

# INSTRUCTIVO PARA ORIENTACION EN:

- **ONCOLOGIA MOLECULAR**
- **ONCO-INMUNOTERAPIA**
- **TERAPIAS DIRIGIDAS**



**SOCIEDAD CHILENA DE ONCOLOGIA MOLECULAR**

**CLAUSULA DE ADHESION:** La información contenida en este documento y sus links, es referencial y está dirigida SOLO al destinatario que la consulta, para uso personal, privado.

- NO ESTA AUTORIZADO su respaldo, difusión ni uso público, en redes sociales, u otro medio.
- Reservamos ejercer acciones legales, para protección de marca e imagen comercial, derivados del incumplimiento de esta cláusula

La información contenida en este documento, así como en cualquiera de sus adjuntos, es confidencial y está dirigida exclusivamente a el o los destinatarios indicados. Cualquier uso, reproducción, divulgación o distribución por otras personas distintas de el o los destinatarios está estrictamente prohibida. Si ha recibido este documento por error, por favor notifíquelo inmediatamente al autor y bórralo de su sistema sin dejar copia del mismo. [www.sochom.cl](http://www.sochom.cl)

## **INDICE:**

1. Pág. 3 Instructivo para orientación en oncología molecular, onco-inmunoterapia y terapias dirigidas.
2. Pág. 9 Literatura indexada para inmunoterapia idiopática: Células dendríticas y Exosomas.
3. Pág. 12 Literatura indexada para inmunoterapia farmacológica
4. Pág. 13 Programas de formación en Oncología General (clínica o médica) en universidades chilenas
5. Pág. 14 Programas de formación en Oncología Molecular en universidad europea (España)
6. Pág. 18 Opciones terapéuticas actuales para cáncer (luego de cirugía, cuando está indicada)
7. Pág. 19 Relación arancelaria referencial .
8. Pág. 20 Tipos de inmunoterapia destacados por su efectividad y/o mecanismo de acción

## INSTRUCTIVO PARA ORIENTACION EN INCOLOGIA MOLECULA, ONCO-INMUNOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS

Respecto de la orientación base, para pacientes que consultan o desean incorporar inmunoterapia en su tratamiento oncológico, se recomienda considerar que:

- 1) Esta Guía :
  - a. debe ser entendida como de carácter orientador e informativo, buscando ampliar y actualizar el horizonte terapéutico en términos generales.
  - b. Su interpretación con propósitos terapéuticos o prescriptivos corresponde a profesional médico con formación en oncología y preferentemente especializado en oncología molecular, inmunoterapia oncológica y/o terapias dirigidas.
  - c. Los distintos tipos de inmunoterapia pueden variar su disponibilidad o esquemas terapéuticos finales, a nivel local, en distintos países.
- 2) FUNDAMENTAL: Recuerde o tenga presente que usualmente:
  - a. El paciente solicita inmunoterapia de forma voluntaria. Usualmente no esta incorporado a las líneas de tratamiento en que el paciente es derivado de forma institucional.
  - b. El paciente ya ha fracasado u obtenido resultado insatisfactorio, con las opciones terapéuticas recibidas en etapas más tempranas de la enfermedad. En terapias oncológicas, de ninguna forma está indicada la evaluación de respuesta antitumoral a la terapia apenas terminada la sesión o un ciclo, excepción hecha para la cirugía resectiva y el monitoreo de reacciones adversas.
  - c. El paciente esta consciente que en terapias oncológicas (quimio, radio, hormono o inmunoterapia):
    - i. **No procede exigir o proponer cura o resultado garantizado.**
    - ii. Ninguna terapia oncológica puede garantizar cura de la enfermedad, menos una vez que se ha producido signos de diseminación a distancia (metástasis).
    - iii. Mismo cáncer, tratado con mismo protocolo, en pacientes distintos, puede presentar distinta tolerancia, evolución, efectividad y sobrevida general.
  - d. Al igual que en casi todas las opciones terapéuticas en oncología, el verdadero resultado que el paciente presentará frente a un esquema terapéutico, solo es posible conocerlo con exactitud, una vez que el paciente recibe la terapia y es controlada su evolución en el tiempo.
  - e. Al momento de iniciar inmunoterapia, las expectativas de tratamiento estan más bien en relación con el aumento de la sobrevida general y mejor calidad de vida, lo cual se evalúa hasta 4-5 meses después de terminada la inmunoterapia, tal como ocurre con otras opciones terapéuticas oncológicas.
    - i. Puede que en los controles futuros, se observen cambios regresivos importantes de la lesión tumoral, relacionados con la recepción de inmunoterapia, pero también con la capacidad del sistema inmune del paciente para responder a la inmunoterapia.
    - ii. La quimio y radioterapia se evalúa bajo criterios RECIST (según imagenología para tumor sólido).
    - iii. La inmunoterapia, se evalúa bajo criterios irRECIST (incluyendo parametros específicos asociados con la respuesta inmune), incluyendo el fenómeno de seuprogresión, asociado a buena respuesta inmunológica y definido como el empeoramiento radiológico de lesiones previamente conocidas o incluso aparición de nuevas (enfermedad progresiva según los criterios históricos de la OMS o RECIST1.1) por edema e infiltración de células T activadas y otras células inmunes, con posterior regresión tumoral radiológica. Para su confirmación, se requiere de un nuevo examen

radiológico a realizar en un plazo de 6-8 semanas que objetive tal evolución. Dicho fenómeno generalmente no se suele acompañar de deterioro clínico del paciente, por lo que la sospecha de pseudoprogresión será más acertada en aquellos casos con clara disociación clínico-radiológica, por ausencia de nueva sintomatología y mantenimiento del PS. Sin embargo, aunque se tiene la noción de que una de las claras diferencias entre pseudoprogresión y progresión real es la aparición de clínica y por ende la pseudoprogresión debería ser siempre asintomática, esto no tiene porqué ser siempre así. Todo dependerá del grado de crecimiento de las lesiones en el seno de la pseudoprogresión y su localización, de tal forma que en ocasiones una pseudoprogresión podría ocasionar un empeoramiento clínico transitorio, precisamente por compresión extrínseca a consecuencia del aumento de volumen. Es de suma importancia distinguir pseudoprogresión de progresión de la enfermedad real:

1. Pseudoprogresión puede ser causada por un aumento de tamaño de la lesión debido a la degeneración mixoide o hemorragia intratumoral .
  2. La Pseudoprogresión también puede ser causada por la aparición de una lesión pseudo-nueva debido a la degeneración mixoide después del inicio de la terapia dirigida.
  3. En contraste, la progresión de la enfermedad real puede ser reflejada por nuevas lesiones verdaderas, el aumento de tamaño de la lesión, el aumento de la atenuación del contorno o toda la lesión, así como la aparición de un nuevo nódulo dentro de una masa.
  4. Se recomienda solicitar un reporte efectuado por un profesional médico habituado a peritajes inmuno-clínico-patológicos, con toda la información pre y post terapia a la vista.
- iv. Con inmunoterapia en combinación, las pseudoprogresiones sean probablemente más frecuentes y llamativas.
- v. Una adecuada interpretación de respuesta, requeriría medición de biomarcadores y criterios de respuesta más ajustados a la inmunoterapia. Es el caso de los “Immune-Related Response Criteria” (irRC) junto a biomarcadores según cada tumor y determinación y monitorización de DNA tumoral circulante (ctDNA) a partir de biopsia líquida.
- f. Clasificaciones: las inmunoterapias pueden clasificarse en;
- i. Respecto a su administración y monitoreo,;
    1. Intrahospitalarias: endovenosas u otras
    2. Ambulatorias: oral, intradérmica o intralesional
  - ii. Respecto al diseño de ciclos de aplicación:
    1. Ciclo definido por protocolo, susceptible de refuerzos
    2. Continuos
    3. Hasta signos de progresión de la enfermedad, o hasta que las reacciones adversas o de intolerancia manifiesta lo requieran.
- g. El paciente debe diferenciar claramente, las relaciones costo beneficio de los distintos tipos de inmunoterapia, especialmente entre variantes biológicas (de 3ª generación) y farmacológicas. A continuación ficha e información de algunos de las principales inmunoterapias (NOTA: puede que no todas las inmunoterapias a continuación mencionadas, estén disponibles en Chile):
- i. Farmacológicas:
    1. Anticuerpos monoclonales:
      - a. Nimotuzumab (CIMAher):  
[https://www.paho.org/cub/index.php?option=com\\_docman&view=dow](https://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=dow)



tiempo explicar y puede ocurrir exposición del paciente a personas mal informadas, causantes de estados de ansiedad y angustia innecesarios hacia el paciente.

- 3) La inmunoterapia se evalúa muy similar a otros tratamientos oncológicos, pudiendo también obtener respuesta sin los efectos esperados. Por ejemplo:
- a. La quimioterapia, puede no obtener la respuesta esperada y/o requerir más ciclos de los considerados inicialmente, y aún así todavía ser indicados más ciclos.
    - i. Pueden pasar meses hasta el control donde se evaluará la respuesta adecuada, según criterios RECIST.
    - ii. Pueden aparecer reacciones adversas importantes que deterioren el estado clínico del paciente y/o que requieran suspender la quimioterapia.
    - iii. Puede aumentar su efectividad al ser combinada con protocolos de cirugía, radioterapia e inmunoterapia.
  - b. La radioterapia, puede no obtener la respuesta esperada y/o requerir más sesiones de los considerados inicialmente, y aún así todavía ser indicados más ciclos.
    - i. Pueden pasar meses hasta el control donde se evaluará la respuesta adecuada, según criterios RECIST.
    - ii. Pueden aparecer reacciones adversas importantes que deterioren el estado clínico del paciente y/o que requieran suspender la radioterapia, pero esto es menos factible que en la quimioterapia, y menos aún, en modalidades como radioterapia IMRT, estereotáxica, gamma knife, etc
    - iii. Puede aumentar su efectividad al ser combinada con protocolos de cirugía quimioterapia, e inmunoterapia
  - c. La inmunoterapia puede no obtener la respuesta esperada y/o requerir sesiones y/o combinaciones, y aún así todavía ser indicados más ciclos.
    - i. Pueden pasar meses hasta el control donde se evaluará la respuesta adecuada, según criterios irRECIST.
    - ii. Puede aumentar su efectividad al ser combinada con protocolos de cirugía quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.
    - iii. Respecto a reacciones adversas:
      1. Pueden ser importantes. Al punto que deterioren el estado clínico del paciente (en las variantes farmacológicas) y/o que requieran suspender la inmunoterapia, incluyendo miocarditis, encefalitis, neumonitis, enterocolitis, etc y se evalúan en asociación con marcadores de anticuerpos serológicos.
      2. La literatura y evidencia médica disponible ha sido clara en describir como muy infrecuentes las reacciones en la variante biológica de células dendríticas, y de existir, ocurren básicamente en la aplicación endovenosa o en las variantes de 1ª generación, y se resuelven suspendiendo la aplicación de la terapia.
      3. La mayoría de las veces, se ha demostrado que las complicaciones durante la inmunoterapia, corresponden a complicaciones no relacionadas con la inmunoterapia, tales como manejo inadecuado de heridas operatorias, drenajes, colecciones infecciosas, escaras, infecciones respiratorias, cutáneas o digestivas, deficiente prevención antitrombótica o inadecuado manejo kinésico respiratorio, entre otros.
- 4) Es beneficioso consultar, conocer y comprender, los distintos tipos de inmunoterapia que resultan indicados para su tipo de cáncer, según el grado de avance y otras enfermedades concomitantes, considerando eventuales reacciones adversas, evolución clínica, monitoreo y/o tolerancia según dosis indicadas.

- 5) La inmunoterapia en muchos casos, corresponde a tratamiento de ULTIMA línea, es decir, se suele aplicar cuando ya se han descartado o usados otros tratamientos, sin respuesta adecuada. Sin embargo, no existe impedimento y hasta se recomienda, para algunos tipos de inmunoterapia (como la biológica e ICI) ser incorporados desde el inicio.
- 6) Al iniciar una inmunoterapia, son fundamentales la DECISION y POSIBILIDAD del paciente, así como la indicación y factibilidad médica respectiva. NO inicie una inmunoterapia si tiene dudas o no está adecuadamente informado.
- 7) En general, usted puede que deba a futuro, tomar distintos tipos de inmuoterapia, para alcanzar mayores tasas de efectividad.
- 8) La inmunoterapia conocida en SOCHOM, posee adecuada validación y respaldo indexado, por ejemplo:
  - a. En el caso de la inmunoterapia farmacológica, esta es desarrollada por los principales laboratorios tales como:
    - i. Novartis
    - ii. Pfizer
    - iii. Bristol-Mayer Squib
    - iv. Roche
    - v. Otros
  - b. En el caso de la inmunoterapia biológica, su biotecnología:
    - i. Cuenta con premio Nobel en 2011 y aprobada en 2013 por FDA para variante farmacológica dirigida a próstata, pero que no alcanzó mayor demanda comercial
    - ii. Requiere instalaciones de laboratorio de patología molecular de aproximadamente 3 millones de dólares de inversión y sobre 1 millón de dólares anual para costos fijos.
    - iii. Recuerde que las terapias biológicas personalizadas (inseminación artificial, transfusión, injertos, inmunoterapias, trasplantes, etc) no están en condiciones de solicitar códigos de aprobación sanitaria específica; por ser de carácter personalizado, quedando remitida a GMP y acreditación de profesional o centro respectivo.
- 9) Actualmente, se recomienda, en numerosos casos, debido a la obtención de mayor beneficio, la instalacion de inmunoterapias combinadas, tales como:
  - a. Quimioterapia + inmunoterapia
  - b. Radioterapia + + inmunoterapia
  - c. Quimioterapia + radioterapia + + inmunoterapia
  - d. Además, cuando se indica inmunoterapia, se puede considerar por su factibilidad y adecuada relación costo beneficio, por ejemplo:
    - i. Células dendriticas + citoquinas
    - ii. Células dendriticas + ICI
    - iii. Células dendriticas + ICI + citoquinas
    - iv. Otros.
- 10) En algunos profesionales de oncología, como oncólogos generales o no especialistas en oncología molecular, la inmunoterapia y oncología molecular, pudiese no estar incluida en su formación, perfeccionamiento o práctica clínica oncológica habitual, por lo cual algunos, pudiesen desconocer el detalle respectivo. Se recimienda consultar [www.sochom.cl](http://www.sochom.cl) para conocer el estudio comprativo de las mallas curriculares de formación académica entre oncología general y oncología molecular.

