

## EDITORIAL

## Papel de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer endocrino



## THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN ENDOCRINE CANCER TREATMENT

Juan Cristóbal Sánchez<sup>a,b</sup> y Pedro Iglesias<sup>b,c,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 5 de abril de 2022; aceptado el 5 de abril de 2022

La inmunoterapia está considerada como el avance más significativo de las últimas décadas en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (immune checkpoint inhibitors o ICIs) han incrementado la supervivencia en múltiples neoplasias cambiando el paradigma terapéutico al buscar modificar la relación del sistema inmune con las células tumorales y condicionar su respuesta. Basándose en la teoría de la inmunoección del cáncer, que explica cómo las neoplasias evolucionan hacia un fenotipo que permite evadir el sistema inmune e influyen en el desarrollo de un microambiente tumoral más tolerante<sup>1</sup>, podemos utilizar anticuerpos, ICIs, para favorecer la activación y acción del linfocito T CD8+ frente a la célula tumoral y revertir esa evasión inmune. Actualmente disponemos de anticuerpos contra el receptor de membrana del antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4), frente al receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) y contra su ligando (PD-L1), receptores cuya activación inhibe

la respuesta inmune y cuyo bloqueo ha demostrado eficacia antitumoral.

El carcinoma de pulmón, el escamoso de cabeza y cuello, el urotelial, el renal y el melanoma, entre otros, son ejemplos donde conseguimos modificar la acción del sistema inmune objetivando respuestas tumorales, en ocasiones progresivas, incluso tras interrupción del tratamiento, incrementando la supervivencia global. Hemos cambiado el objetivo de tratar la célula tumoral para tratar la respuesta inmunológica y, siendo la evasión del sistema inmune un principio común en la oncogénesis, es plausible reproducir su utilidad en neoplasias endocrinas.

Las neoplasias endocrinas son un conjunto muy heterogéneo de enfermedades con origen en múltiples órganos, heterogéneas en histología y comportamiento biológico, con frecuencia de lenta evolución y larga historia natural. Su heterogeneidad y baja incidencia condiciona una dificultad añadida para el desarrollo de nuevas terapias, también para la inmunoterapia, actualmente en investigación con resultados iniciales modestos, pero con argumentos para continuar con su desarrollo.

En primer lugar, por inesperados, destacan los hallazgos en el carcinoma hipofisario (CH) y en el carcinoma anaplásico de tiroides (CAT), con respuestas descritas en casos clínicos

\* Autor para correspondencia. Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda Calle Manuel de Falla 1 28222 Madrid España.

Correo electrónico: [piglo65@gmail.com](mailto:piglo65@gmail.com) (P. Iglesias).

aislados y en pacientes tratados dentro de estudios de tumores sólidos. En el CH, con apenas 10 casos publicados, se han observado respuestas tanto con anti-PD1 (pembrolizumab) como con la combinación de anti-PD1 (nivolumab) y anti-CTLA-4 (ipilimumab)<sup>2</sup>. Aun considerando un posible sesgo de publicación, la larga duración de respuesta de algunos casos junto con el hallazgo de alteraciones en genes reparadores, de tumores en algún paciente tratado y en respuesta, justifica su potencial utilidad en pacientes seleccionados.

En los pacientes con CAT, neoplasia huérfana de terapias eficaces, exceptuando aquellos con BRAF mutado, y de muy mal pronóstico, disponemos de datos de actividad en pacientes incluidos en ensayos clínicos. El anti-PD-1 spartalizumab logró un 19% de respuestas objetivas en 42 pacientes con CAT tratados dentro de un ensayo fase I/II en tumores sólidos, con clara diferencia entre pacientes PD-L1 positivos (8/28; 29%) y PD-L1 negativos (0/12; 0%)<sup>3</sup>. Esta respuesta a la inmunoterapia se ha reproducido con pembrolizumab dentro de un ensayo fase II en tumores raros, con 18,8% de respuestas en 16 pacientes con CAT tratados, y también en 10 pacientes tratados dentro de un ensayo fase II de anti-PD-1 (nivolumab) y anti-CTLA-4 (ipilimumab) en combinación, observando 3 respuestas duraderas incluso de más de dos años (30% de respuesta objetiva)<sup>4</sup>. Los hallazgos descritos difieren lo suficiente de lo esperado por la historia natural de estas enfermedades como para considerar la potencial eficacia de la inmunoterapia en estas enfermedades.

Moderando el optimismo, a diferencia de los resultados en CAT, encontramos los resultados de los ICIs en carcinoma diferenciado de tiroides iodo refractario, con respuestas objetivas del 10% en los pocos pacientes incluidos en ensayos clínicos, llevando al desarrollo de ensayos de combinaciones de inmunoterapia con inhibidores tirosina quinasa (TKI) que pudiesen optimizar la eficacia, aunque todavía sin datos concluyentes. En cuanto al carcinoma medular de tiroides disponemos de información de muy pocos pacientes y sin resultados claros de eficacia.

