



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE ÚTERO**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2022

**Autor:** Miriam Zaragoza García  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Francisco Navarrete Rueda

## 1. ÍNDICE

### Contenido

1. ÍNDICE.....	2
2. RESUMEN.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1 Signos y síntomas.....	6
3.2 Diagnóstico.....	6
3.2.1 Estadificación.....	7
3.2.2 Anatomía patológica y tipos de cáncer de útero.....	8
3.2.3 Factores pronósticos.....	9
3.3 Tratamiento.....	9
3.3.1 Tratamiento farmacológico y no farmacológico.....	9
3.3.2 Seguimiento y revisiones.....	10
3.3.3 Efectos del tratamiento a largo plazo.....	11
3.4 Problemática abordaje cáncer de útero y posibles tratamientos de inmunoterapia.....	11
3.4.1 Inmunoterapia como nueva aproximación para el tratamiento del cáncer de útero.....	12
4.OBJETIVOS.....	14
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
6. RESULTADOS.....	17
6.1 Inmunoterapia en el cáncer de cérvix.....	18
6.1.1 Inmunoterapia como único tratamiento.....	18
6.1.2 Tratamiento basado en inmunoterapia combinado con antineoplásicos.....	21
6.1.3 Ensayos que continúan en investigación.....	22
6.2 Inmunoterapia en el cáncer de endometrio.....	23
6.2.1 Inmunoterapia como único tratamiento.....	23
6.2.2 Inmunoterapia combinada.....	26
6.2.3 Ensayos que continúan en investigación.....	28
6.3 Inmunoterapia en sarcoma.....	30
6.3.1 Inmunoterapia como único tratamiento.....	30
6.3.2 Inmunoterapia combinada.....	32
6.3.3 Ensayos que continúan en investigación.....	33
7. DISCUSIÓN.....	34
7.1 Cáncer de cérvix.....	34

7.2 Cáncer de endometrio .....	35
7.3 Sarcoma .....	35
8. CONCLUSIÓN .....	37
9. BIBLIOGRAFÍA.....	38



## 2. RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de útero es la cuarta neoplasia más frecuente en la población femenina a nivel mundial. Aunque los tratamientos actuales hayan mejorado las cifras de supervivencia es importante investigar sobre otros posibles puntos de vista terapéuticos, por ello los ensayos actuales se están centrando en la inmunoterapia y, más concretamente, en los inhibidores del punto de control.

**Objetivos:** Revisar las evidencias acerca de la implicación del sistema inmunológico en la eliminación de las células tumorales que constituyen el cáncer de útero y los nuevos tratamientos que se emplean o que continúan en investigación.

**Métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica donde se han obtenido los datos de MEDLINE, a través del buscador PUBMED. Los descriptores empleados han sido "Endometrial Neoplasms" (Neoplasias endometriales), "Sarcoma" (Sarcoma), "Uterine Cervical Neoplasms" (Neoplasias del cuello uterino) e "Immunotherapy" (Inmunoterapia). De los 22 artículos obtenidos tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión, se han seleccionado 6 de ellos para realizar dicha revisión.

**Resultados:** Los resultados se han dividido en tres apartados, cada uno de ellos está enfocado a un tipo distinto de cáncer de útero. En primer lugar, tenemos el cáncer de cérvix, en segundo lugar, el cáncer de endometrio y, por último, encontramos el sarcoma uterino. Cada uno de ellos a su vez está dividido en tratamientos inmunológicos como monoterapia, en terapia combinada y en tratamientos que continúan actualmente en investigación clínica.

**Discusión:** La información recogida sugiere que la inmunoterapia puede mejorar las cifras de supervivencia de la enfermedad y darle un enfoque distinto al tratamiento, sobre todo aquella en relación con los inhibidores del punto de control. Además, se ha descubierto que el sistema inmunitario parece tener un importante papel en dicha patología y, por ello, es necesario seguir realizando más estudios con una mayor muestra de población.

### 3. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una alteración biológica y genética que se basa en la multiplicación y expansión de células anormales por todo el cuerpo sin ningún tipo de control impidiendo así la correcta función de este e incluso propiciando la formación de un tumor o nódulo<sup>1</sup>. Entre los distintos tipos, el cáncer de útero es la neoplasia que se produce con una mayor frecuencia en el aparato reproductor femenino y principalmente es detectado en mujeres que tienen entre 50 y 70 años<sup>2</sup>.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el cáncer de útero es la cuarta neoplasia más frecuente en la población femenina a nivel mundial. En 2018 se diagnosticaron unos 570.000 casos, los cuales suponían un 6,6% de los cánceres en mujeres y, además, se registraron 311365 muertes, siendo las tasas de incidencia más altas en América central y del sur, en el África subsahariana y en el sudeste asiático<sup>3</sup>.

Las causas y los factores de riesgo que pueden propiciar la aparición de cáncer de útero no se conocen con exactitud. Pero se sabe que algunos factores tienen un importante papel en el desarrollo de esta patología y son: presentar antecedentes familiares de cáncer de útero, tener una edad superior a 50 años, presentar un tratamiento inadecuado en caso de padecer hiperplasia de endometrio, padecer obesidad o diabetes e incluso la administración de algunos medicamentos, tales como estrógenos o tamoxifeno<sup>4</sup>. Además, otros factores que también pueden aumentar las probabilidades de sufrir cáncer de útero podrían ser el tabaquismo o mantener relaciones sexuales sin preservativos o con personas que hayan tenido diferentes parejas sexuales<sup>5</sup>.

Aunque la prevención del cáncer de útero en sí no es posible en la actualidad, sí se puede reducir bastante el riesgo de padecer la enfermedad. Para ello, podemos intentar detectar la enfermedad en sus estadios iniciales (**profilaxis secundaria**) mediante el empleo de diversas técnicas tales como la citología mediante técnica de Papanicolau, la detección del virus del papiloma

humano (VPH), la inspección visual con ácido acético y la administración de la vacuna del VPH. Además, esta última intervención también podría emplearse para evitar que las personas sanas adquieran la enfermedad (**profilaxis primaria**)<sup>3</sup>.

### **3.1 Signos y síntomas**

Las mujeres que presentan cáncer de útero suelen ser asintomáticas al comienzo de la patología, pero después pueden presentar unos síntomas u otros dependiendo de si se encuentran en fases iniciales o avanzadas.

Por un lado, en fases iniciales de la enfermedad, el síntoma más frecuente es una hemorragia o sangrado vaginal anormal, aunque también pueden producirse sangrados en mujeres con menopausia, hemorragia entre periodos, una regla más abundante de lo normal e incluso una secreción vaginal anormal.

Por otro lado, en fases avanzadas, la mujer en cuestión podría presentar dolor en la zona pélvica o durante el coito, molestias o dificultad al orinar o pérdida de peso<sup>6</sup>.

### **3.2 Diagnóstico**

La principal prueba empleada en la detección del cáncer de útero es la exploración ginecológica acompañada de ecografía vaginal o biopsia de endometrio, en caso de que el ginecólogo lo requiera.

En caso de que la biopsia no nos aporte la suficiente información, el ginecólogo puede requerir la realización de una histeroscopia, que consiste en observar la cavidad uterina directamente con un endoscopio, o de un legrado.

Una vez empleadas las pruebas anteriores y diagnosticado el cáncer de útero se realizan otras pruebas que nos hacen saber la extensión de la enfermedad, y son: radiografía de tórax, urografía intravenosa, resonancia magnética nuclear (RMN) y escáner o tomografía computarizada (TC)<sup>3</sup>.

### 3.2.1 Estadificación

Los sistemas de clasificación TNM y FIGO, nos ayudan a agrupar a los pacientes con unas características similares con el fin de facilitar las decisiones de tratamiento. Estos sistemas se basan en definir con claridad el tamaño, la localización, la extensión local y la metástasis<sup>8</sup>.

