

Los 10 principales desafíos de la inmunoterapia contra el cáncer

- [Priti S. Hegde, Daniel S. Chen](#)

IMMUNITY | [VOLUMEN 52, NÚMERO 1](#), P17-35, 14 DE ENERO DE 2020

[HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.IMMUNI.2019.12.011](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011)

La inmunoterapia contra el cáncer es un enfoque validado y de importancia crítica para el tratamiento de pacientes con cáncer. Dados los vastos esfuerzos de investigación e investigación clínica dedicados al avance de los enfoques de inmunoterapia endógena y sintética, es necesario centrarse en preguntas cruciales y definir obstáculos para la comprensión básica y el progreso clínico. Aquí, definimos diez desafíos clave que enfrenta la inmunoterapia contra el cáncer, que van desde la falta de confianza en la traducción de los hallazgos preclínicos hasta la identificación de combinaciones óptimas de terapias inmunológicas para un paciente determinado. Abordar estos desafíos requerirá los esfuerzos combinados de investigadores básicos y médicos,

- **Palabras clave;** [inmuno-oncología](#); [escape inmune primario](#); [escape inmune secundario](#); [resistencia inmunitaria intrínseca](#); [resistencia inmune adaptativa](#); [fenotipos inmunes al cáncer](#); [carga mutacional tumoral](#); [biomarcadores](#); [inmunidad sintética](#); [inmunoterapia contra el cáncer](#); [Enganchadores de células T](#); [anticuerpos biespecíficos](#); [COCHE T](#); [terapia celular](#)

Texto principal

Introducción

Los avances terapéuticos en la inmunoterapia del cáncer (CIT) han surgido rápidamente en los últimos años, lo que refleja la importancia de la interacción entre el sistema inmunitario humano y el cáncer. A pesar de la aplicación exitosa de CIT en una amplia gama de cánceres humanos, solo una minoría de pacientes con cáncer terminal experimentan una supervivencia duradera que altera la vida con estas terapias. Es probable que estos resultados reflejen la naturaleza compleja y altamente regulada del sistema inmunitario. De manera similar a otros sistemas intrincados y bien diseñados, es necesario cumplir secuencialmente una serie de pasos biológicos antes de la eliminación inmunológica exitosa de las células cancerosas. Además, el sistema está acoplado con una multitud de mecanismos de seguridad, bucles de retroalimentación negativa, y puntos de control que permiten tanto el control de precisión como la capacidad de desactivar y detener una respuesta inmunitaria. Además, el cáncer en sí mismo es complejo, adaptable y heterogéneo, y es el producto de una miríada de alteraciones genéticas que pueden alterar la función y el comportamiento normal de las células. Sin embargo, las alteraciones genéticas que son fundamentales para el proceso oncogénico también pueden hacer que la célula cancerosa parezca cada vez más extraña para el sistema inmunitario, lo que brinda una oportunidad para la CIT.

Los cánceres se presentan de manera diferente en diferentes pacientes, y los tumores pueden variar dentro de un paciente determinado en función de las diferencias en la clonalidad de las propias células cancerosas ([Parsons, 2018](#)) y/o el microambiente circundante. Además, algunas neoplasias malignas surgen después de estados inflamatorios crónicos, mientras que otras pueden subvertir y/o cooptar una respuesta inmunitaria como parte de la progresión y la metástasis. La interacción resultante entre las entidades en evolución del sistema inmunitario humano y un cáncer emergente puede conducir a varios resultados diferentes: la erradicación inmunológica completa del cáncer, un tira y afloja crónico entre los dos o el crecimiento descontrolado del cáncer que ha evadido una respuesta inmunitaria. La modificación de estos resultados hacia la erradicación del cáncer es el objetivo de la CIT.

La última aplicación exitosa de CIT debe definirse por la capacidad de lograr respuestas duraderas y supervivencia para pacientes con cáncer terminal y en etapa temprana. CIT puede tener éxito para pacientes individuales; sin embargo, el campo de la investigación de las TIC se enfrenta a muchos desafíos en la búsqueda de cumplir el objetivo social más amplio de “curar el cáncer”. Aquí definimos diez desafíos clave que enfrentan las TIC ([Tabla 1](#)). Esta lista es un intento de centrarse en los desafíos importantes que enfrenta el campo y pretende estimular la colaboración y ayudar a impulsar un esfuerzo más amplio. Además, esta lista no se presenta de manera prioritaria, sino desde la investigación básica hasta las oportunidades relacionadas con el desarrollo clínico. Dada la enormidad del esfuerzo actual de CIT, la coordinación y la colaboración dentro de la comunidad en general son beneficiosas, si no esenciales, para el éxito general de este esfuerzo.

Tabla 1 Diez desafíos clave para la inmunoterapia contra el cáncer

1. Desarrollo de modelos preclínicos que se traduzcan en inmunidad humana
2. Determinación de los impulsores dominantes de la inmunidad al cáncer
3. Comprensión de la contextura inmune tumoral específica de órgano
4. Comprensión de los impulsores moleculares y celulares del escape inmunitario primario frente al secundario

5. Esclarecer el beneficio de la inmunidad endógena frente a la sintética
6. Evaluación eficaz y eficiente de combinaciones de inmunoterapia contra el cáncer en estudios clínicos de fase temprana
7. Caracterización completa del impacto de los esteroides y la inmunosupresión en la inmunoterapia contra el cáncer y las toxicidades autoinmunes
8. Maximización de enfoques personalizados a través de biomarcadores compuestos
9. Desarrollo de criterios de valoración reglamentarios mejorados para la inmunoterapia contra el cáncer
10. Optimización de la supervivencia a largo plazo con regímenes combinados de inmunoterapia contra el cáncer de agentes múltiples

Desafío: desarrollo de modelos preclínicos que se traduzcan en inmunidad humana

El descubrimiento de fármacos contra el cáncer se basa en modelos preclínicos para priorizar los objetivos de los fármacos y estudiar los mecanismos de acción, los enfoques de administración, la dosis y el programa de tratamiento y la gestión de la seguridad. El uso de estos modelos ha llevado a muchos descubrimientos clave en el tratamiento del cáncer y la inmunoterapia, incluidos los efectos antitumorales de CTLA-4 y el bloqueo del ligando 1 de muerte programada/muerte programada 1 (PD-L1/PD-1) ([Dong et al., 2017](#) , [Freeman et al., 2000](#) , [Leach et al., 1996](#)). Sin embargo, la biología inmunológica del cáncer humano no siempre se refleja bien en los modelos que se utilizan normalmente. [Ebert et al., 2016](#) , [Shrimali et al., 2017](#) , [Spranger et al., 2014](#)). Las principales diferencias incluyen la composición de las células inmunitarias en el microambiente, los antígenos tumorales y la complejidad de la supresión de las células inmunitarias que resulta del reconocimiento y exposición inmunitario crónicos. [Drenaje, 2011](#) , [Gould et al., 2015](#)). Por ejemplo, el modelo MC38 de cáncer colorrectal murino (CRC) se derivó de un ratón expuesto a carcinógeno y se usa comúnmente para estudiar la inmunología del cáncer de manera preclínica. Si bien los tumores MC38 tienen una alta carga mutacional tumoral, que refleja la forma hipermutada o inestable de microsatélites (MSI) de CRC, la naturaleza de estas mutaciones difiere de las que se observan típicamente en los cánceres humanos. [Homert Moreno et al., 2016](#) , [Efremova et al., 2018](#)). Además, otro modelo de CRC CT26 comparte características con CRC humano refractario, indiferenciado y agresivo no hipermutado o estable a microsatélites (MSS) ([Castle et al., 2014](#)) pero también tiene un antígeno inmunodominante de retrovirus endógeno reexpresado que promueve la inmunogenicidad ([Huang et al., 1996](#)).

Un problema con los modelos preclínicos de uso común es que se basan en la implantación de líneas de células cancerosas. Los tumores que crecen después de la implantación a menudo no recapitulan las características contextuales inmunitarias del tumor que influyen en una respuesta inmunitaria en los cánceres humanos. [Fridman et al., 2012](#)). Además, mientras que los modelos preclínicos utilizados con mayor frecuencia pueden funcionar como implantes subcutáneos, no reflejan los complejos aspectos específicos de tejido y/u órgano del crecimiento y desarrollo tumoral que también influyen en la respuesta inmunitaria al cáncer tras la intervención. En relación con este último punto, en los seres humanos, se cree que el cáncer evoluciona a lo largo de los años, durante los cuales se configura la relación y la interacción con la respuesta inmunitaria humana. En este contexto, los modelos de ratón modificados genéticamente se acercan más a la representación de la enfermedad humana. Estos modelos se han desarrollado tradicionalmente mediante la eliminación de genes supresores de tumores o la inducción de mutaciones somáticas utilizando el sistema Cre-LoxP de una manera específica de órgano que da como resultado tumores *de novo* ([Kersten et al., 2017](#)). Dado que este método de inducción de tumores no imita la acumulación secuencial de mutaciones que se producen a lo largo de la evolución del cáncer humano, estos modelos representan cánceres inmunológicamente fríos y genéticamente estables que normalmente no responden bien a la CIT. Por lo tanto, hasta el momento, la traducción de los hallazgos preclínicos al cáncer humano ha sido limitante. Esta realidad ha llevado a la necesidad de abordar la mayoría de las cuestiones científicas a través de experimentos realizados durante los ensayos clínicos. Aunque este enfoque ha dado lugar a importantes conocimientos debido a la amplia eficacia de muchos de estos agentes, en particular, los inhibidores de puntos de control (CPI) y la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), también ha dado lugar a una enorme cantidad de ensayos clínicos, especialmente aquellos dirigidos a definir la efectividad de las terapias combinadas. Más, las interacciones complicadas que existen con el sistema inmunitario, particularmente en lo que se refiere al cebado y la activación, la actividad y regulación citotóxicas y la formación de una respuesta de memoria, resaltan la necesidad de comprender la secuencia y el programa terapéuticos además de la selección de la dosis. Tal optimización terapéutica es casi imposible en ensayos clínicos, debido a las asombrosas posibilidades combinatorias que se probarán. Como tal, este paradigma no puede continuar, y se necesitan nuevas técnicas y tecnologías que reflejen mejor la biología de la inmunología del cáncer humano (Tal optimización terapéutica es casi imposible en ensayos clínicos, debido a las asombrosas

posibilidades combinatorias que se probarán. Como tal, este paradigma no puede continuar, y se necesitan nuevas técnicas y tecnologías que reflejen mejor la biología de la inmunología del cáncer humano ([Zloza et al., 2017](#)).

Los modelos preclínicos se están perfeccionando aún más, incluidos modelos de ratones humanizados, modelos de ratones rediseñados genéticamente para mejorar la inmunogenicidad de los tumores, organoides y mamíferos derivados de precursores de células madre tumorales humanas y tecnología *ex vivo* ([Zitvogel et al., 2016](#)).

Los modelos de explantes de tumores humanos ex vivo son especialmente atractivos para la CIT, ya que permiten observar las interacciones tumor-células inmunitarias mediante una combinación de inmunotinción e imágenes en tiempo real ([Salmón et al., 2012](#)).

Los desafíos adicionales provienen de la complejidad del propio sistema inmunitario, que depende de numerosos tipos de células diferentes dentro del microambiente tumoral (TME) para funcionar y, por lo tanto, no se puede replicar fácilmente dentro de un solo tipo de célula. Algunas de estas complejidades se reflejan en el infiltrado inmunitario, ya que los tumores humanos pueden organizarse en el continuo de inmunidad tumoral y categorizarse como fenotipos inflamados, desiertos inmunitarios o excluidos inmunitariamente en función de la localización espacial de las células inmunitarias con respecto al tumor y compartimentos estromales ([Hegde et al., 2016](#)).

Los tumores inflamados están asociados con la proximidad de células inmunitarias con células tumorales, tumores inmunoexcluidos asociados con células inmunitarias incrustadas en el estroma tumoral circundante lejos de las células tumorales y desiertos inmunitarios asociados con tumores desprovistos de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL).

Cuando se examinaron los tumores derivados del modelo de tumor singénico murino CT26, se encontró que tenían infiltrados inmunes caracterizados por la presencia de células inmunes citotóxicas. [Lechner et al., 2013](#)), mientras que se descubrió que los infiltrados de tumores derivados de MC38 o EMT-6 estaban compuestos en gran parte por células inmunosupresoras, incluidas las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), y se excluyeron las células T ([Mariathasan et al., 2018](#) , [Mosely et al., 2017](#)).

Además del continuo de inmunidad tumoral, se han sugerido otras formas de diferenciar y clasificar los tumores por inmunogenicidad, incluida la clasificación de seis subtipos inmunitarios propuesta por Thorsson et al. (cicatrización de heridas, interferón [IFN] γ dominante, inflamatorio, depleción de linfocitos, inmunológicamente tranquilo y factor de crecimiento transformante (TGF) β dominante) ([Thorsson et al., 2018](#)). Independientemente del tipo de categorización utilizada, es necesario tener cuidado al seleccionar modelos preclínicos para probar hipótesis a fin de garantizar que se conserven las características clave del cáncer humano.

La traducción inversa, que toma conocimientos científicos derivados de estudios clínicos y los aplica a modelos preclínicos, ha ayudado a caracterizar aún más algunas de las deficiencias específicas que existen. Este impulso hacia el desarrollo de modelos más traducibles, si tiene éxito, podría mejorar la comprensión del campo de la biología subyacente a los nuevos agentes terapéuticos y sus objetivos. La aplicación de dichos modelos podría ayudar a evitar los fracasos de los ensayos clínicos de fase III, como los que implican estudios de combinación de fármacos dirigidos a la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa o la vía MEK y los inhibidores de PD-L1/PD-1 ([Barlesi et al., 2018](#) , [Eng et al., 2019](#) , [Long et al., 2019](#) , [Rizvi et al., 2018](#)). Desafío: determinar los impulsores dominantes de la inmunidad al cáncer

Los tumores se definen como inflamados en función de la alta expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales o las células inmunitarias infiltrantes del tumor y/o la alta prevalencia de TIL. [Galón y Bruni, 2019](#) , [Herbst et al., 2014](#) , [Ayers et al., 2017](#) , [Ayers et al., 2019](#)). Estos tumores inflamados se asocian con la respuesta a CPI inmunitario, en particular a los anticuerpos dirigidos contra PD-L1 y PD-1. Histopatológicamente, las células T se intercalan en los espacios intraepiteliales, muy cerca y en contacto con las células tumorales. [Kowanetz et al., 2018](#)). Ahora existe una gran cantidad de datos sobre biomarcadores de tumores inflamados más allá del tumor PD-L1, incluidas las firmas de IFN γ , las células B y la inestabilidad genómica definida por MSI o alta carga mutacional tumoral (TMB) ([Figura 1](#)). Si bien las firmas de IFN γ representan tumores con alta expresión de PD-L1 y marcan poblaciones de pacientes similares, la asociación reciente de células B con eficacia para CPI subraya la importancia de las células B para respaldar la activación, la supervivencia y la inmunidad antitumoral de las células T. Los tumores que contienen una gran cantidad de células B similares a plasmablastos se asocian con un beneficio de supervivencia exquisito para las terapias con CPI en comparación con la quimioterapia. [Griss et al., 2019](#)).

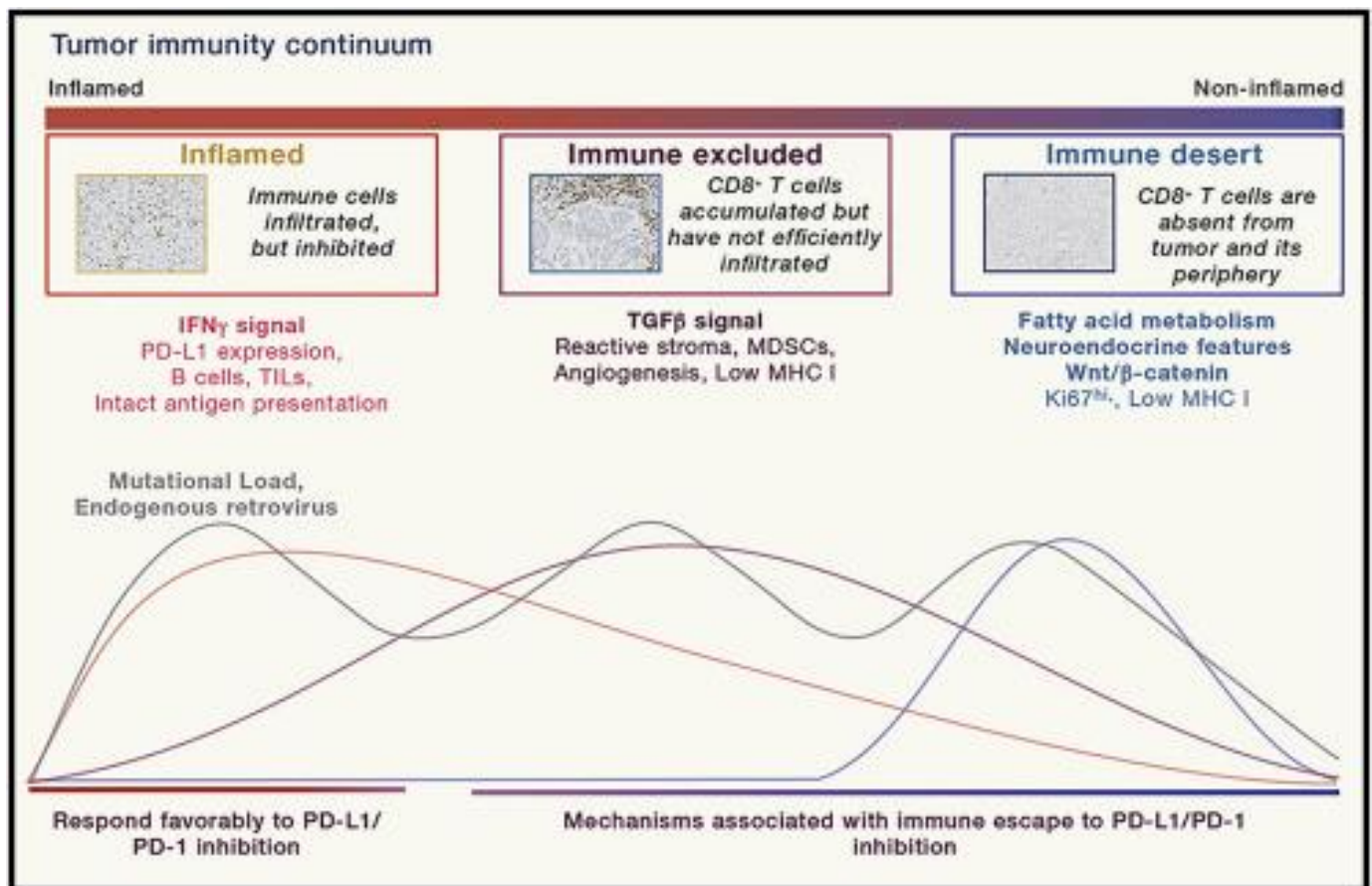


Figura 1 El continuo de inmunidad tumoral

La inestabilidad genómica, tal como se describe en el estado MSI o TMB, proporciona un mecanismo para crear una antigenicidad única para una célula cancerosa, proporcionando al sistema inmunitario del huésped algo específico y extraño (no propio) para "aferrarse" a un antígeno asociado al tumor unido a la principal histocompatibilidad. complejo (MHC). En general, las mutaciones que ocurren temprano en la oncogénesis y se comparten entre las células cancerosas (mutaciones clonales) pueden generar una respuesta de células T anticancerígenas más eficaz en comparación con las mutaciones de rama posteriores limitadas a una subpoblación de células cancerosas (mutaciones subclonales) ([McGranahan et al., 2016](#)). Esta señal de reconocimiento inmunológico de los antígenos del cáncer, particularmente los neoantígenos, es fundamental para el inicio del ciclo de inmunidad del cáncer (paso 1) ([Chen y Mellman, 2013](#)). En consecuencia, los tumores con TMB muy alta, de los cuales MSI representa la fracción más alta del continuo de TMB, responden favorablemente a los CPI basados en datos preliminares en cáncer de vejiga metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de colon y muchos otros tipos de cáncer. tipos que describen lo mismo ([Rizvi et al., 2015](#) , [Rosenberg et al., 2016](#) , [Cristescu et al., 2018](#) , [Le et al., 2015](#) , [Samstein et al., 2019](#)). Sin embargo, dado que los tumores inflamados se someten a una edición inmunológica al promover la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el locus del antígeno leucocitario humano (HLA) ([McGranahan et al., 2017](#) , [Rosenthal et al., 2019](#)), la pregunta sigue siendo si los tumores de TMB alta de un cáncer muy inflamado como el NSCLC finalmente obtienen un mayor beneficio de supervivencia de las terapias con CPI. Los resultados recientes de ensayos aleatorizados de fase III en NSCLC de primera línea, incluidos Checkmate-227 y MYSTIC, sugieren que una TMB alta puede no ser efectiva para predecir el beneficio de supervivencia de una combinación de inhibidores de PD-1 y CTLA-4 ([Peters et al., 2019a](#) , [Peters et al., 2019b](#)).

