

# Bases de las combinaciones farmacológicas en oncología.

Alicia Escudero García y Jorge Bartolomé Arcilla.

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

---

*En las últimas décadas se ha producido un amplio desarrollo farmacológico en el campo de la oncología y, con el objetivo de aumentar la eficacia de los tratamientos actuales y de prevenir la aparición de resistencias, se están explorando diversas combinaciones farmacológicas. La investigación básica y traslacional nos ayudan a profundizar en el racional biológico que subyace al éxito de estas combinaciones para poder identificar qué pacientes van a obtener mayor beneficio.*

---

## RESUMEN

En los últimos años se ha ampliado enormemente el conocimiento de las bases moleculares del cáncer con la consiguiente aparición de nuevas terapias farmacológicas como la inmunoterapia, las terapias dirigidas o la terapia celular adoptiva. El amplio arsenal terapéutico disponible ha llevado a la comunidad científica a desarrollar combinaciones de fármacos con el objetivo de aumentar su eficacia. Disponemos, por tanto, de múltiples combinaciones farmacológicas que han demostrado beneficio en ensayos clínicos, aunque el racional biológico de muchas de ellas todavía no está del todo claro. Conocer con detalle los mecanismos biológicos que explican la sinergia entre diferentes terapias nos ayudaría a seleccionar a aquellos pacientes que más se van a beneficiar de las mismas, reduciendo así los efectos secundarios.

### Contacto:

**Alicia Escudero García**

*alicia.escudero@hotmail.es*

**Jorge Bartolomé Arcilla**

*jorge.bartolome@salud.madrid.org*

## ABSTRACT

There has great progress in our knowledge of molecular basis of cancer so vast of new pharmacological therapies are being explored, such as immunotherapy, targeted therapy or adoptive cell therapy. In order to increase the efficacy of treatments, new combination therapies have been explored in clinical trials. However, the biological rational behind these combinations has not been elucidated in most cases. In order to identify which patients will benefit the most from these therapies, and to reduce treatment adverse events, more extensive knowledge of biological mechanisms behind combination therapies is pursued.

## INTRODUCCIÓN

Los primeros esquemas de quimioterapia consistían en compuestos citotóxicos utilizados en monoterapia, consiguiendo remisiones transitorias de la enfermedad. Es por ello que se comenzó a explorar la poliquimioterapia, es decir, combinaciones de distintos quimioterápicos con el objetivo de lograr sinergia entre compuestos con diferentes mecanismos de acción y así potenciar y prolongar el efecto terapéutico y vencer las resistencias a la monoterapia. En los últimos años se ha ampliado el conocimiento sobre inmunología y las vías moleculares implicadas en la patogénesis del cáncer y, con ello, han surgido nuevas dianas terapéuticas y terapias dirigidas a las mismas. La inmunoterapia, las terapias dirigidas o la terapia celular adoptiva están ampliando el arsenal terapéutico y, con ello, la posibilidad de desarrollar nuevas combinaciones farmacológicas más efectivas. Sin embargo, el racional biológico que subyace a estas combinaciones farmacológicas es muchas veces desconocido. A continuación, se describen los mecanismos biológicos de muchas de ellas y se describen nuevas terapias que pueden llegar a tener un papel importante en el tratamiento de los tumores sólidos, especialmente en combinación con otras terapias más clásicas.

### Racional biológico de la inmunoterapia.

Las células tumorales se caracterizan por una enorme plasticidad fenotípica secundaria a la inestabilidad genómica por la acumulación progresiva de mutaciones. Esta diversidad fenotípica deriva en la selección de aquellas células con mayor capacidad proliferativa. La capacidad de generar inmunotolerancia confiere una ventaja selectiva a las células tumorales (Rozková *et al.*, 2009) (Taylor *et al.*, 2022). Esta capacidad la pueden obtener de diversas maneras, como pueden ser la producción de citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante beta (TFG- $\beta$ ) o la interleuquina 10; mutaciones en las vías de procesamiento antigénico como  $\beta$ 2-microglobulina o a través del proteasoma; mediante la pérdida de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad o con la expresión de moléculas inhibitorias de la respuesta inmune, como el ligando 1 de muerte programada (PD-L1).