El sistema FIGO establece el estadio de la enfermedad, que puede ser:

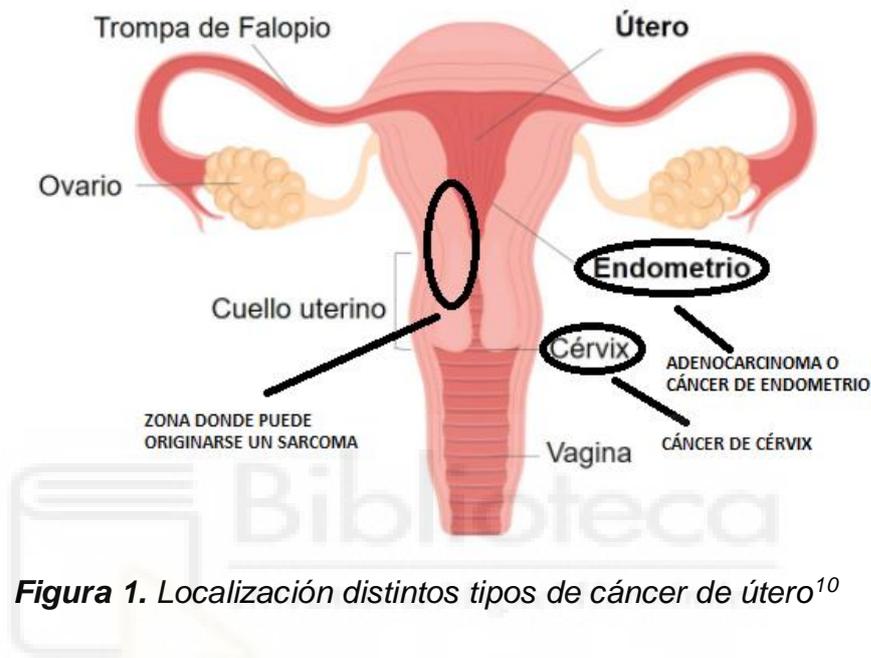
- **Estadio I** → Enfermedad limitada al cérvix uterino.
- **Estadio II** → El tumor invade más zonas aparte del cérvix, pero no llega ni al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
- **Estadio III** → El tumor llega al tercio inferior de la vagina y/o a la pared pélvica y/o produce ureterohidronefrosis y/o afecta a los ganglios pélvicos y/o paraaórticos.
- **Estadio IV** → El tumor se disemina más allá de la pelvis y/o alcanza la mucosa de la vejiga o del recto. En este caso, va a ser necesaria la realización de una biopsia.

Otra forma de evaluar este tipo de cáncer sería mediante el grado de similitud entre las células cancerosas y las sanas. Este método por su parte va a ayudar a predecir la velocidad de diseminación de la enfermedad y, por tanto, su pronóstico. Los diferentes grados (G) que podemos encontrar son<sup>8</sup>:

- **Gx** → No se puede evaluar el grado.
- **G1** → Las células se diferencian en gran medida.
- **G2** → Las células se diferencian de manera moderada.
- **G3** → No hay casi diferenciación entre las células sanas y las cancerosas.

### 3.2.2 Anatomía patológica y tipos de cáncer de útero

El útero, es una parte del aparato reproductor femenino, que se encuentra en la pelvis y está formado por el cérvix y el cuerpo del útero<sup>9</sup>. Según donde se localice el tumor vamos a tener un tipo de cáncer de útero u otro y esto repercutirá en la manera en la que se decida tratar a la paciente (ver figura 1).



**Figura 1.** Localización distintos tipos de cáncer de útero<sup>10</sup>

En primer lugar, tenemos el **adenocarcinoma**, también conocido como cáncer de endometrio. Si este presenta un bajo grado tumoral y un buen pronóstico hablaríamos de **cáncer de útero tipo I** pudiendo estar causado por estimulación de los estrógenos, obesidad o por hiperlipidemia. Pero si por el contrario fuese más agresivo hablaríamos de **cáncer de útero tipo II** aunque este sea menos frecuente.

El **sarcoma**, por su parte, se origina a partir de tejidos del útero de manera menos frecuente, pero tiene un peor pronóstico ya que crece y se disemina rápidamente<sup>11</sup>.

Por último, también podemos encontrar el cáncer de cuello de útero, comúnmente conocido como **cáncer de cérvix**. Este por su parte se produce como consecuencia de mutaciones que desarrollan las células sanas en su

ADN y además también se conoce que el virus del papiloma humano (VPH) tiene un papel importante en su desarrollo<sup>12</sup>.

### **3.2.3 Factores pronósticos**

Las características de las células cancerosas, la edad, el estado de salud de la paciente y sobre todo la respuesta que esta pueda tener al tratamiento que se le decida administrar, son factores que pueden afectar al pronóstico del cáncer de útero.

Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento, es necesario evaluar el estado del tumor teniendo en cuenta si hay o no afectación ganglionar, el tamaño que presenta, valorar la invasión estromal y la linfovascular y el subtipo histológico. Todo esto se va a considerar de forma indirecta a la hora del estadiaje del cáncer de útero mediante la escala FIGO, pero de todas maneras es necesario tenerlo presente a la hora de informar a la paciente del porcentaje de supervivencia según el tipo de cáncer de útero que presente, ya que estos factores van a ser importantes para ser lo más precisos y realistas posibles, y así facilitarle la decisión de someterse al tratamiento que se decida darle o no<sup>13</sup>.

## **3.3 Tratamiento**

### **3.3.1 Tratamiento farmacológico y no farmacológico**

Una vez diagnosticado el cáncer de útero, se va a elegir el tratamiento más adecuado para la paciente teniendo en cuenta su edad, el tipo de tumor que presenta, el estadio o el grado en el que se encuentra.

Los **tratamientos farmacológicos** que se utilizan con más frecuencia en la actualidad son: la radioterapia, la hormonoterapia, la quimioterapia y la terapia dirigida.

- La **radioterapia** suele usarse tanto a modo de tratamiento como paliativo en fases avanzadas y consiste en la administración externa y/o interna de medicamentos radiactivos con el fin de matar las

células cancerosas posibles realizando el mínimo daño a las zonas sanas.

- La **hormonoterapia** se suele emplear en fases avanzadas o recaídas y consiste en la administración de fármacos que modifican el comportamiento de las células cancerosas.
- La **quimioterapia** se emplea en pacientes graves o que presenten metástasis y consiste en la administración de fármacos antineoplásicos que lo que van a hacer es destruir a las células tumorales y desgraciadamente también a las células sanas.
- En la **terapia dirigida** se administran por infusión anticuerpos monoclonales con el fin de que se adhieran de manera específica a determinadas dianas de las células tumorales y se favorezca su destrucción.

Por otra parte, también hay otros **tratamientos no farmacológicos** que pueden aplicarse para el cáncer de útero y son la histerectomía total o la cirugía:

- La **histerectomía total** consiste en extirpar el útero, el cérvix y los ovarios, y después de realizarla suele aplicarse radioterapia para evitar que el cáncer aparezca en cualquier otra zona.
- La **cirugía** se va a elegir en fases tempranas del tumor cuando este se encuentre aún localizado en una zona en concreto y tras ella se suele añadir radioterapia para completar el tratamiento<sup>14</sup>.

### 3.3.2 Seguimiento y revisiones

La paciente va a tener que ser sometida a revisiones periódicas, aunque el tratamiento haya sido eficaz remitiendo el cáncer, ya que hay un periodo donde el riesgo de recaída es elevado y, además, hay que controlar los posibles efectos secundarios que pueden ser causados por el tratamiento.

Las revisiones consisten en una cada tres o cuatro meses los primeros dos o tres años y al pasar este tiempo en el cuarto y quinto año se realizarán cada seis meses hasta que finalmente se realicen únicamente una vez al año.

Hay pruebas a las que es necesario someterse para ir realizando un seguimiento correcto de la enfermedad y son analíticas, radiografías de tórax, ecografías abdominales y/o TAC o una resonancia magnética (RM)<sup>15</sup>.

