

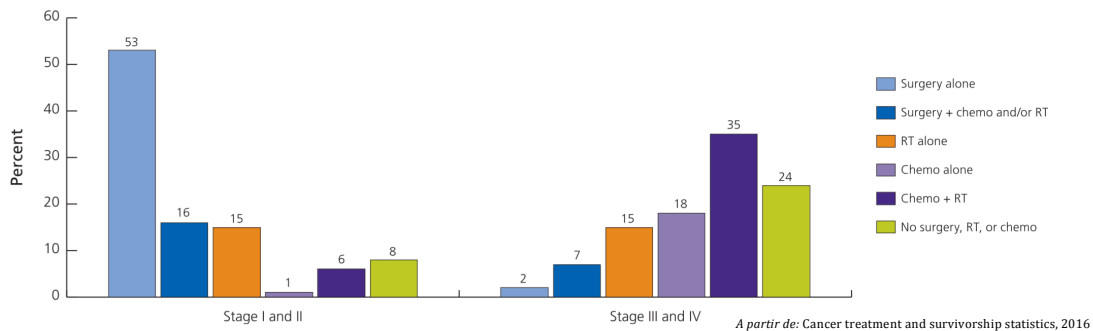
UN RAIG DE LLUM PELS PACIENTS AMB EL CÀNCER MÉS MORTÍFER

Elisenda Cama
Novembre 2016

De tots els tipus de càncer que hi ha, el de pulmó és el que causa més morts a l'any en tot el món. Hi ha diferents teràpies, però recentment la immunoteràpia s'ha potenciat considerablement després del descobriment d'anticossos que actuen sobre els receptors CTLA-4 i PD-1/PD-L1 de les cèl·lules.

Càncer de pulmó

El càncer de pulmó està classificat en dues parts; el de cèl·lules petites o microcítiques (SCLC; *small cell lung cancer*) que afecta al 13% de la població, i el de cèl·lules no microcítiques (NSCLC; *non-small cell lung cancer*) que afecta al 83%¹.



Hi ha diferents tractaments, entre els més utilitzats trobem la quimioteràpia, la radiació i la intervenció quirúrgica. Però actualment s'han desenvolupat medicaments immunològics, aquests són anticossos monoclonals que es dirigeixen als receptors de limfòcits T (CTLA-4 i PD-1) per la mort cel·lular².

El càncer es caracteritza per mutacions genètiques que provoquen una proliferació descontrolada de les cèl·lules i acaben derivant a un tumor. Aquests expressen antígens que són presentats a limfòcits T mitjançant cèl·lules presentadores d'antígens (APC). Aquests tipus de leucòcits tenen un gran potencial de reconeixement per antígens que no són propis de l'organisme i els poden eradicar³.

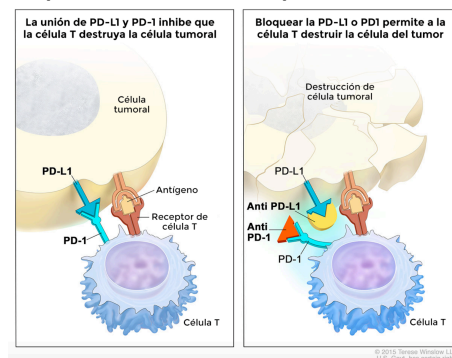
El sistema immune per tant, actua sobre el càncer eliminant les cèl·lules cancerígenes, equilibrant el creixement i expansió del tumor, i finalment evadint el càncer de la seva destrucció. Així doncs, l'activació d'aquest sistema és una gran estratègia de tractament sobre aquesta malaltia.

CTLA-4 i PD-1/PD-L1

Els limfòcits T es troben regulats per diferents vies d'estimulació i d'inhibició, en les quals els estudis clínics s'han focalitzat en la regulació de CTLA-4 i la unió de PD-1 amb PD-L1⁴.

