



La inmunoterapia como alternativa del cáncer ginecológico *Immunotherapy as an alternative for gynecological cancer*

Marisleisys Rodríguez Pérez¹ , Mónica de la Caridad Cartaya Díaz¹ .

¹Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández. Sancti Spíritus. Cuba.

Citación:
Rodríguez Pérez M,
Cartaya Díaz MC.
La inmunoterapia como
alternativa del cáncer
ginecológico. RevDOSDIC
[Internet].
2022 [citado: fecha
de acceso];5(2): e213
[aprox. 9 p.].



Correspondencia a:
Marisleisys
Rodríguez Pérez
marisleisys@nauta.cu

Editora correctora
MSc. Iris María 
Batista Ramírez
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma.

Revisado por:
José Cancino Mesa 
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma.

Jimmy Javier 
Calás Torres
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma.

Palabras clave:
Cáncer;
Sistema Inmune;
Inmunoterapia;
Ginecológico;
Cérvicouterino;
Terapia.

Keywords:
Cancer;
Immune System;
Immunotherapy;
Gynecological;
Cervical;
Therapy.

Recepción: 2021/07/01
Aceptación: 2022/01/07
Publicación: 2022/06/30

RESUMEN

Introducción: el cáncer es una grave enfermedad que consiste en la multiplicación continua de células anormales que tienen la capacidad de invadir y destruir otros tejidos, poniendo en peligro la vida de los pacientes. El cáncer ginecológico es uno de los que más afecta a las mujeres y provoca cada año miles de muertes. **Objetivo:** describir el empleo de la inmunoterapia en oncoginecología. **Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en abril del 2021. El estudio incluyó artículos de 25 revistas, cubanas e internacionales. Se realizó una búsqueda con los términos “cáncer”, “inmunoterapia”, “ginecológico”, “cérvicouterino”; para español e inglés en las bases de datos MEDLINE, Pubmed y Scielo. **Desarrollo:** actualmente, existen algunas terapias por bloqueo de puntos de control que han demostrado ser efectivas contra el cáncer ginecológico como son ipilimumab, que bloquea CTLA-4 y pembrolizumab, PD-1. Igualmente se ha probado el uso de los anticuerpos monoclonales como el bevacizumab, primera terapia antiangiogénica usada en la clínica del cáncer de ovario. Por otra parte, a pesar de no haber encontrado aún una vacuna profiláctica contra el cáncer, ha sido posible crear vacunas terapéuticas para atenuar la enfermedad y algunos de sus factores de riesgos como es el virus del papiloma humano. **Conclusiones:** el empleo de la inmunoterapia se destaca entre las nuevas técnicas para el manejo del cáncer, a diferencia del resto de los tratamientos rutinarios, esta terapia busca estimular las propias defensas del paciente; de esta forma se convierte en una alternativa para enfrentar la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: cancer is a serious disease that consists of the continuous multiplication of abnormal cells that have the capacity to invade and destroy other tissues, endangering the life of patients. Gynecological cancer is one of the cancers that most affects women and causes thousands of deaths every year. **Objective:** to describe the use of immunotherapy in oncogynecology. **Methods:** a literature review was conducted in April 2021. The study included articles from 25 Cuban and international journals. A search was carried out with the terms “cancer”, “immunotherapy”, “gynecological”, “cervical”; for Spanish and English in the MEDLINE, Pubmed and Scielo databases. **Development:** currently, there are some checkpoint blocking therapies that have proven to be effective against gynecological cancer such as ipilimumab, which blocks CTLA-4 and pembrolizumab, PD-1. The use of monoclonal antibodies such as bevacizumab, the first antiangiogenic therapy used in the clinic for ovarian cancer, has also been tested. On the other hand, although a prophylactic vaccine against cancer has not yet been found, it has been possible to create therapeutic vaccines to attenuate the disease and some of its risk factors, such as the human papilloma virus. **Conclusions:** the use of immunotherapy stands out among the new techniques for the management of cancer, unlike the rest of the routine treatments, this therapy seeks to stimulate the patient’s own defenses; in this way it becomes an alternative to face the disease.



INTRODUCCIÓN

El cáncer incluye al conjunto de enfermedades en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo; puede comenzar de manera localizada e invadir otras partes y propagarse a otros órganos. Este proceso se conoce como metástasis, que es la principal causa de muerte por cáncer ^(1 - 4). Es de carácter irreversible y progresivo, puede deberse a múltiples causas capaces de producir mutaciones e importantes cambios genéticos de la estructura celular. En general, conduce a la muerte del paciente si este no recibe tratamiento adecuado ⁽⁵⁾.