### **3.3.3 Efectos del tratamiento a largo plazo**

Según el tratamiento que se emplee pueden presentarse unos efectos secundarios en las pacientes u otros:

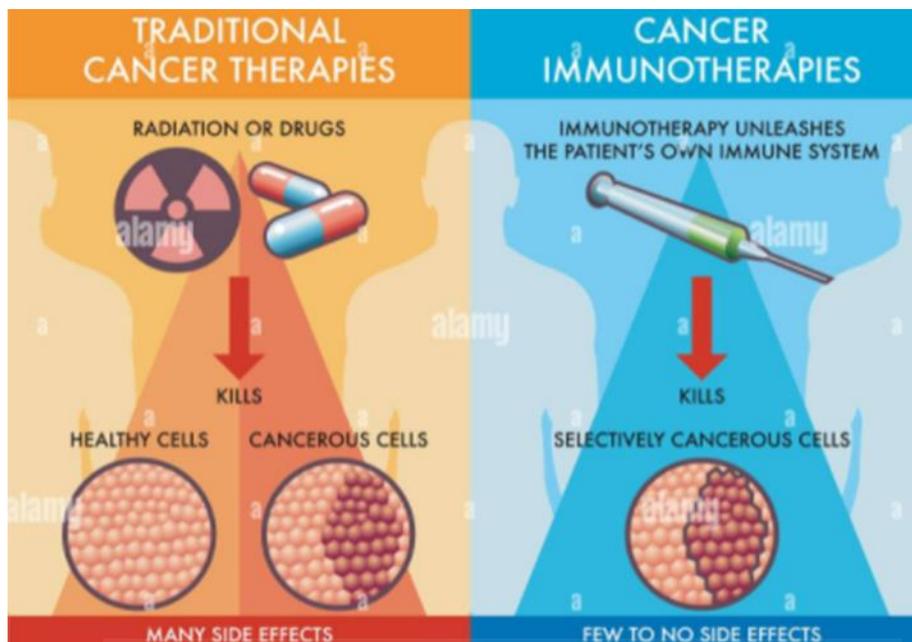
- La **radioterapia**, a largo plazo, puede causarles debilidad en los músculos del recto e incluso linfedema en extremidades inferiores.
- La **quimioterapia** puede producir neuropatía sensitivo-motora con el empleo de platinos y taxanos. Este efecto adverso, puede desaparecer meses después de finalizar el tratamiento y persistir a largo plazo.
- La **histerectomía** puede dar lugar a incontinencia urinaria y/o prolapso vaginal, por ello, es recomendable la realización de actividad física encaminada a fortalecer dicha musculatura.

La disminución del deseo o la satisfacción en las relaciones sexuales e incluso efectos psicológicos tales como estrés, trastornos de ánimo, ansiedad o pánico por sufrir una recaída, son otros de los efectos secundarios que pueden producirse como consecuencia del tratamiento del cáncer de útero<sup>14</sup>.

### **3.4 Problemática abordaje cáncer de útero y posibles tratamientos de inmunoterapia**

La terapia habitual frente al cáncer de útero además de afectar tanto a las células sanas como a las cancerosas tiene el inconveniente de producir efectos secundarios muy tóxicos, por ello, en los últimos años se ha recurrido a la inmunoterapia debido a que ha presentado resultados favorables y una menor toxicidad afectando únicamente a las células cancerosas e impidiendo la caída

de pelo y la aparición de llagas, además de evitar una disminución en los niveles de leucocitos<sup>16</sup> (ver figura 2).



**Figura 2.** Comparaciones técnicas tradicionales de tratamiento de cáncer vs. Técnicas inmunoterapéuticas<sup>17</sup>

La inmunoterapia tiene como fin estimular las defensas naturales del cuerpo para así ayudar a este a luchar contra el cáncer. En dicho tratamiento se emplean sustancias producidas por el organismo o en un laboratorio para así mejorar el funcionamiento del sistema inmunológico facilitando la eliminación de las células cancerosas<sup>18</sup>.

### 3.4.1 Inmunoterapia como nueva aproximación para el tratamiento del cáncer de útero

Hoy en día, el tratamiento de inmunoterapia que más se está investigando o más se está aplicando para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer de útero es el relacionado con los **inhibidores del punto de control inmunitario (ICI)**.

El papel de los inhibidores del punto de control inmunitario es impedir que se destruyan las células sanas del cuerpo. Su función se basa en bloquear las proteínas que se encuentran en la superficie de las células T, para así evitar

que se unan a otras proteínas y hacer que las células T destruyan a las células cancerosas<sup>19</sup>.



#### **4.OBJETIVOS**

El sistema inmune es capaz de detectar la presencia de tumores ya que las células tumorales expresan antígenos que son considerados como extraños. De manera que dicho sistema va a ser capaz de impedir el crecimiento y la expansión de los tumores que conforman el cáncer de útero.<sup>20</sup>

Los objetivos por tanto son:

- Revisar las evidencias acerca de la implicación del sistema inmunológico en la eliminación de las células tumorales que constituyen el cáncer de útero.
- Revisar los nuevos tratamientos inmunológicos que se emplean o se están ensayando para tratar el cáncer de útero.



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología que se ha empleado para esta revisión se ha basado en una búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédica **Medline** cuyo buscador es **PubMed**. Para ello, se han tenido en cuenta los artículos más importantes que han sido publicados en los últimos 5 años en relación con el tratamiento de inmunoterapia empleado en el cáncer de útero en humanos. La búsqueda se ha realizado en inglés, por ser la principal lengua vehicular en el campo médico.

Las palabras clave utilizadas han sido neoplasias endometriales, sarcoma, neoplasias del cuello uterino e inmunoterapia. Sin embargo, se han utilizado los descriptores en inglés siguientes:

DESCRIPTOR EN ESPAÑOL	DESCRIPTOR EN INGLÉS
Neoplasias endometriales	Endometrial Neoplasms
Sarcoma	Sarcoma
Neoplasias del cuello uterino	Uterine Cervical Neoplasms
Inmunoterapia	Immunotherapy

Una vez en el buscador PubMed, se ha empleado la siguiente ecuación de búsqueda: **((("Endometrial Neoplasms"[Mesh]) OR ("Sarcoma"[Mesh])) OR ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh])) AND ("Immunotherapy"[Mesh])**. El fin de esta ecuación era centrar la búsqueda en el tratamiento de inmunoterapia que puede emplearse en cada uno de los tipos de cáncer de útero o en todos en general, de ahí a que se haya empleado tanto el conector "AND" como el conector "OR". Además, en esta búsqueda también se han empleado los filtros: "free full text", "systematic review" y "5 years".

Por otro lado, en la búsqueda se han empleado determinados criterios de inclusión y exclusión que son los siguientes:

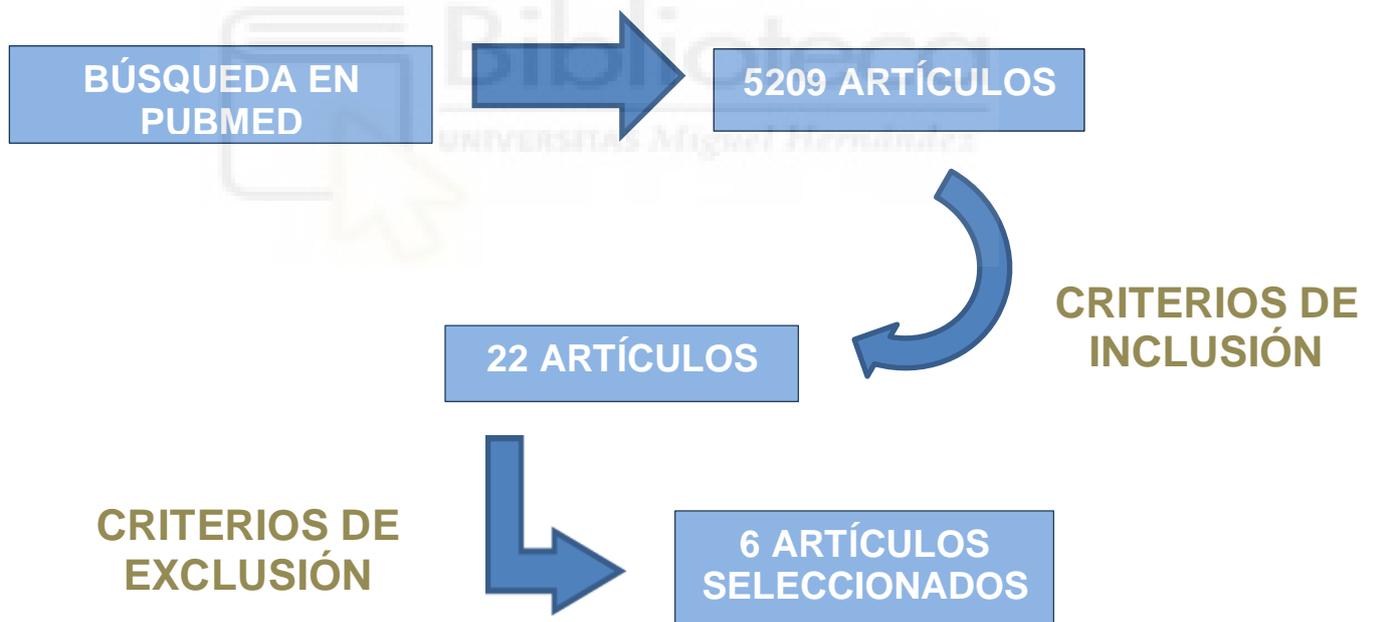
- **Criterios de inclusión:**
  - Artículos científicos publicados en los últimos 5 años que únicamente estén relacionados con humanos.

- Revisiones sistemáticas centradas en el tema de estudio.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de útero.
- Tratamiento en estudio basado en la inmunoterapia.

- **Criterios de exclusión:**

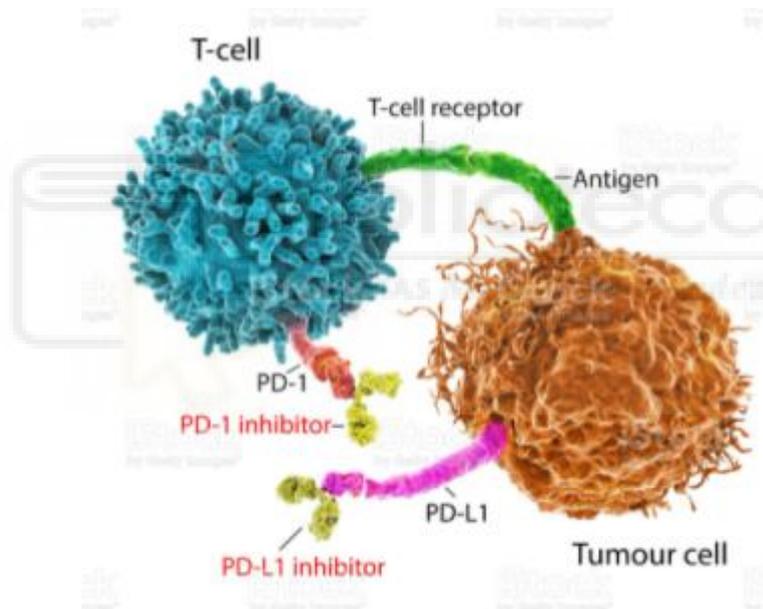
- Referencias científicas no escritas en lengua inglesa o española.
- No tener acceso al artículo empleando el acceso de la UMH.
- Artículos no originales como artículos de opinión o revisiones narrativas.
- Estudios realizados en animales.

Por último, en el siguiente esquema podemos observar el proceso que hemos seguido aplicando los anteriores criterios de inclusión y exclusión:



## 6. RESULTADOS

En este bloque vamos a analizar los artículos seleccionados en relación con el tratamiento de inmunoterapia del cáncer de útero que se emplea en la actualidad o que está en estudio, teniendo en cuenta que el mayor avance han sido los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) que se dirigen hacia las proteínas PD-1 y PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), las cuales controlan las respuestas inmunitarias del cuerpo y se encuentran en las células T, ya que se ha visto que han mejorado las cifras de supervivencia del cáncer de útero avanzado o recurrente (ver figura 3). Con estos ICI se han realizado diferentes estudios para todos los tipos de cáncer de útero tanto en pacientes que no han recibido tratamiento como los que si han recibido terapia antineoplásica.



**Figura 3. Inhibidores de punto de control en el tratamiento del cáncer<sup>21</sup>**

A continuación, vamos a analizar el impacto que han tenido tanto los estudios realizados en los distintos tipos de cáncer de útero (cáncer de cérvix, cáncer de endometrio y sarcoma de útero) empleando monoterapia de bloqueo de puntos de control inmune, como los que han empleado terapia combinada con quimioterapia u otras aproximaciones no farmacológicas previamente mencionadas.

## 6.1 Inmunoterapia en el cáncer de cérvix

### 6.1.1 Inmunoterapia como único tratamiento

#### a. *Vector de listeria monocytogenes*

El **vector de *Listeria monocytogenes* (Lm)**, es una bacteria intracelular facultativa que infecta a las células presentadoras de antígenos (APC) y se replica dentro de su citoplasma escapando de los fagosomas de la célula huésped. Esta ventaja inmunológica ha permitido su uso como vector de suministro de antígenos específicos de tumores.

Esta terapia fue empleada en el estudio **Axalimogene filolisbac**, que fue desarrollado para excretar proteína E7 y así poder atacar a los tumores relacionados con el VPH. En él participaron pacientes con cáncer localmente avanzado, recurrente y metastásico, pero dicho vector mostró una eficacia limitada como agente único.<sup>22</sup>

#### b. *Ipilimumab*

**Ipilimumab**, es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el receptor proteico CTLA-4 (Antígeno 4 del linfocito T citotóxico) situado en la membrana celular de los linfocitos T. Ha sido investigado en ensayos de fase inicial como tratamiento adyuvante para cánceres de cuello uterino con ganglios positivos localmente avanzados y como tratamiento para cánceres de cuello uterino recurrentes y metastásicos.

En un **ensayo de fase I/II** se estudió como monoterapia, obteniéndose a la hora de la evaluación 1 paciente con respuesta parcial, 10 con enfermedad estable y 23 con enfermedad progresiva lográndose. Por tanto, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 2,5 meses y una mediana de tasa de supervivencia global (SG) de 8,5 meses en los 34 pacientes que se evaluaron.

Con el tratamiento de Ipilimumab se controlaron las toxicidades, pero no hubo un beneficio clínico significativo para dicho fármaco como agente único.<sup>22</sup>

### **c. Pembrolizumab**

**Pembrolizumab**, es un anticuerpo monoclonal anti-PD1. En 2018 fue aprobado para el tratamiento de tumores sólidos, incluido el cáncer de cérvix, por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) de los Estados Unidos gracias a la eficacia de bloqueo de PD-1 que ha demostrado actividad en el cáncer de cuello uterino PD-L1 positivo en los ensayos **KEYNOTE-028** y **KEYNOTE-158**.<sup>23</sup>

Por un lado, **KEYNOTE-028**, fue un ensayo de fase Ib para cáncer de cérvix PD-L1 positivo en el que participaron 24 mujeres con este tipo de cáncer metastásico o localmente avanzado obteniéndose una mediana de duración del seguimiento de 11 meses, una tasa de respuesta global (ORR) del 17% y 4 pacientes lograron una respuesta parcial. Además, este ensayo no presentó ningún tipo de toxicidad de grado 4 ni muertes y únicamente 5 pacientes experimentaron toxicidad de grado 3.