Queda por ver si HLA-LOH confunde la lectura de estos biomarcadores complejos y debe tenerse en cuenta al definir un tumor inmunogénico impulsado por el paso 1 del ciclo de inmunidad del cáncer. La pérdida de presentación de antígeno en una célula maligna afectaría claramente la capacidad de las células T para reconocer neoantígenos generados por mutaciones. También es importante señalar que aún no está claro qué define el impacto de las respuestas relativas de las células T contra diferentes antígenos o epítomos.

Presuntamente, la respuesta inmunitaria de los linfocitos T se dirige contra una variedad de epítomos, y la importancia relativa de una respuesta contra un epítipo específico es estocástica, lo que resulta de la competencia temporal de los linfocitos T que responden al cebado, la activación, la estimulación y la supervivencia. Esto parece ser cierto incluso después de que las células T transeúntes o "turistas" en el TME que no reconocen los epítomos del cáncer se eliminan de la consideración. Esto es consistente con análisis de respuestas de células T detectables en sangre y tumores.

Sin embargo, la variabilidad temporal en la respuesta complica tales estudios en humanos. En la mayoría de los pacientes con cáncer, están presentes múltiples neoantígenos inmunogénicos y pueden provocar una respuesta de células T. Es probable que la amplitud de estas respuestas de células T contribuya a la durabilidad y profundidad de las respuestas inmunitarias de CIT. Sin embargo, la importancia de una respuesta de linfocitos T dada contra un neoantígeno individual es más difícil de evaluar, dada la heterogeneidad intratumoral, en relación con la naturaleza estocástica de la estimulación e inhibición de linfocitos T que se

encuentra dentro del TME. (Esto es consistente con análisis de respuestas de células T detectables en sangre y tumores. Sin embargo, la variabilidad temporal en la respuesta complica tales estudios en humanos. En la mayoría de los pacientes con cáncer, están presentes múltiples neoantígenos inmunogénicos y pueden provocar una respuesta de células T. Es probable que la amplitud de estas respuestas de células T contribuya a la durabilidad y profundidad de las respuestas inmunitarias de CIT. Sin embargo, la importancia de una respuesta de células T dada contra un neoantígeno individual es más difícil de evaluar, dada la heterogeneidad intratumoral, relacionada con la naturaleza estocástica de la estimulación e inhibición de células T que se encuentra dentro del TME. (Esto es consistente con análisis de respuestas de células T detectables en sangre y tumores.

Sin embargo, la variabilidad temporal en la respuesta complica tales estudios en humanos. En la mayoría de los pacientes con cáncer, están presentes múltiples neoantígenos inmunogénicos y pueden provocar una respuesta de células T. Es probable que la amplitud de estas respuestas de células T contribuya a la durabilidad y profundidad de las respuestas inmunitarias de CIT. Sin embargo, la importancia de una respuesta de linfocitos T dada contra un neoantígeno individual es más difícil de evaluar, dada la heterogeneidad intratumoral, en relación con la naturaleza estocástica de la estimulación e inhibición de linfocitos T que se encuentra dentro del TME. (y puede provocar una respuesta de células T.

Es probable que la amplitud de estas respuestas de células T contribuya a la durabilidad y profundidad de las respuestas inmunitarias de CIT. Sin embargo, la importancia de una respuesta de linfocitos T dada contra un neoantígeno individual es más difícil de evaluar, dada la heterogeneidad intratumoral, en relación con la naturaleza estocástica de la estimulación e inhibición de linfocitos T que se encuentra dentro del TME. (y puede provocar una respuesta de células T. Es probable que la amplitud de estas respuestas de células T contribuya a la durabilidad y profundidad de las respuestas inmunitarias de CIT.

Sin embargo, la importancia de una respuesta de linfocitos T dada contra un neoantígeno individual es más difícil de evaluar, dada la heterogeneidad intratumoral, en relación con la naturaleza estocástica de la estimulación e inhibición de linfocitos T que se encuentra dentro del TME. ([Linnemann et al., 2014](#) , [Scheper et al., 2019](#) , [Rizvi et al., 2015](#) , [Jamal-Hanjani et al., 2017](#) , [McGranahan y Swanton, 2015](#) , [Joshi et al., 2019](#)). Esto contrasta con la inmunidad de células T antivirales, donde una respuesta de células T clonales dominantes contra un epítipo viral específico emerge con mayor frecuencia hasta que ese epítipo viral se pierde, después de lo cual puede surgir una nueva respuesta de células T clonales dominantes contra un epítipo viral diferente.

Si bien la TMB alta representa el paso 1, la expresión de PD-L1 o las firmas de IFN γ representan más comúnmente el paso 7 del ciclo de inmunidad contra el cáncer, la presencia de una respuesta inmunitaria preexistente. Esta señal sugiere que el TME es permisivo con las respuestas de células T funcionales existentes. La expresión de PD-L1 también se asocia con la respuesta a los CPI y, hasta ahora, ha sido el biomarcador más reproducible del beneficio de supervivencia en comparación con TMB con ensayos de fase III en NSCLC que incluyen Keynote-024, Keynote-042, IMpower110 y Checkmate-227 ([Hellmann et al., 2018](#) , [Herbst et al., 2019](#) , [Peters et al., 2019b](#) , [Spigel et al., 2019](#)). TMB y PD-L1 son marcadores independientes y no necesariamente coinciden en los tumores de los pacientes ([Cristescu et al., 2018](#) , [Gandara et al., 2018](#)). Sorprendentemente, los pacientes con cáncer de vejiga metastásico con TMB alto pero inmunidad preexistente baja (desiertos inmunes) obtienen un beneficio similar de los CPI que los pacientes con expresión tumoral alta de PD-L1 ([Mariathasan et al., 2018](#) , [Rosenberg et al., 2016](#)).

Se puede plantear la hipótesis de que estos tumores no experimentan una edición inmunitaria a través de la pérdida de HLA dada la falta de presión inmunitaria para la supervivencia. Por lo tanto, la TMB alta en tumores del desierto inmunitario no inflamados puede traducirse en una mayor presentación de antígenos, con mecanismos alternativos que evitan que las células inmunitarias se infiltren en el TME. Las tasas de respuesta enriquecidas observadas a la monoterapia con pembrolizumab en tumores TMB alto (tasa de respuesta objetiva [ORR] del 28,3 %) versus TMB bajo (6,5 % ORR) en tumores en el ensayo pantumoral KEYNOTE-158 ([Marabelle et al., 2019](#)) investigando múltiples tipos de cáncer típicamente no inflamados, incluidos los cánceres anal, biliar, cervical, endometrial, salival, de tiroides, mesotelioma y SCLC, da más credibilidad a esta hipótesis. Esto también sugiere un papel adicional para los CPI en la preparación de nuevas respuestas de células T en la periferia, lo que a su vez da como resultado respuestas inmunitarias antitumorales duraderas. La fracción de pacientes cuyos tumores presentan tanto TMB alto como señales de respuesta inmunitaria preexistentes representa la población que con mayor frecuencia obtiene beneficios verdaderamente transformadores de los CPI ([Balar et al., 2017](#) , [Herbst et al., 2019](#)).

Varios cánceres se caracterizan por la presencia de inflamación sin TMB alta. Estos incluyen carcinoma de células renales (RCC), carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico y, hasta cierto punto, cánceres de cabeza y cuello. Por el contrario, enfermedades como el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) representan tumores caracterizados por TMB alta en ausencia de otros marcadores asociados con tumores inflamados. Ahora se sabe bien que la inestabilidad genómica no es la única fuente de antígenos cancerosos en los tumores. Enfermedades como el RCC de células claras, un subconjunto de cánceres de próstata e incluso cánceres de ovario tienen una alta prevalencia de retrovirus endógenos humanos (hERV). Los hERV integrados en el genoma humano se silencian en gran medida en las células normales, pero pueden desregularse y volver a expresarse en el cáncer; respectivamente, [Cherkasova et al., 2013](#) , [Smith et al., 2018](#)). De hecho, los tumores RCC que expresan grandes cantidades de hERV también expresan firmas de IFN γ , lo que sugiere que estos tumores están inflamados. [Panda et al., 2018](#)). Además, las respuestas de células T a antígenos hERV se observan en tumores RCC ([Smith et al., 2018](#)) y en sangre periférica de pacientes con RCC en regresión después de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas ([Takahashi et al., 2008](#)), todo lo cual sugiere que los hERV de hecho pueden proporcionar la señal antigénica en estos cánceres. Además de los hERV, virus como Epstein-Barr, hepatitis B, hepatitis C, virus del papiloma humano y poliomavirus de células de Merkel también pueden proporcionar una fuente de antígenos fuertemente inmunogénicos en

cánceres como el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, CHC, cáncer de cuello uterino, Carcinoma de células de Merkel y algunos subconjuntos de cáncer gástrico ([Simoni et al., 2018](#)). Si bien el estado viral no se ha asociado claramente con los resultados de los CPI en algunos de estos cánceres, la evidencia del papel de los genomas virales que se integran en los genomas del huésped que conducen a la inestabilidad genómica está bien establecida. [Flippot et al., 2016](#)). Por lo tanto, las indicaciones de cáncer asociadas con tumores inflamados ahora deberían abarcar ampliamente no solo aquellos que expresan PD-L1 y tienen TMB alta, sino también cánceres que expresan hERV y otros genomas virales. Si bien se ha observado la eficacia de la monoterapia en estos tipos de tumores, las combinaciones con agentes estándar de atención han producido la mayor mejora en la supervivencia general (SG) en cánceres como el CCR (p. ej., combinaciones con inhibición de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]) ([Atkins et al., 2018](#)).

Los tumores inmunoexcluidos se refieren a tumores con un TME inmunosuprimido representado por células T claramente incrustadas en el microambiente del estroma tumoral con alta señalización de TGFβ, inflamación mieloide y angiogénesis. [Galón y Bruni, 2019](#) , [Hegde et al., 2016](#) , [Hugo et al., 2016](#) , [Mariathasan et al., 2018](#)). Los tumores inmunoexcluidos parecen ser distintos de los tumores densamente desmoplásicos, como se observa en algunos casos de melanoma y NSCLC. Los tumores desmoplásicos exhiben una expresión muy alta de PD-L1 en las células tumorales (a menudo 80%–100% de las células tumorales son positivas para PD-L1) y se han asociado con altas tasas de respuesta a los IPC. [Eroglu et al., 2018](#) , [Kowanetz et al., 2018](#)). Si bien estos tumores están densamente poblados con células T CD8 en el margen invasivo, histológicamente parecen similares a los tumores inmunoexcluidos.

Por el contrario, los tumores inmunoexcluidos tienden a responder mal a los CPI ([Hugo et al., 2016](#) , [Mariathasan et al., 2018](#)). Los estudios de traducción inversa han demostrado un papel importante para la vía de señalización de TGFβ en la promoción del fenotipo excluido, cuya supresión da como resultado un cambio de fenotipo a tumores inflamados que responden favorablemente a la combinación de aPDL1+aTGFβ en modelos preclínicos de cáncer de mama EMT6 ([Mariathasan et al., 2018](#)), proporcionando una posible combinación para abordar esta biología. Los ensayos que prueban estas combinaciones están actualmente en curso (NCT02734160, NCT04064190, NCT02947165).

La inflamación mieloide asociada con una alta expresión de citocinas como IL-8 e IL-6 en el TME también es frecuente en tumores inflamados y excluidos del sistema inmunitario. [McDermott et al., 2018](#)). Queda por ver si las combinaciones de CPI con inhibidores de citoquinas como aIL-8 o aIL6r darán como resultado mejores resultados. Los ensayos clínicos con estas combinaciones están actualmente en curso (NCT03400332, NCT03866239).

La biología mieloide es poco conocida en los cánceres humanos y difiere significativamente entre los modelos murinos y la enfermedad humana. Ensayos con el receptor del factor 1 estimulante anticolonias (CSF1R), un agente que agota los macrófagos residentes en el tumor ([Pradel et al., 2016](#)), no han tenido éxito en gran medida.

Si bien CSF1R se expresa en macrófagos, la plasticidad y definición de macrófagos presentadores de antígenos frente a células mieloides inmunosupresoras en tumores humanos son poco conocidas. No está claro si agentes como aCSF1R agotan los macrófagos "buenos" junto con las células inmunosupresoras "malas". Los avances en las tecnologías de secuenciación de ARN de una sola célula ayudarán aún más a dilucidar la descripción fenotípica de las poblaciones de células mieloides en los tumores humanos, ayudando colectivamente a una mejor especificidad para las combinaciones destinadas a abordar la supresión inmune mediada por estas células.

Por último, los desiertos inmunitarios están representados histológicamente por tumores sin infiltración inmunitaria, presentación de antígenos (MHC clase I bajo) y alta proliferación de células tumorales, como se observa en cánceres como las neoplasias malignas pediátricas, el cáncer de mama con receptor hormonal positivo, el cáncer de próstata, los glioblastomas y el SCLC. . Con la excepción de SCLC, estas enfermedades tienden a ser genómicamente estables con TMB bajo y responden mal a los IPC en monoterapia. [Hansen et al., 2018](#) , [Lucas et al., 2018](#) , [Dirix et al., 2018](#)).

Múltiples mecanismos distintos están asociados con el fenotipo del desierto inmune. Gajewski y colegas ([Spranger et al., 2015](#)) fueron los primeros en describir un papel para la señalización de WNT/β-catenina intrínseca del tumor al describir el mecanismo subyacente de los desiertos inmunitarios mediante el cual se reduce el gradiente de quimiocinas necesario para reclutar células dendríticas CD103+, incluidas CXCL1, CXCL2 y CCL4, lo que afecta la T temprana cebado celular e infiltración en el TME. Los tumores neuroendocrinos, incluido el SCLC, están dominados por una baja prevalencia de TIL con factores subyacentes poco claros del fenotipo del desierto. [Carvajal-Hausdorf et al., 2019](#)).

Además de la falta de una señal inmunogénica para promover la vigilancia inmunológica, los tumores del desierto que proliferan rápidamente alteran las condiciones metabólicas en el TME para crear un ambiente hostil para la función y proliferación de las células T. [Sugiura y Rathmell, 2018](#)).

Las células T dependen de vías glucolíticas similares a las de las células tumorales para sobrevivir. [Wang et al., 2011](#)). El aumento de la hipoxia, la producción de ácido láctico, la presencia de un TME ácido y la lipogénesis, en conjunto, alteran el inmunometabolismo de las células T que afectan el compromiso de TCR, la activación del efector T, la diferenciación y la proliferación, lo que finalmente da como resultado una reducción de TIL. [Sugiura y Rathmell, 2018](#)).

Abordar la reprogramación de las células tumorales a través de moduladores genéricos de las vías metabólicas no es trivial, ya que es probable que los mismos mecanismos también afecten la función de las células T. La identificación de tumores adictos al estrés metabólico, como los tumores dependientes de HIF1α, los tumores con mutaciones en la señalización de *PI3K / AKT / FGFR3* , pueden representar candidatos ideales para terapias específicas de vías que inhiban las vías de las que

dependen estas células cancerosas sin afectar a las células inmunitarias. Esto puede crear un microambiente inmune permisivo en estos tumores, en combinación con CPI. La selección de pacientes para estas combinaciones debe considerar los mecanismos subyacentes específicos que se investigan.

Los fenotipos inflamado, inmunoexcluido e inmunodesértico descritos anteriormente pueden prevalecer en diversos grados dentro de un tipo de tumor dado y en todos los tipos de cáncer. [Hamid et al., 2019](#) , [Kowanetz et al., 2018](#) , [Mariathasan et al., 2018](#)). En la [Figura 2](#) , ilustramos y clasificamos en términos generales la prevalencia aproximada del fenotipo dentro de cada cáncer y los ubicamos en el continuo de inmunidad tumoral, ya que se correlacionan con TMB ([Alexandrov et al., 2013](#)). Esta figura destaca la complejidad de la presentación de antígenos y las vías inmunosupresoras dependientes del tipo de cáncer para varias indicaciones de cáncer humano.

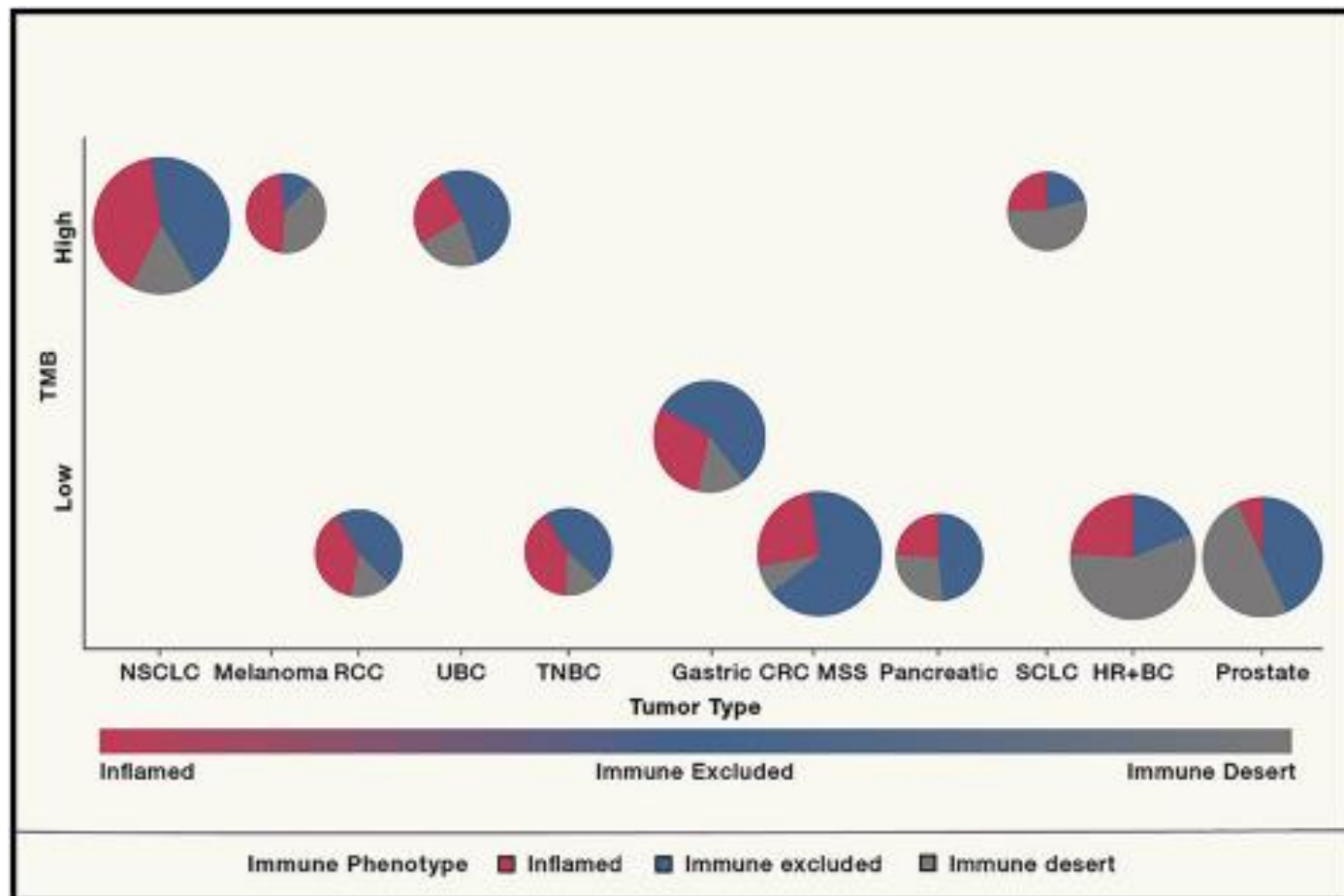


Figura 2 Descripción general cualitativa de la relación entre los fenotipos inmunitarios y la TMB en todos los tipos de cáncer

El desafío clínico general sigue siendo determinar el umbral para definir un tumor inflamado o un tumor con alta carga de antígenos y determinar los impulsores específicos asociados con fenotipos particulares. Por ejemplo, para TMB en tumores inflamados, la inclusión de HLA LOH puede ser relevante. El valor de corte para TMB en tumores inflamados puede diferir del valor de corte para TMB en tumores no inflamados ([Samstein et al., 2019](#)). Como se señaló anteriormente, la traducción clínica para las terapias combinadas requerirá la identificación de las poblaciones de pacientes adecuadas para convertir los desiertos o los tumores excluidos en tumores inflamados. Si bien la inmunohistoquímica (IHC) de CD8 puede ser suficiente para clasificar los tumores en términos generales, la identificación de los impulsores de la vía específica, como TGF β , la biología mieloide o WNT/ β -catenina o el metabolismo tumoral alterado, requerirá enfoques de biomarcadores igualmente complejos, como las firmas genéticas desarrolladas para enriquecer para la biología específica y relevante.