- 11) NO ACEPTE comentarios tales como: “la inmunoterapia no esta probada”, “solo se han hecho ensayos”, “averigüe en internet que ...” “solo sirve para dos tipos de cáncer”, por parte de personal sin experiencia específica y/o de centros sin pacientes atendidos en dicho tipo de inmunoterapia. En ese caso, infórmese :’
- a. Donde se perfeccionó en inmunoterapia dicho profesional.
  - b. Posee ese centro, una Unidad y/o equipo profesional para inmunoterapia biológica?; con dedicación exclusiva a inmunoterapia?; de que tipo de inmunoterapia?
  - c. Recuerde que las variantes farmacológicas (de terapias biológicas) son más más escasas que sus opciones reales, simplemente por temas logísticos.
  - d. La mayor parte de la información que se conoce de terapias biológicas, puede estar atrasada sobre 10 años en nuestro país (incluso en especialistas que se desempeñan en destacados centros clínicos) y ha avanzado notablemente en los últimos años, alcanzando una alta efectividad.
  - e. Algunos tipos de inmunoterapia pueden requerir esquemas de LOW DOSES (baja dosis) y mediante rutas de aplicación local o intratumoral (efecto abscopal).
  - f. Actualmente:
    - i. No existe duda ni ensayos o estudios pendientes respecto al beneficio inmunogénico y, en consecuencia, antitumoral, de la inmunoterapia biológica, donde destacan la inmunoterapia T-CAR y la inmunoterapia de células dendríticas de 3<sup>a</sup> generación.
    - ii. Los ensayos clínicos actuales, que involucran inmunoterapia biológica y/o farmacológica, no se hacen para conocer efectividad, sino que se hacen para conocer que combinación o esquema sinérgico resulta más adecuado, reduciendo dosis y en consecuencia, reduciendo reacciones adversas en frecuencia o intensidad.
  - g. Varios tipos de inmunoterapia, pueden estar indicados para varios tipos de cáncer, debido a que apuntan a un mecanismo inmunológico y no a un tipo de cáncer específico. Por ejemplo:
    - i. Inhibidores de checkpoints: estan indicados en cáncer como melanoma, cerebrales, renales, prostático, etc.
    - ii. Células dendríticas: están indicadas para tumor sólido y, si se efectúan modificaciones en el mecanismo de pulsación, están indicadas también en leucemias y otras neoplasias hematológicas.
- 12) Recuerde que la Oncología Molecular es un área de especialización mayor a la oncología general. Puede que Oncólogo General, Cirujano Oncólogo, Radio-oncólogo y Hemato-oncólogo u otros tipos de oncólogos, no esten actualizados en los últimos avances a respecto.
- a. Recuerde que actualmente se manejan numerosos tipos de inmunoterapias, biológicas (alta personalización, menor costo, menores reacciones adversas) y farmacológicas (con mecanismos generales o específicos de acción, amplios rangos de precio y de reacciones adversas).
  - b. Un conocimiento adecuado de inmunoterapia por parte de algún profesional que usted consulte, debe incluir información respecto a :
    - i. Opciones Biológicas y/o Farmacológicas
    - ii. Mecanismos de acción y Reacciones adversas de cada uno
    - iii. Precios aprox y tiempo para obtener disponibilidad del tratamiento
    - iv. Posibilidad de combinar los esquemas comentados
    - v. En el caso de inmunoterapia biológica, dominan información respecto a: Tratamientos de 3<sup>a</sup> generación, exosomas, reintegros alogénicos, número de pacientes tratados?.
    - vi. Desarrollo de protocolos de dosificación personalizada.
    - vii. Existencia de unidad de Anatomía Patológica para el debido procesamiento molecular de su biopsia.
    - viii. Participación en equipos especializados o de dedicación exclusiva, con laboratorios de patología molecular adecuados.

## EVIDENCIA Y LITERATURA CIENTIFICA DE RESPALDO EN ONCOLOGIA MOLECULAR E INMUNOTERAPIA

### I) INMUNOTERAPIA BIOLOGICA- Células dendríticas y exosomas:

Destacada en distintas publicaciones por ser 1 de las 3 inmunoterapias (junto a T-CAR e inhibidores de checkpoints) con mayor respaldo, así como alta precisión, personalizada, de mínimas reacciones adversas y de costo más accesible en comparación a otras inmunoterapias. Ver pág 20, créditos a REVISTA: “Investigación y Ciencia, especial de INMUNOTERAPIA CONTRA EL CANCER, 2018” (link <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/inmunoterapia-contra-el-cancer-748>)

#### 1. Células dendríticas en Tumor Sólido:

- a. Enhancing Dendritic Cell Therapy in Solid Tumors with Immunomodulating Conventional Treatment (2019)
  - i. [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncotics/pdfExtended/S2372-7705\(19\)30037-3](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncotics/pdfExtended/S2372-7705(19)30037-3)
- b. Dendritic Cells: The Tools for Cancer Treatment
  - i. <https://www.intechopen.com/books/dendritic-cells/dendritic-cells-the-tools-for-cancer-treatment>
- c. Integrating Next-Generation Dendritic Cell Vaccines into the Current Cancer Immunotherapy Landscape.
  - i. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471-4906\(17\)30094-7](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471-4906(17)30094-7)
- d. Dendritic Cell-Derived Exosomes as Immunotherapies in the Fight against Cancer:
  - i. <https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/193/3/1006.full.pdf>
- e. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy:
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543823/pdf/koni-06-07-1328341.pdf>
- f. An update on Dendritic Cell-Based Cancer Immunotherapy:
  - i. <https://www.longdom.org/open-access/an-update-on-dendritic-cellbased-cancer-immunotherapy-1745-7580-10000106.pdf>
- g. Improvement of Impaired Immunological Status of Patients with Various Types of Advanced Cancers by Autologous Immune Cell Therapy.
  - i. <http://ar.iiarjournals.org/content/35/8/4535.full.pdf+html>
- g. Efficacy of Dendritic Cell-Based Cancer Immunotherapy: <https://www.omicsonline.org/open-access/efficacy-of-dendritic-cellbased-cancer-immunotherapy-2161-1009-1000240.pdf>
- h. Cell Cancer Therapy: Vaccinating the Right Patient at the Right Time
  - a. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174277/pdf/fimmu-09-02265.pdf>