En los tumores existe un microambiente tumoral inmunosupresor constituido por la interacción de las células tumorales con células inmunes, endoteliales, mieloides, fibroblastos y con la matriz extracelular. La inmunoterapia tiene como objetivo revertir el

silenciamiento inmune de los tumores. La inmunoterapia más utilizada consiste en interferir con diversos puntos de control inmune entre las células tumorales y las células T. De esta forma, se han desarrollado anticuerpos contra receptores inmunes inhibidores (como CTLA-4, PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, etc.). Estos fármacos se conocen como fármacos inhibidores de checkpoint. Aunque se conocen biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia como el PDL1, la carga mutacional tumoral (TMB) o los defectos en el sistema de reparación celular del daño genómico conocido como "mismatch-repair", no todos los tumores responden a la misma o no lo hacen con la misma intensidad. Con el fin de revertir mecanismos de resistencia a estas terapias se han propuesto diferentes combinaciones farmacológicas (Meric-Bernstam *et al.*, 2021).

### Combinaciones de inmunoterapia y quimioterapia.

La quimioterapia tiene efectos inmunosupresores y es por ello que algunos quimioterápicos, como la ciclofosfamida o el metotrexato, a través de la inhibición de la proliferación y/o funciones efectoras de los linfocitos T, se utilizan en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Por otro lado, los daños en el DNA producidos por la quimioterapia desencadenan una respuesta compleja en la que se activan proteínas supresoras de tumores, como ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*), CHK1 (*checkpoint kinase 1*) o p53 y se favorece un estado de inmunovigilancia mediado principalmente por linfocitos T CD8 (Zitvogel *et al.*, 2008).

El desarrollo de la inmunoterapia ha demostrado que es posible aumentar la tasa de respuestas y la supervivencia global cuando se administra junto con quimioterapia respecto a la quimioterapia sola en cáncer de pulmón, mama o cabeza y cuello, entre otros. La combinación de inmunoterapia y quimioterapia se basa en la promoción de una mayor liberación de antígenos y su consiguiente presentación a las células de la inmunidad adquirida, evitando así la selección de clones resistentes (Meric-Bernstam *et al.*, 2021).

El estado de inmunotolerancia inducido por las células tumorales limita la eficacia de estrategias terapéuticas como las vacunas antitumorales. Un estudio en ratones transgénicos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) y que presentan por tanto tolerancia inmune al mismo, similar a lo que ocurre en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, sugiere un racional para combinar quimioterapia e inmunoterapia, como las vacunas antitumorales. En

este estudio se administró una vacuna antitumoral que expresaba HER2 y que secretaba factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) a los ratones con tolerancia a HER2. Cuando la vacuna se administraba junto con ciclofosfamida, paclitaxel y doxorubicina se retrasaba el crecimiento tumoral en los ratones potenciando la eficacia de la vacuna más que por un efecto citolítico directo sobre las células tumorales. Además, paclitaxel y ciclofosfamida amplificaba la respuesta inmune mediada por células T contra HER2 (Machiels *et al.*, 2001).

Actualmente está en auge el desarrollo de anticuerpos conjugados con quimioterapia (ADCs) que consisten en un anticuerpo monoclonal con afinidad selectiva por un antígeno tumoral concreto unido a un fármaco citotóxico a través de un enlace químico. El anticuerpo unido al antígeno tumoral se internaliza en la célula y, a través del medio ácido lisosomal, se escinde del fármaco citotóxico que ejerce su actividad en el espacio intracelular. El primer anticuerpo conjugado aprobado en tumores sólidos fue Trastuzumab-Emtansina (T-DM1), dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y varios estudios preclínicos sugieren que parte de su actividad antitumoral puede estar mediada por una activación del sistema inmune, más allá de la activación de la inmunidad innata a través del proceso de citotoxicidad mediada por anticuerpos (Giugliano *et al.*, 2022) (Müller *et al.*, 2015). También lo sugiere un estudio clínico retrospectivo en pacientes tratadas con T-DM1 que concluye que aquellas pacientes que tenían índices neutrófilos/linfocitos bajos presentaban mayor supervivencia global, aunque se desconoce el mecanismo por el que esto ocurre (Imamura *et al.*, 2019). Por otro lado, el desarrollo de estos conjugados ha evolucionado con el fin de solventar el problema de la expresión antigénica heterogénea intratumoral y favorecer el efecto farmacológico sobre la vecindad tumoral que pueden no expresar el antígeno diana (*bystander effect*). Para favorecer este efecto en los ADCs de nueva generación el fármaco citotóxico debe tener unas características químicas específicas (lipofilicidad, hidrofobicidad y no presentar carga) para difundir a través de la membrana celular y alcanzar células vecinas del microambiente tumoral (Giugliano *et al.*, 2022). Dentro de los anticuerpos de nueva generación cabe mencionar los anticuerpos conjugados con agentes inmunoestimuladores potentes (ISACs), como agonistas de receptores tipo toll que se expresan en células presentadoras de antígenos, en lugar de agentes citotóxicos, con el fin de estimular la inmunidad adaptativa a través de la presentación antigénica a las

células T (Ceci *et al.*, 2022).