Desafío: Comprensión del contexto inmunitario tumoral específico de órganos

A un nivel rudimentario, las fuerzas dominantes que promueven el crecimiento tumoral incluyen las propiedades intrínsecas de las células tumorales y el órgano en el que reside el tumor. [Salmón et al., 2019](#)). En el carcinoma urotelial metastásico, por ejemplo, surgen dos patrones de respuesta marcadamente divergentes cuando se considera la ubicación de la metástasis. Los tumores que hacen metástasis en el hígado tienen más probabilidades de resistir la terapia, mientras que los que hacen metástasis en los ganglios linfáticos tienen más probabilidades de mostrar respuestas completas a la CPI. [Balar et al., 2017](#) , [Massard et al., 2016](#) , [Rosenberg et al., 2016](#) , [Tumeh et al., 2017](#) , [Pillai et al., 2016](#)). Por lo tanto, la ubicación es un componente importante de la ecuación asociada con una respuesta inmune antitumoral, o falta de ella. El concepto de inmunidad específica de tejido es muy apreciado en los contextos de infección y autoinmunidad, y se justifica una mayor consideración de los distintos compartimentos y requisitos inmunitarios dentro de diferentes tejidos en la inmunología del cáncer, especialmente en relación con la respuesta antitumoral. [Pao et al., 2018](#) , [Oliver et al., 2018](#)).

El hígado, por ejemplo, está asociado con la inducción de tolerancia inmune a través de varios mecanismos ([Tiegs y Lohse, 2010](#) , [Crisis, 2014](#) , [Zhou et al., 2019](#)). Las células supresoras derivadas de mieloides, las células de Kupffer y las células dendríticas hepáticas promueven predominantemente una red de vías inmunosupresoras activas, lo que frena la activación de las células T efectoras CD8+ y CD4+. La relevancia de estos mecanismos tolerogénicos en el cáncer se evidencia por las respuestas a las metástasis hepáticas.

Los pacientes que padecen melanoma o NSCLC con metástasis en el hígado muestran respuestas reducidas a pembrolizumab y una supervivencia libre de progresión (PFS) más corta ([Tumeh et al., 2017](#)), y esto se asocia con una infiltración marginal reducida de células T CD8+ que conduce a la incapacidad del sistema inmunitario para migrar de manera efectiva, interactuar con, reconocer específicamente y responder a las células cancerosas.

El hígado también es un órgano altamente vascularizado con MDSC y células estrelladas hepáticas que constituyen la arquitectura del hígado. Estos, junto con los fibroblastos asociados con el cáncer en el hígado, proporcionan un alto umbral para que las células T residentes se activen de manera efectiva y eliminen las células tumorales ([Gentilini et al., 2018](#) , [Pao et al., 2018](#) , [Crisis, 2014](#)). El HCC, una enfermedad que surge a través de una enfermedad hepática crónica infligida por cirrosis causada por infecciones de hepatitis C o hepatitis B, ahora muestra respuestas prometedoras a los CPI en combinación con terapias dirigidas a VEGF ([Lee et al., 2019](#) , [Ikeda et al., 2019](#)).

El papel de las terapias dirigidas a VEGF en la reversión de la inflamación mieloide que se observa en el CCR no reseca, además de normalizar la vasculatura del tumor, podría suponerse como un mecanismo por el cual estas terapias funcionan en conjunto. Queda por verse, sin embargo, si estas combinaciones demostrarán ser efectivas en las metástasis hepáticas de cánceres que surgen en otros lugares. Por ejemplo, MSS CRC comúnmente hace metástasis en el hígado y responde mal a CPI. Hasta la fecha, los estudios de terapia dirigida a VEGF y CPI en MSS CRC no han demostrado claramente una mayor eficacia de la combinación ([Hochster et al., 2017](#)).

Los paradigmas terapéuticos clínicos actuales generalmente no incorporan enfoques de tratamiento específicos de órganos. Esto es a pesar de la clara asociación entre los diferentes sitios de metástasis y el resultado pronóstico. [Tumeh et al., 2017](#) , [Botticelli et al., 2019](#) , [Reck et al., 2019](#)). Si bien se ha especulado sobre las razones por las que las metástasis hepáticas se asocian con resultados de supervivencia deficientes y las metástasis de los ganglios linfáticos se asocian con resultados de supervivencia favorables en múltiples enfermedades y modalidades de tratamiento, es posible que el contexto inmunitario de estos diferentes sitios anatómicos tenga una fuerte influencia sobre la respuesta inmunológica reactiva de cualquier terapia contra el cáncer y es responsable de los malos resultados.

Si bien nuestra comprensión de la inmunidad específica del hígado se ha beneficiado de muchos de estos resultados recientes, la inmunidad específica de órganos ciertamente no se limita al hígado. Las respuestas inmunitarias contra el cáncer también parecen estar específicamente limitadas en el microambiente óseo ([Landi et al., 2019](#) , [Xiang y Gilkes, 2019](#)), potencialmente debido a las interacciones estromales únicas (p. ej., colágeno), citocinas presentes (p. ej., TGFβ) y una mayor presencia de MDSC. Además, sitios como los ganglios linfáticos, los pulmones y la piel generalmente pueden presentarse como un sitio más favorable para la inmunidad contra el cáncer, posiblemente debido a la presencia relativamente alta de células inmunitarias en estos órganos específicos ([Lavín et al., 2017](#) , [Zheng et al., 2017](#) , [Azizi et al., 2018](#) , [Guo et al., 2018](#) , [Sade-Feldman et al., 2018](#)).

Una vez más, los datos recientes sugieren que se podría adoptar un enfoque terapéutico específico de órganos y que los estudios adicionales de la terapia de combinación pueden dilucidar el beneficio específico para los pacientes que se presentan con una terapia combinada del mecanismo inmunitario ([Chen y Hurwitz, 2018](#)). Desafío: comprensión de los impulsores moleculares y celulares del escape inmunitario primario frente al secundario a las inmunoterapias de bloqueo de puntos de control

La experiencia clínica ha demostrado que incluso cuando determinados pacientes están bien capacitados para responder a los CPI (p. ej., expresión alta de PD-L1 en el tumor), un gran porcentaje de ellos (>50 %) no responde a estos agentes ([Reck et al., 2016](#)). Por el contrario, algunos pacientes que experimentan respuestas clínicas que duran años aún pueden, en última instancia, experimentar la progresión de su cáncer ([Hamid et al., 2018](#)). El primer fenómeno se denomina “escape inmunitario primario” y el segundo, “escape inmunitario secundario” ([Kim y Chen, 2016](#)). Si bien los mecanismos involucrados en estos dos fenómenos de escape inmunitario diferentes (a veces denominados resistencia) pueden superponerse, no se superponen temporalmente. Los análisis multiómicos en tejidos de pacientes tratados con CPI como atezolizumab, pembrolizumab y nivolumab ahora han arrojado luz sobre los muchos factores que contribuyen al escape inmunitario ([Anagnostou et al., 2017](#) , [Mariathasan et al., 2018](#) , [Wang et al., 2017](#) , [Zaretsky et al., 2016](#)). Como se señaló anteriormente, Mariathasan et al. mostró que los tumores de cáncer urotelial inmunoexcluidos con señalización de TGFβ aumentada antes de iniciar el tratamiento tuvieron malos resultados con la monoterapia con CPI.

Estos tumores exhiben densas fibrillas de colágeno que atrapan las células T en el compartimento del estroma y evitan que se adhieran a las células tumorales y las maten. Al menos de forma preclínica, la combinación de anti-PD-L1 con anticuerpos anti-TGFβ puede superar parcialmente este mecanismo de escape, cambiando así fácilmente el entorno inmunitario de excluido inmunitario a inflamado en conjunto con la mejora de la funcionalidad de las células T infiltrantes. Es importante señalar aquí que la señalización de TGFβ se asoció con la falta de beneficio clínico de atezolizumab solo en tumores que exhiben el fenotipo inmunoexcluido.

Por lo tanto, los mecanismos de escape inmunitario pueden estar asociados con fenotipos inmunitarios específicos. Por ejemplo, en RCC, el mecanismo de escape inmune parece ser diferente. Aquí, los tumores TMB bajos inflamados, definidos por la presencia de una respuesta inmunitaria preexistente, a menudo son inmunosuprimidos por la presencia de inflamación mieloide y responden mal a la monoterapia con CPI. Sin embargo, la adición de bevacizumab (anti-VEGF) parece revertir esta inmunosupresión al extender la SLP de una mediana de 6,1 meses para la monoterapia con CPI a 11,7 meses para el doblete ([McDermott et al., 2018](#)).

Se informó una mejora similar del beneficio con CPI cuando se combina con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de VEGF de molécula pequeña, como axitinib. [Atkins et al., 2018](#) , [Motzer et al., 2018a](#)). Dada la gran cantidad de datos sobre el papel del anti-VEGF en la reprogramación de las MDSC, parece lógico agregar el objetivo de VEGF para superar la supresión inmune mediada por mieloides ([Hegde et al., 2018](#) , [Oyama et al., 1998](#)). Como se señaló anteriormente, la pérdida de heterocigosidad en el locus HLA en tumores de NSCLC TMB alto inflamados y la represión epigenética de las transcripciones de neoantígenos es otro mecanismo por el cual los tumores inflamados evaden la inmunidad. [McGranahan et al., 2017](#) , [Rosenthal et al., 2019](#)). El impacto de estas aberraciones con los resultados de los IPC aún no se ha determinado. Diferente aún es el CRC alto en MSI, en el que la activación de la señalización de Wnt- β -catenina se ha asociado con el escape inmune en la gran mayoría de los casos. [Grasso et al., 2018](#)). En resumen, múltiples mecanismos primarios de escape inmunitario pueden estar asociados de una manera específica del fenotipo inmunitario, presumiblemente dependiente de los impulsores subyacentes del fenotipo.

El estudio de los impulsores del escape secundario ha sido más desafiante, principalmente debido a la falta de recolección sistemática de tejido tumoral antes del inicio del tratamiento y en la progresión. Al igual que la resistencia primaria, los mecanismos asociados con la resistencia secundaria pueden ser igualmente diversos. Existe evidencia anecdótica que sugiere que los tumores pueden inducir cambios genéticos en la maquinaria de presentación de antígenos, incluidas mutaciones en la señalización de JAK-STAT, pérdida de microglobulina $\beta 2$, regulación a la baja de la expresión de MHC y pérdida de mutaciones inmunogénicas, o pérdida de antígeno, para superar la presión inmunitaria. [Shin et al., 2017](#) , [Zaretsky et al., 2016](#)). El escape secundario también ha sido bien documentado en los campos de las terapias con células T CAR y las terapias con células T específicas de neoantígeno. En el primero, se ha documentado que la pérdida del antígeno tumoral objetivo de los CAR está asociada con la pérdida del beneficio clínico como se observa con los CD19 CAR T en las neoplasias malignas hematológicas. [Junio et al., 2018](#) , [Grupp et al., 2013](#)). No está claro si finalmente se produce un nuevo crecimiento del tumor debido a la regulación a la baja de la expresión del objetivo o si las células que expresan antígenos se agotan, lo que da como resultado el crecimiento con el tiempo de subclones que no expresan estos antígenos. En el caso de terapias de células T adoptivas en melanoma y CRC, la pérdida de $\beta 2$ -microglobulina funcional ([Restifo et al., 1996](#)) y pérdida de haplotipos HLA específicos a los neoantígenos introducidos ([Tran et al., 2016](#)) resultó en un escape secundario. Es probable que los impulsores del escape inmunitario primario hayan evolucionado durante meses y/o años y sean el producto de la respuesta inmunitaria endógena del huésped. Esto hace que el escape inmunitario primario sea más fácil de estudiar a partir de muestras de tumores preexistentes y puede hacer que estos mecanismos dependan más de los órganos afectados y de la biología del tipo de célula del que surgió el cáncer, como la exclusión inmunitaria en las neoplasias malignas gastrointestinales. Esto puede diferir del escape inmunitario secundario, que probablemente surja en intervalos más cortos después de la inmunoterapia activa. Estos mecanismos pueden estar más asociados con el tipo específico de CIT utilizado, como es el caso del tratamiento CAR T dirigido a CD19. Se necesitan datos de diferentes tipos de CIT efectivos de diferentes tipos de cáncer a lo largo del tiempo para comprender mejor la variedad de diferentes mecanismos para el escape inmunitario secundario.

Desafío: dilucidar el beneficio de la inmunidad endógena frente a la sintética

El desarrollo de los inhibidores de PD-L1/PD-1 ha permitido una respuesta inmunitaria anticancerígena endógena muy eficaz para eliminar las células cancerosas en muchos pacientes. Esta respuesta inmunitaria endógena se basa en gran medida en las células T CD8+ preparadas previamente que reconocen específicamente las células cancerosas. Estas células inmunitarias pueden revitalizarse o expandirse mediante la inhibición de PD-L1/PD-1, lo que conduce al reconocimiento y destrucción de las células cancerosas, así como a una mayor proliferación de las células T ([Chen y Mellman, 2013](#) , [Herbst et al., 2014](#) , [Tumeh et al., 2014](#)).

Sin embargo, no todos los cánceres pueden presentar antígenos inmunogénicos apropiados que las células T endógenas puedan reconocer de manera efectiva. Además, algunos cánceres emplean la pérdida o la regulación a la baja del MHC de clase I para evadir la destrucción inmune. [Aptsiauri et al., 2018](#) , [Garrido et al., 1993](#)). Las respuestas inmunitarias sintéticas son el resultado de terapias que unen artificialmente células T a células cancerosas que normalmente no lo harían en función de su unión afín de un receptor de células T a un complejo específico de péptido-MHC. Los ejemplos incluyen células CAR T diseñadas y enfoques de anticuerpos biespecíficos CD3 ([Junio et al., 2018](#) , [Zhukovsky et al., 2016](#)). Si bien estos dos enfoques distintos representan inmunoterapia sintética, difieren en muchos aspectos importantes ([Figura 3](#)). Los linfocitos CAR T representan linfocitos T genéticamente modificados aislados de un paciente y manipulados para introducir un dominio de unión artificial a un antígeno asociado al cáncer vinculado con mayor frecuencia a proteínas de señalización de TCR y proteínas coestimuladoras de linfocitos T antes de la reinfusión en un paciente con cáncer. La eficacia de las terapias basadas en CAR T se basa en la infiltración de células CAR T en todas las ubicaciones anatómicas que albergan cáncer, la unión específica y la destrucción de células malignas y, a menudo, la supervivencia y/o proliferación de CAR T *in situ* hasta eliminar todas las células malignas. Los anticuerpos biespecíficos de CD3 generalmente abarcan un grupo de proteínas terapéuticas infundidas que incorporan un dominio de unión a CD3 y un dominio de unión a un antígeno asociado con el cáncer de una manera que une específicamente las células T a las células cancerosas y media la eliminación de la célula cancerosa utilizando células T citotóxicas. función. Los

anticuerpos biespecíficos CD3 se basan en células T infiltrantes de cáncer de forma natural. La proliferación y supervivencia adicionales de estas células T pueden ser beneficiosas pero no necesarias siempre que el paciente continúe produciendo células T que se infiltran en los sitios cancerosos.

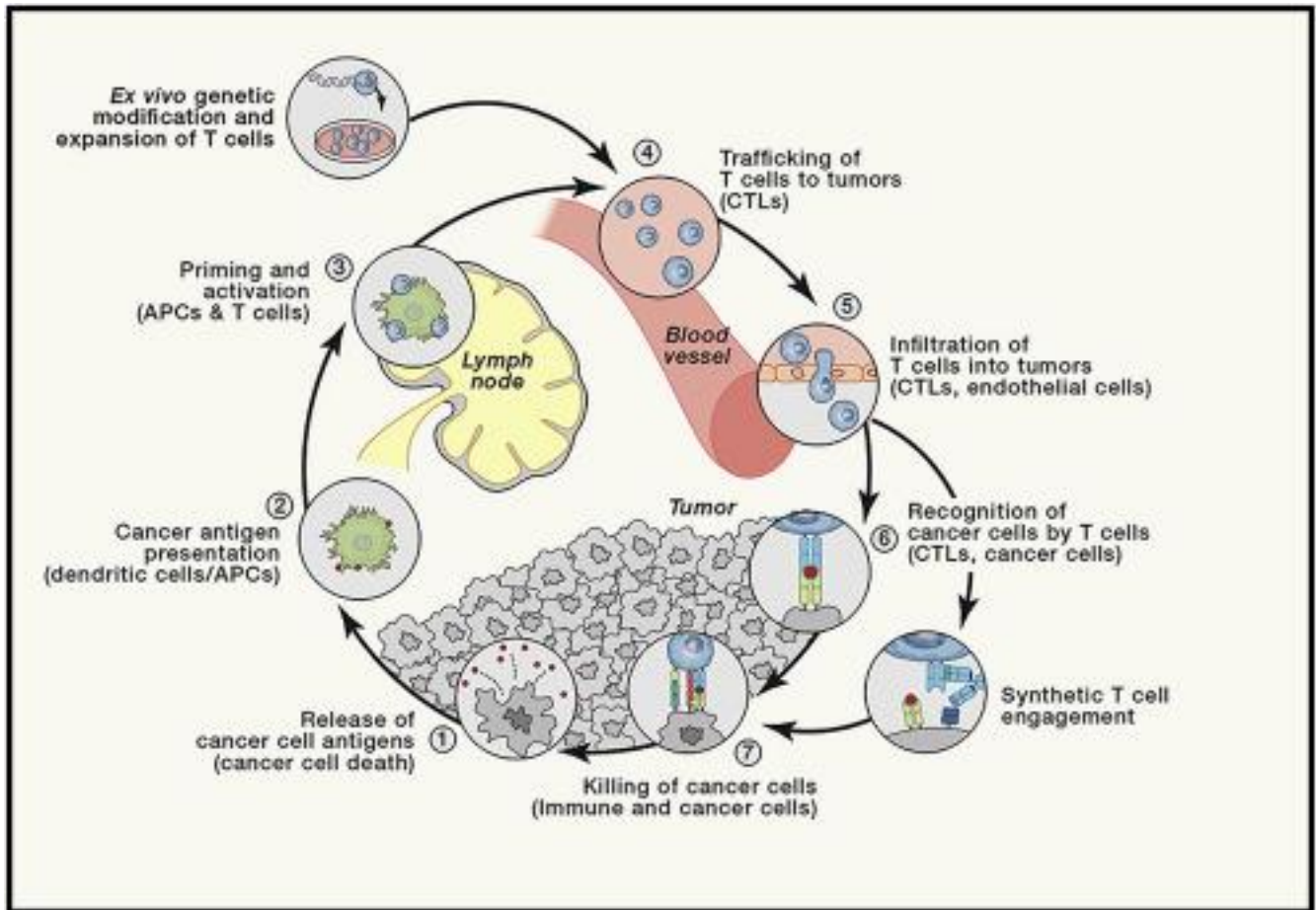


Figura 3 La relación entre la inmunidad sintética y el ciclo cáncer-inmunidad

A diferencia de la inmunidad adaptativa, la inmunidad sintética promueve la proliferación de células T residentes en el tumor y no específicas reclutadas por el tumor. [Bacac et al., 2016](#) , [Bargou et al., 2008](#) , [Hoffman et al., 2005](#) , [Kobold et al., 2018](#) , [Porter et al., 2011](#)). Los enfoques inmunitarios sintéticos pueden permitir la generación de una respuesta inmunitaria anticancerígena inicial para los cánceres que son poco inmunogénicos, lo que conduce a una regulación positiva de citocinas estimulantes, muerte de células cancerosas inmunogénicas y una mayor activación de las respuestas inmunitarias anticancerígenas endógenas. Sin embargo, las respuestas inmunitarias sintéticas generalmente conducen a la secreción de IFN γ y a una mayor expresión de PD-L1, lo que puede amortiguar, al menos parcialmente, la respuesta inmunitaria sintética. [Kohnke et al., 2015](#) , [Bacac et al., 2016](#)).

La inhibición de PD-L1/PD-1 puede aliviar cualquier efecto inmunosupresor de PD-L1 sobre la función de las células T, mejorando aún más la respuesta inmunológica sintética. [Chong et al., 2017](#)). Los factores que impulsan la supresión inmunitaria en los tumores inmunoexcluidos y en los desiertos inmunitarios aún no se comprenden por completo, y faltan inmunoterapias que puedan generar una inmunidad endógena eficaz en pacientes con estos tumores. Además, muchos tumores inflamados también se presentan con inmunosupresión multifactorial, a menudo impulsada específicamente por la señalización de IFN γ , que puede no superarse con éxito con un tratamiento que solo incorpore uno o dos CPI ([Kowanetz et al., 2018](#)). Además, la regulación a la baja o la pérdida de MHC y/o microglobulina $\beta 2$ también puede evitar que las respuestas inmunitarias endógenas se unan a las células cancerosas y las eliminen ([Perea et al., 2017](#) , [Pereira et al., 2017](#)).