#### 2. Células dendríticas en Cáncer de cabeza y cuello:

- a. Establishment of Synergistic Chemoimmunotherapy for Head and Neck Cancer Using Peritumoral Immature Dendritic Cell Injections and Low-Dose Chemotherapies:
  - i. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523317304242>

#### 3. Células dendríticas en Glioblastoma:

- a. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma
  - i. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975654/pdf/12967\\_2018\\_Article\\_1507.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975654/pdf/12967_2018_Article_1507.pdf)

4. **Células dendríticas en Cáncer de Esófago y Estómago:**
  - a. Cytokine-induced killer cells/dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy for the treatment of esophageal cancer in China: a meta-analysis
    - i. <https://www.dovepress.com/cytokine-induced-killer-cellsdendritic-cells-and-cytokine-induced-kill-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>
5. **Células dendríticas en Cáncer de Páncreas:**
  - a. Efficacy of vaccination with tumor-exosome loaded dendritic cells combined with cytotoxic drug treatment in pancreatic cancer:
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486185/>
6. **Células dendríticas en Cáncer de Colon:**
  - a. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225919/>
7. **Células dendríticas en Cáncer de Vejiga:**
  - a. Immunotherapy based on dendritic cells in bladder cancer treatment:
    - i. [https://umo.abvpress.ru/jour/article/view/143?locale=en\\_US](https://umo.abvpress.ru/jour/article/view/143?locale=en_US)
8. **Células dendríticas en Cáncer Renal:**
  - a. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477104/pdf/40425\\_2017\\_Article\\_255.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477104/pdf/40425_2017_Article_255.pdf)
9. **Células dendríticas en Cáncer de próstata:**
  - a. Current and emerging trends in prostate cancer immunotherapy
    - i. [http://www.ajandrology.com/temp/AsianJAndrol2116-6380399\\_174323.pdf](http://www.ajandrology.com/temp/AsianJAndrol2116-6380399_174323.pdf)
10. **Células dendríticas en Cáncer uterino:**
  - a. Dendritic cell immunotherapy in uterine cancer:
    - i. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/hv.28716>
11. **Células dendríticas en Cáncer de Ovario:**
  - a. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer
    - i. <https://stm.sciencemag.org/content/10/436/eaao5931/tab-pdf>
  - b. Understanding dendritic cell immunotherapy in ovarian cancer:
    - i. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2016.1178576?scroll=top&nedAccess=true>
12. **Células dendríticas en Cáncer de mama:**
  - a. Dendritic cell-based vaccines: clinical applications in breast cancer:
    - i. [https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/imt.13.169?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=imt](https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/imt.13.169?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=imt)
  - b. Antitumor efficacy of the Runx2-dendritic cell vaccine in triple-negative breast cancer *in vitro*:
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096217/pdf/ol-16-03-2813.pdf>
13. **Células dendríticas en Melanoma:**
  - a. Dendritic cell therapy in melanoma:
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653516/pdf/atm-05-19-386.pdf>
  - b. Strategies to Improve the Efficacy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy for Melanoma:
    - i. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01594/full>
14. **Células dendríticas en Sarcoma:**
  - a. Dendritic cell immunotherapy in soft tissue sarcoma:
    - i. <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/imt.12.106>
15. **Células dendríticas en Linfoma, Leucemia, Mieloma:**
  - a. Dendritic Cell Therapies for Hematologic Malignancies:
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5415319/pdf/main.pdf>

**16. Células dendríticas en Cáncer de Pulmón:**

- a. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839329/pdf/koni-05-04-1071008.pdf>
- b. Dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer.
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812113/pdf/ol-11-04-2605.pdf>
- c. A dendritic cell-based p53 vaccine (Ad.p53-DC) in small cell lung cancer: observed association between immune response and enhanced chemotherapy effect:
  - i. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14712598.2010.484801>

**17. Células dendríticas en Cáncer pleural – Mesotelioma:**

- a. Autologous Dendritic Cell Therapy in Mesothelioma Patients Enhances Frequencies of Peripheral CD4 T Cells Expressing HLA-DR, PD-1, or ICOS (2018):
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137618/>
- b. Consolidative Dendritic Cell-based Immunotherapy Elicits Cytotoxicity against Malignant Mesothelioma:
  - i. [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200909-1465OC?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed#readcube-epdf](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200909-1465OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed#readcube-epdf)

**18. Células dendríticas en Enfermedades autoinmunes:**

- a. Regulatory Dendritic Cells for Immunotherapy in Immunologic Diseases
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3907717/>

**19. Células dendríticas en Rechazo a trasplantes:**

- a. Tolerogenic dendritic cell therapy in organ transplantation.
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827529/pdf/fimmu-09-00274.pdf>

**20. Células dendríticas en Inmunoterapia combinada contra el cáncer:**

- a. Optimizing Dendritic Cell-Based Approaches for Cancer Immunotherapy (2014)
  - i. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4257036/pdf/yjbm\\_87\\_4\\_491.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4257036/pdf/yjbm_87_4_491.pdf)
- b. Adjuvant dendritic cell based immunotherapy (DCBI) after cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma, a phase II single centre open-label clinical trial: rationale and design of the MESOPEC trial (2019):
  - i. <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/5/e026779.full.pdf>
- c. Combination Strategies to Optimize Efficacy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy:
  - i. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02759/full>

**21. Células dendríticas a Futuro:**

- a. Personalized Dendritic Cell Vaccines—Recent Breakthroughs and Encouraging Clinical Results:
  - i. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00766/full>
- b. The evolving clinical landscape for dendritic cell vaccines and cancer immunotherapy.
  - i. <http://sci-hub.se/10.2217/imt-2018-0129>

**22. Rol de lisado tumoral autólogo:**

- a. A tumor lysate is an effective vaccine antigen for the stimulation of CD4<sup>+</sup> T-cell function and subsequent induction of antitumor immunity mediated by CD8<sup>+</sup> T cells:
  - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846130/pdf/kcvt-16-11-1078027.pdf>

## II) INMUNOTERAPIA FARMACOLOGICA (principales o de acceso nacional)

23. Rol de citoquinas contra el cáncer:
  - a. Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment:
    - i. <https://www.hindawi.com/journals/jjr/2014/149185/>
  - b. Role of IL-2 in cancer immunotherapy:
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938354/pdf/koni-05-06-1163462.pdf>
  - c. Human Interferon Alpha-2b: A Therapeutic Protein for Cancer Treatment
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3967813/pdf/SCIENTIFICA2014-970315.pdf>
  
24. Rol de ICI (inhibidores de checkpoints) contra el cáncer:
  - a. Representantes:
    - i. Opdivo: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/nivolumab.aspx>
    - ii. Keytruda: <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/pembrolizumab.aspx>
    - iii. Yervoy: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/ipilimumab.aspx>
  - b. Dendritic Cells and Programmed Death-1 Blockade: A Joint Venture to Combat Cancer (2018)
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863527/pdf/fimmu-09-00394.pdf>
  
