



## Inmunooncología en el cáncer de ovario

Dolores Gallardo-Rincón, Fernando Durazo-Bustamante, Erika Ruiz-García y David Michel-Tello

Instituto Nacional de Cancerología, SS, Ciudad de México, México

El sistema inmune cumple un papel muy importante en la regulación del crecimiento tumoral. Hace más de una década que la inmunooncología ha ganado gran interés en investigadores y médicos clínicos, debido a la gran promesa que representa.

En el año 2001, el término *inmunovigilancia* cobró notoriedad cuando se describieron las tres etapas de la inmunoección, que consisten en: eliminación, equilibrio y escape. La primera describe cómo el sistema inmune es capaz de identificar y eliminar células tumorales. Durante la etapa de equilibrio, el sistema inmune no puede erradicar todas las células tumorales, pero no permite que exista crecimiento tumoral. En la etapa de escape, las células tumorales que han sido expuestas al sistema inmune logran mutar, de esta forma evaden el ataque y proliferan. El tiempo que transcurre en estas etapas es variable, pero expone una ventana para realizar diferentes acciones preventivas.

La inmunooncología propone diversas herramientas de diagnóstico, tratamiento y prevención de cáncer. Durante años se ha descrito que los tumores sólidos y hematológicos son inmunogénicos. Este conocimiento ha iniciado una tendencia a entender la interacción entre el tumor y el sistema inmunológico. Se han empleado diversos abordajes para lograr el objetivo: el uso de citosinas, vacunas antitumorales, anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control inmunológicos, etc.

La meta principal de la terapia inmunológica es lograr que el sistema inmune reconozca y ataque a las células tumorales. La forma más importante es modificando el sistema inmune adaptativo, caracterizado por células T y B, que proveen especificidad y memoria inmunológica, lo que permite remisiones más largas.

Uno de los puntos más sensibles en el desarrollo de un buen tratamiento inmunológico es lograr identificar un blanco biológico y de impacto clínico para la enfermedad.

El microambiente inflamatorio presente en el cáncer de ovario detiene la maduración de las células mieloides, promueve el desarrollo de células T reguladoras y previene la actividad citotóxica de las células efectoras; por lo tanto, induce el escape del tumor y causa la progresión de la enfermedad. Varios estudios han demostrado que la quimioterapia y la cirugía son capaces de modular estos factores y mejorar el pronóstico. Sin embargo, este enfoque es, evidentemente, insuficiente<sup>1</sup>.

El cáncer de ovario es inmunogénico. Reportes histológicos que muestran mayor infiltrado de células T son factores pronósticos independientes que han demostrado, en varios estudios, mejores tasas de periodo libre de enfermedad y supervivencia general.

Los linfocitos infiltrados a tumor representan una forma sencilla de realizar un pronóstico en el cáncer de ovario y varios tumores sólidos. Un estudio publicado por Nelson, et al. en 2013 demostró que, a mayor infiltración de células CD103+, mejoraba el pronóstico de los pacientes con cáncer de ovario en cuatro subtipos histológicos<sup>2</sup>.

Otro ejemplo de la complejidad de la interacción entre diferentes factores inmunológicos y cáncer de ovario se demuestra en una publicación de Kawakami, et al., en la que se demostró que las pacientes con cáncer de ovario con mayor concentración de interleucinas (IL) 6 y 8 tienen peor pronóstico que las que mantenían niveles bajos de estas IL<sup>3</sup>. Además, también se ha demostrado que altas concentraciones de IL-6 confieren resistencia a la quimioterapia en el cáncer de ovario<sup>4</sup>.

La inmunoterapia representa una alternativa prometedora en el tratamiento de diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos. La modulación del microambiente tumoral es una herramienta terapéutica para mejorar la respuesta al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. El efecto quimiopreventivo de los antiinflamatorios no esteroideos en la estimulación de una respuesta Th1 y la mejora del pronóstico de los pacientes con tumores sólidos es bien conocido<sup>5</sup>.

Es importante que los oncólogos clínicos intervengamos más de cerca en los trabajos de investigación y se logren diseñar estudios con impacto clínico que mejoren las expectativas y la calidad de vida de nuestros pacientes. En el momento actual, sólo es posible considerar el abordaje de inmunoterapia bajo ensayos clínicos.

## **Bibliografía**

1. Lavoué V, Thédrez A, Levêque J, Foucher F, Henno S, Jauffret V, et al. Immunity of human EOC: the paradigm of immune suppression in cancer. *J Transl Med.* 2013;11:147.
2. Webb JR, Milne K, Watson P, Deleeeuw RJ, Nelson BH. Tumor-Infiltrating Lymphocytes Expressing the Tissue Resident Memory Marker CD103 Are Associated with Increased Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):434-44.
3. Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, et al. Immunosuppression through constitutively activated NF- B signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF- B inhibitor. *Br J Cancer.* 2014;110(12):2965-74.
4. Cohen S, Bruchim I, Graiver D, Evron Z, Oron-Karni V, Pasmanik-Chor M, et al. Platinum-resistance in ovarian cancer cells is mediated by IL-6 secretion via the increased expression of its target cIAP-2. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(3):357-68.
5. Nagle CM, Ibiebele TI, DeFazio A, Protani MM, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen and ovarian cancer survival. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(2):196-9.