El enfoque sintético para unir una célula T a una célula cancerosa puede conducir no solo a la unión de células T no endógenas con una célula cancerosa, sino también a una potente señal de activación de células T, lo que da como resultado una poderosa respuesta inmunitaria citotóxica que potencialmente puede superar y/o abrumar las señales inmunosupresoras que pueden estar presentes ([Topp et al., 2015](#) , [Gökbuget et al., 2018](#)).

La capacidad de tratar a pacientes con estos tumores usando inmunoterapia sintética como monoterapia o en combinación con la inhibición de puntos de control puede permitir un tratamiento eficaz mucho antes de que comprendamos por completo cómo revertir la plétora de capas redundantes de supresión inmunológica y circuitos de retroalimentación de regulación inmunológica.

El compromiso de la inmunidad sintética que conduce a la muerte logarítmica de las células cancerosas (definida como la capacidad de un agente terapéutico para causar un aumento logarítmico en la muerte celular, como se observa típicamente con la quimioterapia en neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos como el cáncer testicular) se ha validado clínicamente

en neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Los ejemplos de inmunidad sintética en la clínica incluyen activadores de células T biespecíficos para la leucemia linfoblástica aguda ([Kantarjian et al., 2017](#)), células CAR T dirigidas por CD19 para el linfoma de células B grandes ([Neelapu et al., 2017](#) , [Schuster et al., 2018](#)), anticuerpo biespecífico de células T del antígeno carcinoembrionario para CCR ([Arcillas et al., 2017](#)), y carcinoma de células escamosas de esófago de Nueva York-1 células T SPEAR para liposarcomas mixoides ([Robbins et al., 2015](#)).

ueda por determinar si la monoterapia con un agente de inmunoterapia sintético dará como resultado la formación de una respuesta inmune endógena contra el cáncer. La activación inmunitaria endógena podría incluir una respuesta inmunitaria diversa específica del antígeno tumoral y células T de memoria robustas necesarias para respuestas antitumorales duraderas y duraderas en los casos en que la eliminación directa de registros no sea suficiente para erradicar por completo todas las células cancerosas.

La señal 2 de coestimulación independiente de antígeno en las células presentadoras de antígeno y sus receptores en las células T puede ser necesaria en algunos casos para impulsar las respuestas de memoria con esta plataforma ([Junio et al., 2018](#)). Además, es probable que la inmunidad sintética dependa en gran medida de la expresión diana en las células cancerosas. Por esta razón, puede ser necesario un enfoque personalizado que incorpore el nivel de expresión objetivo para maximizar el beneficio del compromiso de la inmunidad sintética.

Dado lo anterior, las terapias que combinan enfoques inmunes endógenos y sintéticos pueden ser particularmente sinérgicas. En situaciones en las que la monoterapia endógena o la inmunidad sintética son curativas por sí solas, es posible que no se justifique la terapia combinada; por ejemplo, terapias dirigidas a PD-L1/PD-1 en pacientes con PD-L1 alto y TMB alto ([Carbone et al., 2017](#)) o terapia CAR T en ciertas neoplasias malignas hematológicas que expresan CD19 ([Neelapu et al., 2017](#) , [Schuster et al., 2018](#)). Sin embargo, la mayoría de los cánceres no expresan una respuesta inmune endógena lo suficientemente fuerte para erradicar el cáncer ni son lo suficientemente sensibles a los enfoques inmunes sintéticos solos para lograr un resultado curativo. La intersección de estas dos áreas terapéuticas está representada por cánceres en los que los antígenos asociados al cáncer pueden ser el blanco de enfoques inmunológicos sintéticos y existe o puede generarse una respuesta inmunológica contra el cáncer endógena. Determinar la combinación ideal de enfoques inmunes sintéticos e inmunes endógenos en esta intersección requerirá estudios adicionales. Sin embargo, ciertos principios pueden ser examinados. ¿Cómo optimizamos los enfoques inmunes sintéticos para engendrar, preservar, y/o estimular una respuesta inmunitaria endógena en lugar de optimizar solo la destrucción de células cancerosas? ¿Cómo afectan las señales proliferativas agudas y los niveles sistémicos amplios de citoquinas secretadas las respuestas endógenas de células T anticancerígenas? ¿Cómo podríamos mejorar los enfoques inmunes endógenos para la propagación de antígenos y la respuesta de memoria? ¿Son las señales agonísticas de las células T, los factores de supervivencia de las células T, la vacunación o los enfoques de inhibición de puntos de control los que deben priorizarse? ¿Cómo combinamos de forma segura estas dos modalidades? En términos de esta última pregunta, está claro que los enfoques inmunes sintéticos actuales generan altos niveles de secreción sistémica de citoquinas. Estos altos niveles pueden provocar el síndrome de liberación de citoquinas, un evento potencialmente fatal. Es probable que se necesite más trabajo para disociar principalmente la estimulación sintética de la secreción de citoquinas de la actividad citotóxica, [Faroudi et al., 2003](#) , [Purbhoo et al., 2004](#) , [Varadarajan et al., 2011](#) , [Le et al., 2019](#)). Si se pueden abordar estas preguntas fundamentales, las fortalezas únicas de la inmunoterapia sintética y endógena se pueden combinar con mayor éxito.

Desafío: evaluación eficaz y eficiente de combinaciones de inmunoterapia contra el cáncer en estudios clínicos de fase inicial

Con más de 1000 combinaciones CIT en la clínica ([Tang et al., 2018](#)), existe una necesidad crítica de poder evaluar estas combinaciones lo antes posible. Dados los múltiples pasos involucrados en la inmunidad contra el cáncer, el potencial para mejorar la CIT a través de combinaciones racionales mediante la modulación simultánea o en secuencia rápida de diferentes pasos biológicos en la inmunidad es bastante amplio. [Chen y Mellman, 2013](#) , [Kim y Chen, 2016](#)).

Sin embargo, la abrumadora complejidad biológica y las posibilidades combinatorias están reñidas con la necesidad de brindar la inmunoterapia más efectiva a los pacientes lo más rápido posible. Los regímenes de CIT clínicamente activos que no son tan efectivos como otros enfoques de inmunoterapia deben dejar de priorizarse pronto para permitir que se busquen enfoques más potentes. Una mejor integración de los estudios preclínicos y clínicos, particularmente con modelos preclínicos mejorados y/o una mejor comprensión de dónde se traducen bien los modelos (p. ej., un modelo particular se traduce a un paciente humano con una fuerte infiltración de Treg en lugar de un cáncer humano en términos generales), sería de gran ayuda en el emparejamiento de enfoques combinados con las poblaciones de pacientes que se someterán a prueba.

Esto también se basa en una comprensión clara y una demostración clínica del mecanismo de acción de la pareja que se combina. Las terapias basadas en la inmunidad a menudo pueden exhibir efectos directos e indirectos en diferentes pasos biológicos. A pesar del estudio intensivo de los inhibidores de PD-L1/PD-1, todavía no comprendemos claramente los efectos diferenciales de dichos agentes en la inhibición de eliminación de las células T efectoras agotadas en el TME versus la eliminación de las restricciones de la proliferación de células T específicas del cáncer en el drenaje linfático. nódulos frente a los efectos sobre el cebado y la activación de las células T.

Será necesario prestar atención a estos diferentes efectos de la CIT y es probable que se relacionen con cualquier estrategia integral de biomarcadores que se incorpore a tales ensayos, incluidos los biomarcadores tanto farmacodinámicos como predictivos. Se necesita desesperadamente la utilización de biomarcadores que solo son detectables o cambian cuando la combinación actúa de manera sinérgica (o aditiva).

En los estudios de fase inicial, la tasa de respuesta a la monoterapia sigue siendo el criterio de valoración más útil para la evaluación inicial de la eficacia de la CIT. La gran mayoría de los agentes anticancerígenos terapéuticos aprobados demuestran tal actividad de agente único. Sin embargo, las combinaciones, particularmente aquellas que incluyen al menos un agente que tiene actividad de agente único, son notoriamente complicadas de evaluar en los estudios de combinación de Fase I. Esto se debe a la heterogeneidad de los pacientes, el posible sesgo de selección de pacientes y la falta de aleatorización. Puede ser necesaria una mayor incorporación de la aleatorización en los estudios de oncología de Fase I, como se ha utilizado en los estudios de Fase I no oncológicos ([Lee et al., 2019](#)). Además, los enfoques de imágenes específicos que pueden proporcionar información sobre la biología inmunitaria de diferentes compartimentos, microambientes y órganos pueden representar oportunidades útiles disponibles para acelerar combinaciones particulares de CIT. [Chau et al., 2018](#) , [Mellman et al., 2016](#) , [Shields et al., 2018](#)).

Hasta la fecha, los regímenes de inmunoterapia de combinación efectivos validados han incorporado agentes de combinación que pueden inducir de forma independiente la reducción y la respuesta de las células cancerosas. [Antonia et al., 2017](#) , [Gandhi et al., 2018](#) , [Hodi et al., 2018b](#) , [Jotte et al., 2018](#) , [Motzer et al., 2018b](#) , [Paz-Ares et al., 2018](#) , [Rini et al., 2017](#)). Desde el punto de vista inmunológico, tales combinaciones no deberían requerir una actividad de respuesta individual de cada componente, ya que algunos componentes combinados deberían ser capaces de sensibilizar el cáncer únicamente a un segundo agente, como en el caso de una vacuna combinada con un CPI. Sin embargo, es posible que las combinaciones más potentes se basen en agentes que son individualmente activos, y tales combinaciones se beneficiarían de la priorización durante el desarrollo del régimen.

Desafío: Caracterización completa del impacto de los esteroides y la supresión inmunológica en la inmunoterapia del cáncer y las toxicidades autoinmunes

Los corticosteroides tienen un efecto directo sobre la inmunidad humana, afectando a las células T más que a las células B. Los efectos sobre las células T son pleomórficos y varían según el subconjunto, siendo el resultado neto una reducción en el número total de células T en circulación ([Olnes et al., 2016](#)).

Como tal, los corticosteroides se usan de forma rutinaria en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. También se usan para tratar la enfermedad de injerto contra huésped ([Martin et al., 2012](#)) y para revertir los eventos adversos autoinmunes provocados por la inhibición del punto de control ([Sosa et al., 2018](#) , [Wang et al., 2018](#)) o el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) en enfoques inmunológicos sintéticos.

La autoinmunidad que sigue a la inhibición de PD-L1/PD-1 parece ser particularmente sensible a los corticosteroides sistémicos, que a menudo pueden revertirla rápidamente. Dados los mecanismos superpuestos entre la inmunidad contra el cáncer y la autoinmunidad resultantes de la inhibición del punto de control, parece probable que los corticosteroides anulen los mismos mecanismos basados en las células T que también conducen a la eficacia con CIT.

Sin embargo, los estudios clínicos han sugerido que los pacientes que experimentan toxicidades autoinmunes después de la CIT que son tratados con corticosteroides aún pueden experimentar respuestas duraderas y/o supervivencia. [Freeman-Keller et al., 2016](#) , [von Pawel et al., 2017](#) , [Weber et al., 2017](#)). Tal evidencia que respalda el beneficio de la inmunoterapia a pesar del tratamiento con corticosteroides sistémicos es, en el mejor de los casos, débil. En tales casos, no se sabe cuánto de la respuesta duradera o la supervivencia observada fue impulsada por la respuesta inmunitaria anticancerígena antes o después de la administración de esteroides.

Además, los pacientes que experimentan estos eventos adversos autoinmunes pueden tener sistemas inmunitarios más receptivos y un punto de ajuste inmunitario que tiende hacia una respuesta inmunitaria inherentemente más fuerte ([Chen y Mellman, 2017](#)), lo que convierte a estos pacientes en una población sesgada sobre la que realizar este tipo de análisis retrospectivos no controlados.

Además, las respuestas inmunitarias contra el cáncer pueden ser más refractarias a la supresión inmunitaria relacionada con los esteroides después de que se ha iniciado una respuesta, como se observa en la enfermedad autoinmune temprana frente a la tardía. Por lo tanto, es probable que la evaluación del impacto de los esteroides en la inmunidad contra el cáncer deba incorporar el momento de la administración de esteroides (p. ej., al inicio de la CIT o antes de este versus muchos meses o incluso años después del inicio de la inmunoterapia). Se han realizado algunos estudios de fase I en pacientes que reciben quimioterapia doble basada en platino, incluido paclitaxel (que requiere esteroides previos al tratamiento, generalmente dexametasona 20 mg cada 3 semanas antes de la administración de paclitaxel) o nab-paclitaxel (que no requiere esteroides previos al tratamiento con o sin inhibidores de PD-L1/PD-1 ([Liu et al., 2018](#)). Sin embargo, mientras que los estudios aleatorizados de CIT con y sin esteroides definirían mejor el impacto de los esteroides, dichos estudios probablemente tampoco serían éticos. Lo más cerca que han estado estos estudios de examinar esta pregunta es en los estudios de carboplatino + paclitaxel o nab-paclitaxel. Por ejemplo, en el estudio de fase III KEYNOTE-407 que examinó pacientes con NSCLC escamoso metastásico, los pacientes que recibieron carboplatino + paclitaxel + pembrolizumab lograron un beneficio de SG similar al agregar pembrolizumab que los pacientes que recibieron carboplatino + nab -paclitaxel + pembrolizumab en comparación con los que recibieron carboplatino + paclitaxel o nab -paclitaxel ([Paz-Ares et al., 2018](#)). Con base en la totalidad de los datos clínicos, la mejor evaluación actual del impacto de los esteroides en la inmunidad contra el cáncer es que los esteroides sistémicos pueden debilitar la respuesta inmunológica contra el cáncer que estamos tratando de lograr con CIT. Sin embargo, ese impacto a menudo no elimina por completo la respuesta inmunitaria contra el cáncer. Es muy probable que la medida en que los esteroides debiliten realmente la respuesta inmunitaria anticancerígena dependa del momento de la administración

(temprana o tardía), la dosis, el programa y el esteroide específico administrado (esteroides en dosis alta o baja, continuos o intermitentes o monodosis). episodio de dosificación de esteroides y la potencia del esteroide administrado) y la fuerza de la respuesta inmunitaria contra el cáncer en el momento de la administración. Los estudios adicionales sobre otras formas de supresión inmunológica son aún más limitados.

Los enfoques inmunes sintéticos, como los anticuerpos que involucran a las células T y CAR T, también pueden conducir a una toxicidad muy aguda que se manifiesta más comúnmente como CRS. Esto probablemente se deba a la sobreestimulación de la célula T o CAR T comprometida debido a la activación y señalización del receptor de células T de alta densidad. Dada la expresión mucho mayor de antígenos de cáncer específicos (p. ej., CD19 o CD20, CEA, etc.) en la superficie de las células cancerosas frente al nivel de expresión de antígenos endógenos específicos expresados de acuerdo con MHC I (p. ej., un fragmento de péptido de neoantígeno específico unido MHC I) ([Ebrahimi-Nik et al., 2019](#)), las células T comprometidas están expuestas a un agrupamiento mucho más denso de TCR y también secretan niveles mucho más altos de citocinas que los observados en la gran mayoría de las respuestas inmunitarias endógenas. Esto parece ser cierto incluso cuando la eficacia de la eliminación de células diana mediada por células T es similar. El reconocimiento temprano de CRS y la administración agresiva de esteroides es importante para prevenir eventos de grado 5. El uso de esteroides para tratar el CRS no parece afectar abiertamente la capacidad de generar respuestas a la inmunoterapia sintética. Sin embargo, la relación entre la administración de esteroides y los resultados a largo plazo, como la supervivencia duradera durante años, aún no está clara. Si bien comprender los mecanismos de las toxicidades inmunitarias y optimizar los enfoques para controlar estas toxicidades es una parte importante de la inmunoterapia contra el cáncer,

Desafío: maximizar los enfoques personalizados a través de biomarcadores compuestos

Hay más de 3000 ensayos clínicos en curso de agentes de inmunoterapia solos o en combinación con el estándar de atención u otros agentes dirigidos ([Tang et al., 2018](#)). Esto puede dar lugar a que el estándar de atención evolucione rápidamente en los próximos años. Entonces, la pregunta para los pacientes y sus médicos es: "¿Cuál es el enfoque terapéutico correcto para su enfermedad específica?" Hoy en día, las pruebas de diagnóstico para pacientes con cáncer no están totalmente integradas en la práctica clínica; las tasas de prueba oscilan entre el 7 % y el 50 % según el tipo de cáncer ([Chawla et al., 2018](#)). Si bien parte de esta variabilidad se debe a la falta de educación y acceso a plataformas de pruebas de diagnóstico, gran parte tiene que ver con la falta de evidencia clínica para respaldar la decisión de un médico. Hay desafíos asociados con el desarrollo de biomarcadores en CIT. A diferencia de las terapias dirigidas, en las que el diagnóstico suele ser una aberración genética en el propio objetivo (p. ej., amplificación de Her2, mutaciones de EGFR, translocaciones de ALK), que a menudo se define como un ensayo binario (sí o no), los biomarcadores en CIT suelen enfrentarse al problema de una gradación de asociación y una variable continua como es el caso de la expresión de PD-L1, TMB y firmas de genes de IFN γ derivadas de tumores, cada una de las cuales se puede estudiar en múltiples puntos de corte de biomarcadores diferentes en diferentes indicaciones. Esto a menudo resulta en desafíos *a priori*. identificación de un punto de corte para definir poblaciones altas versus bajas de biomarcadores para el diseño de ensayos clínicos. Las metodologías estadísticas, como las curvas de características operativas del receptor (ROC), que trazan la sensibilidad frente a la especificidad 1, pueden ser útiles en tales situaciones, pero se emplean más comúnmente al principio de las pruebas clínicas donde los puntos finales que se miden pueden o no estar estrechamente asociados con largo tiempo. resultados a plazo. Además, dado que los biomarcadores en algunos casos se expresan en el TME, el muestreo de tejido y el momento del muestreo (tejido de archivo versus tejido fresco de pretratamiento) pueden tener un impacto en la definición de la positividad del biomarcador. ([Herbst et al., 2016](#) , [Rittmeyer et al., 2017](#) , [Spigel et al., 2018](#)). Esto podría deberse al sesgo de muestreo durante la realización del estudio (pequeñas biopsias incapaces de capturar el TME adecuadamente), importantes variables inmunológicas no medidas ([Chen y Mellman, 2017](#)), o la naturaleza dinámica de la inmunidad. La realización de ensayos clínicos con rigor estadístico aplicado a la hipótesis del biomarcador, incluso si se realizan de forma retrospectiva, puede permitir el desarrollo de algoritmos de tratamiento. Como se ve con PD-L1 IHC ([Hirsch et al., 2017](#) , [Tsao et al., 2018](#)), el desafío aquí nuevamente será garantizar definiciones consistentes de biomarcadores y ensayos para permitir una interpretación equivalente de los datos entre los desarrolladores de fármacos. Los reguladores están adoptando cada vez más el concepto de análisis retrospectivos de ensayos para el interrogatorio de biomarcadores ([Lemery et al., 2017](#)), y los fabricantes de diagnósticos están desarrollando herramientas que permiten la entrega rápida de datos moleculares y/o celulares, todo lo cual hará que la información procesable sea asequible, factible y, lo que es más importante, útil para los pacientes. La evidencia epidemiológica sobre el impacto del tratamiento basado en el diagnóstico en la rentabilidad de la atención médica y la calidad de vida del paciente favorece cada vez más las decisiones de tratamiento basadas en el diagnóstico (p. ej., referencias diagnósticas de oncotipo en cáncer de mama). Sin embargo, existen algunos obstáculos, particularmente relacionados con el reembolso de las pruebas de diagnóstico, que deben abordarse con urgencia. La utilidad de los algoritmos para definir el beneficio del paciente y permitir que los pacientes y los médicos tratantes tomen decisiones basadas en evidencia puede convertirse en la norma a medida que más y más ensayos utilizan plataformas integrales con planes de análisis preespecificados para informar estrategias de diagnóstico con el potencial de registrar ensayos basados en estos puntos finales. Estos enfoques pueden ser particularmente aplicables a CIT, dada la complejidad de las interacciones requeridas para un tratamiento efectivo. Acumulación continua de factores que impactan el punto de ajuste inmune al cáncer de un individuo ([Chen y Mellman, 2017](#)) y los enfoques que pueden abarcar un paradigma TIC personalizado ([Kim y Chen, 2016](#)) representará probablemente solo el primer paso necesario para permitir tales enfoques. Es poco probable que estos complejos enfoques de biomarcadores sean sencillos. Sin embargo, estos esfuerzos serán importantes para optimizar el beneficio de CIT.

