (TME) (4). La imperfección en la presentación de antígenos en las células cancerosas simboliza un importante mecanismo de escape inmunitario en la supervivencia del cáncer (5).

La inmunoterapia contra el cáncer incluye anticuerpos monoclonales dirigidos, transferencia de células T adoptivas, vacunas tumorales, terapia con virus que infectan tumores, inhibidores de puntos de control, citocinas y adyuvantes (6). Se puede considerar la inmunoterapia como una forma de terapia biológica (terapia modificadora de la respuesta biológica (BRM), dado que se puede utilizar en combinación con medicamentos quimioterapéuticos, quirúrgicos, radioterapia o tratamientos dirigidos para mejorar la eficacia de los métodos empleados. La terapia génica tiende a mejorar la selectividad de los métodos dirigidos a los puntos de control inmunológico y facilitar su entrada al tejido tumoral y restaurar los mecanismos desequilibrados (7).

Los métodos de inmunoterapia tiene como diana acelerar el sistema inmunológico (reforzar la inmunidad) que “marca” las células cancerosas para que pueda encontrar y destruir las células tumorales malignas (8). Existen varios tipos de métodos inmunoterapéuticos como son los Inhibidores de puntos de control que son inhibidores de PD-1 (receptor de muerte celular programada-1) / PD-L1

(ligando del receptor de muerte celular programada-1) o inhibidores de CTLA-4 (antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4, también conocido como inhibidores de CD152 (grupo de diferenciación 152) (9-10).

Las vacunas contra el cáncer están diseñadas para provocar una respuesta inmunitaria lo que estimula a atacar las células cancerosas que portan estos antígenos, se han desarrollado diferentes tipos de vacunas terapéuticas, incluidas las de células tumorales completas, lisados de células tumorales (células tumorales modificadas genéticamente, vacunas basadas en proteínas o péptidos), vacunas de ARN y ADN, vacunas diseñadas con vectores virales para expresar antígenos tumorales y vacunas basadas en péptidos para la terapia del cáncer (11-12).

Las estrategias de combinación que utilizan inmunoterapia y quimioterapia han mostrado resultados clínicos destacados en una serie de estudios clínicos. Varios anticuerpos están aprobados, como el Ipilimumab (un anticuerpo anti-CTLA-4), Pembrolizumab y Nivolumab (anticuerpos anti-PD-1) para el tratamiento del melanoma avanzado (Tabla 1) (13). El uso de un solo agente como inhibidor de puntos de control posee una respuesta del 20 al 30%, pero la combinación de CTLA-4 y los anticuerpos PD1 aumenta la tasa de respuesta duradera en comparación con la monoterapia (14).

Conclusión

Siendo el cáncer una de las patologías que genera altas tasas de mortalidad en el mundo a diferentes edades, con el desarrollo ascendente de la inmunoterapia se abren otras opciones de manejo demostrando ser una herramienta exitosa en el tratamiento. En el caso de los pacientes presentados se documenta resolución imagenológica de las lesiones primarias y metastásicas mejorando la supervivencia y dejando abierta la posibilidad de su uso de forma concomitante con las estrategias convencionales ofrecidas.

Agradecimientos

Hacia los pacientes, por permitir la difusión de su caso con la comunidad científica.

Referencias

- Freddie B, Ferlay J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CAAC 2018(68):394-424
- Demaria O, Cornen S, Daëron M, Morel Y, Medzhitov R, Vivier E. Harnessing innate immunity in cancer therapy. Nature 2019, 574(7776):45-56
- Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. Cell Host Microbe 2014, 15(3):266-282
- Wang S, He Z, Wang X, Li H, Liu XS. Antigen presentation and tumor immunogenicity in cancer immunotherapy response prediction. Elife 2019, 8:e49020
- De Charette M, Marabelle A, Houot R. Turning tumor cells into antigen presenting cells: ¿the next step to improve cancer immunotherapy? Eur J Cancer 2016, 68:134-147
- Pandya PH, Murray ME. The immune system in cancer pathogenesis: potential therapeutic approaches. J Immunol Res 2016:4273943
- Kondelkova K, Vokurková D, Krejssek J, Borská L, Fiala Z, Ctírad A. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. Acta Medica 2010, 53:73-77
- Oh T, Ivan ME, Sun MZ, Safaei M, Fakumejad S, Clark AJ, Sayegh ET, Bloch O, Parsa AT. PI3K pathway inhibitors: potential prospects as adjuncts to vaccine

Tabla 1. Inmunoterapias empleadas en cáncer. Inhibidores de PD-1 (receptor de muerte celular programada 1) PD-L1 (ligando del receptor de muerte celular programada 1); inhibidores de CTLA-4 (antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4).

Inmunoterapia - fármaco	Proteínas asociadas	Utilidad en cáncer
Inhibidores de puntos de control		
• Nivolumab	• PD-1	• Melanoma, Linfoma de Hodgkin, Cáncer colorrectal, Carcinoma hepatocelular, Cáncer urotelial de vejiga, Cáncer de pulmón, Cáncer de riñón, Cáncer de pulmón de células no pequeñas y Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.
• Pembrolizumab	• PD-1	
• Durvalumab	• PD-L1	• Cáncer gástrico, urotelial de vejiga, de cabeza y cuello y melanoma.
• Avelumab	• PD-L1	• Cáncer de pulmón de células no pequeñas y urotelial
• Ipilimumab	• CTLA-4	• Cáncer urotelial, Carcinoma avanzado de células de Merkel
• Urelumab	• CD137	• Melanoma
		• Linfoma no Hodgkin

- immunotherapy for glioblastoma. *Immunotherapy* 2014, 6(6):737–753.
9. Hongming Z, Jibei C. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *JCA* 2018, 9(10):1773–1781
10. Garber K. Driving T-cell Immunotherapy to solid tumors. *Nat Biotechnol* 2018, 36:215–219
11. Finn OJ. The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nat Rev Immunol* 2018, 18(3):183–194
12. Gardner T, Elzey B, Hahn NM. Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Hum Vaccines Immunother* 2012, 8(4):534–539
13. Kumar AR, Devan AR, Nair B, Nath LR. Anti-VEGF mediated immunomodulatory role of phytochemicals: scientific exposition for plausible HCC treatment. *Curr Drug Targets* 2021, 22:1288.
14. Emmett VS. Developing combination strategies using PD-1 checkpoint inhibitors to treat cancer. *Semin Immunopathol* 2019, 41(1):21–30