Por otro lado, **KEYNOTE-158** fue un ensayo de fase II que se empleó para varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de cérvix recurrente o metastásico tratado previamente. En este se estudió a 98 pacientes que presentaban cáncer de cérvix con tumores positivos para PD-L1 obteniéndose un tiempo medio de seguimiento de 10,2 meses, la ORR fue del 12,2% con las 12 respuestas completas o parciales en pacientes con tumores positivos para PD-L1, la duración de la respuesta varió de 3,7 a 18,6 meses y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta. Además, se produjeron toxicidades de grado 3 o superiores.<sup>22</sup>

### **d. Nivolumab**

**Nivolumab**, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. Se investigó como agente único en un ensayo de fase I/II en tumores sólidos asociados con virus, denominado **CHECKMATE-358**.<sup>22</sup>

En este ensayo participaron 18 pacientes en estadios III o IV obteniéndose una ORR del 20%, la mediana de SLP fue de 5,1 meses en la

población total, la mediana de SG fue de 21,9 meses en la población total y de 19,9 meses en la población con tumores positivos para PD-L1.<sup>23</sup>

En la siguiente tabla podemos observar un resumen de los datos obtenidos en cada uno de los ensayos de monoterapia con tratamientos de inmunoterapia realizados para el tratamiento del cáncer de cérvix (ver tabla 1):

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	SG	SLP	ORR
<b>Axalimogene Filolisbac</b>	Pacientes con cáncer localmente avanzado, recurrente y metastásico	<b>Vector de Listeria monocytogenes</b>			
<b>Ensayo fase I/II</b>	Pacientes que presentan cánceres de cuello uterino con ganglios positivos localmente avanzados y como tratamiento para cánceres de cuello uterino recurrentes y metastásicos	<b>Ipilimumab</b>	8,5 meses	2,5 meses	
<b>KEYNOTE-O28 Fase Ib</b>	24 mujeres con cáncer de cérvix metastásico o localmente avanzado	<b>Pembrolizumab</b> Mediana de duración del seguimiento de 11 meses			17%
<b>KEYNOTE-158 Fase II</b>	98 pacientes que presentaban cáncer de cérvix con tumores positivos para PD-L1	<b>Pembrolizumab</b> Tiempo medio de seguimiento de 10,2 meses. Duración respuesta varió de 3,7 a 18,6 meses			12,2%

<b>CHECKMATE-358</b> <b>FASE I/II</b>	18 pacientes con cáncer de cérvix en estadio III o IV.	<b>Nivolumab</b>	21,9 meses en la población total. 19,9 meses en tumores positivos PD-L1	5,1 meses	20%
--	--	------------------	--	-----------	-----

**Tabla 1.** Resumen ensayos de inmunología como único tratamiento realizados para el tratamiento de cáncer de cérvix. (SG: Supervivencia global; SLG: Supervivencia de libre progresión; ORR: Tasa de respuesta global).

### 6.1.2 Tratamiento basado en inmunoterapia combinado con antineoplásicos

Los estudios de ICI en curso o planificados están aplicando terapia combinada, con el objetivo de lograr mayores tasas de respuesta. Para ser más exactos, estos estudios están investigando combinaciones con métodos existentes (radio o quimioterapia) o terapia de combinación con otros fármacos dirigidos molecularmente.

#### a. Ipilimumab + Quimiorradiación

Ipilimumab, se investigó en ensayos de fase inicial como tratamiento adyuvante para cánceres de cérvix con ganglios positivos localmente avanzados y como tratamiento para cánceres de cuello uterino recurrentes y metastásicos.

En el **ensayo Gynecologic Oncology Group 9929** de fase I, se examinó la seguridad y la tolerabilidad de la quimiorradiación e Ipilimumab en mujeres con ganglios positivos localmente avanzados obteniéndose una mejora significativa en los datos. Concretamente, se obtuvo una mediana de seguimiento de 14,8 meses y una SG y SLP a los 12 meses del 90% y del 81%, respectivamente.

Con estos datos se observó que tras la quimiorradiación se mantenían los niveles elevados de PD-1 en las células T CD4+ y CD8+ gracias al Ipilimumab,

concluyéndose por tanto que es un tratamiento muy prometedor para mujeres con cáncer de cuello uterino con ganglios positivos localmente avanzados.<sup>22</sup>

A continuación, podemos encontrar un resumen de los datos obtenidos tras este ensayo (ver tabla 2):

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	SG	SLP
<b>GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP 9929</b>  <b>Fase I</b>	Mujeres que presentan cáncer de cérvix con ganglios positivos localmente avanzados	<b>Ipirimumab + Quimiorradioterapia</b>  Mediana de seguimiento en 14,8 meses	A los 12 meses: 90%	A los 12 meses: 81%

**Tabla 2.** Resumen ensayos de inmunología en combinación con tratamientos antineoplásicos. (SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión)

### 6.1.3 Ensayos que continúan en investigación

Actualmente encontramos varios ensayos en curso que evalúan la combinación de dos anticuerpos monoclonales o de un tratamiento antineoplásico con un determinado anticuerpo monoclonal.

#### a. **Atezolizumab + Quimiorradiación**

En el ensayo de Fase I del **NRG Oncology Group GY-017** se explora la utilidad del bloqueo de puntos de control como terapia definitiva concurrente, mediante la combinación de atezolizumab, un inhibidor de PD-L1, con quimiorradiación en mujeres con cáncer de cérvix localmente avanzado.

El objetivo principal de este ensayo es determinar el efecto de la programación de la inmunoterapia y la quimiorradioterapia en la activación inmunitaria diferencial, además de la viabilidad, la toxicidad, los cambios en la clonalidad, diversidad y frecuencia de TCR (receptores de linfocitos T) y la expresión de PD-L1 junto a su efecto en los resultados clínicos.<sup>22</sup>

### **b. Pembrolizumab + Quimiorradiación**

**PAPAYA de Royal Marsden**, es un ensayo en curso que se encuentra en **fase I** y está evaluando pembrolizumab con quimiorradiación concurrente.<sup>22</sup>

### **c. Pembrolizumab + Nivolumab**

Se han realizado estudios que han demostrado que la combinación de ambos anticuerpos monoclonales puede resultar útil para el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado y recurrente.

Con Pembrolizumab, se demostró que la expresión de PD-L1 es un marcador potencial para predecir la respuesta, pero también se vio que la expresión positiva de PD-L1 no tenía por qué prometer un efecto. Además, con Nivolumab, los efectos y la expresión de PD-L1 no se correlacionaron.

Como todavía no hay estudios que realmente reflejen la comparación entre Nivolumab y Pembrolizumab no podemos concluir ningún resultado clínico de esta combinación hasta que no finalicen los resultados de los ensayos clínicos en fase III en relación con el cáncer de cérvix que están realizándose en la actualidad.<sup>23</sup>

## **6.2 Inmunoterapia en el cáncer de endometrio**

### **6.2.1 Inmunoterapia como único tratamiento**

#### **a. Pembrolizumab**

Pembrolizumab, es un anticuerpo monoclonal contra PD-1. Es empleado para pacientes con cáncer de endometrio positivo para PD-L1 y esto pudo evaluarse en el **ensayo KEYNOTE-028**<sup>25</sup> de fase Ib.<sup>24</sup>

En dicho ensayo participaron 19 pacientes con cáncer de endometrio evaluable para tumores inestables (MSI), pero casi ninguno tenía tumores inestables de alto grado (MSI-H). Los datos que se obtuvieron fueron una SLP de 1,8 meses, mientras que la mediana de SG no se alcanzó en el punto de corte de los datos. Además, también se obtuvieron unas tasas de SLP a los 6 y

12 meses del 19% y el 14,3%, respectivamente, y unas tasas de SG a los 6 y 12 meses de 67% y 51%.