25. Rol de inhibidores mTOR:
  - a. mTOR inhibitors in cancer therapy:
    - i. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007757/>
  
26. Rol de inhibidores TKI:
  - a. Representante:
    - i. Sutent: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/sutent-reg.aspx>
  - b. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy.
    - i. <http://jpet.aspetjournals.org/content/315/3/971.long>
  
27. Rol de inhibidores BRAF:
  - a. Current Insights of BRAF Inhibitors in Cancer:
    - i. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.7b01306>

- Dirección de Oncología Molecular SOCHOM
- Dirección de Investigación y Desarrollo SOCHOM
- Departamento de Asistencia Jurídica SOCHOM

## **ONCOLOGIA MOLECULAR: Indispensable para la práctica oncológica en inmunoterapia**

1. Con frecuencia, un paciente con cáncer, acude a un oncólogo para tratar su enfermedad.
2. Lo cierto es que NO existe un solo tipo de oncólogo que practique en detalle todas las opciones de tratamiento oncológico actualmente disponibles.
3. Según la revista internacional EDUCACION MEDICA, en su artículo especial de 2016;17(4):140-151 (<https://www.elsevier.es/es-revista-educacion-medica-71-pdf-S1575181316300389>), los protocolos, reactivos, laboratorios y contenidos de especialización en oncología molecular, que incluye terapias dirigidas e inmunoterapia farmacológica, biológica, celular y molecular, usualmente no están incluidos con detalle en programas universitarios de especialización en oncología clínica o general. Por ejemplo:
  - a. Oncología Médica, dirigido a Médicos con especialidad en Medicina Interna:
    - i. Asignaturas de Especialización de UNA universidad en Chile :

ASIGNATURAS
Oncología Médica General I
Hematología
Radioterapia
Cuidados Paliativos
Oncología Médica General II
Anatomía Patológica
Electivo

- ii. Plan de estudio en Especialización en Oncología Médica, de OTRA universidad en Chile:

Plan de estudio
Anatomía Patológica
Epidemiología Clínica
Hematología
Oncología Médica
Radiología e Imagenología
Radioterapia

4. Por tal motivo, cada paciente, debe ser atendido por distintos perfiles de profesionales oncológicos, cada uno de los cuales, tiene su propia área de subespecialización, tales como:
  - a. Oncólogo Clínico o General: Protocolos de quimio o inmunoterapia farmacológica; urgencias y complicaciones.
  - b. **Oncólogo molecular:** Protocolos moleculares e inmunológicos, factibles de personalizar, con énfasis en inmunoterapias y terapias dirigidas.

- c. Cirujano oncólogo: Cirugía de resección tumoral, biopsia, linfadenectomía. A su vez, estos se dividen en cirujanos hepato-oncólogos, uro-oncólogos, neuro-oncólogos, etc.
  - d. Radio oncólogo: Protocolos de radioterapia.
  - e. Oncología Paliativa: Protocolos para pacientes terminales enfocados a calidad de vida.
  - f. Hémato oncólogo: Neoplasias o tumores de sangre y médula ósea (leucemias, linfomas, etc).
  - g. Oncólogo infantil: Enfermedades neoplásicas pediátricas.
  - h. Gineco-oncólogos: Cancer y neoplasias de la mujer.
  - i. Onco-patólogo: especialista en diagnóstico oncológico mediante biopsia tisular , citología y/o biopsia líquida.
  - j. Oncólogo ortopedista: Reconstrucción quirúrgica con trasplantes óseos o prótesis, en pacientes con resecciones de tumores óseos y partes blandas.
  - k. NOTA: recuerde que:
    - i. Por distintas razones, las opciones de tratamientos disponibles en salud pública de cada país, son distintas a las opciones disponibles en el ámbito de salud privado.
    - ii. Mayor especialización y personalización de una terapia oncológica, en etapas lo menos tardías posibles, influye en mayores índices de respuesta terapéutica.
5. A continuación, se exhibe los contenidos de **Máster en Oncología Molecular**, España, impartido por el Centro de Estudios Biosanitarios (CEB) y la Universidad Rey Juan Carlos en colaboración con el Beth Israel de Harvard y el CSIC y cuenta con la recomendación de la European School of Oncology (ESO – también visitar [www.cancerworld.net](http://www.cancerworld.net)). Además está avalado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), dirigido a Especialistas en Oncología; Especialistas en Patología; Especialistas en Hematología, Especialistas en Radioterapia.

**PROGRAMA ACADEMICO MODULO I: BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DEL CANCER**

Módulo I	Título
<b>MATERIA 1: BASES MOLECULARES DEL CANCER</b>	Tema 1. La célula eucariótica
	Tema 2. El proceso de carcinogénesis. Células normales vs tumorales.
	Tema 3. El genoma humano: genes y código genético
	Tema 4. Epigenética y cáncer
	Tema 5. Regulación de la expresión génica
	Tema 6. Regulación de la expresión génica por receptores nucleares
	Tema 7. Metabolismo, mitocondria y cáncer.
	Tema 8. Células troncales, desarrollo y cáncer
	Tema 9. Genes y Cáncer I. Proto-oncogenes y oncogenes: descubrimiento de oncogenes víricos y humanos.
	Tema 10. Genes y Cáncer II. Genes supresores y genes de predisposición al cáncer.
	Tema 11. Mutaciones y mecanismos de reparación del DNA
<b>MATERIA 2: PROTO-ONCOGENES Y ONCOGENES</b>	Tema 1. Principales vías de señalización en Oncología Molecular
	Tema 2. Oncogenes que codifican factores de crecimiento y receptores tirosina-quinasa
	Tema 3. La familia HER/c-ERBB. Biología e implicación en cáncer de mama.
	Tema 4. La familia de oncogenes RAS y sus adaptadores y efectores
	Tema 5. El ciclo celular: retinoblastoma, ciclinas, CDKs y Cáncer
	Tema 6. La familia génica MYC
	Tema 7. Transmisión de la señal mitogénica. RET y las neoplasias endocrinas múltiples.
	Tema 8. El gen de fusión BCR-ABL y otros oncogenes de fusión en las leucemias mieloides
	Tema 9. Interpretación de los genomas del cáncer
	Tema 10. Análisis computacional de mutaciones en tumores humanos. Implicaciones terapéuticas.

