

Terapias biológicas del cáncer: preguntas y respuestas

Puntos clave

- Las terapias biológicas utilizan el sistema inmune del cuerpo para combatir el cáncer o para minimizar los posibles efectos secundarios causados por los tratamientos del cáncer (vea la pregunta 1).
- Los modificadores de la respuesta biológica (BRM) existen naturalmente en el cuerpo y se pueden producir en el laboratorio. Los BRM alteran la interacción entre las defensas inmunes del cuerpo y las células cancerosas para reforzar, dirigir o restaurar la capacidad del cuerpo de combatir la enfermedad (vea la pregunta 3).
- Las terapias biológicas incluyen los interferones, las interleucinas, los factores estimulantes de colonias, los anticuerpos monoclonales, las vacunas, la terapia génica y los agentes inmunomoduladores no específicos (vea las preguntas de la 4 a la 10).
- Las terapias biológicas pueden causar varios efectos secundarios, que varían de un agente a otro y de paciente en paciente (vea la pregunta 11).

1. ¿Qué es la terapia biológica?

La terapia biológica (a veces llamada inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica) es una adición relativamente nueva a la familia de tratamientos para el cáncer que incluye también la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Las terapias biológicas utilizan el sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para disminuir los efectos secundarios que pueden causar algunos tratamientos del cáncer.

2. ¿Qué es el sistema inmune y cómo está compuesto?

El sistema inmune es una red compleja de células y órganos que trabajan juntos para defender el cuerpo contra ataques de invasores "foráneos" o que no pertenecen al cuerpo. Esta red es una de las principales defensas del cuerpo contra las enfermedades e infecciones. El sistema inmune lucha contra la enfermedad, inclusive el cáncer, en formas diversas. Por ejemplo, el sistema inmune puede reconocer la diferencia entre las células sanas y las células cancerosas en el cuerpo y trabaja para eliminar las células cancerosas. Pero el sistema inmune no siempre reconoce las células cancerosas como "foráneas". Además, el cáncer se puede iniciar cuando el sistema inmune deja de funcionar o cuando no funciona adecuadamente. Las terapias biológicas están diseñadas para reparar, estimular o mejorar las respuestas del sistema inmune.

Las células del sistema inmune son las siguientes:

- Los **linfocitos** son un tipo de leucocito (células blancas) que se encuentran en la sangre y en muchas otras partes del cuerpo. Las células B, las células T y las células asesinas naturales son tipos de linfocitos.
 - Las **células B** (linfocitos B) maduran hasta convertirse en células plasmáticas que segregan proteínas llamadas anticuerpos (inmunoglobulinas). Los anticuerpos reconocen y se adhieren a las sustancias foráneas conocidas como antígenos, encajando perfectamente así como una llave encaja en el ojo de una cerradura. Cada tipo de célula B produce un anticuerpo específico, el cual reconoce un antígeno específico.



X 7 0 2 S

- La función primaria de las **células T** (linfocitos T) es producir las proteínas llamadas citocinas. Las citocinas permiten que las células del sistema inmune; a saber, las linfocinas, los interferones, las interleucinas y los factores estimulantes de colonias, se comuniquen entre sí. Algunas células T, llamadas células T citotóxicas, segregan proteínas que forman poros y que atacan directamente las células infectadas, foráneas o cancerosas. Otras células T, llamadas células T colaboradoras, regulan la respuesta inmune al segregar citocinas y mandar una señal a los otros defensores del sistema inmune.
- Las **células asesinas naturales** (células NK) producen citocinas poderosas y proteínas que forman poros que se adhieren a cualquier invasor foráneo, célula infectada o célula de tumor y lo destruyen. A diferencia de las células T citotóxicas, las células NK están listas para atacar rápido al encontrarse con sus blancos.
- Los **fagocitos** son leucocitos que pueden tragarse y digerir partículas y organismos microscópicos en un proceso conocido como fagocitosis. Hay varios tipos de fagocitos, inclusive los **monocitos**, que circulan por la sangre, y los **macrófagos**, que se encuentran en tejidos de todo el cuerpo.

3. ¿Qué son los modificadores de la respuesta biológica y cómo se pueden utilizar para tratar el cáncer?