El cáncer es una de las causas más importantes del total de muertes cada año y se espera que en el futuro ocupe la primera de estas. Cuba no está exenta de este problema mundial, debido fundamentalmente al envejecimiento poblacional que tiene lugar en el país. Se estima que alrededor de 24 000 cubanos fallecen cada año por tumores malignos, esta constituye la primera causa de mortalidad prematura y la de más años de vida potenciales perdidos. Además, se considera la enfermedad que más muertes produce entre 15 y 64 años y constituye la segunda causa de muerte a partir de los 65 años, luego de las afecciones del corazón ^(3, 6, 7, 8).

El cáncer ginecológico es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mujer; entre los de mayor prevalencia se destaca el cáncer de endometrio, cérvicouterino y ovario ^(9, 10, 11). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se diagnostican 500 000 nuevos casos y mueren más de 550 000 mujeres y que, la mayoría pertenecen a países subdesarrollados ⁽⁹⁾. La prevalencia y las estadísticas en Cuba y el mundo, señalan la importancia de la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto de esta patología ^(8, 10).

En los últimos años se han logrado nuevas estrategias para tratar a los pacientes con cáncer; para ello se emplean técnicas más específicas para las células tumorales y su microambiente, como es el caso de las inmunoterapias, entre las que se destacan las vacunas terapéuticas y la terapia adoptiva. Estas nuevas modalidades terapéuticas tienen como objetivo lograr la supervivencia de los pacientes, con mayor calidad de vida y reducir significativamente los efectos tóxicos ^(3, 13).

La inmunoterapia consiste en la utilización de los sistemas inmunológicos o sus productos para controlar, dañar o destruir las células cancerosas; por sí sola no es un tratamiento de elección contra el cáncer, aunque tiene gran utilidad asociada a la quimioterapia, radioterapia y cirugía; mejora la respuesta inmunológica del paciente frente al tumor, a diferencia de tratamientos convencionales que tratan de afectar directamente al tumor ^(1, 14).

Algunas modalidades de inmunoterapia se utilizan de manera habitual en el tratamiento de algunas neoplasias, mientras que otras se encuentran en fase de ensayo preclínico o clínico ¹². Para conocer sobre estos avances y sus diferentes estrategias de aplicación se realizó esta revisión bibliográfica con el objetivo de describir el empleo de la inmunoterapia en el cáncer ginecológico.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en abril del 2021 que contó con 25 fuentes consultadas. Se realizó una búsqueda con los términos "inmunoterapia", "cáncer", "ginecológico", "cérvicouterino"; para español e inglés en las bases de datos MEDLINE, Pubmed y Scielo. Se empleó como estrategia de búsqueda: inmunoterapia AND cáncer AND ginecológico, inmunoterapia AND cáncer AND cérvicouterino. Se incluyó un número importante artículos publicados en los últimos cinco años en revista de acceso abierto, mayormente en idioma español.

DESARROLLO

El proceso que da lugar el cáncer se denomina carcinogénesis, el cual es causado por anomalías en el material genético de las células ². Estas irregularidades pueden deberse a factores genéticos heredados ^(8, 10) o factores externos como: tabaquismo, alcoholismo, obesidad, exposición a radiación, etc. Estos factores pueden ocasionar procesos celulares como: hiperproliferación celular, evasión de factores supresores de crecimiento, activación de invasión y metástasis, inmortalidad replicativa, inducción de angiogénesis y resistencia a apoptosis, conocidos como los sellos distintivos del cáncer (*hallmarks*), relacionados con el control del ciclo celular ^(1, 2).

Una vez producidas las alteraciones genéticas del ADN, en genes reparadores, genes supresores de tumores



y oncogenes ocurre la activación de protooncogenes, inactivación de genes supresores de tumores o ambos. Estas células cancerígenas, además, podrían activar a células endoteliales y generar angiogénesis para poder nutrirse, lo que produciría crecimiento tumoral ^(1, 2).