<b>MATERIA 3: GENES SUPRESORES DE TUMORES</b>	Tema 1. La ruta PI3K-PTEN-AK-mTOR: supervivencia y crecimiento celular
	Tema 2. PI3K y cáncer de mama
	Tema 3. Bases genéticas del cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH)
	Tema 4. El TGF-beta: efectos en carcinogénesis
	Tema 5. TGF-beta y gliomas
	Tema 6. La vía Hedgehog en carcinogénesis
	Tema 7. El gen supresor APC y la vía Wnt-Beta catenina
	Tema 8. Fenotipo mutador y epigenética del cáncer de colon
	Tema 9. El gen TP53: estructura y actividad biológica. La ruta TP53-MDM2-ARF.
	Tema 10. TP53: mutaciones y sus efectos
	Tema 11. Hipoxia y cáncer. El gen supresor VHL.
	Tema 12. La vía Notch en carcinogénesis
	Tema 13. La vía Hippo y cáncer
<b>MATERIA 4: PROCESOS CELULARES IMPLICADOS EN CARCINOGENESIS</b>	Tema 1. Bases moleculares de la metástasis
	Tema 2. Adhesión celular y cáncer: E-cadherina. Transición epitelio-mesénquima.
	Tema 3. Estroma tumoral
	Tema 4. Migración celular: integrinas, Src, FAK, c-MET
	Tema 5. Microambiente y metástasis
	Tema 6. Cancer immunology
	Tema 7. ¿Cómo evaden los tumores la respuesta inmune?
	Tema 8. Inmunoterapia y melanoma
	Tema 9. Inflamación y cáncer
	Tema 10. Procesos de muerte celular: apoptosis, necrosis, necroptosis
	Tema 11. Autofagia y cáncer
	Tema 12. Cannabinoides y cáncer
	Tema 13. Angiogénesis y linfangiogénesis tumorales
	Tema 14. Mecanismo de acción de agentes antiangiogénicos
	Tema 15. Cancer Stem Cells (CSC). CSC en cáncer colorrectal.

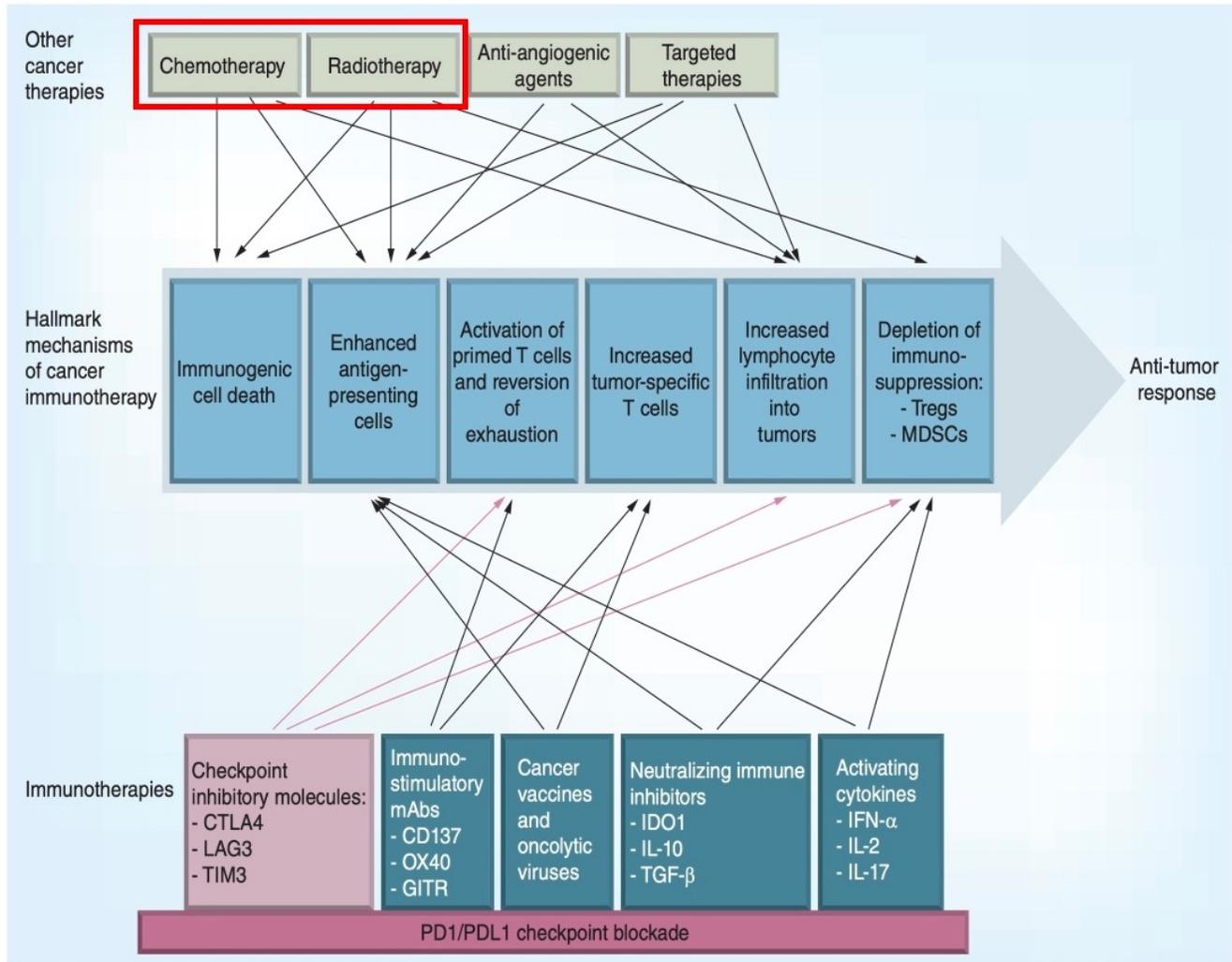
<b>MATERIA 5: TÉCNICAS DE PATOLOGÍA MOLECULAR</b>	Tema 1. Molecular Pathology on Cancer Diagnostics
	Tema 2. Introducción a la patología molecular
	Tema 3. Introducción a las técnicas especiales en histopatología
	Tema 4. Introducción a la Patología Molecular 2. Marcadores para inmunoterapia en cáncer.
	Tema 5. Introducción: Técnicas basadas en análisis de ADN
	Tema 6. Secuenciando los genomas del cáncer
	Tema 7. Introducción a las técnicas de secuenciación masiva
	Tema 8. Introducción. Técnicas basadas en análisis de ARN.
	Tema 9. The Silent Revolution: An introduction to microRNAs in cancer
	Tema 10. Epigenética
	Tema 11. Introducción a la proteómica
	Tema 12. ¿Medicina estratificada (biomarcadores) o medicina personalizada (modelos-omics)?
	Tema 13. Biobancos: una antigua actividad y una nueva disciplina
	Tema 14. Descubrimiento de biomarcadores genómicos para terapia personalizada en cáncer
	Tema 15. Evaluación del valor pronóstico de un marcador. Análisis supervivencia. Modelización de la evolución de una enfermedad.
	Tema 16. Citometría de flujo
	Tema 17. The Mouse Hospital and the Co-Clinical Trial Project