### Combinaciones de inmunoterapia y antiangiogénicos.

La angiogénesis, proceso por el cual la red vascular de los tejidos prolifera mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso fundamental en el crecimiento de los tumores sólidos. Por ello, la angiogénesis tumoral se ha convertido en una diana en el tratamiento del cáncer. Existen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), como bevacizumab, y moléculas pequeñas que bloquean el dominio intracelular de receptores tirosin kinasa, como lenvatinib o pazopanib, que inhiben el receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), entre otros (Boehm *et al.*, 2010).

Diversos estudios preclínicos han demostrado que la actividad de estos fármacos no se sustenta exclusivamente en la inhibición de la neovascularización tumoral, sino que su efecto antitumoral va más allá, modificando el microambiente tumoral (Wallin *et al.*, 2016). En modelos murinos ortotópicos de cáncer de mama, bevacizumab reduce la presencia de macrófagos asociados a tumores (TAMs) y aumenta la proporción de neutrófilos en los tumores (Roland *et al.*, 2009). Los TAMs producen citocinas proangiogénicas y diversos estudios señalan que la infiltración tumoral extensa por TAMs se correlaciona con un peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, próstata, cérvix y vejiga (Talmadge *et al.*, 2007).

Por otro lado, estudios preclínicos han relacionado la resistencia a la terapia antiangiogénica con la proliferación de células mieloides supresoras en el tumor (Huang *et al.*, 2017). Estudios en modelos murinos ortotópicos de carcinoma anaplásico de tiroides muestran que lenvatinib (inhibidor multikinasa) aumenta la infiltración tumoral por macrófagos, células T CD8+, células T reguladoras y, sobre todo, células mieloides supresoras. La combinación de lenvatinib con anticuerpos anti-PD1/PD-L1 reduce la expansión de células mieloides supresoras inducido por lenvatinib y aumenta el efecto antitumoral (Gunda *et al.*, 2019).

En ensayos clínicos en cáncer renal, por ejemplo, las combinaciones de inmunoterapia con antiangiogénicos, como lenvatinib más pembrolizumab, axitinib más pembrolizumab o cabozantinib más nivolumab aumentan la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global respecto a sunitinib en monoterapia (Choueiri *et al.*, 2021) (Motzer *et al.*, 2021) (Rini *et al.*, 2019). En cáncer de endometrio

la inmunoterapia exclusiva demostró gran beneficio en aquellas pacientes con deficiencia en el sistema de reparación mismatch repair del ADN (dMMR) respecto a las que no tenían esta deficiencia (pMMR), con tasas de respuesta del 45% y 14% respectivamente. Si bien, la combinación de inmunoterapia con lenvatinib sí aumenta significativamente la tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con carcinoma de endometrio pMMR respecto a la monoquimioterapia (Makker *et al.*, 2022).

Con todo ello podemos concluir que la terapia antiangiogénica ha demostrado efectividad en diversos tipos tumorales, y que su asociación con inmunoterapia aumenta la eficacia antitumoral por el efecto modulador que ejercen ambos fármacos sobre el microambiente inmune.

#### Combinaciones de inmunoterapia e inhibidores tirosin kinasa.

Hoy en día disponemos de evidencia preclínica y clínica de la combinación de inmunoterapia y terapias dirigidas en tumores sólidos como el melanoma. La inhibición de la vía oncogénica MAPK en melanomas con mutación en BRAF V600E, a través de la inhibición de las proteínas tirosin kinasa BRAF y MEK, por un lado, y la combinación de anticuerpos anti PD-1 y CTLA-4 por otro, han demostrado un aumento de supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, aunque la terapia dirigida combinada con inhibidores de BRAF y MEK produce una tasa de respuestas superior al 60%, la supervivencia libre de progresión a 3 años es de un 20%. La combinación de inhibidores del punto de control inmune PD-1 y CTLA-4 produce una meseta en las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 2 años de haber iniciado el tratamiento, estando el 40-50% de los pacientes libres de progresión. La alta tasa de respuestas alcanzada con la terapia dirigida y la larga duración de la respuesta producida por la inmunoterapia justifica el racional clínico de combinar ambas terapias para aumentar la supervivencia de los pacientes (Deken *et al.*, 2016) (Robert *et al.*, 2015). El ensayo clínico fase 2 KEYNOTE-022 que combinaba dabrafenib y trametinib con pembrolizumab o placebo demostró un aumento en la supervivencia libre de progresión y en la duración de la respuesta en el grupo del triplete (Ferruci *et al.*, 2020).