El tratamiento más común del cáncer consiste fundamentalmente en la cirugía, quimioterapia y radioterapia; sin embargo, existen nuevas posibilidades de tratamiento como la hormonoterapia, inmunoterapia, nuevas dianas terapéuticas no citotóxicas y el trasplante de médula ⁽²⁾. El tratamiento se selecciona según el tipo de tumor, estadio de enfermedad y condiciones del paciente. La eficacia de estos tratamientos convencionales está limitada por la toxicidad y la no especificidad para el tipo de tumor, a lo que se debe la cantidad de efectos adversos indeseables que originan ⁽¹⁾. Hoy en día hay avances en la inmunoterapia con la finalidad de incidir más sobre el cáncer y producir menos daño a los tejidos aledaños ^(3, 15).

En la actualidad, la definición más reconocida de inmunoterapia en cáncer constituye cualquier tratamiento que busque reducir la carga tumoral y genere memoria. La inmunoterapia estimula el sistema inmunológico para que reaccione contra los tumores; incluye la utilización de moléculas no específicas, vacunas, virus, terapia celular adaptativa y anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control ^(1, 15).

La inmunología es la ciencia que estudia los órganos, tejidos y células que conforman el sistema inmune, el cual permite modular la respuesta del organismo ante la presencia de un antígeno extraño, según su naturaleza, a la vez que mantiene tolerancia frente a los antígenos propios ^(2, 3, 16, 17).

Este sistema se compone en dos mecanismos denominados inmunidad innata e inmunidad adquirida. La inmunidad innata o natural actúa de manera rápida e indiscriminada contra cualquier tipo de patógeno, siempre de igual forma, por lo que carece de especificidad y memoria; sin embargo, la inmunidad adquirida o adaptativa abarca una respuesta más específica, diversa y especializada la que genera a su vez, memoria inmunológica y permite una mayor respuesta en contactos futuros con el antígeno, puesto que está integrada por linfocitos T (inmunidad celular) y linfocitos B (inmunidad humoral). Ambas actúan de

manera conjunta para detener y neutralizar al patógeno ^(2, 16, 17).

En determinadas situaciones, como sucede en el cáncer, en el que existe un desequilibrio del sistema inmune, pueden estar alteradas dichas funciones. Como consecuencia surge la inmunoterapia con el propósito de modularlo, ya sea para potenciar, reconstituir o suprimir una función, cuando se presenta este desbalance del funcionamiento ^(1, 17).

La inmunoterapia se originó hacia finales del siglo XIX, debido a los experimentos del cirujano y oncólogo William Coley, quien utilizaba toxinas derivadas de bacterias *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* para el tratamiento de un tipo de sarcoma inoperable, mediante el cual fue posible determinar que la inflamación local producida por estas toxinas era capaz de reactivar la respuesta inmunológica y eliminar el tumor ^(15, 18).

En la revisión bibliográfica, L. Vásquez et al. (2020) explica que:

“considerando las características de la relación entre el sistema inmune y las células neoplásicas, el cáncer manifiesta una fisiopatología de tres tipos: 1) inmunogénica, es decir, con expresión de antígenos inmunogénicos, activación de las células T antitumorales e inducción de anticuerpos, lo que marca un pronóstico favorable; 2) inflamatoria, con elevada producción de moléculas inflamatorias, proangiogénicas e inmunosupresoras, así como el incremento en la frecuencia y actividad supresora de células mieloides supresoras (MDSCs, del inglés *Myeloid Derived Suppressor Cells*) y células T regulatorias (Treg), que produce una alta agresividad tumoral y pronóstico desfavorable; 3) escapatoria, con pobre activación inmune y producción de citoquinas, de pronóstico intermedio.

La inmunoterapia dirigida a cada uno de estos escenarios sería diferente, siendo más efectivo el uso de drogas de bloqueo de puntos de control de la inmunidad, en el tipo inmunogénico; el uso de antiangiogénicos, anticuerpos que bloqueen el factor de crecimiento transformante- β y drogas de bloqueo de puntos de control de la inmunidad, en el tipo inflamatorio; y terapia celular y anticuerpos específicos a antígenos tumorales, en el tipo escapatorio” ⁽¹³⁾.

Según todos estos planteamientos las estrategias fundamentales de la inmunoterapia son: la estimulación de la interacción entre las APC y las células T (ej. vacunas tumorales); la inhibición de señales coinhibitorias (ej. bloqueo de puntos de control de la inmunidad), así como de células inmunosupresoras como las Treg y MDSCs (ej. la transferencia adoptiva de efectores inmunes como anticuerpos monoclonales y células T) ⁽¹³⁾.