<b>MATERIA 6: PATOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA DE LOS TUMORES SÓLIDOS</b>	<b>Tema 1. Tumores ginecológicos</b>
	1.1. Patología molecular del cáncer de mama
	1.2. Estratificación de tumores de mama
	1.3. Plataformas genómicas en cáncer de mama
	1.4. Patología molecular del cáncer de ovario
	1.5. Patología molecular del cáncer de endometrio
	<b>Tema 2. Sarcomas</b>
	2.1. Genes de fusión en tumores epiteliales y sarcomas: FISH, arrayCGH y secuenciación masiva
	2.2. Sarcomas
	<b>Tema 3. Pulmón</b>
	3.1. Patogenia molecular del cáncer de pulmón
	<b>Tema 4. Melanoma</b>
	4.1. La biología molecular del melanoma
	4.2. Melanoma, el diagnóstico molecular
	4.3. Melanoma, selección de terapia basada en marcadores moleculares
	4.4. Modelos animales y resistencia en melanoma
	<b>Tema 5. Renal</b>
	5.1. Genómica del cáncer renal: heterogeneidad intratumoral e implicaciones terapéuticas
	5.2. Relación entre VHL, hipoxia y cáncer renal
	<b>Tema 6. Colorrectal</b>
	6.1. Cáncer colorrectal: hacia una clasificación molecular
	<b>Tema 7. Vejiga</b>
	7.1. Cáncer de vejiga: patología molecular
	<b>Tema 8. Próstata</b>
8.1. Patología molecular del cáncer prostático	
8.2. Histopatología y patología molecular del cáncer de próstata	
<b>Tema 9. Sistema Nervioso Central</b>	
9.1. SNC: tumores gliales	
9.2. Gliomas pediátricos: Genética y biología distintas de sus contrapartidas en el adulto	
<b>Tema 10. Endocrino</b>	
10.1. Patología molecular de tumores endocrinos	
<b>Tema 11. Carcinoma Neuroendocrino</b>	
11.1. Carcinoma de células de Merkel	
<b>Tema 12. Páncreas</b>	
12.1. Modelos animales en cáncer de páncreas	
12.2. Cáncer de páncreas: datos para un desafío	
12.3. Retos y oportunidades de la integración de datos omics en los estudios epidemiológicos	
12.4. Cáncer avanzado: selección de terapia basada en firmas mutacionales	
<b>MATERIA 7: PATOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA DE LOS TUMORES HEMATOLÓGICOS</b>	Tema 1. Clasificación molecular de las neoplasias hematológicas
	Tema 2. Diagnóstico molecular en Linfomas
	Tema 3. Linfocitosis B monoclonal
	Tema 4. Linfomas de células T
	Tema 5. Linfoma B difuso de célula grande
	Tema 6. Síndromes mielodisplásicos
	Tema 7. Leucemias crónicas
	Tema 8. Marcadores citogenéticos, moleculares y epigenéticos de las leucemias mieloides
	Tema 9. Mieloma
	Tema 10. Producción de anticuerpos monoclonales para su uso en investigación y diagnóstico de procesos linfoproliferativos
	Tema 11. El futuro de la genómica del cáncer
	Tema 12. Leucemias agudas: un modelo para la terapia guiada por el diagnóstico

<b>MATERIA 8: METODOLOGÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ONCOLOGÍA</b>	Tema 1. Método científico
	Tema 2. Información y documentación científica
	Tema 2. Información y documentación científica
	Tema 4. El consentimiento informado
	Tema 5. Utilidad del material biológico en protocolos clínicos. Creación de kits diagnósticos.
	Tema 6. Histopatología y farmacodinamia en tratamiento con agentes de diseño molecular
	Tema 7. Ingeniería de anticuerpos para uso terapéutico
	Tema 8. Aportación de la biología molecular en la toma de decisiones clínicas
	Tema 9. Principios y fundamentos para una ética de la investigación
	Tema 10. La primacía del paciente en la investigación clínica
	Tema 11. Bioestadística aplicada al diseño de ensayos clínicos
	Tema 12. Ensayos clínicos en oncología - Análisis de casos
<b>MATERIA 9: FACTORES DE RIESGO EN NEOPLASIAS</b>	Tema 1. Epidemiología del cáncer en España: datos recientes
	Tema 2. Factores de riesgo relacionados. Dieta y tabaco.
	Tema 3. Alcohol y carcinogénesis. Mecanismos moleculares.
	Tema 4. Radiaciones ionizantes. Efectos de dosis bajas. Factores modificadores.
	Tema 5. Virus y otros agentes infecciosos y cáncer
	Tema 6. Exposición humana a disruptores endocrinos y cáncer
	Tema 7. Mecanismos de acción de los estrógenos
	Tema 8. Carcinógenos, huella genética
	Tema 9. Introducción al cáncer familiar. Entidades con herencia mendeliana demostrada.
	Tema 10. Diagnóstico molecular. Estrategias diagnósticas.
	Tema 11. Consejo Genético en cáncer familiar. Problemas diagnósticos.
	Tema 12. Obesidad y cáncer. Datos epidemiológicos actuales.
	Tema 13. Manejo práctico del cáncer familiar en una consulta de oncología

- Dirección de Oncología Molecular SOCHOM
- Dirección de Investigación y Desarrollo SOCHOM
- Departamento de Asistencia Jurídica SOCHOM

## OPCIONES TERAPEUTICAS ACTUALES PARA CANCER (luego de cirugía, cuando está indicada)



**Combinaciones sinérgicas en inmunoterapia:** En el desarrollo de combinaciones, las terapias deben considerarse en el contexto del cáncer:

- muerte celular inmunogénica por apoptosis o necrosis;
- activación de células presentadoras de antígenos profesionales;
- Activación de células T cebadas y reversión de agotamiento;
- aumento de número de Linfocitos T que reconocen antígenos tumorales;
- aumento de infiltración linfocitaria tumoral y
- reducción de inmunosupresion
- Las flechas rojas indican los mecanismos de PD-1-PD-L1 y otros inhibidores de punto de control;
- Las flechas azules representan mecanismos de otras terapias inmunes y no inmunes.
- El número de flechas es una demostración del gran potencial para combinaciones sinérgicas [8,148]. MDSC: célula supresora derivada de mieloides. Créditos a Nature Publishing Group (2015).