En modelos preclínicos en ratones y biopsias humanas de melanoma con mutación de BRAF, la terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK aumenta la infiltración intratumoral por células T en las primeras dos semanas

del tratamiento pero esta disminuye posteriormente. La actividad antitumoral aumentaba cuando se combinaba el bloqueo anti PD-1 y los inhibidores de BRAF y MEK (Deken *et al.*, 2016).

Las combinaciones con inmunoterapia con otros inhibidores tirosin kinasa también está en auge. En los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) el 75-80% de los pacientes tienen mutaciones en el gen KIT, dando lugar a una proteína aberrante c-KIT/CD-117 que actúa como receptor de factores de crecimiento en la superficie celular; el 5-10% de los pacientes tienen mutaciones en el gen del receptor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA); y un 10-15% no tiene mutaciones identificadas (*wild type GIST*). Imatinib es un inhibidor tirosin kinasa de ABL, c-KIT, PDGFR y sus formas oncogénicas (Valillas *et al.*, 2021) (Waller *et al.*, 2018). El análisis de *Gene Expression Omnibus database GIST* confirma que imatinib reduce la expresión de PD-L1 e IRF1 a través de la inhibición de KIT y PDGFRA, contribuyendo por tanto a contrarrestar la respuesta inmune adaptativa en el GIST. La presencia abundante de células inmunes en el GIST sugiere un beneficio de la combinación de la inmunoterapia e inhibidores de tirosin kinasa, lo cual está siendo evaluado en ensayos clínicos (Panteleo *et al.*, 2019).

#### Combinaciones de inhibidores de *checkpoint*.

Los diferentes anticuerpos inhibidores de *checkpoint* comparten una serie de funciones inhibitorias, si bien, cada anticuerpo tiene algunas funciones propias. Los ratones *knockout* para CTLA-4 se caracterizan por un fenotipo autoinmune letal lo que sugiere su papel predominante en la tolerancia a autoantígenos. Por otro lado, los ratones *knockout* para PD-1 desarrollan un fenotipo autoinmune más tardío y menos severo que el fenotipo *knockout*. El fenotipo autoinmune más suave fue para los ratones *knockout* para TIGIT, LAG-3 o TIM-3 (Rotte *et al.*, 2018).

El bloqueo farmacológico de la interacción inhibitoria de PD-1 con PD-L1 se ha convertido en una de las estrategias de inmunoterapia más exitosas al evitar la inhibición periférica de células T. El bloqueo de CTLA-4 actúa principalmente aumentando la activación de células T en los ganglios linfáticos, lo cual es probablemente la causa de los efectos secundarios autoinmunes severos, si bien no es suficiente para estimular la respuesta inmune antitumoral en muchos de los pacientes. La combinación de ambas estrategias de bloqueo aumenta la activación inmune en ganglios linfáticos y tejidos periféricos (Rotte *et al.*, 2018). En

un ensayo clínico fase III con pacientes con melanoma avanzado la tasa de respuestas con la combinación de nivolumab e ipilimumab (57%) era mayor que con nivolumab (44%) o ipilimumab en monoterapia (19%) (Rotte *et al.*, 2019).

Sin embargo, no se alcanzan los mismos resultados en distintos tipos tumorales como melanoma o pulmón. En análisis de muestras tumorales de pacientes con cáncer de pulmón mostró que las células T CD8 que expresaban PD-1 tenían una presencia menor de otros receptores inhibitorios como CTLA-4 en comparación con muestras de pacientes con melanoma. Esta diferencia en la expresión de receptores inhibitorios explicaría la mayor sensibilidad del melanoma a la inhibición de PD-1 y la doble inhibición PD-1-CTLA-4 respecto al cáncer de pulmón. Por otro lado, se ha correlacionado la expresión de TIGIT con la de PD-1 en muestras de pacientes con cáncer de pulmón y modelos murinos sugieren sinergismo entre anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD-1. Por otro lado, la expresión de TIM-3 y CTLA-4 en células T CD8 aumenta tras el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 lo que sugiere un beneficio de combinar diferentes inhibidores de *checkpoint* (Huang *et al.*, 2017) (Rotte *et al.*, 2018).