Vacunas

Las vacunas terapéuticas se administran a pacientes que ya padecen la enfermedad y se diseñan para erradicar las células cancerosas mediante la potenciación de la respuesta inmunitaria del paciente. Los diversos mecanismos efectores inmovilizados por la vacunación terapéutica atacan y destruyen específicamente las células. Asimismo, las vacunas terapéuticas contra esta enfermedad, en principio, pueden utilizarse para inhibir el crecimiento de cánceres avanzados y/o tumores recidivantes que son resistentes a las terapias convencionales, como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia ¹⁵. Además, están dirigidas a proveer al sistema inmune del paciente de antígenos tumorales, péptidos o células enteras ⁽¹³⁾.

Por consiguiente, las vacunas contienen tres componentes fundamentales, el primero está representado por uno o más antígenos específicos detectados en células cancerosas que pueden estar codificados por ADN, o ser péptidos, proteínas, o carbohidratos, derivados de epítopos inmunodominantes. El segundo componente es un portador que se utiliza para administrar el antígeno a las células apropiadas in vivo o retenerlo en un sitio y, por último, el tercer componente es el adyuvante, que se requiere para la administración efectiva de la vacuna y para inducir fuertes respuestas inflamatorias ⁽¹⁵⁾. De esta forma, el objetivo de esta terapia es producir una potente respuesta de células T específica para cada tumor, así evitar que las células normales sean afectadas ^(1, 19).

Existen principalmente dos tipos de vacunas para el cáncer: las dirigidas a prevenir la aparición y atacar el factor desencadenante y las encaminadas a tratarlo a partir de un incremento de la respuesta inmunitaria contra las células neoplásicas ⁽¹⁾.

Algunos autores plantean que la infección persistente

por virus del papiloma humano (VPH) es considerada el factor etiológico más importante del carcinoma cérvicouterino. Esto constituye una situación única en oncología: ningún otro cáncer tiene una relación de causalidad tan bien establecida con un virus ^(5, 10, 20, 21). Es así que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) solo ha aprobado algunas vacunas profilácticas, incluida una contra el virus del papiloma humano, considerado el desencadenante de aproximadamente el 70 % de los cánceres de cuello uterino; estrategia implementada a nivel mundial a principios de esta década ^(6, 15, 20). Ejemplos de estas vacunas son Gardasil y Cervarix ^(20, 22).

Las cepas oncogénicas del virus al infectar el cuello uterino propician el desarrollo del cáncer cérvicouterino. Una vez que el genoma del VPH se integra en las células del epitelio escamoso cervical puede ocurrir la progresión hacia las lesiones intraepiteliales cervicales y en estadios más avanzados, lograr la invasión ^(20, 23).

En síntesis, se requiere una serie de condiciones para que la vacuna logre la respuesta inmune deseada contra el cáncer. En primer lugar, los antígenos deben administrarse a las células presentadoras de antígenos (APC), fundamentalmente las células dendríticas (CD), y en menor grado macrófagos, neutrófilos y células endoteliales linfáticas. Seguidamente, las APC deben procesar y presentar los antígenos tumorales para la maduración y activación de las células T que residen en los ganglios linfáticos.

Por último, las células T auxiliares activadas (células Th) y los linfocitos T citotóxicos (CTLs) se infiltran en el sitio del tumor, reemplazando el microambiente inmunosupresor del tumor por un entorno proinflamatorio. Dicho cambio en el microentorno, ayuda a los CTL a destruir células tumorales, apoyados por otros mecanismos como la activación de células asesinas naturales (NK, del inglés *Natural Killer*), y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos para la apoptosis de las células tumorales a destruir células tumorales ^(15, 19).

Inhibidores de puntos de control

Las células cancerosas inducen tolerancia de linfocitos T específicos mediante la expresión de ligandos que interaccionan con receptores inhibidores y amortiguan la función del linfocito T, células efectoras claves en la



respuesta inmunológica anti-tumoral ^(1, 18, 19).

Los linfocitos T deben recibir dos señales para activarse correctamente, la primera involucra el reconocimiento del antígeno complementario a su receptor T (TCR) en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y la segunda implica la activación de moléculas co-estimuladoras, particularmente CD28 que interacciona con sus ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que se hallan en las células presentadoras de antígenos o células blanco.