El CTLA-4 (limfòcit T citotòxic d'antigen-4) és un receptor que es troba en les cèl·lules T que quan s'estimula inhibeix la funció d'aquesta cèl·lula. Així es manté un nivell d'homeòstasi a l'organisme per evitar alteracions. Considerant que en condicions cancerígenes interessa l'activitat dels limfòcits T, s'ha trobat un medicament anomenat ipilimumab, un anticòs monoclonal humà IgG1 que bloqueja la interacció de CTLA-4 amb els seus corresponents lligands CD80 i CD86. S'ha estudiat que si es combina amb carboplatí i paclitaxel té bons efectes i es considera aquesta combinació un tractament primari en SCLC³.

Per altra banda, el limfòcit T reconeixrà la cèl·lula cancerígena mitjançant la interacció TCR i MHC, que conseqüentment s'expressarà a la superfície de la cèl·lula tumoral el receptor PD-L1 (ligand-1 de mort programada) per la seva mort cel·lular. Però si es produeix la unió d'aquest lligand amb el receptor PD-1 que es troba a la cèl·lula T, la resposta immune s'aturarà i la cèl·lula tumoral podrà escapar-se de la mort. És per això que les investigacions científiques han pogut desenvolupar dos anticòs monoclonals dirigits a la proteïna PD-1 que bloquegen la interacció amb el PD-L1³.



A partir de: FDA aprueba el pembrolizumab para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, 2016

Aquest anticòs són el nivolumab i el pembrolizumab. El atezolizumab i el durvalumab són anti-PD-L1, però encara es troben en investigació clínica.

Els efectes adversos d'aquests anti-PD-1 són manejables. En el cas del nivolumab podríem trobar fatiga, tos, erupcions, pèrdua de pes, febre entre altres. I els efectes del pembrolizumab trobaríem pruija, diarrea, pèrdua de gana, nàusees, estrenyiment, dolor articular per exemple². Pacients amb NSCLC s'ha demostrat que aquests medicaments tenen menys efectes adversos que la quimioteràpia basada amb platí⁵.

Conclusió

La immunoteràpia ha suposat un gran pas en la cura del càncer de pulmó. Tot i que segueixi sent el més mortífer, els medicaments immunològics permeten a més a més, que s'allargui la supervivència a 10,3 mesos, mentre que els que es tracten amb quimioteràpia només arriben als 6 mesos⁵.

La FDA (*Food and Drug Administration*) ha aprovat la ipilimumab, el nivolumab i el pembrolizumab^{6,7}. Així doncs el futur dels malalts amb càncer de pulmó es veu més il·luminat.

¹ Kimberly D. Miller MPH, Rebecca L. Siegel MPH, Chun Chieh Lin PhD, et al: Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. 10.3322/caac.21349, 2016.

Disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21349/epdf>

² Somasundaram Aswin: Immune Checkpoint Blockade in Lung Cancer, 2016. Disponible: <http://www.discoverymedicine.com/Aswin-Somasundaram/2016/08/immune-checkpoint-blockade-in-lung-cancer/>

³ Paglialunga Luca, Salih Zena, Ricciuti Biagio, Califano Raffaele: Immune checkpoint blockade in small cell lung cancer: is there a light at th end of the tunnel?. ESMO Open, 10.1136/esmoopen-2015-000022 , 2016. Disponible: <http://esmoopen.bmj.com/content/1/4/e000022>

⁴ Paul A, Bunn Jr: Karnofsky Award 2016: A Lung Cancer Journey, 1973 to 2016, 10.1200/JCO.2016.70.4064, 2016. Disponible: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.70.4064>

⁵ Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, 10.1056/NEJMoa1606774, 2016. Disponible: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606774>

⁶ Santabarbara G, Maione P, Palazzolo G, Gridelli C: Novel immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, 10.1080/17512433.2016.1236681, 2016. [PubMed]

⁷ Claud Grigg and Naiyer A. Rizvi: PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung càncer: truth or fiction?, 10.1186/s40425-016-0153-x , 2016. Disponible: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-016-0153-x>