### Nuevas estrategias de tratamiento para los tumores sólidos.

#### Virus oncolíticos.

Los virus oncolíticos son virus atenuados que infectan células tumorales y activan la respuesta inmune contra las mismas. Estos virus están modificados genéticamente para aumentar su tropismo por las células tumorales y reducir su virulencia contra las células del huésped. Son capaces de favorecer la liberación antigénica y su reconocimiento por las células inmunes. Además, aprovechan los fenómenos de tolerancia inmune tumoral para facilitar la infección viral y la destrucción de la célula huésped, que no se encuentra protegida por el sistema inmune. Esto favorece la transferencia viral entre células neoplásicas y una mayor activación inmune. La administración de estos virus debe ser mediante la inoculación tumoral directa y así evitar la degradación inmune por los macrófagos esplénicos y hepáticos tras una administración sistémica. A pesar de la administración local de esta inmunoterapia se ha descrito un efecto abscopal sobre las metástasis, probablemente secundario a la activación del sistema inmunitario. Un ejemplo de terapia oncolítica viral en el talomogene laherparepvec (T-Vec), aprobada por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico.

Se trata de un herpes virus tipo I adherido a un factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) (Breitbach *et al.*, 2016) (Raja *et al.*, 2018).

#### Anticuerpos biespecíficos.

La función de los anticuerpos biespecíficos es la de dirigir la actividad inmune del huésped contra el tumor a través de la unión a antígenos expresados en las células T, como CD3, y a antígenos expresados en las células tumorales (HER2, CEA, PSMA, etc). Sin embargo, uno de los principales mecanismos de refractariedad a la terapia de anticuerpos biespecíficos es la anergia de células T derivada de la interacción de los distintos receptores de *checkpoint*. Estudios preliminares sugieren que la combinación de atezolizumab (anti-PD-L1) con un anticuerpo biespecífico anti-CD3 y anti-CEA en cáncer colorrectal aumenta la actividad antitumoral (Kobold *et al.*, 2018) (Meric-Bernstam *et al.*, 2021).

#### Vacunas antitumorales.

El objetivo de las vacunas antitumorales es estimular al sistema inmune contra neoantígenos tumorales específicos de cada paciente o antígenos tumorales comunes como las mutaciones de KRAS. Se está estudiando la combinación de las vacunas con inhibidores de *checkpoint* para contrarrestar el microambiente tumoral inmunosupresor y con quimioterapia. Un estudio muestra que una vacuna de células dendríticas cargadas con lisados de células tumorales aumenta la tasa de respuestas cuando se administra con quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama (Solans *et al.*, 2019) (Zhuang *et al.*, 2020).

#### Terapia celular adoptiva.

La terapia celular adoptiva consiste en la infusión de grandes cantidades de linfocitos T específicos para un antígeno tumoral en el paciente tras un precondicionamiento con una quimioterapia linfodeplecionante. Las células CAR-T son linfocitos T autólogos modificados genéticamente a través de vectores virales o ARN para expresar un receptor quimérico contra un antígeno tumoral de superficie concreto. La mayor evidencia de la terapia con células CAR-T se ha desarrollado en neoplasias hematológicas como leucemia linfoblástica aguda y linfomas de células B. Sin embargo, el desarrollo de esta terapia en tumores sólidos es menos eficaz por la heterogeneidad intratumoral, con la consiguiente expresión policlonal de diferentes antígenos de membrana; la producción

de señales inmunosupresoras desde el tumor y su microambiente, y la presencia de barreras físicas constituidas por los fibroblastos asociados al tumor y una vasculatura tumoral aberrante. Todo ello dificulta el acceso de las células CAR-T al tumor y su acción contra un antígeno de superficie único. Actualmente se está explorando la combinación de terapia CAR-T con inhibidores de *checkpoint* para favorecer la infiltración tumoral de las células CART-T (Meric-Bernstam *et al.*, 2021) (Rath *et al.*, 2020).