Desafío: desarrollo de criterios de valoración regulatorios mejorados para la inmunoterapia contra el cáncer

Los criterios de valoración normativos estadísticos y aprobables tradicionales para los inhibidores de PD-L1/PD-1 han sido útiles, lo que ha permitido una evaluación y aprobación rápidas y amplias de muchos de estos agentes (p. ej., pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab) ([Tang et al., 2018](#)). Sin embargo, tales criterios de valoración, incluidos ORR, PFS y OS, no se han diseñado ni se han adaptado bien para la evaluación de CIT. El objetivo para la mayoría de los pacientes con cáncer metastásico y sus médicos tratantes ha sido lograr una respuesta duradera y supervivencia con CIT. Esto quizás se mida mejor por la "cola de la curva" al examinar las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier ([Chen, 2013](#)). Sin embargo, faltan metodologías de ensayos clínicos actuales para medir este beneficio, ya que los análisis tienen poca potencia y requieren un seguimiento prolongado que a menudo dura varios años ([Gauci et al., 2019](#)). Además, la evaluación de ORR no tiene en cuenta el potencial de una CIT exitosa para dar lugar a una respuesta retardada (p. ej., crecimiento tumoral continuo seguido de reducción del tumor) o "pseudoprogresión" (p. ej., crecimiento tumoral aparente impulsado por la inflamación del tumor seguido de reducción del tumor).) ([Hodi et al., 2016](#) , [Wolchok et al., 2009](#)). La evaluación de PFS se ve afectada de manera similar por lo anterior. Como tal, se han llevado a cabo intentos de colaboración para definir y validar mejores puntos finales de CIT, incluido el desarrollo de criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunitario ([Wolchok et al., 2009](#)), criterios de evaluación de la respuesta inmune en tumores sólidos (RECIST) ([Seymour et al., 2017](#)), RECIST inmunomodificado y PFS inmunomodificado ([Hodi et al., 2018a](#)). Desafortunadamente, la validación requiere grandes conjuntos de datos y modificaciones iterativas y, en última instancia, puede optimizarse solo para el CIT en el que se validó. La evaluación del sistema operativo se adapta bien a la evaluación de los beneficios de la CIT, aunque puede llevar mucho tiempo completarla, requiere que los pacientes tratados en el brazo de control mueran de su cáncer para permitir la evaluación y se ve afectada por el cruce del brazo de control para inmunoterapia y tiempo diferencial para beneficiarse en una determinada población de pacientes (p. ej., cruzando las curvas OS Kaplan-Meier). Las posibilidades adicionales para los criterios de valoración que pueden abordar algunos de estos problemas incluyen el uso de estimaciones basadas en modelos de las constantes de la tasa de crecimiento durante el tratamiento para predecir el beneficio de la SG ([Claret et al., 2018](#)), OS de referencia, OS de rango logarítmico ponderado, o OS derivado utilizando una estimación del efecto del tratamiento variable en el tiempo basada en el modelo de Cox ([Hodi et al., 2018a](#) , [Lin and León, 2017](#)). Se garantiza la colaboración continua y la optimización de los puntos finales de CIT.

Desafío: optimizar la supervivencia a largo plazo con regímenes combinados de inmunoterapia contra el cáncer con agentes múltiples

Desarrollar el régimen óptimo de CIT puede requerir múltiples terapias para modular cada paso requerido para generar una respuesta inmune contra el cáncer.

([Chen, 2017](#) ; Chen, 2017, conferencia). Usando un enfoque múltiple, un régimen curativo completo podría contener agentes que tengan la capacidad de matar células cancerosas, impulsar la muerte, reducir la carga tumoral, sensibilizar el cáncer a la inmunoterapia, activar una respuesta inmune endógena contra el cáncer, impulsar la infiltración de células inmunes, y proporcionar mantenimiento para impulsar la respuesta de la memoria a largo plazo, prolongando así la cola de la curva de supervivencia.

Dichos regímenes podrían incluir agentes anti-PD-L1/PD-1 junto con otros agentes que pueden eliminar los reguladores negativos; activar, cebar y/o generar nueva inmunidad en pacientes sin una fuerte respuesta inmune existente; superar la exclusión inmune; aumentar las moléculas MHC de clase I; aumentar la supervivencia de las células T; y/o impulsar la memoria de las células T.

Además, los agentes citotóxicos como la quimioterapia y la radioterapia y los agentes inmunitarios sintéticos, que son algunos de los agentes anticancerígenos más potentes, se pueden incorporar. Estos tipos de regímenes requerirán la optimización de la dosificación del fármaco, la sincronización debido al potencial de efectos transitorios y/o la secuenciación para lograr el máximo beneficio.

Es posible que algunos medicamentos solo deban administrarse unas pocas veces durante el transcurso de un régimen o con poca frecuencia durante el régimen. El objetivo general es evitar toxicidades superpuestas, maximizar los efectos sinérgicos y minimizar la posibilidad de resistencia superpuesta. Si bien dichos regímenes son complicados y plantean desafíos para el desarrollo de regímenes, la mayoría de los regímenes terapéuticos con potencial curativo se componen de múltiples agentes. ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona en el linfoma no Hodgkin; bleomicina, etopósido y cisplatino para el cáncer testicular; [Cary et al., 2018](#) , [Czuczman et al., 2004](#) , [Pui et al., 2015](#)). Más allá de la oncología, los regímenes antivirales altamente activos también incorporan múltiples tratamientos antivirales que, si bien no son curativos para la infección por VIH, son muy efectivos para prevenir la mortalidad ([May et al., 2014](#)).

Para priorizar y acelerar rápidamente el desarrollo de tales regímenes, se requieren nuevos enfoques de ensayos clínicos ([Nass et al., 2018](#)). Estas "plataformas" de ensayos incluyen ensayos generales, que se centran en la histología del tumor pero con un tratamiento determinado en función de biomarcadores preespecificados. Los ensayos de plataforma son similares a los ensayos combinados tradicionales, pero incorporan múltiples biomarcadores y fármacos ([Simón, 2017](#)). Además, existen ensayos de cesta, que organizan un ensayo clínico en torno a una alteración genómica u otras características intrínsecas del tumor, incluidas las del sistema inmunitario ([Tao et al., 2018](#)). Estos diseños de ensayos son adaptables, lo que permite que se agreguen rápidamente al ensayo nuevas combinaciones, dosis y/o programas, además de proporcionar la flexibilidad para que los pacientes cambien de combinación. En general, estos diseños de ensayos clínicos pueden promover una toma de decisiones más rápida y segura y también permitir la adición sucesiva de tratamientos a un régimen o, por el contrario, deconstruir

sucesivamente los componentes de un régimen complejo. Un ejemplo temprano de ensayos clínicos adaptativos es la plataforma BATTLE, que explora terapias dirigidas en NSCLC ([Zhou et al., 2008](#)). Otro ensayo adaptativo temprano es I-SPY, que examina los tratamientos neoadyuvantes para el cáncer de mama ([Barker et al., 2009](#)). El entorno neoadyuvante representa otra oportunidad para explorar combinaciones de inmunoterapia, y la combinación de durvalumab con olaparib actualmente forma parte de I-SPY (NCT01042379). Más centrados en las combinaciones anticancerígenas están los estudios MORPHEUS y FRACTION ([Chau et al., 2018](#) , [Simonsen et al., 2018](#)). Ambas plataformas adaptativas exploran nuevas combinaciones terapéuticas en múltiples tipos de cáncer. Otro ejemplo es el ensayo QuEST1 de búsqueda de eficacia adaptativa en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En este ensayo, los brazos de estudio secuenciales agregan cada uno un agente de inmunoterapia adicional con el objetivo de determinar si se requiere un régimen de 2, 3 o 4 medicamentos para estimular las respuestas inmunitarias antitumorales ([Redman et al., 2018](#)).

También existe la posibilidad de desarrollar brazos de control "no de estudio" apropiados para ensayos clínicos, basados en datos del mundo real. Estos brazos de control podrían desarrollarse utilizando los mismos criterios de inclusión y exclusión que el ensayo controlado aleatorio, incorporando pacientes tratados por el estándar de atención. Estos tipos de brazos de control podrían ayudar a acelerar la comprensión de la barrera que debe alcanzar un nuevo fármaco o régimen terapéutico para convertirse en un nuevo estándar de atención ([Chau et al., 2018](#)).

Observaciones finales

Estos diez desafíos principales deberán superarse para hacer avanzar el campo de las TIC. Un mayor desarrollo tecnológico también jugará un papel clave ([Riley et al., 2019](#)). Dentro de esta lista de desafíos, es posible que aún se requiera una priorización adicional. Reconociendo que tal priorización es subjetiva, una perspectiva podría enfocarse en la importancia de una mejor evaluación de las combinaciones de CIT en los estudios clínicos de Fase I. Con más de 1000 estudios de combinación en curso y un orden de magnitud de más pacientes inscritos en dichos estudios, es probable que sea difícil sacar conclusiones claras. Además, se esperaría que aproximadamente 100 de estos estudios combinados demostraran una tasa de respuesta del 40 % solo por casualidad, debido a la inclusión de una terapia altamente eficaz en los inhibidores de la vía PD-L1/PD-1 en la mayoría de estos estudios. Desde resultados falsos positivos que conducen a grandes estudios de confirmación negativos hasta la incapacidad de distinguir enfoques combinados diferenciados debido a estadísticas de bajo poder estadístico, la heterogeneidad del punto de ajuste inmunitario del paciente y los esfuerzos que no se despriorizan debido a los intereses personales involucrados, es probable que este desafío afecte la capacidad de avanzar de manera efectiva y eficiente en las combinaciones de CIT que benefician significativamente la supervivencia. Las mejoras para abordar este desafío probablemente requieran avances en otros desafíos, desde modelos preclínicos mejorados hasta biomarcadores clínicos e inmunidad específica de órganos. Más allá de esto, debe ser de vital importancia priorizar la relación entre la inmunidad sintética y la endógena. Ambos enfoques por separado han resultado en algunos pacientes que ya no mueren a causa de su enfermedad. Biológicamente, ambos enfoques deben ser mejorados o restringidos por mecanismos similares. Y ambos enfoques han resultado en aprobaciones regulatorias rápidas. Sin embargo, hasta la fecha se sabe poco sobre cómo estos enfoques podrían combinarse de manera óptima. Además, los científicos e investigadores líderes que trabajan en estas áreas tienden a especializarse en un enfoque sobre el otro, con superposición y diálogo limitados. Unir estas dos áreas de CIT probablemente conducirá a un gran avance en el campo.

Históricamente, ha habido largos períodos de tiempo entre cambios en los paradigmas de tratamiento; sin embargo, estos intervalos se han ido reduciendo ([Figura 4 A](#)). Hoy en día, existe un enorme crecimiento en el campo de las TIC ([Tang et al., 2018](#)) que consisten en esfuerzos en gran parte independientes que utilizan enfoques de inmunidad endógena o inmunidad sintética ([Figura 4B](#)). Como tal, se requieren enfoques de colaboración y actualmente incluyen asociaciones entre instituciones académicas, agencias gubernamentales y socios de la industria. Estas asociaciones dentro de la comunidad CIT son notables e incluyen muchas organizaciones separadas que intencionalmente unen a los grupos anteriores, incluida la Sociedad para la Inmunoterapia del Cáncer (SITC), el Instituto de Investigación del Cáncer (y específicamente el Consorcio de Inmunoterapia del Cáncer), el Instituto Parker para el Cáncer Inmunoterapia y Cancer Moonshot del Instituto Nacional del Cáncer. Esfuerzos adicionales a través de Stand Up to Cancer (SU2C), Friends of Cancer Research (FoCR), Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AACR), Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), la Instituto Nacional del Cáncer (NCI), los grupos cooperativos individuales y las autoridades sanitarias, incluida la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), agregan conexiones adicionales para la colaboración. Los esfuerzos para reunir a la comunidad CIT podrían abordar de manera inmediata y directa los desafíos abiertos, como la necesidad de comprender mejor el escape inmunitario secundario, un área específica donde es necesaria la recolección y el análisis de muestras en el momento tardío de la progresión del cáncer. Sin embargo, los investigadores individuales y las instituciones se han visto limitadas en su capacidad para recolectar suficientes especímenes para establecer y validar conclusiones de manera confiable. Los esfuerzos para reunir a la comunidad CIT podrían abordar de manera inmediata y directa los desafíos abiertos, como la necesidad de comprender mejor el escape inmunitario secundario, un área específica donde es necesaria la recolección y el análisis de muestras en el momento tardío de la progresión del cáncer. Sin embargo, los investigadores individuales y las instituciones se han visto limitadas en su capacidad para recolectar suficientes especímenes para establecer y validar conclusiones de manera confiable. Los esfuerzos para reunir a la comunidad CIT podrían abordar de manera inmediata y directa los desafíos abiertos, como la necesidad de comprender mejor el escape inmunitario secundario, un área específica donde es necesaria la recolección y el análisis de muestras en el momento tardío de la progresión del cáncer. Sin embargo, los investigadores individuales y las instituciones se han visto limitadas en su capacidad para recolectar suficientes especímenes para establecer y validar conclusiones de manera confiable.

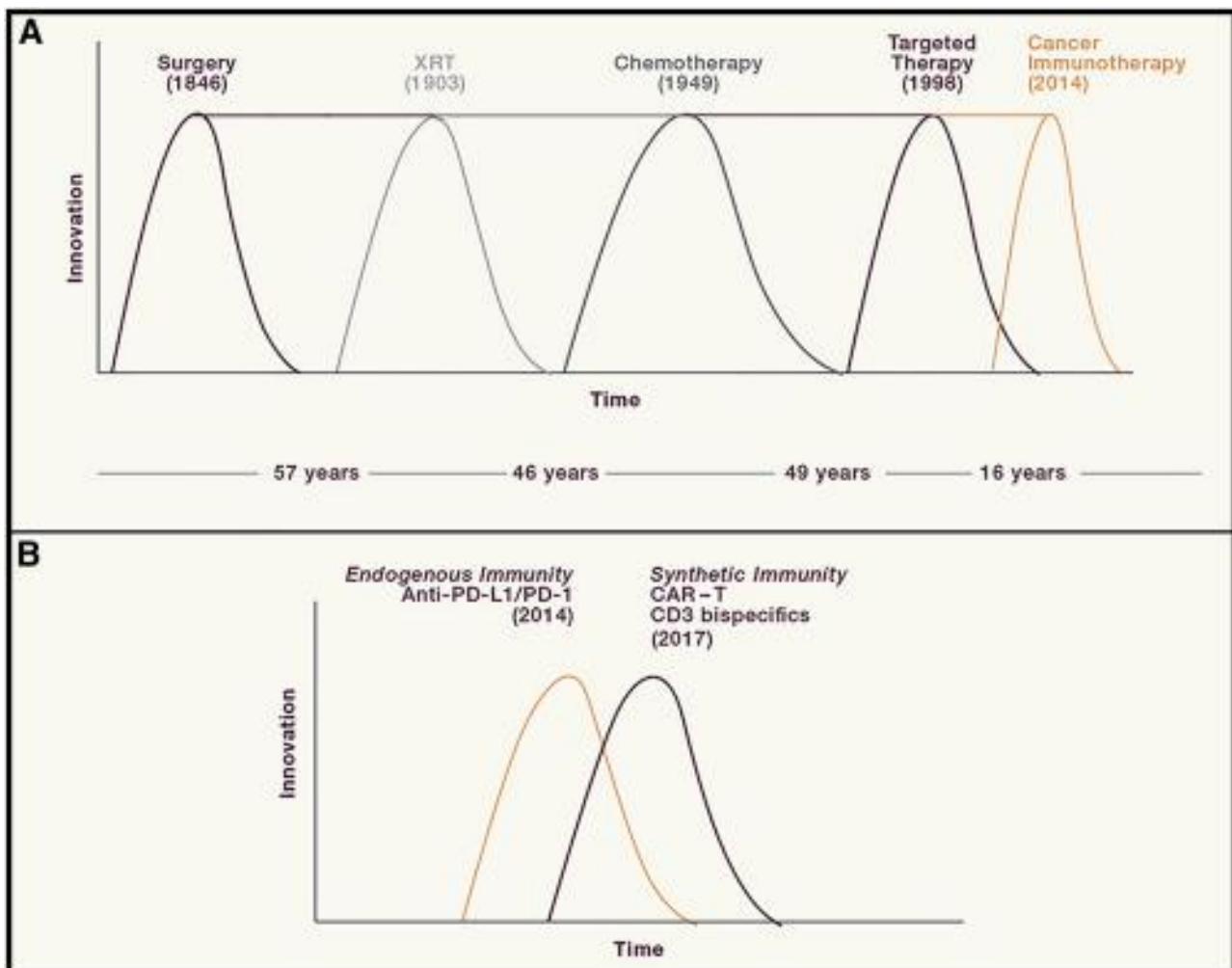


Figura 4 Los intervalos entre las terapias disruptivas en oncología

Estos esfuerzos de colaboración ya han llevado con éxito a la evaluación específica de CIT de la respuesta, la publicación de pautas, el manejo de eventos adversos y los enfoques de diagnóstico ([Haanen et al., 2017](#) , [Hodi et al., 2018a](#) , [Tsimberidou et al., 2018](#)). Sin embargo, a medida que el campo ha crecido en los últimos años, también lo ha hecho la cantidad de diferentes esfuerzos que buscan unir los diferentes componentes de la investigación del cáncer. Estas entidades ayudan a generar diferentes ideas y perspectivas para el campo, las cuales son muy necesarias. El concepto de consiliencia, una unidad de conocimiento, pero no necesariamente de pensamiento, es una descripción particularmente adecuada de lo que ahora es necesario: unir científicos, grupos colaborativos e ideas ([Graber, 2019](#)). Así como el "lanzamiento a la luna" originalmente impulsó los esfuerzos de investigación para llegar a la luna y, más recientemente, se ha utilizado como un esfuerzo para curar el cáncer, en gran parte a través de CIT, nuestra capacidad para impulsar a la comunidad global de CIT no en torno a soluciones específicas sino a los desafíos amplios que necesitamos. enfrentar, enfocarse y resolver, probablemente contribuirá en gran medida a desarrollar con éxito lo que equivale a "la cura".

Expresiones de gratitud

Reconocemos a Jean-Charles Soria por el concepto original de un manuscrito entre los diez primeros. Agradecemos a Fabiola Rivas y a los miembros de la red imCORE por brindar ideas y aportes adicionales. Agradecemos al comité de inmunoterapia del cáncer y al grupo de biomarcadores de inmunoterapia del cáncer de Genentech/Roche por las ideas, el debate y el trabajo en curso sobre los desafíos, y a la comunidad CIT en general, representada por muchos de los grupos enumerados en este manuscrito, por el grado de colaboración y conocimiento científico. discurso de los últimos años. H. Koeppen MD PhD (comunicación personal) proporciona imágenes histológicas y tinción para células T CD8 que representan fenotipos inmunes al cáncer. Jessica B Bessler, PhD, de Health Interactions, brindó asistencia médica para la redacción de este manuscrito y fue financiada por F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Declaración de Intereses

PSH es empleado y accionista de Genentech/Roche, y DSC es empleado y accionista de IGM Biosciences.