Sin embargo, los linfocitos T no solo presentan en su superficie moléculas co-estimuladoras, sino también moléculas co-inhibitorias. Estas últimas, al activarse, inhiben las señales del TCR y atenúan la activación del linfocito T. Por esta razón se conoce a las moléculas co-inhibitorias como puntos de control inmunológico, ya que son fundamentales para promover la homeostasis del sistema inmunológico y evitar así fenómenos de autoinmunidad y daño tisular ^(13, 18, 19). Una forma de combatirlo es con terapias de bloqueo de punto de control, que son las vías inhibitorias activadas por células cancerígenas ^(1, 13).

Los puntos de regulación claves más estudiados incluyen las moléculas de superficie celular T: CTLA-4, PD-1 y su ligando, Tim-3 y LAG-3, las cuales han sido altamente atractivas como moléculas diana en el desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer ^(13, 19).

El descubrimiento de los anticuerpos inhibidores de los puntos de control por James Allison y Tasuku Honjo, ganadores del premio Nobel 2018, ciertamente ha cambiado la estrategia del manejo de muchos tumores ⁽⁶⁾.

La molécula co-inhibidora CTLA-4 se expresa debido a la activación del linfocito T y compite, con una afinidad 1000 veces mayor, con el receptor CD28 por sus ligandos canónicos B7-1 y B7-2. Esta molécula se expresa constitutivamente tanto en los linfocitos T CD4, CD8 efectores como los linfocitos T regulatorios, sin embargo, a diferencia de su acción inhibitoria en linfocitos T efectores, es fundamental en linfocitos T regulatorios para su actividad supresora. Como consecuencia de dicha inhibición sobre la activación de los linfocitos T, se pensó en el bloqueo de CTLA-4 mediante anticuerpos monoclonales para inhibir

el crecimiento tumoral, lo que mostró excelentes resultados en modelos murinos de cáncer de ovario, mama, melanoma, entre otros ^(18, 19).

En la actualidad, los agentes de mayor trascendencia clínica son aquellos que bloquean puntos de control de la inmunidad, como el ipilimumab (anti-CTLA-4), el nivolumab (anti-PD-1) y el pembrolizumab (anti-PD-1) ^(4, 13, 19).

La FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado pembrolizumab contra PD-1 en septiembre de 2014. El pembrolizumab tiene como blanco a la PD-1, una proteína en las células T, esta evita que su cuerpo pueda matar a las células cancerosas. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas, lo que puede disminuir el tamaño de algunos tumores o reducir el crecimiento. Estudios sugieren que pembrolizumab puede ser utilizada en los cánceres de cuello uterino que producen mucha cantidad de la proteína PDL-1. Igualmente se utiliza esta terapia en ciertos tipos de cáncer de cuello uterino que comienzan a crecer de nuevo después de administrar quimioterapia o en los que se hayan propagado ^(4, 19).

Terapia adoptiva celular

La transferencia adoptiva celular, es una línea de tratamiento que intenta reforzar la capacidad natural de sus células T para combatir el cáncer. Los linfocitos T tienen TCRs que reconocen específicamente péptidos tumorales y se han convertido en la base para las terapias con células T modificadas o no genéticamente. Los primeros ensayos clínicos se basaron en la transferencia de clones de células T que expresaban TCRs con afinidad por los antígenos tumorales obtenidas del propio tumor (los denominados linfocitos infiltrantes de tumor), expandidos in vitro y reinfundidos al paciente; pero su uso se vio limitado por la dificultad de obtener los linfocitos infiltrantes de tumor o por su expansión ineficiente in vitro ⁽⁶⁾.

Los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) se han empleado en carcinoma cervical de células escamosas, lo que ha demostrado un gran valor en el diagnóstico, ya que la concentración en la que se encuentren los TIL puede predecir la respuesta del paciente ante una terapia biológica. El análisis de datos in situ sugiere que los linfocitos infiltrantes de tumores podrían actuar como una valiosa herramienta de pronóstico en

el tratamiento del cáncer colorrectal y de mama. De la misma forma, resulta en una regresión del cáncer y una supervivencia prolongada, en comparación a otras inmunoterapias. Por otra parte, se necesita un número suficiente de linfocitos infiltrados en los tumores de los pacientes para que el tratamiento sea efectivo y es necesario complementar con otras terapias ⁽¹⁾.