### Conclusiones: perspectivas futuras.

Las posibilidades teóricas de combinaciones farmacológicas en oncología son muy amplias. Sin embargo, solo unas pocas van a ser capaces de demostrar beneficio clínico en ensayos clínicos prospectivos. Conocer con profundidad el mecanismo de acción de los fármacos que utilizamos, así como el racional biológico que explica la sinergia de las diferentes terapias de combinación farmacológica, ayudaría a identificar marcadores clínicos, analíticos o moleculares de respuesta y a seleccionar el nicho correcto para su desarrollo clínico posterior. Es por ello que la investigación básica y translacional aporta un conocimiento esencial en el desarrollo de una combinación farmacológica con el fin de seleccionar mejor a los pacientes que van a obtener mayor beneficio clínico y con menos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boehm S, Rothermundt C, Hess D, Joerger M. Antiangiogenic drugs in oncology: a focus on drug safety and the elderly - a mini-review. *Gerontology*. 2010;56(3):303-9. PMID: 19940466.
- Breitbach CJ, Lichty BD, Bell JC. Oncolytic Viruses: Therapeutics With an Identity Crisis. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:31-36. PMID: 27407036.
- Ceci C, Lecal PM, Graziani G. Antibody-drug conjugates: Resurgent anticancer agents with multi-targeted therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2022 Aug;236:108106. PMID: 34990642.
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żołnierek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841. PMID: 33657295.
- Deken MA, Gadiot J, Jordanova ES, Lacroix R, van Gool M, Kroon P, Pineda C, Geukes Foppen MH, Scolyer R, Song JY, Verbrugge I, Hoeller C, Dummer R, Haanen JB, Long GV, Blank CU. Targeting the MAPK and PI3K pathways in combination with PD1 blockade in melanoma. *Oncoimmunology*. 2016 Oct 14;5(12):e1238557. PMID: 28123875.
- Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, Queirolo P, Long GV, Stephens R, Svane IM, Lotem M, Abu-Amna M, Gasal E, Ghori R, Diede SJ, Croydon ES, Ribas A, Ascierto PA; KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Dec;8(2):e001806. PMID: 33361337.
- Giugliano F, Corti C, Tarantino P, Michelini F, Curigliano G. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction? *Curr Oncol Rep*. 2022 Jul;24(7):809-817. PMID: 35305211.
- Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, Ndishabandi D, McCarthy M, Zhou Z, Amin S, Lee KE, Stork T, Wirth L, Freeman GJ, Alessandrini A, Parangi S. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2019 May 1;144(9):2266-2278. PMID: 30515783.
- Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, Mick R, Bengsch B, Manne S, Xu W, Harmon S, Giles JR, Wenz B, Adamow M, Kuk D, Panageas KS, Carrera C, Wong P, Quagliarello F, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Pauken KE, Herati RS, Staupé RP, Schenkel JM, McGettigan S, Kothari S, George SM, Vonderheide RH, Amaravadi RK, Karakousis GC, Schuchter LM, Xu X, Nathanson KL, Wolchok JD, Gangadhar TC, Wherry EJ. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017 May 4;545(7652):60-65. PMID: 28397821.
- Imamura M, Morimoto T, Egawa C, Fukui R, Bun A, Ozawa H, Miyagawa Y, Fujimoto Y, Higuchi T, Miyoshi Y. Significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for progression-free survival of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine. *Sci Rep*. 2019 Feb 12;9(1):1811. PMID: 30755651.
11. Kobold S, Pantelyushin S, Rataj F, Vom Berg J. Rationale for Combining Bispecific T Cell Activating Antibodies With Checkpoint Blockade for Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2018 Jul 25;8:285. PMID: 30090763.
- Machiels JP, Reilly RT, Emens LA, Ercolini AM, Lei RY, Weintraub D, Okoye FI, Jaffee EM. Cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel enhance the antitumor immune response of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor-secreting whole-cell vaccines in HER-2/neu tolerized mice. *Cancer Res*. 2001 May 1;61(9):3689-97. PMID: 11325840.
- Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM,