Se pueden producir algunos anticuerpos, citocinas y otras sustancias del sistema inmune en el laboratorio para usarse en el tratamiento del cáncer. Estas sustancias se llaman con frecuencia modificadores de la respuesta biológica (BRM). Ellos alteran la interacción entre las defensas inmunes del cuerpo y las células cancerosas para reforzar, dirigir o restaurar la capacidad del cuerpo de combatir la enfermedad. Los modificadores de la respuesta biológica son los interferones, las interleucinas, los factores estimulantes de colonias, los anticuerpos monoclonales, las vacunas, la terapia génica y los agentes inmunomoduladores no específicos. Cada uno de estos BRM se detalla en las preguntas de la 4 a la 10.

Los investigadores siguen descubriendo nuevos modificadores de la respuesta biológica, saben más sobre su funcionamiento y desarrollan formas para utilizarlos en la terapia del cáncer. Las terapias biológicas pueden ser usadas para:

- Detener, controlar o suprimir los procesos que permiten que crezca el cáncer;
- Hacer que las células cancerosas se puedan reconocer con más facilidad y, por lo tanto, que el sistema inmune las destruya con más facilidad;
- Reforzar el poder destructor de las células del sistema inmune, como las células T, las células asesinas naturales y los macrófagos;
- Alterar el patrón de crecimiento de las células cancerosas para fomentar que se comporten como células sanas;
- Bloquear o revertir el proceso que hace que una célula normal o célula precancerosa se convierta en célula cancerosa;
- Mejorar la capacidad del cuerpo de reparar o reemplazar las células normales dañadas o destruidas por otras formas de tratamiento del cáncer, como la quimioterapia o la radiación; e
- Impedir que las células cancerosas se diseminen a otras partes del cuerpo.

Algunos modificadores de la respuesta biológica son parte normal del tratamiento de ciertos tipos de cáncer, mientras que otros se están estudiando en estudios clínicos (estudios de investigación con pacientes). Los modificadores de la respuesta biológica se usan solos o en combinación con otros; y también se están utilizando con otros tratamientos, como la radioterapia y la quimioterapia.

4. ¿Qué son los interferones?

Los interferones son tipos de citocinas que existen naturalmente en el cuerpo. Ellos fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio para usarse como modificadores de la respuesta biológica. Hay tres

tipos principales de interferones: el interferón alfa, el interferón beta y el interferón gama; el interferón alfa es el tipo más ampliamente usado en el tratamiento del cáncer.

Los investigadores han descubierto que los interferones pueden mejorar la actuación del sistema inmune de un paciente con cáncer contra las células cancerosas. Además, los interferones pueden actuar directamente contra las células cancerosas al hacer más lento su crecimiento o al facilitar que las células se desarrollen con un comportamiento más normal.

Los investigadores piensan que algunos interferones pueden también estimular las células asesinas naturales, las células T y los macrófagos al reforzar la función anticancerosa del sistema inmune.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del interferón alfa para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, inclusive la leucemia de células pilosas, el melanoma, la leucemia mieloide crónica y el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. En los estudios se ha demostrado que el interferón alfa también puede ser efectivo en el tratamiento de otros cánceres como el cáncer de riñón y el linfoma no Hodgkin. En los estudios clínicos, los investigadores están explorando la combinación de interferón alfa con otros modificadores de la respuesta biológica o con quimioterapia para tratar varios cánceres.

5. ¿Qué son las interleucinas?

Como los interferones, las interleucinas son citocinas que ocurren naturalmente en el cuerpo y se pueden hacer en el laboratorio. Se han identificado muchas interleucinas, pero la **interleucina-2 (IL-2 o aldesleucina)** ha sido la que se ha estudiado con mayor amplitud en el tratamiento del cáncer. La IL-2 estimula el crecimiento y la actividad de muchas células inmunes, como los linfocitos, que pueden destruir las células cancerosas. La FDA ha aprobado la IL-2 para el tratamiento de cáncer metastático de riñón y de melanoma metastático.

Los investigadores siguen estudiando los beneficios de las interleucinas para tratar otros cánceres, como la leucemia, el linfoma, el cáncer cerebral, colorrectal, ovárico, de seno y de próstata.

6. ¿Qué son los factores estimulantes de colonias?