Anticuerpos Monoclonales

La terapia basada en anticuerpos monoclonales ha mostrado excelentes resultados en el tratamiento del cáncer, debido a su capacidad de reconocimiento específico de moléculas blanco en las células tumorales y a la versatilidad de sus funciones efectoras. Estos anticuerpos son proteínas de elevado peso molecular producidas por un único clon de células B que actúan específicamente sobre antígenos presentes en células tumorales, las que ocasionan una menor toxicidad ⁽¹²⁾.

Los anticuerpos monoclonales de relevancia en la práctica clínica, como el rituximab (anti-CD20), bevacizumab (antifactor de crecimiento vascular endotelial), cetuximab (antireceptor del Factor de Crecimiento Epidérmico), se encuentran como terapias de primera línea en neoplasias sólidas y hematológicas. En esta lista se incluyen inmunoconjugados, como el Y-ibritumomab tiuxetan y el I-tositumomab para linfoma, y los anticuerpos biespecíficos, quienes se unen al antígeno tumoral y a la célula inmune efectora, como el blinatumomab (anti-CD19/ anti-CD20). En esta categoría terapéutica se incluye la transferencia de células T autólogas, las que se extraen del paciente para ser modificadas ex vivo, y luego se infunden nuevamente ⁽¹³⁾.

Estas terapias son de gran utilidad en el tratamiento del cáncer de cuello uterino recurrente o diseminado hacia áreas cercanas del propio cuello uterino ⁽²⁴⁾.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal común utilizado para el cáncer de cuello uterino ⁽²⁴⁾. Este es un anticuerpo recombinante humanizado del tipo IgG1 que se une al factor de desarrollo endotelial humano (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) y bloquea su unión al receptor para VEGF, VEGFR. En consecuencia, bevacizumab neutraliza las propiedades biológicas de VEGF, además de su actividad mitogénica celular, la promoción de la permeabilidad vascular y la angiogénesis.

Bevacizumab, fue el primer inhibidor de angiogénesis aprobado por la FDA en 2004 como tratamiento de primera línea. La inhibición de la señalización intracelular mediada por bevacizumab puede afectar el desarrollo y progresión del tumor a través de varios mecanismos que incluyen: inhibición del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, regresión de la vasculatura recién formada, alteración de la función vascular y del flujo de sangre al tumor y efectos directos sobre el tumor ⁽²⁵⁾.

Las terapias antiangiogénicas como bevacizumab, nintedanib y trebananib se han probado en primera línea. De la misma forma, bevacizumab tiene un papel en la enfermedad recurrente platino sensible y refractaria y es evaluado en combinación con quimioterapia en mujeres con cáncer de ovario en varios escenarios ^(24, 25).

Moléculas no específicas

Se refieren a citoquinas, proteínas solubles que median la comunicación entre células como la interleuquina-2 (IL-2) e interferón (IFN) empleadas en el tratamiento de varias neoplasias malignas ⁽¹⁾. La IL-2 genera señales que influyen sobre varios subconjuntos de linfocitos durante la diferenciación, respuesta inmunitaria y homeostasis. La estimulación con IL-2 es crucial para el mantenimiento de los linfocitos T reguladores y para la diferenciación de linfocitos T CD4+. Para los linfocitos T CD8+, las señales de IL-2 optimizan tanto la generación de linfocitos T efectores como la diferenciación en linfocitos de memoria. El uso de IL-2, ya sea solo o en un complejo con anticuerpos inhibidores específicos de IL-2, puede amplificar las respuestas de linfocitos T CD8+ o inducir la expansión de la población celular y favorecer así la estimulación o la supresión inmunitaria. Hoy en día la utilidad clínica es mínima, por la alta toxicidad y letalidad asociada a esta terapia ¹. El IFN- α e IFN- β estimulan la actividad de proteínas JAK1 y TYK2, lo que conduce a fosforilación de STAT1 y STAT2, y en última instancia, inducen secreción de IL-4 y activación posterior de linfocitos B ⁽¹⁾.

Al igual que todos los medicamentos en la inmunoterapia se han descrito algunos efectos secundarios como son: cansancio, fiebre, náusea, dolor de cabeza, erupciones en la piel, pérdida del apetito, estreñimiento, dolor muscular y de articulaciones, y diarrea. Otros efectos secundarios más graves pueden ocurrir con menos

frecuencia. Estos medicamentos esencialmente retiran los frenos del sistema inmunitario del organismo. Algunas veces el sistema inmunitario comienza a atacar otras partes del cuerpo y causa problemas graves e incluso fatales en los pulmones, los intestinos, el hígado, las glándulas productoras de hormonas, los riñones u otros órganos.