- Guerra EM, Sanli UA, McCormack MM, Smith AD, Keefe S, Bird S, Dutta L, Orlowski RJ, Lorusso D; Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437-448. PMID: 35045221.
14. Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):1010-1022. PMID: 33285141.
  15. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, Kopyltsov E, Méndez-Vidal MJ, Kozlov V, Alyasova A, Hong SH, Kapoor A, Alonso Gordoia T, Merchan JR, Winquist E, Maroto P, Goh JC, Kim M, Gurney H, Patel V, Peer A, Procopio G, Takagi T, Melichar B, Rolland F, De Giorgi U, Wong S, Bedke J, Schmidinger M, Dutcus CE, Smith AD, Dutta L, Mody K, Perini RF, Xing D, Choueiri TK; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. PMID: 33616314.
  16. Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, Savic S, Harbeck N, Nitz U, Gluz O, von Bergwelt-Baildon M, Kreipe H, Reddy S, Christgen M, Zippelius A. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med*. 2015 Nov 25;7(315):315ra188. PMID: 26606967.
  17. Pantaleo MA, Tarantino G, Agostinelli C, Urbini M, Nannini M, Saponara M, Castelli C, Stacchiotti S, Fumagalli E, Gatto L, Santini D, De Leo A, Marafioti T, Aکارca A, Sabattini E, Pession A, Ardizzoni A, Indio V, Astolfi A. Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors (GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response. *Oncoimmunology*. 2019 Jun 4;8(9):e1617588. PMID: 31428517.
  18. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 4;6(1):140. PMID: 30514385.
  19. Rath JA, Arber C. Engineering Strategies to Enhance TCR-Based Adoptive T Cell Therapy. *Cells*. 2020 Jun 18;9(6):1485. PMID: 32570906.
  20. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. PMID: 30779529.
  21. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9. PMID: 25399551.
  22. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, Sullivan LA, Dellinger MT, Sadegh L, Sullivan JP, Shames DS, Brekken RA. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2009 Jul;8(7):1761-71. PMID: 19567820.
  23. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jun 13;38(1):255. PMID: 31196207.
  24. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):71-83. PMID: 29069302.
  25. Rozková D, Tiserová H, Fucíková J, Last'ovicka J, Podrazil M, Ulcová H, Budínský V, Prausová J, Linke Z, Minárik I, Sedivá A, Spísek R, Bartůnková J. FOCUS on FOCIS: combined chemo-immunotherapy for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Immunol*. 2009 Apr;131(1):1-10. PMID: 19201656.
  26. Shojaei F, Wu X, Malik AK, Zhong C, Baldwin ME, Schanz S, Fuh G, Gerber HP, Ferrara N. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat Biotechnol*. 2007 Aug;25(8):911-20. PMID: 17664940.
  27. nogés S, Espinós J, Salgado E, Mejías LD, Trocóniz IF, Santisteban M. Assessing the impact of the addition of dendritic cell vaccination to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A model-based characterization approach. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Aug;85(8):1670-1683. PMID: 30933365.
  28. Talmadge JE, Donkor M, Scholar E. Inflammatory cell infiltration of tumors: Jekyll or Hyde. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Dec;26(3-4):373-400. PMID: 17717638.
  29. Taylor BC, Balko JM. Mechanisms of MHC-I Downregulation and Role in Immunotherapy Response. *Front Immunol*. 2022 Feb 28;13:844866. PMID: 35296095.
  30. Vallilas C, Sarantis P, Kyriazoglou A, Koustas E, Theocharis S, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Novel Therapeutic Strategies with Immunotherapy and Small Molecules. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 6;22(2):493. PMID: 33419029.
  31. Waller CF. Imatinib Mesylate. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:1-27. PMID: 30069623.
  32. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, Hernandez G, Mier J, He X, Hodi FS, Denker M, Leveque V, Cañamero M, Babitski G, Koeppen H, Ziai J, Sharma N, Gaire F, Chen DS, Waterkamp D, Hegde PS, McDermott DF. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016 Aug 30;7:12624. PMID: 27571927.
  33. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jan;8(1):59-73. PMID: 18097448.
  34. Zhang Y, Ma JA, Zhang HX, Jiang YN, Luo WH. Cancer vaccines: Targeting KRAS-driven cancers. *Expert Rev Vaccines*. 2020 Feb;19(2):163-173. PMID: 32174221.

## PÍLDORA DE INFORMACIÓN

### ESTUDIO ABIERTO

Se dice de un ensayo clínico aleatorizado y controlado (con un segundo fármaco activo o con placebo) que es abierto, cuando los investigadores y los participantes conocen el tratamiento que se les está administrando. Algunos estudios se diseñan con una primera fase cegada y, dependiendo del resultado, sobre todo si es positivo en el grupo tratado con el fármaco problema, se continúa el estudio con un periodo adicional en abierto.