



Proyecto CRIS de Evaluación de la Respuesta a Inmunoterapia

Investigador: Dr. Emiliano Calvo

Centro: Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC), Madrid

Introducción

La inmunoterapia contra el cáncer ha cambiado completamente nuestra manera de comprender el tratamiento de los tumores y cómo abordarlos. Desde su irrupción hace poco más de una década en el tratamiento del melanoma, su uso se ha extendido a un gran número de tumores.

Aunque en muchos tumores es eficaz, todavía queda mucho camino por delante para conseguir que funcione en todos los pacientes. Otro reto es conseguir predecir a qué pacientes les van a funcionar mejor estos tratamientos.

Para eso es muy importante desarrollar ensayos clínicos, en los que se estudien los nuevos tratamientos, qué pacientes responden, por qué lo hacen, etc. No obstante, hay una pregunta que parece obvia pero que es muy complicada de responder:

En estos estudios... ¿Cómo sabemos si los pacientes están respondiendo o no? Esta pregunta la hacemos desde el punto de vista de las terapias tradicionales: Si nuestro tratamiento está matando a las células tumorales, el tumor se reduce, y esto significa que nuestra terapia es efectiva. Si el tumor crece o si pasa mucho tiempo sin que el tumor se reduzca, es que nuestra terapia no está funcionando.

No obstante, en el caso de las terapias inmunológicas la cosa no es tan sencilla. La inmunoterapia, aunque puede tener unos potentes efectos anti-tumorales, puede tardar más en hacer efecto: Necesitamos movilizar a nuestro sistema inmunitario, que prepare la respuesta inmunitaria, y que esta tenga lugar. Por lo tanto, puede dar la sensación de que en un paciente la terapia no está funcionando, y que es necesario interrumpir el tratamiento de inmunoterapia; cuando en realidad lo que ocurre es que su sistema inmunitario se está movilizándose.

En otras ocasiones, la respuesta inmunitaria hace que la zona del tumor se inflame, lo que puede dar la sensación de que el tumor está creciendo y que, nuevamente, es necesario interrumpir el tratamiento; y en realidad lo que está pasando es que las defensas están atacando el tumor.

Por lo tanto, no podemos evaluar la respuesta a la inmunoterapia como evaluaríamos la respuesta a radioterapia, quimioterapia u otros tratamientos dirigidos contra los tumores. Necesitamos unos nuevos criterios.



El proyecto

Este proyecto, coordinado por la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) es una iniciativa internacional, en la que se pretende refinar los criterios de evaluación de la respuesta a la inmunoterapia.

Tradicionalmente se utilizan unos criterios de respuesta a los tratamientos de cáncer, denominados RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), pero no se ajustan a las particularidades de la inmunoterapia. Desde hace algunos años se está trabajando en unos criterios más adecuados a estas terapias, denominados iRECIST (la "i" es por inmunoterapia).

Para refinar, mejorar y avanzar en estos criterios, este proyecto estudiará la respuesta a inmunoterapia de 515 pacientes de toda Europa, para desarrollar nuevas y mejores maneras de saber si los pacientes están respondiendo a los tratamientos inmunitarios.

Este proyecto tiene un gran impacto potencial, y sus resultados pueden tener una gran influencia en los futuros ensayos clínicos y la práctica clínica, ya que pueden ayudar enormemente a los médicos a determinar de manera temprana si es mejor mantener un tratamiento o retirarlo y buscar nuevas alternativas terapéuticas.

Avances recientes

El proyecto avanza de forma muy positiva y ya ha desarrollado tres herramientas de evaluación, conocidas como **scores TGR, TGD y TGK**, que permiten estimar de manera más precisa la **progresión de la enfermedad** en pacientes tratados con inmunoterapia. Estas herramientas se basan en los datos que se obtienen de pruebas de imagen rutinarias (como TAC o PET), que recogen datos relacionados con el volumen y el crecimiento del tumor a lo largo del tiempo.

Cada score aplica una fórmula distinta para calcular cómo evoluciona el tumor y miden aspectos como la velocidad de crecimiento tumoral, la dinámica antes y después del tratamiento, o incluso si se acelera o desacelera la progresión de la enfermedad.

Estos scores no solo sirven para detectar si la enfermedad está progresando, sino también para identificar casos especialmente agresivos que evolucionan muy rápidamente tras iniciar inmunoterapia. Este fenómeno se conoce como **High Progression Disease (HPD)**, y detectarlo a tiempo es esencial para evitar que el paciente continúe con un tratamiento que no solo no le beneficia, sino que podría estar empeorando su situación, al provocarle efectos adversos innecesarios.

Hasta la fecha, ya se han analizado los datos completos de **163 pacientes** con imágenes tomadas antes, durante y después del tratamiento, lo que permite una visión integral del comportamiento tumoral. La mayoría de estos pacientes tienen cáncer de pulmón, uno de los más frecuentes y agresivos, y se ha logrado una adecuada representación de ambos sexos, lo que apoya la validez de los resultados en una población real.

Una de las conclusiones más prometedoras es que **la combinación de los tres scores puede proporcionar una mayor fiabilidad** que su uso individual. Esta estrategia combinada permite identificar de forma más robusta a los pacientes que no están respondiendo al tratamiento, lo que abre la puerta a tomar decisiones clínicas más rápidas, como cambiar el tipo de inmunoterapia o explorar otras alternativas. Esta capacidad de reacción puede ser clave para mejorar el pronóstico.

Además, se está desarrollando una **herramienta digital clínica**, una aplicación que permitiría introducir fácilmente los datos clínicos y de imagen del paciente para obtener de forma automática estos scores. Esto facilitaría enormemente su implementación práctica en las consultas médicas y en realización futura de los ensayos clínicos para testar estas herramientas.



Aún queda pendiente el análisis de los datos de dos de los cinco centros europeos participantes, pero los resultados actuales son sólidos y prometedores. No obstante, para confirmar su utilidad definitiva, **es necesario validar estas herramientas en el marco de ensayos clínicos específicos**, que permitan contrastar su eficacia en diferentes escenarios clínicos, tipos de tumor y líneas de tratamiento. Solo así podrán convertirse en un estándar fiable y aplicable en la práctica clínica habitual.

Este proyecto demuestra que **mejorar la manera en la que medimos la respuesta a los tratamientos puede tener tanto impacto como el tratamiento en sí**. Gracias a estos scores, podríamos evitar tratamientos innecesarios, reducir efectos adversos, y sobre todo, **tomar decisiones más informadas y personalizadas para cada paciente**. Investigar no es solo curar más, sino **curar mejor** y de forma adaptada a cada caso.