Referencias

1. Alexandrov LB Nik-Zainal S. Cuña CC Aparicio S.A. Behjati S. biankin AV Bignell GR bolli n. Borg A. Børresen-Dale AL et al. Iniciativa australiana del genoma del cáncer de páncreas Consorcio de cáncer de mama ICGC Consorcio ICGC MMML-Seq PedBrain del ICGC **Firmas de procesos mutacionales en el cáncer humano**. *Naturaleza*. 2013; **500** : 415-421 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(3897\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

2. Anagnostou V. Smith KN Forde PM Niknafs N. Bhattacharya R. j blanco Zhang T. Adleff V. Phallen J wali n et al. **Evolución del paisaje de neoantígenos durante el bloqueo del punto de control inmunitario en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.** *Descubrimiento del cáncer.* 2017; **7** : 264-276 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(270\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
3. Antonia S.J. Villegas A. Daniel D. Vicente D. Murakami S. hui r Yokoi T. Chiappori A. Lee KH de Wit M. et al. Investigadores del PACÍFICO **Durvalumab después de la quimiorradioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III.** *N. ingl. J.Med.* 2017; **377** : 1919-1929 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(1029\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
4. Aptsiauri N. Ruiz-Cabello F. Garrido F. **La transición de tumores primarios HLA-I positivos a HLA-I negativos: el camino para escapar de las respuestas de las células T.** *actual Opinión inmunol.* 2018; **51** : 123-132 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(3\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
5. arcillas g. Sara J. Segal NH Melero I. Ros W. Marabelle A. Rodríguez ME Albanell J. Calvo E. Moreno V. et al. **Nuevo anticuerpo biespecífico de células T para antígeno carcinoembrionario (CEA-TCB): datos clínicos preliminares como agente único y en combinación con atezolizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC).** *Ana. oncol.* 2017; **28** (mdx302.003) [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
6. MB Atkins Urgencias de Plimack Puzanov I. Hombre pez MN McDermott DF Para CC Vaishampayan ONU jorge s Olencki T. Tarazi JC et al. **Seguridad y eficacia de axitinib (axi) en combinación con pembrolizumab (pembro) en pacientes (pts) con cáncer de células renales avanzado (aRCC).** *Revista de Oncología Clínica.* 2018; **36** (579-579) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
7. Ayers M. lunceford j. Nebozhyn M. Murphy E. Loboda A. Kaufman RD Albright A. Cheng J.D. Kang SP Shankaran V. et al. **El perfil de ARNm relacionado con IFN-γ predice la respuesta clínica al bloqueo de PD-1.** *J. Clin. Invertir.* 2017; **127** : 2930-2940 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(542\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
8. Ayers M. Nebozhyn M. Cristescu R. McClanahan TK Perini R. Rubin E. Cheng J.D. Kaufman RD Loboda A. **Perfil molecular de cohortes de muestras tumorales para guiar el desarrollo clínico de pembrolizumab como monoterapia.** *clin. Cáncer Res.* 2019; **25** : 1564-1573 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(6\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
9. Azizi E. Carr AJ Plitas G. Cornualles AE Konopacki C. Prabhakaran S. Nainys J. wu k Kisieliovas V. setty m et al. **Mapa unicelular de diversos fenotipos inmunitarios en el microambiente del tumor de mama.** *Celda.* 2018; **174** : 1293-1308.e36 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(206\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
10. Bacac m. Fauti T. sam j Colombetti S. Weinzierl T. Ouaret D. Bodmer W. Lehmann S. hofer t manguera RJ et al. **Un nuevo anticuerpo biespecífico de células T del antígeno carcinoembrionario (CEA TCB) para el tratamiento de tumores sólidos.** *clin. Cáncer Res.* 2016; **22** : 3286-3297 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(89\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
11. balar av Galsky MD Rosenberg JE Powles T. Petrylak DP Bellmunt J. Loriot Y. Nechi A. Hoffman-Censits J. Perez-Gracia J.L. et al. Grupo de estudio IMvigor210 **Atezolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes no elegibles para cisplatino con carcinoma urotelial localmente avanzado y metastásico: un ensayo de fase 2, multicéntrico, de un solo brazo.** *Lanceta.* 2017; **389** : 67-76 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(662\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
12. Bargou R. leo e. Zugmaier G. klinger m Goebeler M. botón s Noppney R. Viardot A. hess g Schuler M et al. **Regresión tumoral en pacientes con cáncer mediante dosis muy bajas de un anticuerpo que ataca a las células T.** *Ciencias.* 2008; **321** : 974-977 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(681\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
13. Anuncio de Barker sigman cc Kelloff G.J. Hylton NM Berry DA Esserman LJ **I-SPY 2: un diseño de ensayo de cáncer de mama adaptativo en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante.** *clin. Farmacol. El r.* 2009; **86** : 97-100 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(407\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
14. Barlesi F. Vansteenkiste J. Spigel D. Ishii H. Garassino M. por Marinis F. Ozguroglu M. Szczesna A. Polychronis A. Uslu R. et al. **Avelumab versus docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado tratado con platino (JAVELIN Lung 200): un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado.** *Lanceta Oncol.* 2018; **19** : 1468-1479 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(88\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
15. Botticelli A. salati m por Pietro FR Strigari L. Cerbelli B. Zizzari IG Giusti R. Mazzotta M. Mazzuca F. roberto m et al. **Un nomograma para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con nivolumab.** *J. traducción Con.* 2019; **17** : 99 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
16. bray f Ferlay J. Soerjomataram I. Sello RL Torre LA Jemal A. **Estadísticas mundiales de cáncer 2018: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países.** *CA Cáncer J. Clin.* 2018; **68** : 394-424 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(12109\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
17. Carbone DP reck m Paz-Ares L. Creelan B. cuerno I Steins M. Felipe E. van den Heuvel MM Ciuleanu TE Badín F. et al. CheckMate 026 Investigadores **Nivolumab de primera línea en estadio IV o cáncer de pulmón de células no pequeñas recidivante.** *N. ingl. J.Med.* 2017; **376** : 2415-2426 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(835\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
18. Carvajal-Hausdorf D. alan m Velcheti V. Número de serie de Gettingger Otoño RS Rimm DL Schalper KA **Expresión y significado clínico de PD-L1, B7-H3, B7-H4 y TIL en el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) humano.** *J. Immunother. Cáncer.* 2019; **7** : 65 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(16\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

19. cary c jacob jm albany c. Masterson TA hanna nh Einhorn LH Fomentar RS **Supervivencia a largo plazo de pacientes con tumor de células germinales de buen riesgo después de la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales posquimioterapia: una comparación de BEP × 3 versus EP × 4 e institución de tratamiento.** *clin. Genitourina. Cáncer.* 2018; **16** : e307-e313 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
20. Castillo JC Lower M. boeghel s. de Graaf J. Bender C. Anuncio de Tadmor Boiguerin V. Bukur T. Sorn P. Paret C. et al. **Caracterización inmunológica, genómica y transcriptómica del carcinoma colorrectal CT26.** *BMC Genómica.* 2014; **15**<https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-190> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(108\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
21. Chau I. Haag GM Rahma OE Macarulla TM McCune SL Yardley D.A. Salomón BJ johnson m. Vidal Schmid p. et al. **1239TiP MORPHEUS: una plataforma de estudio general de fase Ib/II que evalúa la seguridad y la eficacia de combinaciones basadas en inmunoterapia (CIT) contra el cáncer múltiple en diferentes tipos de tumores.** *Ana. oncol.* 2018; **29** (mdy288.110) [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
22. Chawla A. Pepes M. li n Anhorn R. ryan j. Sr.ovitch J. **Utilización en el mundo real de pruebas de diagnóstico molecular y terapias farmacológicas combinadas en el tratamiento de cánceres metastásicos.** *J.Med. economía* 2018; **21** : 543-552 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(1\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
23. Chen T.T. **Problemas estadísticos y desafíos en inmuno-oncología.** *J. Immunother. Cáncer.* 2013; **1**<https://doi.org/10.1186/2051-1426-1-18> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(75\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
24. Chen DS **Conozca al experto: el punto de ajuste inmunitario contra el cáncer y el futuro de la inmunoterapia contra el cáncer.** Asociación Americana para la Investigación del Cáncer , 2017 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
25. Chen DS Hurwitz H. **Combinaciones de bevacizumab con inmunoterapia contra el cáncer.** *Cáncer J.* 2018; **24** : 193-204 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
26. Chen DS Mellman I. **La oncología se encuentra con la inmunología: el ciclo cáncer-inmunidad.** *Inmunidad.* 2013; **39** : 1-10 [Ver en el artículo](#) [Escopo \(1686\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
27. Chen DS Mellman I. **Elementos de la inmunidad al cáncer y el punto de ajuste inmune al cáncer.** *Naturaleza.* 2017; **541** : 321-330 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(964\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
28. Cherkasova E. Weisman q. Niños RW **Retrovirus endógenos como dianas para la inmunidad antitumoral en el cáncer de células renales y otros tumores.** *Parte delantera. oncol.* 2013; **3** : 243 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(16\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
29. Chong E.A. melenhorst jj encaje sf Ambrosio DE Gonzalez V. Levine BL Junio CH Schuster S.J. **El bloqueo de PD-1 modula las células T modificadas del receptor de antígeno quimérico (CAR): reabastecimiento del CAR.** *Sangre.* 2017; **129** : 1039-1041 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(161\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
30. NEGRO Jin J.Y. Ferté C invierno h Girish S. paja m el p Ballinger M. Sandler A. Joshi A. et al. **Un modelo de supervivencia general predice los resultados del tratamiento con atezolizumab frente a la quimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas según la cinética tumoral temprana.** *clin. Cáncer Res.* 2018; **24** : 3292-3298 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(5\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
31. Crispe EN **Tolerancia inmunológica en la enfermedad hepática.** *hepatología.* 2014; **60** : 2109-2117 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(97\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
32. Cristescu R. Mogg R. Ayers M. Albright A. Murphy E. Yearley J. sher x Liu XQ lu h Nebozhyn M. et al. **Biomarcadores genómicos pantumorales para la inmunoterapia basada en el bloqueo del punto de control de PD-1.** *Ciencias.* 2018; **362** : eaar3593<https://doi.org/10.1126/science.aar3593> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(265\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
33. MS Czuczman tejedor r Alkuzweny B. Berlfein J. Grillo-López A.J. **Remisión clínica y molecular prolongada en pacientes con linfoma no Hodgkin folicular o de bajo grado tratados con rituximab más quimioterapia CHOP: seguimiento de 9 años.** *J. Clin. oncol.* 2004; **22** : 4711-4716 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(322\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
34. Dirix L.Y. Takacs I. Jerusalén G. Nikolinakos P. Arkenau HT Forero-Torres A. Boccia R. Lippman YO Somer R. Smakal M. et al. **Avelumab, un anticuerpo anti-PD-L1, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico: un estudio de fase 1b JAVELIN Solid Tumor.** *Res. de cáncer de mama. Tratar.* 2018; **167** : 671-686 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(142\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
35. Dong Y. sol q Zhang X. **PD-1 y sus ligandos son puntos de control inmunológicos importantes en el cáncer.** *Oncotarget.* 2017; **8** : 2171-2186 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(81\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
36. Dranoff G. **Modelos experimentales de tumores en ratones: ¿qué se puede aprender sobre la inmunología del cáncer humano?.** *Nat. Rev. Inmunol.* 2011; **12** : 61-66 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(73\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
37. Ebert PJR Cheung j. Yang Y. McNamara E. hong r Moskalenko M. Gould SE maecker h. Irving BA kim jm et al. **La inhibición de la MAP quinasa promueve la actividad antitumoral y de células T en combinación con el bloqueo del punto de control de PD-L1.** *Inmunidad.* 2016; **44** : 609-621 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(244\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

38. Ebrahimi-Nik H. Michael J. Corwin WL Keller GL Shcheglova T. Sr. H. Cukos G. Panadero BM Mandoiu II Bassani-Sternberg M. Srivastava PK **La exploración impulsada por espectrometría de masas revela matices del rechazo tumoral impulsado por neopítopos.** *Perspectiva de la JCI.* 2019; **5**<https://doi.org/10.1172/jci.insight.129152> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(7\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
39. Efremova M. Rieder D. Klepsch V. Charoentong P. Finotelo F. Hackl H. Hermann-Kleiter N. m inferior Baier G. Krogsdam A. Trajanoski Z. **Apuntar a los puntos de control inmunitarios potencia la inmunomodulación y cambia la dinámica de la evolución del tumor.** *Nat. común* 2018; **9**:32 __ [Ver en el artículo](#) [Scopus \(35\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
40. Ing C kim tw Bendel J. Argilés G. Tebbutt Carolina del Norte Por Bartolomeo M. Falcone A. Fakih M. Kozloff M. Segal NH et al. Investigadores de IMblaze370 **Atezolizumab con o sin cobimetinib versus regorafenib en cáncer colorrectal metastásico previamente tratado (IMblaze370): un ensayo multicéntrico, abierto, de fase 3, aleatorizado y controlado.** *Lanceta Oncol.* 2019; **20** : 849-861 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(42\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
41. Eroglu Z. Zaretsky JM Hu-Lieskovan S. kim dw Algazi A. Johnson DB Liniker E. ben kong Munhoz R. Rapisuwon S. et al. **Alta tasa de respuesta al bloqueo de PD-1 en melanomas desmoplásicos.** *Naturaleza.* 2018; **553** : 347-350 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(84\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
42. Farudi M. Utzny C. Salio M. Cerundolo V. Guiraud M. Müller S Valitutti S. **Sinapsis lítica versus estimulante en la interacción de linfocitos T citotóxicos/células diana: manifestación de un umbral de activación dual.** *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2003; **100** : 14145-14150 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(145\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
43. Flippot R. Malouf GG Su X. Jayat D. Español JP **Virus oncogénicos: lecciones aprendidas utilizando tecnologías de secuenciación de próxima generación.** *EUR. J. Cáncer.* 2016; **61** : 61-68 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
44. hombre libre gj AJ largo Iwai Y. Bourque K. Chernova T. Nishimura H. Fitz LJ Malenkovich N. Okazaki T. byrne et al. **La participación del receptor inmunoinhibidor PD-1 por parte de un nuevo miembro de la familia B7 conduce a una regulación negativa de la activación de los linfocitos.** *Exp. J. Con.* 2000; **192** : 1027-1034 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2771\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
45. Freeman-Keller M. kim y Cronin H. Richards A. gibney g Weber JS **Nivolumab en melanoma metastásico reseado e irreseable: características de los eventos adversos relacionados con la inmunidad y asociación con los resultados.** *clin. Cáncer Res.* 2016; **22** : 886-894 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(305\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
46. Fridman WH Labrador F. Sautès-Fridman C. Galón J. **La contextura inmune en tumores humanos: impacto en el resultado clínico.** *Noche. Rdo. Cáncer.* 2012; **12** : 298-306 [Ver en el artículo](#) [Escopo \(1903\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
47. Galón J. bruni d **Enfoques para tratar tumores inmunes calientes, alterados y fríos con inmunoterapias combinadas.** *Nat. Rev. Descubrimiento de Drogas.* 2019; **18** : 197-218 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(190\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
48. Gándara RD Pablo SM Kowanetz M. Schleifman E. ¿W li y Rittmeyer A. Fehrenbacher L. Otón G. Malboeuf C. et al. **Carga mutacional del tumor en sangre como predictor de beneficio clínico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con atezolizumab.** *Noche. Con.* 2018; **24** : 1441-1448 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(220\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
49. gandhi I Rodríguez-Abreu D. Gadgeel S. Esteban E. Felipe E. De Angelis F. domina m Clingan P. Hochmair MJ Powell San Francisco et al. KEYNOTE-189 Investigadores **Pembrolizumab más quimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.** *N. ingl. J.Med.* 2018; **378** : 2078-2092 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(1193\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
50. Garrido F. Cabrera T. Concha A. Glew S. Ruiz-Cabello F. estrella pl pl **Historia natural de la expresión de HLA durante el desarrollo tumoral.** *inmunol. Hoy día.* 1993; **14** : 491-499 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(417\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
51. Gaucí ML Lanoy E. Champiat S. caramelo c Ammari S. Aspeslagh S. Varga A. Baldin C. Bahleda R. Gazzah A. et al. **Supervivencia a largo plazo en pacientes que responden a la terapia anti-PD-1/PD-L1 y resultado de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento.** *clin. Cáncer Res.* 2019; **25** : 946-956 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(21\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
52. Gentilini A. pastor m María F. rayos c **El papel del estroma en el colangiocarcinoma: la intrigante interacción entre el componente fibroblástico, los subconjuntos de células inmunitarias y el epitelio tumoral.** *En t. J. Mol. ciencia* 2018; **19** : 2885 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(7\)](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
53. jorge j Lim JS Jang S.J. Cun Y. Ozretic L. kong g Leenders F. lux Fernández-Cuesta L. bosco g. et al. **Perfiles genómicos completos del cáncer de pulmón de células pequeñas.** *Naturaleza.* 2015; **524** : 47-53 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(647\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
54. Gokbuget N. Dombret H. Bonifacio M. Reichle A. Graux C. C perezoso Diedrich H. EM superior Bruggemann M. Horst ha et al. **Blinatumomab para la enfermedad residual mínima en adultos con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B.** *Sangre.* 2018; **131** : 1522-1531 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(166\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

55. Gould SE Juntilla MR por Sauvage F.J. **Valor traslacional de los modelos de ratón en el desarrollo de fármacos oncológicos.** *Noche. Con.* 2015; **21** : 431-439 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(137\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
56. Graeber C. **El gran avance: la inmunoterapia y la carrera para curar el cáncer.** Publicaciones de Scribe , Londres, Reino Unido 2019 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
57. grasa CS Giannakis M. pozos DK hamada t Mu XJ quist m Nowak JA NishiharaR. QianZR Inamura K. et al. **Mecanismos genéticos de la evasión inmune en el cáncer colorrectal.** *Descubrimiento del cáncer.* 2018; **8** : 730-749 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(91\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
58. Griss J. granjero w wagner c. simón m chen m Grabmeier-Pfistershammer K. Maurer-Granofsky M. Roka F. Penz T. Bock C. et al. **Las células B mantienen la inflamación y predicen la respuesta al bloqueo del punto de control inmunitario en el melanoma humano.** *Nat. común* 2019; **10** : 4186 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
59. Grupp S.A. kalos m. Barret D. AplenzR. Use DL Rheingold SR Teachey DT mastica a hauck b wright jf et al. **Células T modificadas con receptor de antígeno quimérico para la leucemia linfóide aguda.** *N. ingl. J.Med.* 2013; **368** : 1509-1518 [Ver en el artículo](#) [Escopo \(1799\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
60. Guo X. Zhang Y. Zheng L. Zheng C. canción j Zhang Q. kang b liu z jin l Xing R. et al. **Caracterización global de células T en cáncer de pulmón de células no pequeñas mediante secuenciación unicelular.** *Noche. Con.* 2018; **24** : 978-985 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(111\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
61. Haanen JBAG Carbonel F. roberto c Kerr KM Pedro S. larkin j. jordan k Comité GE Comité de Directrices ESMO **Manejo de las toxicidades de la inmunoterapia: Pautas de práctica clínica de la ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento.** *Ana. oncol.* 2017; **28** : iv119-iv142 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(524\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
62. Hamid O. roberto c Daud A. Hodi FS Hwu W.-J. Kefford R. Wolchok JD Hersey P. José RW Weber JS et al. **Resultados de supervivencia a 5 años en pacientes (pts) con melanoma avanzado tratados con pembrolizumab (pembro) en KEYNOTE-001.** *J. Clin. oncol.* 2018; **36** (9516–9516) [Ver en el artículo](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
63. Hamid O. Molinero L. Bolén CR Sosman JA Muñoz-Couselo E. Kluger HM McDermott DF JD en polvo Sarkar I. Ballinger M. et al. **Seguridad, actividad clínica y correlatos biológicos de respuesta en pacientes con melanoma metastásico: resultados de un ensayo de fase I de atezolizumab.** *clin. Cáncer Res.* 2019; **25** : 6061-6072 <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3488> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(7\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
64. Hansen AR Massard C. Ott Pensilvania nota de haas López JS Ejadi S. Marca JM Keam B. Delord JP Aggarwal R. et al. **Pembrolizumab para el adenocarcinoma de próstata avanzado: hallazgos del estudio KEYNOTE-028.** *Ana. oncol.* 2018; **29** : 1807-1813 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(60\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
65. PD Hegde Karanikas V. Evers S. **El dónde, el cuándo y el cómo del monitoreo inmunológico para las inmunoterapias contra el cáncer en la era de la inhibición de los puntos de control.** *clin. Cáncer Res.* 2016; **22** : 1865-1874 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(208\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
66. PD Hegde Wallin JJ Mancao C. **Marcadores predictivos de anti-VEGF y papel emergente de los inhibidores de la angiogénesis como inmunoterapéuticos.** *Semin. Cáncer Biol.* 2018; **52** : 117-124 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(44\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
67. Dr. Hellmann Ciuleanu TE Pluzanski A. Lee JS Otterson, Georgia Audigier Valette C. Minenza E. Linardou H. hamburguesas s. Salman P. et al. **Nivolumab más Ipilimumab en cáncer de pulmón con alta carga tumoral mutacional.** *N. ingl. J.Med.* 2018; **378** : 2093-2104 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(878\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
68. Otoño RS Soria JC Kowanzetz M. Bien GD Hamid O. Gordon MS Sosman JA McDermott DF JD en polvo Número de serie de Gettingger et al. **Correlatos predictivos de respuesta al anticuerpo anti-PD-L1 MPDL3280A en pacientes con cáncer.** *Naturaleza.* 2014; **515** : 563-567 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2444\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
69. Otoño RS jefe pág. kim dw Felipe E. Pérez-Gracia J.L. Han J.Y. Molina J. kim jh CD Arvís Ahn MJ et al. **Pembrolizumab versus docetaxel para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para PD-L1, previamente tratado (KEYNOTE-010): un ensayo controlado aleatorizado.** *Lanceta.* 2016; **387** : 1540-1550 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2633\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
70. Otoño RS Lopes G. Kowalski DM Nishio M. Wu Y.-L. de Castro Junior, G. jefe pág. Kim D.-W. Gubens MA Cristescu R. et al. **Asociación entre TMB tisular (tTMB) y resultados clínicos con monoterapia con pembrolizumab (pembro) en NSCLC avanzado positivo para PD-L1 en los ensayos KEYNOTE-010 y -042.** *Ana. oncol.* 2019; **30** : v851-v934 [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
71. Hirsch FR McElhinny A. Stanforth D. Ranger-Moore J. Janson M. Kulangara K. richardson w. Towne P. hanks d Vennapusa B. et al. **Ensayos de inmunohistoquímica de PD-L1 para el cáncer de pulmón: resultados de la Fase 1 del proyecto de comparación de ensayos Blueprint PD-L1 IHC.** *J. Thorac. oncol.* 2017; **12** : 208-222 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(575\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
72. SA más alto Bendell JC claro jm Fomentar P. Zhang W. el x Hernández g. Iizuka K. Eckhardt SG **Eficacia y seguridad de atezolizumab (atezo) y bevacizumab (bev) en un estudio de fase Ib de inestabilidad de microsatélites (MSI)-cáncer**

colorrectal metastásico alto (mCRC). *J. Clin. oncol.* 2017; **35** : 673 [Ver en el artículo](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