De este ensayo hay que destacar que el paciente que presentaba MSI-alto fue el que mostró la mejor respuesta.<sup>25</sup> Por otro lado, Pembrolizumab también se evaluó en el **ensayo de fase II KEYNOTE-158** obteniéndose una ORR del 57% para pacientes con cáncer de endometrio MSI-H/dMMR (tumores inestables de alto grado / células deficientes de la reparación de desajustes).<sup>24</sup>

#### **b. Dostarlimab**

Dostarlimab, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que mostró en un **estudio de fase I/II** una ORR del 49% en el cáncer de endometrio avanzado MSI-H frente al 20% en los tumores estables (MSS), además no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta debido a que el 50% de todos los que respondieron recibieron tratamiento durante menos de 1 año.<sup>24</sup>

#### **c. Nivolumab**

Nivolumab, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En un ensayo de fase II en el que han participado pacientes con cáncer de endometrio positivo para PD-L1 ha demostrado una ORR del 23%.<sup>24</sup>

#### **d. Avelumab**

Avelumab, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 que ha demostrado una ORR del 26,7% en tumores con células deficientes de la reparación de desajustes (dMMR) de cáncer de endometrio avanzado y del 6,25% en tumores retenidos con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (MMR).<sup>24</sup>

#### **e. Durvalumab**

Durvalumab, es un anticuerpo monoclonal inhibidor de PD-L1 que ha demostrado una ORR del 43% en tumores con dMMR de cáncer de endometrio avanzado y del 3% en tumores retenidos con MMR.<sup>24</sup>

**f. Atezolizumab**

Atezolizumab, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 que se ha examinado como monoterapia en el cáncer de endometrio positivo para PD-L1 obteniendo una ORR DEL 13%.<sup>24</sup>

**g. Lenvatinib**

Lenvatinib, es un inhibidor de quinasa que ha demostrado una ORR del 14% en un estudio de fase II en pacientes con cáncer de endometrio avanzado.<sup>24</sup>

En la siguiente tabla podemos observar un resumen de los datos obtenidos en cada uno de los ensayos de monoterapia con tratamientos de inmunoterapia realizados para el tratamiento del cáncer de endometrio (ver tabla 3):

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	SG	SL P	ORR
<b>KEYNOTE-028</b>	19 pacientes con cáncer de endometrio evaluable para el estado MSI pero casi ninguno tenía MSI-H	<b>Pembrolizumab</b>	No se alcanzó en el punto de corte de los datos. A los 6 meses: 67% A los 12 meses: 51%	1,8  A los 6 meses: 19%  A los 12 meses: 14,3%	
<b>KEYNOTE-158 FASE III</b>	Pacientes con cáncer de endometrio MSI-H/dMMR.	<b>Pembrolizumab</b>			57%
<b>FASE I/II</b>	Pacientes con cáncer de endometrio avanzado MSI-H o tumores MSS	<b>Dostarlimab No alcanzada la mediana de la duración de la respuesta</b>			49% MSI-H  20% MSS

<b>FASE II</b>	Pacientes con cáncer de endometrio positivo para PD-L1	<b>Nivolumab</b>			23%
		<b>Avelumab</b>			26,7% en tumores con dMMR 6,25% en tumores retenidos con MMR
		<b>Durvalumab</b>			43% en tumores con dMMR 3% en tumores retenidos con MMR
	Pacientes con cáncer de endometrio positivo para PD-L1	<b>Atezolizumab</b>			
<b>FASE II</b>	Pacientes con cáncer de endometrio avanzado	<b>Lenvatinib</b>			14%

**Tabla 3.** Resumen de los tratamientos inmunoterapéuticos para el cáncer de endometrio. (SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; ORR: Tasa de respuesta global; MSI-H: Tumores inestables de alto grado; dMMR: Células deficientes de la reparación de desajustes; MSI: Tumores inestables; MSS: Tumores estables; MMR: Deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento; PDL-1: Ligando 1 de muerte programada).

## 6.2.2 Inmunoterapia combinada

### a. Lenvatinib y Pembrolizumab

La combinación de Lenvatinib y Pembrolizumab, se estudió en el **ensayo KEYNOTE-146** de fase Ib/II en tumores sólidos avanzados. Se obtuvieron diferentes resultados según si el paciente había estado tratado previamente

(ORR =38% y mediana de SLP = 7,5 meses) o si padecía cáncer de endometrio con dMMR (ORR=36%) o con MMR (ORR=64%).

Con motivo de estos resultados, en 2019 la FDA aprobó la combinación de ambos para el tratamiento de endometrio avanzado que no es MSI-H ni dMMR y que ha progresado después de una terapia previa viéndose que la combinación de ambos presentaba una actividad antitumoral superior en comparación con la monoterapia de cualquiera de ellos por si solos.<sup>24</sup>

A continuación, podemos observar los datos obtenidos tras realizar dicho estudio (ver tabla 4):

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	ORR	SLP
<b>KEYNOTE-146</b> <i>Fase Ib/II</i>	Pacientes con tumores sólidos avanzados que habían sido tratados previamente, o padecían cáncer de endometrio dMMR ó MMR.  <b>Finalmente se aprobó para tratamiento de cáncer de endometrio avanzado que no es MSI-H ni dMMR</b>	<b>Lenvatinib + Pembrolizumab</b>	Paciente tratado previamente: 38%  Paciente con cáncer de endometrio Dmmr: 36%  Paciente con cáncer de endometrio MMR: 64%	Paciente tratado previamente: 7,5 meses

**Tabla 4.** Resumen tratamiento inmunoterapia combinada para cáncer de endometrio. (ORR: Tasa de respuesta global; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; dMMR: Células deficientes de la reparación de desajustes; MMR: Deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento; MSI-H: Tumores inestables de alto grado)

### 6.2.3 Ensayos que continúan en investigación

#### **a. Dostarlimab + Quimioterapia (Carboplatino y Paclitaxel)**

Actualmente se está realizando un ensayo de fase III denominado RUBY en el entorno de primera línea en el que como tratamiento se combina Dostarlimab junto con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de endometrio primario, avanzado o recurrente.<sup>24</sup>

#### **b. Pembrolizumab**

El ensayo de fase II **MK-3475-158/KEY-NOTE-158** y el estudio en fase II **NCT01876511**, están investigando la eficacia y seguridad de Pembrolizumab y la utilidad del estado MSI en tumores sólidos avanzados.<sup>25</sup>

#### **c. Pembrolizumab y Lenvatinib vs tratamiento antineoplásico**

**KEYNOTE-775**, es un ensayo en fase III podemos en el que los pacientes con cáncer de endometrio avanzado recurrente o metastásico son asignados al azar para recibir Pembrolizumab y Lenvatinib o el tratamiento elegido por el médico (Doxiciclina o Paclitaxel).

Este ensayo se está realizando debido a que se piensa que Pembrolizumab en combinación con Lenvatinib prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) en comparación con el tratamiento elegido por el médico.<sup>25</sup>

Por otro lado, la combinación de Pembrolizumab y Lenvatinib está también en estudio en dos ensayos de fase III. Por un lado, **Lenvatinib con Pembrolizumab vs. Doxorrubicina o Paclitaxel semanal** en cáncer de endometrio avanzado tratado previamente con terapia basada en platino. Por otro lado, quimioterapia de primera línea con **Lenvatinib con Pembrolizumab vs. Carboplatino y Paclitaxel** en el cáncer de endometrio avanzado.<sup>24</sup>

**d. Nivolumab + Quimioterapia**

El estudio **NivoPlus** de fase Ib/II de Nivolumab más quimioterapia sigue en investigación y su fin es ver el efecto de dicho tratamiento en pacientes con cáncer metastásico avanzado, incluidos los casos de cáncer de endometrio.<sup>25</sup>

**e. Ensayo con varios inhibidores del punto de control**

Hay un ensayo en curso que está probando varios inhibidores del punto de control inmunitario, como Pembrolizumab (anti-PD-1), Avelumab (anti-PD-L1), Durvalumab (anti-PD-L1), Atezolizumab (anti-PD-L1) y Nivolumab (anti-PD-1), en ensayos clínicos tanto para el tratamiento primario y cáncer de endometrio avanzado, recurrente o metastásico que han progresado con el tratamiento estándar.<sup>25</sup>

**f. Atezolizumab y Pembrolizumab + Quimioterapia**

Tanto el anticuerpo monoclonal Atezolizumab como el Pembrolizumab, se están estudiando en ensayos de fase III en combinación con carboplatino y paclitaxel para pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente, con la esperanza de obtener mejores resultados que con la monoterapia sola. Ambos estudios están reclutando pacientes sin diferenciar el estado de MMR, por lo que los resultados diferenciales se evaluarán en análisis de subgrupos de pacientes con tumores MSI-H y MSS.<sup>24</sup>

**g. Durvalumab vs Durvalumab + Tremelimumab**

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de PD-L1 y Tremelimumab, es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4. Ambos están en investigación en un estudio de fase II en el que se compara el efecto de la combinación de ambos frente a Durvalumab en monoterapia en el cáncer de endometrio recurrente tratado previamente con una terapia basada en platino para 56 pacientes.