El uso de ipilimumab y tremelimumab se ha asociado con eventos adversos que afectan la piel (prurito, vitíligo), el intestino (diarrea y colitis), el hígado (hepatitis y enzimas hepáticas elevadas) y las glándulas endocrinas (hipotiroidismo, tiroidismo). En comparación con el bloqueo de CTLA-4, el bloqueo de PD-1 o PD-L1 puede tener efectos similares, pero parecen ser menos comunes ⁽¹⁹⁾.

A pesar de que el uso de estas terapias ha obtenido excelentes resultados es necesaria su combinación con otros tratamientos, pues aún no cuentan con suficiente capacidad para emplearse solas ⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

El cáncer se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes del mundo; entre ellos destaca el cáncer ginecológico por ser una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en la mujer. La inmunoterapia en el tratamiento de esta patología se basa en devolver al sistema inmunológico de los pacientes la capacidad de reconocer al tumor como

extraño, y por tanto luchar contra él.

Hasta el momento se han producido respuestas y beneficios muy importantes en esta esfera; lo que constituye un reto para la ciencia. Con los avances obtenidos es importante concebir nuevos proyectos de investigación que asocien ciencia básica, aplicada y estudios clínicos en inmunoterapia y cáncer, a partir de la formación de equipos multidisciplinarios y colaboraciones inter e intrainstitucionales, para así obtener resultados alentadores.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

MRP: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, recursos, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición. **MCD:** conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, recursos, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Rev méd Chile [Internet]. 2020 Jul [citado 2021 Mar 26]; 148(7):970-982. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=es.
2. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horiz Med [Internet]. 2019 Abr [citado 2021 Mar 25]; 19(2):84-92. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&lng=es.
3. de la Cruz-Galindo AI, Santillán-Benítez JG, Ortiz-Reynoso M. Inmunoterapia contra el cáncer: identificación de genes esenciales. Bioquímica molecular [Internet]. 2018 Sep [citado 2021 Mar 25]; (85):6-26. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/99494?show=full>.
4. Campos Sánchez CM, Guillen León LA, López Baeza PM, Sánchez Cabrera AB, Alfonso Zamora M, López López A. Terapia génica, una alternativa antineoplásica. Scalpelo [Internet]. 2020 Ene-Abr [citado 2021 Mar 25]; 1(1):41-48. Disponible en: <http://www.rescalpelo.sld.cu/index.php/scalpelo/article/download/10/pdf>.



5. Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Flores Barroso Y, Vaillant Lora L, Landazuri Llago S. Prevención y control del cáncer de cuello uterino. ccm [Internet]. 2017 [citado 2021 Mar 27]; 21(1):187-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100015&lng=es.
6. Fleitas T, Paciello ML. La Inmunoterapia en el manejo del cáncer en el Paraguay. Rev parag reumatol [Internet]. 2019 [citado 2021 Mar 26]; 5(2):39-42. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-43412019000200039&lng=es.
7. Torres Concepción J, de los Ángeles García Hernández B, López González B. Caracterización de la mortalidad por tumores malignos en el municipio Regla de La Habana. Arch Univ "Gen Calixto García" [Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 26]; 8(1):85-94. Disponible en: <http://www.revcaxito.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/442>.
8. Gálvez González AM, Graber N, Le Galès C. Innovación y cuidados del cáncer en Cuba desde la evaluación socioeconómica y la etnocontabilidad. INFODIR [Internet]. 2020 Sep-Dic [citado 2021 Mar 25] 16(33):1-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98617>.
9. Villafuerte-Reinante J, Hernández-Guerra Y, Ayala-Reina Z, Naranjo-Hernández L, González-Alonso J, Brito-Méndez M. Aspectos bioquímicos y factores de riesgo asociados con el cáncer cérvicouterino. Rev Finlay [Internet]. 2019 [citado 2021 Mar 26]; 9(2):138-146. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/635>.
10. Silveira-Pablos JM, Sarria-Castro M, Parellada-Joa O, Gurdían-López C, Esperón-Noa R, Bosque-Diego O. Manejo terapéutico y supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (2004-2010). Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2017 Jun [citado 2021 Mar 26]; 43(2):1-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000200001&lng=es.
11. Borges A, Castillo R, Giménez M, Guerrero D. Propuesta de protocolo diagnóstico, estadificador y quirúrgico para el cáncer de endometrio. Rev Venez Oncol [Internet]. 2019 [citado 2021 Mar 25]; 31(1):24-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3756/375657637006/html/index.html>.
12. Sánchez-Vargas HE, Yordi-García MJ. ¿Quién se beneficia con los nuevos conocimientos y terapias dirigidas al combate del cáncer?. Rev Hum Med [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 Mar 26]; 17(3):538-564. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202017000300008&lng=es.
13. Vasquez L, Castro D, de León J, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio Nobel. Rev perú med exp salud publica [Internet]. 2020 Ene [citado 2021 Mar 26]; 37(1):115-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000100115&lng=es.
14. Silva-Merino G, Astorga-Navarro M, Sánchez-Ginesta M. Melanoma vulvar en una paciente de la tercera edad. MEDISAN [Internet]. 2019 Jun [citado 2021 Mar 26]; 23(3):509-516. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-301920190003000509&lng=es.
15. Rincon-Silva NG, Jimenez-Vergara EY, Rincon-Silva JD. Inmunoterapia aplicada para el tratamiento de cáncer mediante vacunas desarrolladas con biomateriales. Rev Cub Quim [Internet]. 2020 Ene-Abr [citado 2021 Mar 26]; 32(1):20-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212020000100020&lng=es&tlng=es.
16. Gómez-Bustamante AE, Morales-López HJ, Torres-Aguilar H. Mecanismos de la respuesta inmune innata... la primera línea de defensa. Ra Río guendaruyubi [Internet]. 2020 Ene [citado 2021 Mar 25]; 3(8):6-25. Disponible en: <http://www.uabjo.mx/media/1/2020/05/Ra-Rio-Vol3-No8.pdf>.

17. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Med* [Internet]. 2018 Jul [citado 2021 Mar 25]; 18(3):80-89. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000300011&lng=es.
18. Dalotto-Moreno T, Blidner AG, Romina-Girotti M, Maller SM, Rabinovich GA. Inmunoterapia en cáncer. Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. *MEDICINA* [Internet]. 2018 Oct [citado 2021 Mar 26]; 78(5):336-348. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-976122>.
19. Rangel-Sosa MM, Aguilar-Córdova E, Rojas-Martínez A. Inmunoterapia y terapia génica como nuevos tratamientos contra el cáncer. *Colomb Med* [Internet]. 2017 Jul-Sep [citado 2021 Mar 25]; 48(3):137-46. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-95342017000300138&lng=en&nrm=iso&tlng=es.
20. Arévalo AR, Arévalo-Salazar DE, Villarroel-Subieta CJ. El cáncer de cuello uterino. *Rev Méd La Paz* [Internet]. 2017 Jul-Dic [citado 2021 Mar 26]; 23(2):45-56. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000200009&lng=es.
21. Bravo-Polanco E, Águila-Rodríguez N, Guerra-Villarpana D, Blanco-Vázquez Y, Rodríguez-González O, Oliva-Santana M. Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento. *Medisur* [Internet]. 2020 Ago [citado 2021 Mar 27]; 18(4):685-693. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4648>.
22. Abrahantes-Ruiz A, Oliver-Cruz M, González-González del Pino M, Rodríguez Palacios K, Muñoz-Hernández O, Castro-Berberena A. Cáncer cérvicouterino. Algo para reflexionar. *Medisur* [Internet]. 2019 [citado 2021 Mar 26]; 17(6):857-866. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4446>.
23. Sanabria-Negrín JG, Fernández-Montequín ZC, de la Caridad Cruz-Hernández I, Oriol-Pérez L, Llanuch-Lara M. El cáncer cérvicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2011 Oct-Dic [citado 2021 Mar 26]; 15(4):295-319. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400026&lng=es.
24. Enríquez-Aceves MI, Green-Renner D, Morales-Vásquez F. Terapias biológicas en el cáncer de ovario epitelial. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2018 [citado 2021 Mar 25]; Supl 2. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/supl2/7.pdf>.
25. Fuenmayor J, Gamez-Hoyos R, Montañó RF. Anticuerpos Monoclonales en el Tratamiento del Cáncer. Terapia dirigida para Tumores Sólidos. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2013 [citado 2021 Mar 27]; 25(4):236-254. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634881005>