73. Hodi FS Hwu WJ Kefford R. Weber JS Daud A. Hamid O. Patnaik A. Ribas A. roberto c TC de Gangadhar et al. **Evaluación de los Criterios de Respuesta Inmune y RECIST v1.1 en Pacientes con Melanoma Avanzado Tratados con Pembrolizumab.** *J. Clin. oncol.* 2016; **34** : 1510-1517 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(363\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
74. Hodi FS Ballinger M. Lyon B. Soria JC nishino m. Tabernero J. Powles T. herrero d Hoos A. McKenna C. et al. **Criterios de evaluación de respuesta inmunomodificada en tumores sólidos (imRECIST): Pautas de refinamiento para evaluar el beneficio clínico de la inmunoterapia contra el cáncer.** *J. Clin. oncol.* 2018; **36** : 850-858 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(85\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
75. Hodi FS Chiarion-Sileni V. González R. grob jj Rutkowski P. Cowey CL CD Lao Schadendorf D Wagstaff J. Tonto R. et al. **Nivolumab más ipilimumab o nivolumab solo versus ipilimumab solo en melanoma avanzado (CheckMate 067): resultados de 4 años de un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado.** *Lanceta Oncol.* 2018; **19** : 1480-1492 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(271\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
76. Hoffmann P. Hofmeister R Brischwein K Brandl C. cromer s Bargou R. Itin C. Prang N. Baeuerle P.A. **Matanza en serie de células tumorales por linfocitos T citotóxicos redirigidos con una construcción de anticuerpo monocatenario biespecífico de CD19/CD3.** *En t. J. Cáncer.* 2005; **115** : 98-104 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(200\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
77. Homet Moreno B. Zaretsky JM Garcia-Diaz A. Tsoi J. París G. roberto l Conoce a K. Ndoye A. Bosenberg M. Weeraratna A.T. et al. **La respuesta al bloqueo de la muerte celular programada-1 en un modelo singénico de melanoma murino requiere coestimulación, células T CD4 y CD8.** *Inmunología del cáncer. Res.* 2016; **4** : 845-857 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
78. Huang A.Y. Gulden PH maderas como Tomás MC Tong CD Wang W. Engelhard VH Paternack G. cotter r caza d et al. **El antígeno restringido de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad inmunodominante de un tumor de colon murino se deriva de un producto génico retroviral endógeno.** *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 1996; **93** : 9730-9735 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(282\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
79. Hugo W. Zaretsky JM sol l canción c moreno Hu-Lieskovan S. Berent-Maoz B. Pang J. Chmielowski B. cereza g et al. **Características genómicas y transcriptómicas de la respuesta a la terapia anti-PD-1 en el melanoma metastásico.** *Celda.* 2016; **165** : 35-44 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(808\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
80. Iglesia M.D. Parker JSO Hoadley KA Serody JS Perú CM Vicente B.G. **Análisis genómico de infiltrados de células inmunitarias en 11 tipos de tumores.** *J. Natl. Instituto de Cáncer* 2016; **108** <https://doi.org/10.1093/jnci/djw1144> [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
81. Ikeda M. MW cantado Kudo M. Kobayashi M. Barón AD Buscar RS Kaneko S. Hacha Zhu Kubota T. Kraljevic S. et al. **Un ensayo de fase Ib de lenvatinib (LEN) más pembrolizumab (PEMBRO) en carcinoma hepatocelular irreseccable (uHCC): resultados actualizados. Congreso EMSO 2019.** *Cáncer Res.* 2019; **79** : v253-v324 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
82. Jamal-Hanjani M. Wilson Georgia McGranahan N. Birkbak Nueva Jersey Watkins TBK Veeriah S. Shafi S. Johnson DH Mitter R. Rosenthal R. et al. Consorcio TRACERx **Seguimiento de la evolución del cáncer de pulmón de células no pequeñas.** *N. ingl. J.Med.* 2017; **376** : 2109-2121 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(633\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
83. joshi k Roberto de Massy M. ismael m Lectura JL Udin I. Woolston A. Hatipoglu E. Oakes T. Rosenthal R. pavo real t et al. Consorcio TRACERx **La heterogeneidad espacial del repertorio de receptores de células T refleja el panorama mutacional en el cáncer de pulmón.** *Noche. Con.* 2019; **25** : 1549-1559 <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0592-2> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
84. Jotte RM Cappuzzo F. Vynnychenko I. Stroyakovskiy D. Rodríguez Abreu D. Hussein MA Así que RA Contra HJ Kozuki T. Silva C. et al. **IMpower131: PFS primario y análisis de seguridad de un estudio aleatorizado de fase III de atezolizumab + carboplatino + paclitaxel o nab-paclitaxel frente a carboplatino + nab-paclitaxel como terapia de 1 litro en NSCLC escamoso avanzado.** *J. Clin. oncol.* 2018; **36** (LBA9000–LBA9000) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
85. Junio CH O'Connor RS Pan comido OU Ghassemi S. Milone MC **Inmunoterapia con células CAR T para el cáncer humano.** *Ciencias.* 2018; **359** : 1361-1365 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(453\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
86. Kantarjian H. Stein A. Gokbuget N. fildeo ak Zapato AC Ribera JM Wei A. Dombret H. Foa R. Bassan R. et al. **Blinatumomab versus quimioterapia para la leucemia linfoblástica aguda avanzada.** *N. ingl. J.Med.* 2017; **376** : 836-847 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(483\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
87. Kersten K. el pescador ke furgoneta Miltenburg MH Jonkers J. **Modelos de ratón modificados genéticamente en investigación oncológica y medicina del cáncer.** *EMBOMol. Con.* 2017; **9** : 137-153 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(91\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
88. kim jm Chen DS **Escape inmune al bloqueo de PD-L1/PD-1: siete pasos para el éxito (o el fracaso).** *Ana. oncol.* 2016; **8** : 1492-1504 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(113\)](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

89. Kobold S. Pantelyushin S. Rataj F. Desde el Monte J **Justificación para combinar anticuerpos activadores de células T biespecíficos con bloqueo de puntos de control para la terapia del cáncer.** *Parte delantera. oncol.* 2018; **8** : 285 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
90. Kohnke T. Krupka C. tischer j Knosel T. Subklewe M. **Aumento de células de LLA precursoras B que expresan PD-L1 en un paciente resistente al anticuerpo acoplador de células T biespecífico CD19/CD3 blinatumomab.** *J. Hematol. oncol.* 2015; **8** : 111 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
91. Kowanetz M. ¿W Número de serie de Gettingger Koeppen H. Kockx M. Schmid p. Kadel 3rd, EE. Wistuba I. Chaf J. Rizvi NA et al. **Regulación diferencial de la expresión de PD-L1 por células inmunes y tumorales en NSCLC y la respuesta al tratamiento con atezolizumab (anti-PD-L1).** *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2018; **115** : E10119-E10126 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(48\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
92. Landi L. D'Inca F. Gelibter A. Chiari R. Grossi F. Delmonte A. pájaro a Signorelli D. jazmín f. Galeta D. et al. **Metástasis óseas e inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.** *J. Immunother. Cáncer.* 2019; **7** : 316 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
93. Lavin Y. Kobayashi S. líder a. Amir E.D. elefante n bigenwald c. comentario r Sweeney R. CD Becker Levine JH et al. **Paisaje inmunológico innato en el adenocarcinoma de pulmón temprano mediante análisis de células individuales emparejadas.** *Celda.* 2017; **169** : 750-765.e17 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(302\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
94. el DT Uram JN Wang H. Bartlett BR Kemberling H. Anuncio de Eyring Puntuación AD Lubricante BS Azad NS Laheru D. et al. **Bloqueo de PD-1 en tumores con deficiencia de reparación de desajustes.** *N. ingl. J.Med.* 2015; **372** : 2509-2520 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(3609\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
95. Lixiviación DR Krummel MF allison jp **Mejora de la inmunidad antitumoral por bloqueo de CTLA-4.** *Ciencias.* 1996; **271** : 1734-1736 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
96. Lechner MG Karimi SS Barry Holson K. Ángel TE Murphy KA Iglesia CH Ohlfest JR hu p Epstein AL **Inmunogenicidad de modelos de tumores sólidos murinos como una característica definitoria del comportamiento in vivo y la respuesta a la inmunoterapia.** *J. Immunother.* 2013; **36** : 477-489 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(92\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
97. lee m Ryoo B. Hsu C. llamado k Stein S. Verret W. hack s Spah J. liu b Abdullah H. Ella. Lee K. **Resultados aleatorizados de eficacia y seguridad para atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) en pacientes (pts) con carcinoma hepatocelular (CHC) no tratado previamente.** *Congreso ESMO 2019. Ana. oncol.* 2019; **30** : v851-v934 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
98. Lemery S. Keegan p. Pazdur R. **Primera aprobación de la FDA Agnóstico del sitio del cáncer: cuando un biomarcador define la indicación.** *N. ingl. J.Med.* 2017; **377** : 1409-1412 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(167\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
99. li j. Piskol R. Ybarra R. Chen Y.J. li j. Eslaga D. Hristopoulos M. clark r Modrusan Z. Totpal K. et al. **La liberación de citoquinas inducida por anticuerpos biespecíficos CD3 es prescindible para la actividad de las células T citotóxicas.** *ciencia Traducir Medicina.* 2019; **11** : eaax8861<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax8861> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(10\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
100. Lin RS León L.F. **Estimación de los efectos del tratamiento en pruebas de rango logarítmico ponderadas.** *Contemp. clin. Ensayos Comunes.* 2017; **8** : 147-155 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(5\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
101. Linnemann C. Mezzadra R. Schumacher TN **Repertorios TCR de subconjuntos de células T intratumorales.** *inmunol. Rev.* 2014; **257** : 72-82 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(43\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
102. Liu SV Camidge DR Número de serie de Gettingger GRAMO. Atraco RS Hodi FS Listo NE Zhang W. Wallin J. funke r et al. **Seguimiento de supervivencia a largo plazo de atezolizumab en combinación con quimioterapia doble basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.** *EUR. J. Cáncer.* 2018; **101** : 114-122 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(18\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
103. VG largo Tonto R. Hamid O. Gajewski TF Caglevic C. de s. naranjas a. Pug EM grob jj kim tm et al. **Epacadostat más pembrolizumab versus placebo más pembrolizumab en pacientes con melanoma no resecable o metastásico (ECHO-301/KEYNOTE-252): estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego.** *Lanceta Oncol.* 2019; **20** : 1083-1097 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(73\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
104. Lucas RV Rodón J. becker k Wong ET Shih K. Touat M. FASO M. Osborne S. Molinero L. O'Hear C. et al. **Actividad clínica y seguridad de atezolizumab en pacientes con glioblastoma recurrente.** *J. Neurooncol.* 2018; **140** : 317-328 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(19\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
105. Marabelle A. Fakih MG López j. shah m Shapira-Frommer R. Nakagawa k. HC generales Kindler HL López Martín JA molinero a. et al. **Asociación de carga mutacional tumoral con resultados en pacientes con tumores sólidos avanzados selectos tratados con pembrolizumab en KEYNOTE-158.** *Congreso ESMO 2019. Ana. oncol.* 2019; **30** : v475-v532 [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
106. Mariathasan S. turley sj Nickel D Castiglioni A. yuen k Wang Y. Kadel III, Estados Unidos Koeppen H. Astarita JL Cubas R. et al. **TGFβ atenúa la respuesta tumoral al bloqueo de PD-L1 al contribuir a la exclusión de las células T.** *Naturaleza.* 2018; **554** : 544-548 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(523\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
107. Martín PJ Rizzo JD Wingard JR ballen k Curtin PT cuchillero c. Litzow MR Nieto Y. Savani BN Escritor JR et al. **Tratamiento sistémico de primera y segunda línea de la enfermedad aguda de injerto contra huésped: recomendaciones de la Sociedad Estadounidense de Trasplante de Sangre y Médula Ósea.** *Biol. Trasplante de Médula*

- Sanguínea*. 2012; **18** : 1150-1163 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
108. Massard C. Gordon MS Sharma S. Rafi S. Wainberg ZA lucas j curiel tj Colon-Otero G. Hamid O. Sanborn RE et al. **Seguridad y eficacia de durvalumab (MEDI4736), un inhibidor del punto de control inmunitario del ligando-1 de muerte celular programada, en pacientes con cáncer de vejiga urotelial avanzado.** *J. Clin. oncol.* 2016; **34** : 3119-3125 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(431\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 109. MT de mayo gompels m. Delpech V. portero k Orkin C. Kegg S. Hay P. johnson m. Palfreeman A. Gilson R. et al. Estudio de cohorte colaborativa de VIH del Reino Unido (UK CHIC) **Impacto en la esperanza de vida de las personas VIH-1 positivas del recuento de células CD4+ y la respuesta de la carga viral a la terapia antirretroviral.** *SIDA*. 2014; **28** : 1193-1202 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(258\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 110. McDermott DF Huseni MA MB Atkins motzer rj Rini B.I. Escudier B. Fong L. José RW Amigo SK Reeves JA et al. **Actividad clínica y correlatos moleculares de respuesta a atezolizumab solo o en combinación con bevacizumab versus sunitinib en carcinoma de células renales.** *Noche. Con.* 2018; **24** : 749-757 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(204\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 111. McGranahan N. Swanton C. **Impacto biológico y terapéutico de la heterogeneidad intratumoral en la evolución del cáncer.** *Célula cancerosa*. 2015; **27** : 15-26 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 112. McGranahan N. Furness AJ Rosenthal R. Ramskov S. Lyngaa R. Saini SK Jamal-Hanjani M. Wilson Georgia Birkbak Nueva Jersey Hiley CT et al. **Los neoantígenos clonales provocan la inmunorreactividad de las células T y la sensibilidad al bloqueo del punto de control inmunitario.** *Ciencias*. 2016; **351** : 1463-1469 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(1082\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 113. McGranahan N. Rosenthal R. Hiley CT serbal aj Watkins TBK Wilson Georgia Birkbak Nueva Jersey Veeriah S. Van Loo P. Herrero J. Swanton C. Consorcio TRACERx **Pérdida de HLA específica de alelo y escape inmunitario en la evolución del cáncer de pulmón.** *Celda*. 2017; **171** : 1259-1271.e11 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(234\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 114. Mellman I. Hubbard-Lucey VM Tontónoz MJ Kalos MD Chen DS allison jp Draco CG Levitsky H. Lonberg N. van der burg SH et al. **Reducir el riesgo de inmunoterapia: Informe de un taller de consenso del Consorcio de inmunoterapia del cáncer del Instituto de investigación del cáncer.** *Inmunología del cáncer. Res.* 2016; **4** : 279-288 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 115. Mosely SI Primer JE Sanson RC Koopmann JO Wang D.Y. Greenawalt DM Ahdesmaki MJ leyland r Mullins S. Pacelli L. et al. **Selección racional de modelos tumorales preclínicos singénicos para el descubrimiento de fármacos inmunoterapéuticos.** *Inmunología del cáncer. Res.* 2017; **5** : 29-41 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(83\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 116. motzer rj Penkov K. Haanen JBAG Rini B.I. Albiges L. Campbell MT Kollmannsberger CK Negrier S. Uemura M. Lee JL et al. **LBA6_PRJAVELIN renal 101: un estudio aleatorizado de fase III de avelumab + axitinib frente a sunitinib como tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado (aRCC).** *Ana. oncol.* 2018; **29** (mdy424.036) [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 117. motzer rj Tannir NM McDermott DF Arén Frontera O. Melichar B. Choueiri TK Urgencias de Plimack Bartolomé P. puerta c jorge s et al. Investigadores de CheckMate 214 **Nivolumab más ipilimumab versus sunitinib en el carcinoma avanzado de células renales.** *N. ingl. J.Med.* 2018; **378** : 1277-1290 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(893\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 118. nass sj Rothenberg ML Pentz R. Hricak H. Abernethy A. anderson k Caramba AW Harvey RD Piantadosi S. Bertagnolli MM et al. **Aceleración del desarrollo de fármacos contra el cáncer: oportunidades y ventajas y desventajas.** *Nat. Reverendo Clin. oncol.* 2018; **15** : 777-786 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(5\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 119. Neelapu SS Locke Florida Bartlett Países Bajos Lekakis LJ Miklós DB Jacobson CA brunswick yo Visor OO Siddiqi T. Lin Y. et al. **Axicabtagene Ciloleucel CAR Terapia de células T en linfoma de células B grandes refractario.** *N. ingl. J.Med.* 2017; **377** : 2531-2544 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(874\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 120. Oliver A.J. Lau PKH AS ley S. Darcy PK Kershaw MH Slaney C.Y. **Microambientes tumorales dependientes de tejido y su impacto en las respuestas de inmunoterapia.** *Parte delantera. inmunol.* 2018; **9** : 70 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00070> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 121. Olnes MJ Kotliarov Y. Biancotto A. Cheung F. Chen j. shi r Zhou H. Wang E. Tsang JS Hoja de nuez R Consorcio CHI Consorcio CHI **Efectos de la Hidrocortisona Administrada Sistémicamente en el Inmunoma Humano.** *ciencia Rep.* 2016; **6** : 23002 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(44\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 122. Oyama T. Ran S. Ishida T. nadaf s. Kerr L. Carbone DP Gabrilovich DI **El factor de crecimiento endotelial vascular afecta la maduración de las células dendríticas a través de la inhibición de la activación del factor nuclear kappa B en las células progenitoras hematopoyéticas.** *J. Immunol.* 1998; **160** : 1224-1232 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
 123. Panda A. de Cubas A.A. Stein M. Riedlinger G. Kra J. mayer t Smith CC Vicente B.G. Serody JS Beckermann ES et al. **La expresión de retrovirus endógenos está asociada con la respuesta al bloqueo del punto de control inmunitario en el carcinoma de células renales de células claras.** *Perspectiva de la*

JCI. 2018; 3 : 121522<https://doi.org/10.1172/jci.insight.121522> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(20\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