Los factores estimulantes de colonias (CSF) (llamados algunas veces factores de crecimiento hematopoyético) en general no afectan directamente las células del tumor; más bien, estimulan las células madre de la médula ósea para que se dividan y se conviertan en leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos. La médula ósea es crítica para el sistema inmune del cuerpo porque es la fuente de donde provienen todas las células sanguíneas.

La estimulación del sistema inmune con los factores estimulantes de colonias (CSF) puede beneficiar a los pacientes que están recibiendo tratamiento del cáncer. Ya que los fármacos anticancerosos pueden dañar la capacidad del cuerpo de producir leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas, los pacientes que reciben fármacos anticancerosos tienen un riesgo mayor de contraer infecciones, de tener anemia y de sangrar con más facilidad. Al usar factores estimulantes de colonias para estimular la producción de células sanguíneas, los médicos pueden aumentar las dosis de los fármacos anticancerosos sin aumentar el riesgo de infección o la necesidad de transfusión de productos sanguíneos. Como resultado, los investigadores han encontrado que los factores estimulantes de colonias son especialmente útiles cuando se combinan con quimioterapia de dosis elevada.

Algunos ejemplos de factores estimulantes de colonias y su uso son los siguientes:

- El **G-CSF (filgrastim)** y el **GM-CSF (sargramostim)** pueden aumentar el número de leucocitos reduciendo así el riesgo de infección en los pacientes que reciben quimioterapia. El G-CSF y el GM-CSF pueden también estimular la producción de células madre como preparación para trasplantes de médula ósea o de células madre;
- La **eritropoyetina (epoiten)** puede aumentar el número de glóbulos rojos y reducir la necesidad de transfusiones de estos glóbulos en pacientes que reciben quimioterapia; y
- La **interleucina-11 (oprelvekin)** ayuda al cuerpo a crear plaquetas. También puede reducir la necesidad de transfusiones de plaquetas en pacientes que reciben quimioterapia.

Los investigadores están estudiando los factores estimulantes de colonias en estudios clínicos para tratar una gama amplia de cánceres, entre ellos, el linfoma, la leucemia, la mieloma múltiple, el melanoma, y cáncer de cerebro, de pulmón, de esófago, de seno, uterino, ovárico, de próstata, de riñón, de colon y de recto.

7. ¿Qué son anticuerpos monoclonales?

Los investigadores están evaluando la efectividad de ciertos anticuerpos producidos en el laboratorio llamados anticuerpos monoclonales (los MOAB o MoAB). Sólo un tipo de células producen estos anticuerpos, los cuales son específicos de un antígeno en particular. Los investigadores están examinando formas de crear anticuerpos monoclonales específicos de los antígenos que se encuentran en la superficie de varias células cancerosas.

Para crear anticuerpos monoclonales, los científicos primero inyectan células cancerosas humanas en ratones para que sus sistemas inmunes produzcan anticuerpos contra estas células cancerosas. Los científicos recogen las células plasmáticas de ratón que producen anticuerpos y las unen con células que han crecido en el laboratorio para crear células "híbridas" llamadas hibridomas. Las hibridomas pueden producir indefinidamente grandes cantidades de estos anticuerpos puros o MOABs.

Los anticuerpos monoclonales pueden usarse para el tratamiento del cáncer en diversas formas:

- Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con tipos específicos de cáncer pueden mejorar la respuesta inmune del paciente al cáncer.
- Los anticuerpos monoclonales pueden programarse para que actúen contra los factores de crecimiento de las células y así dificultar el crecimiento de las células cancerosas.
- Los anticuerpos monoclonales pueden estar enlazados con fármacos anticancerosos, radioisótopos (sustancias radiactivas), modificadores de la respuesta biológica o con otras toxinas. Cuando los anticuerpos se enganchan a las células cancerosas, ellos entregan estos venenos directamente al tumor y así ayudan a destruirlo.

Los MOABs que llevan radioisótopos pueden también resultar útiles para diagnosticar algunos cánceres, como el colorrectal, ovárico y de próstata.

El **Rituxan® (rituximab)** y la **Herceptina® (trastuzumab)** son ejemplos de anticuerpos monoclonales que han sido aprobados por la FDA. El Rituxan se usa para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. La Herceptina se utiliza para tratar cáncer de seno metastático en pacientes con tumores que producen cantidades excesivas de una proteína llamada HER-2 (para más información sobre la Herceptina, lea la hoja informativa del Instituto Nacional del Cáncer titulada *Herceptin® (Trastuzumab): Questions and Answers* en la página Web <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/herceptin>). Los investigadores están probando los anticuerpos monoclonales en estudios clínicos para tratar el linfoma, la leucemia, el melanoma y el cáncer cerebral, de seno, de pulmón, de riñón, de colon, de recto, ovárico, de próstata, entre otros.

8. ¿Qué son vacunas contra el cáncer?

Las vacunas contra el cáncer son otra clase de terapia biológica que se está estudiando en la actualidad. Las vacunas para enfermedades infecciosas, tales como el sarampión, las paperas y tétanos, se administran antes de que se contraiga la enfermedad. Las vacunas son efectivas porque exponen las células inmunes del cuerpo a formas debilitadas de los antígenos que están presentes en la superficie del agente infeccioso. Esta exposición causa que el sistema inmune produzca más células plasmáticas, las cuales producen anticuerpos específicos para el agente infeccioso. El sistema inmune también multiplica las células T que reconocen el agente infeccioso. Estas células activadas del sistema inmune recuerdan la exposición. La próxima vez que el agente entre en el cuerpo, el sistema inmune ya estará preparado para responder y detener la infección.

Los investigadores están desarrollando vacunas que pueden estimular el sistema inmune del paciente a que reconozca las células cancerosas. Estas vacunas se han diseñado para tratar cánceres existentes (vacunas terapéuticas) o para evitar la evolución del cáncer (vacunas profilácticas). Las vacunas terapéuticas se inyectan en el paciente después de haberse diagnosticado con cáncer. Estas vacunas pueden ayudar al cuerpo a frenar el crecimiento de tumores, a impedir que el cáncer recurra o a eliminar las células cancerosas que no se destruyeron con los tratamientos anteriores. Es posible que las vacunas que se administran cuando

el tumor es pequeño sean capaces de erradicar el cáncer. Al contrario, las vacunas profilácticas se administran a individuos sanos antes de que se contraiga el cáncer. Estas vacunas se han diseñado para estimular el sistema inmune para que ataque a los virus que causan cáncer. Al enfocarse en dichos virus, los médicos esperan prevenir el inicio de ciertos cánceres.

Los estudios clínicos (estudios de investigación con personas) de vacunas para cáncer precoz comprenden principalmente a pacientes que tienen melanoma. Actualmente, se están estudiando también las vacunas terapéuticas en el tratamiento de muchos otros tipos de cáncer, inclusive el linfoma, la leucemia, el cáncer cerebral, cáncer de seno, pulmón, riñón, ovarios, próstata, páncreas, colon y recto. Los investigadores también están estudiando las vacunas profilácticas para evitar el cáncer cervical y de hígado y las formas en que las vacunas para el cáncer se puedan usar en combinación con otros modificadores de la respuesta biológica.

9. ¿Qué es la terapia génica?

La terapia génica es un tratamiento experimental en el cual se introduce material genético a las células de una persona para combatir una enfermedad. Los investigadores están estudiando aquellos métodos de la terapia génica que pueden mejorar la respuesta al cáncer del sistema inmune del paciente. Por ejemplo, se puede insertar un gen en una célula del sistema inmune para mejorar su habilidad de reconocer y atacar las células cancerosas. En otro enfoque, los científicos inyectan células cancerosas con genes que causan que las células cancerosas produzcan citocinas y estimulen el sistema inmune. En la actualidad, varios estudios clínicos están estudiando la terapia génica y su aplicación potencial a la terapia biológica del cáncer. (Para más información acerca de la terapia génica, vea la hoja informativa del Instituto Nacional del Cáncer titulada *Gene Therapy for Cancer: Questions and Answers*, en la página Web <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/gene>).

10. ¿Qué son los agentes inmunomoduladores no específicos?

Los agentes inmunomoduladores no específicos son sustancias que estimulan o aumentan indirectamente el sistema inmune. Con frecuencia, estos agentes se enfocan en células clave del sistema inmune y causan respuestas secundarias tales como una mayor producción de citocinas y de inmunoglobulinas. Dos agentes inmunomoduladores no específicos que se usan en el tratamiento del cáncer son el **bacilo de Calmette-Guerin (BCG)** y el **levamisol**.

El BCG, el cual se ha usado ampliamente como vacuna para la tuberculosis, se utiliza en el tratamiento del cáncer superficial de la vejiga tras la cirugía. El BCG puede funcionar al estimular una respuesta inflamatoria y posiblemente una respuesta inmune. Se introduce gradualmente en la vejiga una solución de BCG y se deja allí cerca de dos horas, después de lo cual se permite al paciente que orine y vacíe la vejiga. Este tratamiento se realiza generalmente una vez a la semana por seis semanas.

El levamisol se usa junto con la quimioterapia de fluorouracilo (5-FU) en el tratamiento de cáncer de colon en estadio, o etapa, III (C de Dukes) después de la cirugía. Es posible que el levamisol ayude a restaurar la función inmune deprimida.

11. ¿Causan efectos secundarios las terapias biológicas?

Como las otras formas de tratamiento del cáncer, las terapias biológicas pueden causar diversos efectos secundarios que pueden variar de un agente a otro o de un paciente a otro. Pueden presentarse ronchas o inflamación en el sitio en donde se inyectan los modificadores de la respuesta biológica. Varios modificadores de la respuesta biológica, inclusive los interferones y las interleucinas, pueden causar síntomas similares a los de la gripe, entre ellos, fiebre, escalofríos, náuseas, vómito y pérdida del apetito. La fatiga es otro efecto secundario común de los modificadores de la respuesta biológica. La presión de la sangre puede también afectarse. Los efectos secundarios de la IL-2 pueden con frecuencia ser graves, dependiendo de la dosis que se dé. Se debe observar al paciente de cerca durante su tratamiento con dosis altas de IL-2. Los efectos secundarios de los factores estimulantes de colonias (CSF) pueden ser dolor de huesos, fatiga, fiebre y pérdida del apetito. Los efectos secundarios de los anticuerpos monoclonales varían, y pueden surgir reacciones alérgicas serias. Las vacunas contra el cáncer pueden causar dolores musculares y fiebre.

12. ¿Dónde se puede obtener más información sobre los estudios clínicos?

La información acerca de los estudios clínicos en curso que comprenden estas terapias biológicas y otras está disponible por medio del Servicio de Información sobre el Cáncer (CIS) (ver más abajo) o de la página Web de los estudios clínicos de NCI en <http://www.cancer.gov/clinicaltrials> en Internet.

#

Páginas de Internet y materiales relacionados del Instituto Nacional del Cáncer:

- Hoja informativa 7.18 del Instituto Nacional del Cáncer, *Gene Therapy for Cancer: Questions and Answers* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/therapy/gene>)
- Hoja informativa 7.45 del Instituto Nacional del Cáncer, *Herceptin® (Trastuzumab): Questions and Answers* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/therapy/herceptin>)
- Hoja informativa 7.46 del Instituto Nacional del Cáncer, *Access to Investigational Drugs* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/therapy/investigational-drug-access>)
- *Biological Therapy* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/biologicaltherapy>)
- *Si tiene cáncer...Lo que debería saber sobre estudios clínicos* (<http://www.cancer.gov/espanol/que-son-estudios-clinicos>)
- *Lo que usted necesita saber sobre™ el cáncer* (<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/cancer>)

¿En qué podemos ayudarle?

Ofrecemos amplia información de cáncer basada en la investigación para pacientes y familiares, para profesionales médicos, investigadores oncológicos, promotores y para el público en general.

- **Llame** al Servicio de Información Sobre el Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer al 1-800-422-6237 (1-800-4-CANCER)
- **Visítenos** en <http://www.cancer.gov/espanol> o <http://www.cancer.gov>
- **Envíe su correo electrónico** a nciespanol@mail.nih.gov
- **Solicite** publicaciones por medio de <http://www.cancer.gov/publications> o llame al 1-800-422-6237 (1-800-4-CANCER)
- **Obtenga ayuda** para dejar de fumar en 1-877-448-7848 (1-877-44U-QUIT)

Esta hoja informativa fue revisada el 2/22/05