Los datos provisionales sobre la tasa de respuesta global (ORR) del estudio fueron de un 14,8% para los pacientes tratados en monoterapia con Durvalumab y de un 11,1% para los pacientes tratados con una combinación de Durvalumab con Tremelimumab.<sup>24</sup>

#### ***h. Nivolumab + Ipilimumab***

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 e Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4. Actualmente se está valorando la combinación de ambos para el tratamiento de cáncer de endometrio avanzado.<sup>24</sup>

#### ***i. Nivolumab + Indolamina 2,3-dioxigenasa***

La indolamina 2,3-dioxigenasa es una enzima que ocasiona la descomposición del triptófano en el microambiente tumoral e induce actividad inmunosupresora.

Los estudios que están valorando la combinación de Nivolumab con o sin un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa sugieren que su bloqueo mejora la eficacia de los agentes de inmunoterapia.<sup>24</sup>

### **6.3 Inmunoterapia en sarcoma**

#### **6.3.1 Inmunoterapia como único tratamiento**

##### ***a. Nivolumab***

Nivolumab ha sido estudiado en un ensayo de fase II de inhibición de PD-1 en pacientes con leiomiomas uterino avanzado, pero no ha mostrado respuesta objetiva en 12 pacientes, además con dicho estudio 3 de los pacientes han presentado toxicidad de grado 3 y 4.<sup>26</sup>

##### ***b. Liposomal muramil tripéptido fosfatidil etanolamina (L-MTP)***

L-MTP, es un modulador inmunitario no específico y un análogo lipofílico sintético del dipéptido muramilo, un componente de la pared celular de Bacilo Calmette-Guérin. Este se encarga de activar monocitos y macrófagos provocando un aumento de una amplia variedad de moléculas inmunomoduladoras.

Debido a la función que presenta, en un estudio en fase II se administró L-MTP intravenosa a 20 pacientes con sarcoma de tejidos blandos (STS) metastásico. Pero finalmente, como no hubo respuestas en 19 pacientes se concluyó que L-MTP no tenía actividad en el STS metastásico.<sup>27</sup>

### **c. Pembrolizumab**

Pembrolizumab, fue aprobado para el tratamiento de MSI por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (Japón), y para tumores sólidos con alto MSI o cánceres con carga mutacional alta del tumor incluyendo sarcomas por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) pero no por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos).

Este anticuerpo monoclonal se ensayó en un estudio de fase II realizado en pacientes con sarcoma avanzado donde las biopsias tumorales se tiñeron para PD-L1, empleando paneles de inmunofluorescencia multiplex. Se cuantificó la densidad de células positivas para determinar la asociación con la respuesta anti-PD-1 de células T citotóxicas al inicio del estudio. Los resultados obtenidos hicieron ver que muchos tipos celulares presentes al inicio del tratamiento pueden mejorar la regresión del tumor después de la terapia anti-PD-1 en sarcomas avanzados específicos.<sup>27</sup>

En la siguiente tabla podemos observar un resumen de los datos obtenidos en cada uno de los ensayos de monoterapia con tratamientos de inmunoterapia realizados para el tratamiento del sarcoma uterino (ver tabla 5):

<b>ESTUDIO</b>	<b>POBLACIÓN</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
<b>FASE II</b>	Pacientes con Leiomiosarcoma uterino avanzado	Nivolumab
<b>FASE II</b>	Pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásico	L-MTP
<b>FASE II</b>	Pacientes con sarcoma avanzado	Pembrozilumab

**Tabla 5.** Resumen de los tratamientos inmunoterapéuticos para el sarcoma. (L-MTP: Liposomal muramil tripéptido fosfatidil etanolamina)

### **6.3.2 Inmunoterapia combinada**

#### **a. Nivolumab solo o en combinación con Ipilimumab**

Un estudio de fase II se ha realizado para investigar la actividad y la seguridad de Nivolumab solo o en combinación con Ipilimumab en pacientes con STS metastásico o localmente avanzado.

Por un lado, en el grupo de monoterapia con Nivolumab, 2 de los 38 pacientes (uno con sarcoma alveolar de partes blandas (ASPS) y otro con leiomiomasarcoma (LMS) no uterino) tuvieron una respuesta parcial.

Por otro lado, en el grupo de combinación de ambos anticuerpos monoclonales, 6 de los 38 pacientes (uno con LMS uterino, otro con LMS no uterino, otro más con sarcoma fibromixioide (SMF), dos con Sarcoma sinovial (SAI) y uno con angiosarcoma) tuvieron una respuesta parcial.

Con respecto a los resultados de dicho estudio se obtuvo un valor de 1,7 meses de la mediana de SLP para quienes recibieron solamente Nivolumab y un valor de 4,1 meses para quienes recibieron tanto Nivolumab como Ipilimumab.

Por último, tras este estudio se concluyó que Nivolumab solo no justifica más estudios en una población de sarcoma no seleccionada dada la eficacia limitada.<sup>27</sup>

A continuación, podemos observar un resumen de los datos obtenidos tras la realización de dicho estudio (ver tabla 6):

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	SLP
FASE II	1 ASPS y 1 LMS no uterino	Nivolumab	1,7
	1 LMS uterino, 1 LMS no uterino, 1 SMF, 2 SAI y 1 angiosarcoma	Nivolumab + Ipilimumab	4,1

**Tabla 6.** Resumen tratamiento inmunoterapia combinada para sarcoma. (ASPS: Sarcoma alveolar de partes blandas; LMS: Leiomiomasarcoma; SAI: Sarcoma sinovial; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; SMF: Sarcoma fibromixóide)

### 6.3.3 Ensayos que continúan en investigación

#### a. Células NK

Las células NK, reconocen y lisan células anormales como son las células tumorales o las que están infectadas por virus a través de su función citotóxica mediante el uso de receptores activadores e inhibidores.

Actualmente se están realizando varios estudios basados en las células NK para sarcomas aplicándose varias estrategias que incluyen postrasplante alogénico y estimulación de citoquinas y/o expansión *ex vivo*, que consiste en ensayos fuera del organismo con un ambiente artificial donde se altere de manera mínima las condiciones naturales, pero todavía no se ha informado de los resultados obtenidos acerca de estos.<sup>27</sup>

#### b. PD-1 y CTLA-4

Actualmente se está realizando una investigación para valorar la combinación de PD-1 con el bloqueo de CTLA-4 en el tratamiento del sarcoma.<sup>27</sup>

## **7. DISCUSIÓN**

El cáncer de útero es uno de los carcinomas más frecuentes en mujeres. Su tratamiento habitual ha mejorado las tasas de supervivencia, y recientemente se ha visto que este en combinación con inmunoterapia, así como la inmunoterapia por si misma, están consiguiendo mejorar dichas cifras. Por ello, en este trabajo se ha procedido a realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia de la inmunoterapia que se emplea en cánceres avanzados, recurrentes o metastásicos haciendo uso de dos revisiones sistemáticas en relación con dicho tratamiento en cáncer de cérvix, otras dos sobre el cáncer de endometrio y, por último, dos más acerca del sarcoma uterino.