124. pao w Oveja CH Birzele F. Ruefli-Brasse A. Cannarile MA Arroz B Sharp SH Schubert D.A. sombrero k Peltier N. et al. **Inmunoregulación específica de tejido: un llamado para una mejor comprensión del "inmunostato" en el contexto del cáncer.** *Descubrimiento del cáncer.* 2018; 8 : 395-402 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(15\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
125. Parsons BL **Origen tumoral multiclonal: Evidencia e implicaciones.** *Mutado. Nada.* 2018; 777 : 1-18 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(7\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
126. Paz-Ares L. Aire A Vicente D. Tafreshi A. plata m Mazieres J. Hermes B. Té Senler F. Csősz T. Filipinas a. et al. KEYNOTE-407 Investigadores **Pembrolizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas.** *N. ingl. J. Med.* 2018; 379 : 2040-2051 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(525\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
127. Perea F. Bernal m. Sánchez-Palencia A. Carretero J. Torres C. Bayarri C. Gómez-Morales M. Garrido F. Ruiz-Cabello F. **La ausencia de expresión de HLA clase I en el cáncer de pulmón de células no pequeñas se correlaciona con la estructura del tejido tumoral y el patrón de infiltración de células T.** *En t. J. Cáncer.* 2017; 140 : 888-899 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
128. Pereira C. Gimenez-Xavier P. Pros E. Pajares M.J. moro m Gómez A. Navarro A. Condón E. Morán S. Gómez-López G. et al. **El perfil genómico de xenoinjertos derivados de pacientes para el cáncer de pulmón identifica la inactivación de B2M que perjudica el inmunorreconocimiento.** *clin. Cáncer Res.* 2017; 23 : 3203-3213 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
129. Pedro S. Para BC Reinmut N. Lee KH Aire A Ahn M.-J. jefe pág. Duelos MC Smolin A. Vicente D. et al. **Carga mutacional tumoral (TMB) como biomarcador de supervivencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (mNSCLC): análisis de TMB en sangre y tejido de MYSTIC, un estudio de fase III de durvalumab ± tremelimumab de primera línea frente a quimioterapia [resumen].** En *Actas de la Reunión Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer 2019 (AACR).* *Cáncer Res.* 2019; 79 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
130. Pedro S. Ramalingam SS Paz-Ares L. Bernabe Caro R. Zurawski B. kim s Alexandru A. lupinacci I. de la Mora Jimenez E. Sakai H. et al. **Nivolumab (NIVO) + dosis bajas de ipilimumab (IPI) frente a quimioterapia doble con platino (quimio) como tratamiento (tx) de primera línea (1 L) para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado: análisis final de CheckMate 227 Parte 1.** *Ana. oncol.* 2019; 30 : v851-v934 [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
131. Pillai RN Kamphorst RO Owonikoko TK abajo m Pakkala S. Khuri FR ahmed r Ramalingam SS **Metástasis hepáticas y sensibilidad a la inhibición de puntos de control en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).** *J. Clin. oncol.* 2016; 34 [Ver en el artículo](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
132. Use DL Levine BL kalos m. Bagg A. Junio CH **Células T modificadas con receptor de antígeno quimérico en la leucemia linfocítica crónica.** *N. ingl. J. Med.* 2011; 365 : 725-733 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2054\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
133. Pradel LP Oveja CH Romagnoli S. Cannarile MA sade h. Ruttinger D. Ries CH **Susceptibilidad de los macrófagos al tratamiento con emactuzumab (RG7155).** *mol. Cáncer Ther.* 2016; 15 : 3077-3086 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(23\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
134. Pui CH yang jj Hambre SP pieters r borrado m. Biondi A. Vora A. Baruchel A. Silverman LB Schmiegelow K. et al. **Leucemia linfoblástica aguda infantil: progreso a través de la colaboración.** *J. Clin. oncol.* 2015; 33 : 2938-2948 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(308\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
135. Purbhoo MA Irvine DJ huppa jb davis mm **La eliminación de células T no requiere la formación de una sinapsis inmunológica madura estable.** *Nat. immunol.* 2004; 5 : 524-530 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(359\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
136. reck m Rodríguez-Abreu D. Robinson AG hui r Csősz T. Filipinas a. Gottfried M. Peled N. Tafreshi A. Cuffe S. et al. KEYNOTE-024 Investigadores **Pembrolizumab versus quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para PD-L1.** *N. ingl. J. Med.* 2016; 375 : 1823-1833 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
137. reck m Mok TSK Nishio M. Jotte RM Cappuzzo F. Orlandi F. Stroyakovskiy D. Nogami N. Rodríguez-Abreu D. Moro-Sibilot D. et al. Grupo de estudio IMpower150 **Atezolizumab más bevacizumab y quimioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas (IMpower150): análisis de subgrupos clave de pacientes con mutaciones de EGFR o metástasis hepáticas basales en un ensayo de fase 3 abierto y aleatorizado.** *Lanceta Respir. Con.* 2019; 7 : 387-401 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(107\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
138. Redman JM Steinberg S.M. Barranco JL **Ensayo de búsqueda rápida de eficacia (QuEST1): un nuevo estudio de inmunoterapia combinada diseñado para la evaluación rápida de la señal clínica del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.** *J. Immunother. Cáncer.* 2018; 6 : 91 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(9\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
139. PN Restifo Maríncola FM Kawakami Y. Taubenberger J. Yannelli JR Rosenberg SA **Pérdida de beta 2-microglobulina funcional en melanomas metastásicos de cinco pacientes que recibieron inmunoterapia.** *J. Natl. Instituto de Cáncer* 1996; 88 : 100-108 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(347\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

140. Riley RS, Junio CH, Langer R, Mitchell MJ. **Tecnologías de administración para la inmunoterapia contra el cáncer.** *Nat. Rev. Descubrimiento de Drogas*. 2019; **18** : 175-196 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(139\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
141. Rini BI, Powles T, Chen M, Puhlmann M, MB Atkins. **Ensayo de fase 3 KEYNOTE-426: pembrolizumab (pembro) más axitinib versus sunitinib solo en carcinoma de células renales metastásico/avanzado sin tratamiento previo (mRCC).** *J. Clin. Oncol.* 2017; **35** (TPS4597–TPS4597) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
142. Rittmeyer A, Barlesi F, Campa D, Parke K, Ciardiello F, Powles J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dummer R, et al. **Grupo de estudio de robles: Atezolizumab versus docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (OAK) previamente tratados: un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, abierto, de fase 3.** *Lanceta*. 2017; **389** : 255-265 [Ver en el artículo](#) [Escopo \(1599\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
143. Rizvi NA, Hellmann SN, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, et al. **Inmunología del cáncer. El paisaje mutacional determina la sensibilidad al bloqueo de PD-1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.** *Ciencias*. 2015; **348** : 124-128 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(3386\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
144. Rizvi NA, Chul Cho B, Reinmuth N, Lee KH, Ahn MJ, Aire A, van den Heuvel M, Cobos M, Smolin A, Vicente D, et al. **LBA6 Durvalumab con o sin tremelimumab frente a quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico: MYSTIC.** *Congreso ESMO de Inmuno-Oncología 2018 Ann. Oncol.* 2018; **29** : x39-x43 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
145. Robbins PF, Kassam SH, Tran TL, Cristofari J, Morgan RA, Feldman SA, El-Jc, Dudley YO, Wunderlich Jr, Jerez RM, et al. **Un ensayo piloto que utiliza linfocitos modificados genéticamente con un receptor de células T reactivo con NY-ESO-1: seguimiento a largo plazo y se correlaciona con la respuesta.** *Clin. Cancer Res.* 2015; **21** : 1019-1027 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(322\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
146. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, MS van der Heijden, Balar AV, Nechi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, et al. **Atezolizumab en pacientes con carcinoma urotelial metastásico y localmente avanzado que han progresado después del tratamiento con quimioterapia basada en platino: un ensayo de fase 2, multicéntrico, de un solo grupo.** *Lanceta*. 2016; **387** : 1909-1920 [Ver en el artículo](#) [Escopo \(1573\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
147. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, Virgen MA, Moore DA, Hiley CT, Lund T, Tanic M, Lector JL, Joshi K, et al. **Consortio TRACERx: Escape inmune dirigido por neoantígenos en la evolución del cáncer de pulmón.** *Naturaleza*. 2019; **567** : 479-485 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(100\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
148. Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Rayo JP, de Boer CG, Jenkins RW, Estimado DJ, Chen JH, Federico DT, Barzily-Rokni M, et al. **Definición de estados de células T asociados con la respuesta a la inmunoterapia de punto de control en el melanoma.** *Celda*. 2018; **175** : 998-1013.e20 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(152\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
149. Salmon H, Franciszewicz K, Damotte D, Dios-Nosjean MC, Validire P, Trautman A, Mami-Chouaib F, Donnadieu E. **La arquitectura de la matriz define la localización preferencial y la migración de las células T en el estroma de los tumores de pulmón humano.** *J. Clin. Invest.* 2012; **122** : 899-910 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(254\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
150. Salmon H, Comentario R, Гнјатиц C, Merad M. **Determinantes del tejido huésped de la inmunidad tumoral.** *Noche. Rdo. Cáncer*. 2019; **19** : 215-227 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
151. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Dr. Hellmann, Shen R, Janjigian Y.Y., Barron D.A., Zehir A., Jordan EJ, Omuro A, et al. **La carga mutacional del tumor predice la supervivencia después de la inmunoterapia en múltiples tipos de cáncer.** *Noche. Ginec.* 2019; **51** : 202-206 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(322\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
152. Scheper W, Kelderman S, Fanchi LF, Linnemann C, Bendle G, de Rooij MAJ, Hirt C, Mezzadra R, Slagter M, Dijkstra K, et al. **Reactividad tumoral baja y variable del repertorio TCR intratumoral en cánceres humanos.** *Noche. Con.* 2019; **25** : 89-94 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(72\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
153. Schuster S.J., Obispo MR, Tam C, Borchmann P, Jaeger U, Waller E.K., Buscadori H, McGuirk J.P., Jaglowski S., Tobinai K, et al. **Control sostenido de la enfermedad para pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario: un análisis actualizado de Juliet, un ensayo fundamental global de fase 2 de tisagenlecleucel.** *Sangre*. 2018; **132** (1684–1684) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
154. Seymour I, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, Lin N, U. Camada S, Danza J, Chen A, et al. **Grupo de trabajo RECIST iRECIST: pautas para los criterios de respuesta para su uso en ensayos que prueban inmunoterapéuticos.** *Lanceta Oncol.* 2017; **18** : e143-e152 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(477\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
155. Escudó AF, Jacobs PM, Sznol M, Graham MM, Germán RN, Lum LG, Jaffee EM, de Vries EGE, Nimmagadda S, Van den Abbeele AD, et al. **Terapia de Inmunomodulación e Imágenes: Informe del Taller.** *J. Nucl. Con.* 2018; **59** : 410-417 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(11\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
156. Espinilla DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, García-Díaz A, Hu-Lieskova S, AA, Grasa CS, Hugo W, Sandoval S, Torrejon D.Y., et al. **Resistencia primaria al bloqueo de PD-1 mediada por mutaciones JAK1/2.** *Descubrimiento del cáncer*. 2017; **7** : 188-201 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(385\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
157. Srimali RK, Ahmed S, Verma V, Zeng P, Ananth S, Gaur P, Gittelman RM, Yusko E, Ilijadoras C, Petirrojos H, et al. **El bloqueo simultáneo de PD-1 anula los efectos del anticuerpo agonista OX40 en la inmunoterapia combinada**

- mediante la inducción de la apoptosis de las células T. *Inmunología del cáncer. Res.* 2017; **5** : 755-766 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(62\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
158. simón r **Revisión crítica de los diseños de paraguas, canasta y plataforma para ensayos clínicos de oncología.** *clin. Farmacol. El r.* 2017; **102** : 934-941 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 159. Simoni Y. Becht E fehlings m. Hola CY Koo SL Teng KWW Yeong JPS Nahar R. Zhang T. Kared H. et al. **Los linfocitos T CD8⁺ testigos son abundantes y fenotípicamente distintos en los infiltrados tumorales humanos.** *Naturaleza.* 2018; **557** : 575-579 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(189\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 160. Simonsen KL fallo de MP Bernstein SH Viento-Rotolo M. Gupta M. Comprelli A. Reilly TP cassidy j. **El programa Evaluación rápida en tiempo real de terapias combinadas en inmunooncología (FRACTION): detección clínica innovadora y de alto rendimiento de inmunoterapias.** *EUR. J. Cáncer.* 2018; **103** : 259-266 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 161. Smith CC Beckermann ES Bortone DS De Cubas A.A. Bixby LM lee sj Panda A. Ganesan S. Bhanot G. Distrito de luz roja EM et al. **Las firmas retrovirales endógenas predicen la respuesta a la inmunoterapia en el carcinoma de células renales de células claras.** *J. Clin. Invertir.* 2018; **128** : 4804-4820 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(29\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 162. Sosa A. Lopez Cadena E. Simón Olive C. Karachaliou N. Rosell R. **Evaluación clínica de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario.** *El r. Adv. Medicina. oncol.* 2018; **10** (1758835918764628) [Ver en el artículo](#) [Scopus \(37\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 163. Espejo DR Chaff JE Gettinger S. Chao B.H. dirich I Schmid p. Chow LQM Hicks RJ León I fredrickson j. et al. **FIR: Eficacia, seguridad y análisis de biomarcadores de un estudio abierto de fase II de atezolizumab en pacientes con NSCLC seleccionados por PD-L1.** *J. Thorac. oncol.* 2018; **13** : 1733-1742 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(25\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 164. Spigel D. por Marinis F. GRAMO. Reinmut N. Vergnenegre A. Barrios CH Morisa M. Felipe E. Andric ZG Geater S. et al. **IMpower110: Análisis provisional de supervivencia general (SG) de un estudio de fase III de atezolizumab (atezo) frente a quimioterapia basada en platino (quimio) como tratamiento de primera línea (1L) (tx) en NSCLC seleccionado por PD-L1.** *Congreso EMSO 2019. Ana. oncol.* 2019; **30** : v851-v934 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
 165. Spranger S. bao r Gajewski TF **La señalización de β -catenina intrínseca del melanoma previene la inmunidad antitumoral.** *Naturaleza.* 2015; **523** : 231-235 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(857\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 166. Spranger S. Hong Kong Koblish Horton B. Scherle Pensilvania newton r Gajewski TF **El mecanismo de rechazo tumoral con dobletes de bloqueo de CTLA-4, PD-1/PD-L1 o IDO implica la restauración de la producción de IL-2 y la proliferación de células T CD8(+) directamente dentro del microambiente tumoral.** *J. Immunother. Cáncer.* 2014; **2** <https://doi.org/10.1186/2051-1426-2-3> [Ver en el artículo](#) [Scopus \(280\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 167. Sugiura A. Rathmell JC **Barreras metabólicas para la función de células T en tumores.** *J. Immunol.* 2018; **200** : 400-407 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 168. Takahashi Y. Harashima N. Kajigaya S. Yokoyama H. Cherkasova E. McCoy JP hanada k Mena O. Kurlander R. respuesta a et al. **La regresión del cáncer de riñón humano después del trasplante alogénico de células madre está asociada con el reconocimiento de un antígeno HERV-E por parte de las células T.** *J. Clin. Invertir.* 2008; **118** : 1099-1109 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 169. Tang j. Shalabi A. Hubbard-Lucey VM **Análisis integral del panorama clínico de la inmunooncología.** *Ana. oncol.* 2018; **29** : 84-91 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(164\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 170. tao jj Schram AM Hyman DM **Basket Studies: redefiniendo los ensayos clínicos en la era de la oncología impulsada por el genoma.** *año Arrecife. Con.* 2018; **69** : 319-331 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(23\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 171. Thorsson V. gibbs dl Marrón SD lobo d Bortone DS Tu Yang TH Porta Pardo E. Gao novia placer CL Eddy JA et al. Red de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer **El panorama inmunológico del cáncer.** *Inmunidad.* 2018; **48** : 812-830.e14 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(486\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 172. Tiegs G. Lohse AW **Tolerancia inmune: lo que es único sobre el hígado.** *J. Autoimmune.* 2010; **34** : 1-6 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(206\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 173. EM superior Gokbuget N. Stein AS Zugmaier G. O'Brien S. Bargou RC Dombret H. fildeo ak heffner I Larson AR et al. **Seguridad y actividad de blinatumomab para pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores B en recaída o refractaria: un estudio de fase 2 multicéntrico, de un solo brazo.** *Lanceta Oncol.* 2015; **16** : 57-66 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(598\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 174. Tran E. Robbins PF Lu YC Prickett TD Gartner J.J. jia l Pasetto A. Zheng Z. rayo s Groh EM et al. **Terapia de transferencia de células T dirigida a KRAS mutante en el cáncer.** *N. ingl. J. Med.* 2016; **375** : 2255-2262 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 175. MS Tsao Kerr KM Kockx M. MB Beasley Borczuk AC embotellado j. Bubendorf L. Chirieac L. chen g Repollo TY et al. **Estudio de comparabilidad inmunohistoquímica de PD-L1 en muestras clínicas de la vida real: resultados del proyecto Blueprint Phase 2.** *J. Thorac Oncol.* 2018; **13** : 1302-1311 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(172\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

176. Tsimberidou AM, Levit LA, Schilsky R.L., SD de Averbuch, chen d, kirkwood jm, McShane LM, Sharon E., Mileham KF, Publicar MA. **Informes de ensayos en inmunooncología (TRIO): declaración de la sociedad estadounidense de oncología clínica para la inmunoterapia del cáncer.** *J. Immunother. Cáncer.* 2018; **6** : 108 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
177. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, IP Shintaku, Taylor E.J., roberto I, Chmielowski B., Spasic M., enrique g, pastor v. et al. **El bloqueo de PD-1 induce respuestas al inhibir la resistencia inmunitaria adaptativa.** *Naturaleza.* 2014; **515** : 568-571 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2623\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
178. Tumei PC, Dr. Hellmann, Hamid O., Tsai KK, Baño KL, Gubens MA, Rosenblum M., Harview CL, Taube JM, Handley N. et al. **Metástasis hepática y resultado del tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en pacientes con melanoma y NSCLC.** *Inmunología del cáncer. Res.* 2017; **5** : 417-424 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(94\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
179. Varadarajan N., Julg B., Yamanaka Y.J., Chen h., Ogunniyi AO, McAndrew E., Portero LC, Piechocka-Trocha A., colina bj, Douek DC et al. **Un análisis de células individuales de alto rendimiento de las funciones de las células T CD8⁺ humanas revela discordancia en la secreción de citocinas y la citólisis.** *J. Clin. Invertir.* 2011; **121** : 4322-4331 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(108\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
180. por Pawel J., Syrigos K., Mazieres J., Cortinovis D., Dziadziuszko R., Gándara RD, Conkling P., Goldschmidt J., Tomás CA, bordeni r et al. **Asociación de 1314PA entre eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) y la eficacia de atezolizumab en NSCLC avanzado: análisis del estudio de fase III OAK.** *Ana. oncol.* 2017; **28** : mdx380.017 [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
181. Wang R., CP Dillon, Shi LZ, Milasta S., Carretero R., Finkelstein D., McCormick LL, Fitzgerald P., chi h, munger j., República Dominicana verde **El factor de transcripción Myc controla la reprogramación metabólica tras la activación de los linfocitos T.** *Inmunidad.* 2011; **35** : 871-882 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(837\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
182. Wang D.Y., Eroglu Z., Ozgün A., Doctores PD, Zhao S., Ye F., lucas jj, José RW, haq r, Ott Pensilvania et al. **Características clínicas de la resistencia adquirida a la terapia anti-PD-1 en el melanoma avanzado.** *Inmunología del cáncer. Res.* 2017; **5** : 357-362 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(7\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
183. Wang D.Y., Johnson DB, Davis E.J. **Toxicidades asociadas con el bloqueo de PD-1/PD-L1.** *Cáncer J.* 2018; **24** : 36-40 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
184. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, larkin j., Sznol M., VG largo, li h, Mensajero instantáneo de Waxman et al. **Perfil de seguridad de la monoterapia con nivolumab: un análisis combinado de pacientes con melanoma avanzado.** *J. Clin. oncol.* 2017; **35** : 785-792 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(371\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
185. Wolchok JD, Hoos A., O'Day S., Weber JS, Hamid O., Lebbe C., mayo m, aglutinante m, Bohnsack O., Nichol G. et al. **Pautas para la evaluación de la actividad de la inmunoterapia en tumores sólidos: criterios de respuesta inmunorelacionada.** *clin. Cáncer Res.* 2009; **15** : 7412-7420 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2022\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
186. Xiang L., Gilkes DM **La Contribución del Sistema Inmune en la Patogénesis de la Metástasis Ósea.** *En t. J. Mol. ciencia* 2019; **20** : 999 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(3\)](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
187. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A., Espinilla DS, Escuin-Ordinas H., Hugo W., Hu-Lieskova S., Torrejon D.Y., Abril-Rodriguez G., Sandoval S., barthly I et al. **Mutaciones asociadas con resistencia adquirida al bloqueo de PD-1 en melanoma.** *N. ingl. J. Med.* 2016; **375** : 819-829 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(1034\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
188. Zheng C., Zheng L., Yoo J.-K., Guo H., Zhang Y., Guo X., kang b, hu r, Huang J.Y., Zhang Q. et al. **Panorama de las células T infiltrantes en el cáncer de hígado revelado por la secuenciación de una sola célula.** *Celda.* 2017; **169** : 1342-1356.e16 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(324\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
189. Zhou X., liu s, Kim ES, Otoño RS, Lee J.J. **Diseño adaptativo bayesiano para el desarrollo de terapias dirigidas en cáncer de pulmón: un paso hacia la medicina personalizada.** *clin. Pruebas.* 2008; **5** : 181-193 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
190. Zhou J., peng h., Me gusta, Qu K., Wang B., Wu Y., Ye L., Dong Z., Wei H., sol r, tian z **Las células NK residentes en el hígado controlan la actividad antiviral de las células T hepáticas a través del eje PD-1-PD-L1.** *Inmunidad.* 2019; **50** : 403-417.e4 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(27\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
191. Zhukovski EA, morse rj, Maus MV **Anticuerpos biespecíficos y CAR: inmunoterapia generalizada que aprovecha la redirección de células T.** *actual Opinión inmunol.* 2016; **40** : 24-35 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(42\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
192. Zitvogel L., pitt jm, Daillère R., smyth mj, Kroemer G. **Modelos de ratón en oncoimmunología.** *Noche. Rdo. Cáncer.* 2016; **16** : 759-773 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(118\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
193. Zloza A., Karolina Palucka A., Coussens LM, Gotwals PJ, Headley MB, Jaffee EM, lund aw, Sharpe AH, Sznol M., Fiscal de distrito de Wainwright et al. **Taller sobre desafíos, ideas y direcciones futuras para ratones y modelos humanizados en inmunología e inmunoterapia del cáncer: un informe de los programas asociados de la reunión anual de 2016 para la Sociedad de Inmunoterapia del cáncer.** *J. Immunother. Cáncer.* 2017; **5** : 77 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(2\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#) Información del artículo Identificación DOI: