

pasado a tener en su arsenal terapéutico opciones de tratamiento efectivas.

Por ello, el conocimiento del microambiente inmunitario tumoral y los cambios que se dan en él cobran especial relevancia de cara a desarrollar nuevas terapias, ya que, a pesar de estos avances, aún existen mecanismos evasivos que dotan a las células tumorales de resistencia.

En esta área destacan los avances publicados en la revista *Nature* por un prestigioso equipo de investigación del Instituto de Investigación de Patología Molecular (IMP). En los estudios que se describen, se utilizan herramientas de vanguardia como líneas celulares de melanoma procedentes de ratones, secuenciación de ARN unicelular y tecnologías avanzadas de genética funcional e imagen, con el fin de ampliar en conocimiento del papel del sistema inmunitario en la lucha contra el cáncer.

Los resultados publicados arrojan luz sobre actuación de las células T una vez alcanzan el tumor, poniendo de manifiesto la necesidad de una activación adicional una vez llegan a este microambiente. Mediante la investigación comparativa en dos tipos de líneas celulares tumorales (una multirresistente a la inmunoterapia y otra no), observaron las diferencias en el microambiente inmunitario, clasificando y cuantificando las células inmunitarias en cada caso. Para su sorpresa, descubrieron una proporción muy elevada de monocitos en las líneas celulares respondedoras al tratamiento. Profundizando en este mecanismo, descubrieron que los monocitos pueden “tomar prestadas” partes de las células tumorales a nivel local, incluyendo antígenos, y presentárselos directamente a los linfocitos T, lo que permite incrementar su función en el reconocimiento y neutralización de las células tumorales.

El estudio también demostró como las células tumorales evaden la respuesta inmunitaria impidiendo a los linfocitos T actuar de manera efectiva. Las células tumorales aumentan la pro-

ducción de la prostaglandina E-2, que bloquea la acción de los monocitos y las células dendríticas. De manera complementaria, también reducen la producción de interferones, debilitando la respuesta inmunitaria.

Este descubrimiento pone en el punto de mira de la inmunoterapia a un componente celular y varios humorales que hasta la fecha no eran bien conocidos. Tanto es así que algunos fármacos ya existentes, como los inhibidores de la COX en combinación con la inmunoterapia, podrían considerarse como futuras terapias, incrementando así el rango de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de tratamientos.

Elewaut A, Estivill G, Bayerl F, Castillon L, Novatchkova M, Pottendorfer E et al.

Cancer cells impair monocyte-mediated T cell stimulation to evade immunity. *Nature*. 2024. DOI: 10.1038/s41586-024-08257-4.

ACCESO TEMPRANO VS. CERTEZA EN EL BENEFICIO CLÍNICO DE LOS NUEVOS ANTITUMORALES: ¿QUÉ OPINAN LOS PACIENTES?

A la hora de aprobar nuevos medicamentos, las agencias reguladoras se enfrentan continuamente a la disyuntiva de garantizar la certeza del beneficio clínico y promover a la vez la rapidez del acceso al medicamento.

En el proceso de aprobación de los fármacos contra el cáncer, el parámetro de la supervivencia global se considera, en su evaluación, la medida más robusta del beneficio clínico y la que más interesa a los pacientes. Por ello, este parámetro a veces es suficiente para obtener la aprobación acelerada, con el compromiso posterior de llevar a cabo ensayos confirmatorios posteriores para verificar o refutar el beneficio clínico del fármaco.

Se desconoce hasta qué punto los pacientes con cáncer están dispuestos a aceptar la incertidumbre sobre el beneficio clínico de los nuevos fármacos oncológicos a cambio de un acceso

más rápido. Así, con el fin de examinar las preferencias por el acceso frente a la certeza, se ha realizado un estudio en Estados Unidos mediante una encuesta *online* de investigación en una muestra representativa de adultos con alguna experiencia relacionada con el cáncer (ellos mismos, un amigo cercano o miembro de la familia que haya sido diagnosticado previamente o en la actualidad de algún tumor).

Previo al cuestionario, los sujetos visualizaban un vídeo en el que se planteaban dos escenarios de evaluación de dos fármacos A y B, que posteriormente se planteaban como opciones alternativas para elegir en 12 preguntas distintas en las que se consideraron aspectos relacionados con la certeza del beneficio y el tiempo de acceso.

Ante una certeza muy baja de que un fármaco proporcionara un beneficio para la supervivencia, los encuestados estaban dispuestos a esperar hasta 21,68 meses (IC_{95%} 17,61-25,74) para que se mostrara una certeza alta (pruebas sólidas) de beneficio para la supervivencia.

Los encuestados de mayor edad (≥ 55 años), los de raza distinta a la blanca, los de menores ingresos ($< 40\,000$ dólares al año) y los que tenían menor esperanza de vida fueron los más sensibles al aumento en el tiempo de espera hasta el acceso.

Así, en este estudio los individuos expresaron fuertes preferencias por la certeza de que un fármaco contra el cáncer ofreciera un beneficio para la supervivencia, y en algunos casos, una mayor disposición a esperar para tener una certeza mayor (más allá de la supervivencia libre de progresión) a la que se exige actualmente para evaluar el beneficio de la mayoría de los fármacos contra el cáncer utilizados en el contexto metastásico.

Forrest R, Lagarde M, Aggarwal A, Naci H.

Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment. *Lancet Oncol*. 2024; S1470-2045(24)00596-5. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00596-5.