Otra neoplasia poco frecuente en la que se ha observado una modesta actividad antitumoral de los ICIs es el carcinoma corticoadrenal (CCA), tanto con el anticuerpo anti-PD-L1 avelumab como con el anti-PD-1 pembrolizumab. El primero se exploró en un ensayo fase Ib en tumores sólidos incluyendo 50 pacientes con CCA en pacientes pretratados, al menos progresión a una línea de tratamiento sistémico (rango 1 a 6) con un 74% de la población tratada con al menos dos líneas, permitiéndose continuar con mitotane si previamente lo estaban recibiendo, describiendo tan solo un 6% de respuestas, que se incrementaban al 16,7% en pacientes PD-L1 positivos, confirmando la importancia de comprender la biología subyacente a la respuesta inmune<sup>5</sup>. Pembrolizumab logró resultados similares con tasas de respuesta de 16% y 23% en dos estudios fase II en tumores sólidos que incluyeron 16 y 39 pacientes con CCA, sugiriendo un posible rol de la inmunoterapia en esta neoplasia<sup>6</sup>.

Estos resultados contrapuestos en diferentes neoplasias se observan también en tumores y carcinomas neuroendocrinos de distintos orígenes, como refleja la revisión sistemática realizada por Bongiovanni y cols. en la que se incluyen 14 ensayos fase I/II publicados que evalúan el tratamiento con ICIs (anti-PD-1, anti-PD-L1 y combinaciones de anti-PD-1 y anti-CTLA-4) en 636 pacientes con neoplasias endocrinas (pancreáticas, gastrointestinales, pulmón y otras

localizaciones)<sup>7</sup>. La tasa de respuesta del 10% del global de la población no puede describir el beneficio en una población tan heterogénea, tanto en tipo de neoplasias como en tratamientos utilizados. Analizando las poblaciones incluidas en los diferentes estudios, se describen respuestas más frecuentes en los grupos de tumores endocrinos de alto grado o carcinomas neuroendocrinos. Por poner algún ejemplo, podemos destacar un 20% de respuestas con el anti-PD-1 toripalimab en neoplasias neuroendocrinas (NEN) con un Ki-67 >10%, siendo de hasta 42,9% en aquellos pacientes con expresión de PD-L1, o la diferencia observada entre las respuestas en NEN de alto grado respecto a bajo grado descrita en estudios de combinación con anti-PD-1 y anti-CTLA-4.

Encontrar diferencias en los resultados obtenidos con inmunoterapia en NEN de alto y bajo grado es coherente con las observaciones de las diferencias en expresión de PD-1/PD-L1, menores normalmente en tumores de bajo grado, al igual que la carga mutacional tumoral, mayor en neoplasias de alto grado y asociada al beneficio de los ICIs<sup>8</sup>.

Estos conocidos ejemplos muestran la importancia de conocer la biología de los tumores para mejorar los resultados de la inmunoterapia, no solo en neoplasias endocrinas sino en la oncología. Los resultados paradójicos de la inmunoterapia en diferentes tumores nos muestran que la elección del tratamiento del cáncer en base al diagnóstico histológico ya no es suficiente, es necesario entender el sistema inmune, el microambiente tumoral y las relaciones que se establecen entre los diferentes actores del ciclo de la respuesta inmunológica porque vamos a intentar modificarlo<sup>9</sup>.

Los primeros ensayos en pacientes con ICIs como tratamiento en CAT o NEN de alto grado sugieren una posible oportunidad futura, probablemente relacionada con una mayor carga mutacional, no obstante, los ensayos clínicos en fase I y fase II con inmunoterapia en tumores endocrinos muestran, en general, resultados limitados. Mientras esperamos con prudencia el desarrollo de ensayos clínicos en curso, podemos concluir que la evidencia de actividad antitumoral de la inmunoterapia en neoplasias endocrinas nos ofrece la prueba de concepto necesaria para investigar nuevas estrategias para pacientes en los que el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4/PD-1/PD-L1 no obtenga respuesta, identificar nuevos marcadores que permitan una adecuada selección de la población a tratar y de la terapia más adecuada para, en definitiva, conseguir reconducir la respuesta inmune frente a la neoplasia de cada paciente.

## Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses en relación con el presente manuscrito.

## Bibliografía

- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–70.
- Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, Amodru V, Trouillas J, Castinetti F, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:671–84.

3. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, Ponce Aix S, Lin CC, Ramlau R, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:2620–7.
4. Lorch JH, Barletta JA, Nehs M, Uppaluri R, Alexander EK, Haddad RI, et al. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radiiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol*. 2020;38, no. 15\_suppl:6513.
5. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, Claus R, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6:111.
6. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T. Immunotherapy in Adrenocortical Carcinoma: Predictors of response, efficacy, safety, and mechanisms of resistance. *Biomedicines*. 2021;9:304.
7. Bongiovanni A, Maiorano BA, Azzali I, Liverani C, Bocchini M, Fausti V, et al. Activity and safety of immune checkpoint Inhibitors in neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:476.
8. Garcia-Alvarez A, Hernando Cubero J, Capdevila J. Drug development in neuroendocrine tumors: What Is on the horizon? *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22:43.
9. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:662–80.