### **7.1 Cáncer de cérvix**

En relación con el empleo de inmunoterapia como tratamiento único para el cáncer de útero podemos decir que los anticuerpos monoclonales empleados tienen como función el bloqueo de PD1. De todos ellos, los que mejores resultados presentan son el Pembrolizumab y el Nivolumab, ya que el Ipilimumab presenta una eficacia limitada y su única función es controlar la toxicidad que podría producirse. Sin embargo, el Ipilimumab presenta unos mejores valores de SLP cuando se administra junto con radioterapia ya que se ha visto que es capaz de mantener los niveles elevados de PD-1 en las células T CD4+ y CD8+, beneficio que no posee cuando se administra en monoterapia.

A pesar de las bajas tasas de respuesta obtenidas en estos ensayos, la duración de la respuesta y el perfil de toxicidad aceptable en pacientes pretratados con mal pronóstico y opciones terapéuticas limitadas son prometedoras.

Por último, en relación con los ensayos que hay en experimentación podemos concluir que buscan mejorar estos resultados a través de combinaciones de inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), quimioterapia citotóxica y/o radiación.

## **7.2 Cáncer de endometrio**

La presencia de un aumento de linfocitos infiltrantes de tumores, un indicador de una respuesta activa con las células cancerosas se ha asociado con mejores resultados en el cáncer de endometrio. Esta combinación de mayor carga mutacional, linfocitos infiltrantes de tumores y expresión de PD-1/PD-L1 hace que el cáncer de endometrio sea un objetivo ideal para las intervenciones inmunoterapéuticas.

Por esta razón, los anticuerpos monoclonales como tratamiento inmunoterapéutico para el cáncer de endometrio han obtenido buenos resultados siendo más destacables las tasas de respuesta global (ORR) del Pembrolizumab.

Por otro lado, se ha observado que la combinación de Lenvatinib y Pembrolizumab presenta una actividad antitumoral superior y por ello, es preferible esta opción en comparación con su uso en monoterapia.

Actualmente, también hay otros estudios en investigación que están basados en estrategias de combinación con terapias dirigidas, otros agentes inmunoterápicos, quimioterapia y radioterapia, que muestran un gran potencial. Además, las estrategias de vacunas y los enfoques de células T adoptivas están generando datos prometedores.

## **7.3 Sarcoma**

Los sarcomas uterinos y los tumores de músculo liso de bajo grado recurrentes son refractarios a las terapias existentes y, por lo tanto, desde una perspectiva clínica, representan los principales candidatos para opciones de tratamientos emergentes como la inhibición de puntos de control.

Los medicamentos dirigidos al eje PD-1/PD-L1 han demostrado que pueden presentar un gran beneficio terapéutico. Sin embargo, aún no se ha demostrado bien el uso de un enfoque inmunoterapéutico en los tumores del músculo liso uterino, ni se ha caracterizado su entorno inmunitario con atención

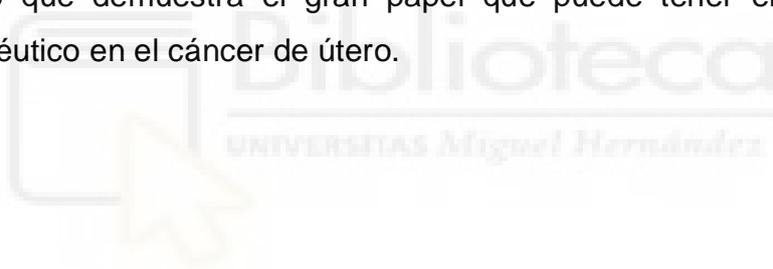
a la expresión de PD-L1 para poder evaluar si existe una base biológica para la respuesta esperada en estos tumores.



## **8. CONCLUSIÓN**

En definitiva, la evidencia disponible permite concluir la presencia de efectividad de esta terapia para el tratamiento de cáncer de útero avanzado, recurrente y/o metastásico, ya sea en inmunoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos. El único agente aprobado en monoterapia es el Pembrozilumab. Además, la combinación de Lenvatinib junto con Pembrozilumab también ha sido aprobada debido a la actividad antitumoral superior que presenta. Aún así, se ha demostrado que PD-L1 tiene un importante papel en el tratamiento de este tipo de cáncer, pero es importante que se sigan realizando más estudios ya que en muchos de ellos para llegar a una conclusión clara es necesario el aumento de la muestra de la población.

Por otro lado, aunque el número de estudios revisados haya sido pequeño, se ha observado la relación del sistema inmunológico y el cáncer de útero, hecho que demuestra el gran papel que puede tener el tratamiento inmunoterapéutico en el cáncer de útero.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es el Cáncer? [Internet]. IVO - Instituto Valenciano de Oncología. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ivo.es/tipos-de-cancer/que-es-el-cancer/>
2. Cáncer de útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero>
3. Sistema. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=1>
4. Causas del cáncer de útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/factores-riesgo-cancer-utero>
5. ¿Se puede prevenir el cáncer de cuello uterino? [Internet]. Cancer.org. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/prevencion.html>
6. Síntomas del cáncer de Útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/sintomas-cancer-utero>
7. Diagnóstico del cáncer de útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/diagnostico>
8. Cáncer de útero - Estadios y grados [Internet]. Cancer.Net. 2018 [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-%C3%BAtero/estadios-y-grados>
9. Anatomía del útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/anatomia>
10. ¿Qué es el cáncer de endometrio? [Internet]. Gsk.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://pacientes.gsk.es/areasterapeuticas/cancerginecologico/endometrio/que-es.html>

11. Tipos de cáncer de útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/tipos>
12. Quiroz H. Cáncer de Cuello Uterino. Rev Ecuat Med Cienc Biol [Internet]. 2017 [citado el 18 de enero de 2022];4(4). Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501>
13. Pronóstico del Cáncer de Útero [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/pronostico>
14. Cáncer de Útero: tratamiento [Internet]. Aecc.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/tratamientos>
15. Seguimiento y revisiones tras el cáncer de útero [Internet]. Contraelcancer.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero/seguimiento-revisiones-despues-cancer-utero>
16. La inmunoterapia, una puerta menos tóxica y más efectiva contra el cáncer [Internet]. Blogs Quirónsalud. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.quironsalud.es/blogs/es/cancer-ahora/inmunoterapia-puerta-menos-toxica-efectiva-cancer>
17. Inmunoterapia Fotos e Imágenes de stock - Alamy [Internet]. Alamy.es. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.alamy.es/imagenes/inmunoterapia.html>
18. Qué es la inmunoterapia [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/inmunoterapia/qu%C3%A9-es-la-inmunoterapia>
19. Inhibidores de puntos de control inmunitario [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2019 [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inhibidores-de-puntos-de-control>
20. CanceronlineCL. Sistema inmune y cáncer [Internet]. Canceronline.cl. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <http://canceronline.cl/2018/11/07/sistema-inmune-y-cancer/>

21. Dr\_Microbe. Immune checkpoint inhibitors in cancer treatment, 3D illustration [Internet]. iStock. [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.istockphoto.com/es/foto/inhibidores-del-punto-de-control-inmune-en-el-tratamiento-del-c%C3%A1ncer-gm1253227748-365912570>
22. Feng CH, Mell LK, Sharabi AB, McHale M, Mayadev JS. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2020;30(4):273–80.
23. Kagabu M, Nagasawa T, Sato C, Fukagawa Y, Kawamura H, Tomabechi H, et al. Immunotherapy for uterine cervical cancer using checkpoint inhibitors: Future directions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(7):2335.
24. Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2020;40(40):1–7.
25. De Felice F, Marchetti C, Tombolini V, Panici PB. Immune check-point in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2019;24(8):910–6.
26. Miwa S, Nishida H, Tsuchiya H. Current status of immunotherapy for sarcomas. *Immunotherapy* [Internet]. 2017;9(16):1331–8.
27. Nakata E, Fujiwara T, Kunisada T, Ito T, Takihira S, Ozaki T. Immunotherapy for sarcomas. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2021;51(4):523–37.