## RELACION ARANCELARIA REFERENCIAL INTERNACIONAL

• Oncología Molecular • Onco-Immunopatología • Terapias dirigidas •

Nº	INMUNOTERAPIA	Dosis	Período	Valor	Nota
1	Farmacológicas				
2	Inhibidores de check-point:				
3	Pembrolizumab (Keytruda),		mensual	12500 USD	anual-sin ADMIN
4	Nivolumab (Opdivo),	8	4m	45000 USD	Continuar-Sin admin
5	Ipilimumab (Yervoy)	4	3m	120000 USD	Sin admin
6	Inhibidores mTOR				
7	Torisel (temsirolimus)	4 mes	mensual	3MM CLP	Sin admin
8	Rapamune (sirolimus)		mensual	380000	oral
9	Inhibidores TKI Bcr-Abl:				
10	Sutent (sunitinib)		3m	12000 USD	
11	Matinac-Kadir-Glivec (Imatinib)		mensual	1,9 MM CLP	Continua-Sin admin
12	Inhibidor BRAF:				
13	Dabrafenib-TAFINLAR		mensual	5,8 MM CLP	
14	Trametinib - Mekinist 2mg	30	1m	11mil USD	Continuar-Sin admin
15	Zelboraf (Vemurafenib-Roche)		6m	57mil USD	Sin admin
16	Citoquinas				
17	Interferon		mensual	580mil CLP	Sin admin
18	IL-2: Proleukin		mensual	16 MM CLP	Continuar
19	Inductor Interferon: Imiquimod/Aldara – labimiq		mes	80mil CLP	pomada
20	Biológicas				
21	Células dendríticas de 3a Generación	8	2m	125mil USD	desde 15 mil USD en Recell: Incluye Admin
22	T-car			NO DISP	
23	Biológicas de distribución farmacológica:				
24	T-car: Kymriah / Novartis			475mil USD	Sin admin
25	CD-2a G: Provenge; Sipuleucel T / Dendreon	3	1,5m	93mil USD	Sin admin

1. Leyenda: USD=Dolár Americano / CLP= Peso Chileno / MM= millones en pesos chilenos
2. Nota: Valores señalados sobre información difundida por los proveedores, de uso público.
3. Paciente dene gestionar prescripción, aplicación y monitoreo con su médico tratante.
4. NO todas son realizadas en Chile. NO todas son realizadas en el mismo centro.

## INMUNOTERAPIA DE CELULAS DENDRITICAS Y EXOSOMA

Destacada en distintas publicaciones por ser 1 de las 3 inmunoterapias (junto a T-CAR e inhibidores de checkpoints) con mayor respaldo, así como alta precisión, personalizada, de mínimas reacciones adversas y de costo más accesible en comparación a otras inmunoterapias. Ver pág 20, créditos a REVISTA: "Investigación y Ciencia, especial de INMUNOTERAPIA CONTRA EL CANCER, 2018" (link <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/inmunoterapia-contra-el-cancer-748>)

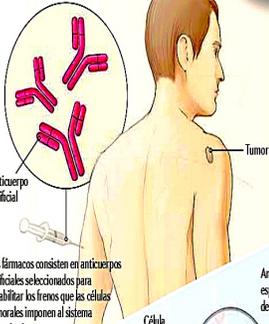
NUEVOS TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER

### Tres estrategias inmunológicas

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia han servido durante mucho tiempo como tratamientos contra el cáncer, pero los ensayos clínicos del último lustro han demostrado que la sobreestimulación de las células inmunitarias del cuerpo, concebidas para luchar contra bacterias y virus, entre otros agentes nocivos, puede ser un arma poderosa que ayude a las células a reconocer y destruir los tumores. Las estrategias mostradas aquí se están ensayando solas o combinadas con otros tratamientos.

#### Inhibidores de los puntos de control

La respuesta inmunitaria descontrolada llega a ser tan potente que acaba destruyendo los tejidos sanos. Por tanto, ciertas células inmunitarias denominadas linfocitos T deben superar varios puntos de control biológicos antes de desplegar toda su fuerza. A menudo, las células cancerosas manipulan esos puntos de control para eludir el ataque del sistema inmunitario. Los nuevos fármacos, llamados inhibidores de los puntos de control, inhiben las señales cancerosas que moderan la respuesta inmunitaria, permitiendo que esta ataque al tumor.

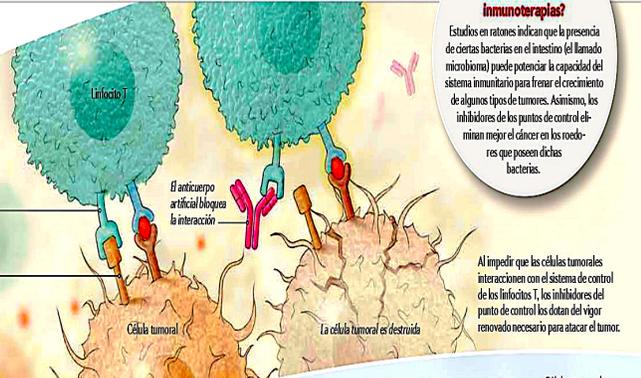


#### ¿Cómo está cambiando el tratamiento de los tumores sólidos?

El cáncer de piel, de pulmón y de otros tejidos constituyen tumores sólidos porque forman una masa que crece su propio entorno protector. Los inhibidores de los puntos de control ayudan a perturbar ese ambiente y logran eliminar los tumores avanzados de piel en uno de cada cinco pacientes participantes en ensayos clínicos.

Muchas células cancerosas se camuflan ante el sistema inmunitario exhibiendo proteínas específicas que indican a los linfocitos T cercanas que no prosigan con su activación y, esencialmente, que dejen tranquilo al tumor.

Se comparan los programas genéticos de las células malignas y sanas en busca de antígenos que se hallen solamente en las primeras. Estos antígenos se agregan a las células dendríticas, que los absorben. Las células dendríticas ahora maduras se reinyectan al paciente.



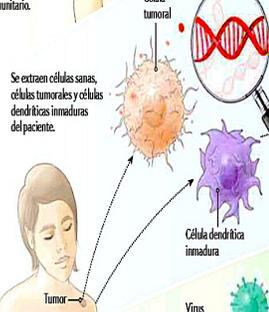
#### ¿Podrían las bacterias intestinales potenciar la eficacia de las inmunoterapias?

Estudios en ratones indican que la presencia de ciertas bacterias en el intestino (el llamado microbioma) puede potenciar la capacidad del sistema inmunitario para frenar el crecimiento de algunos tipos de tumores. Asimismo, los inhibidores de los puntos de control disminuyen mejor el cáncer en los roedores que poseen dichas bacterias.

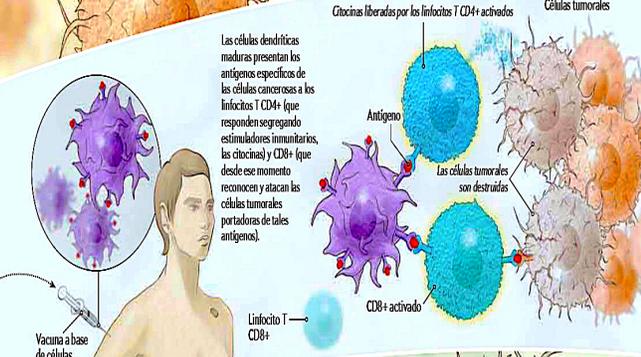
Al impedir que las células tumorales interactúen con el sistema de control de los linfocitos T, los inhibidores del punto de control les dotan del vigor renovado necesario para atacar el tumor.

#### Vacuna de células dendríticas

Las células dendríticas ejercen labores de vigilancia en busca de restos de proteínas (antígenos) que parezcan extraños y los presentan a otros leucocitos, los linfocitos T CD4+ y CD8+, que a partir de ese momento reconocen y atacarán cualquier célula que los incorpore. Seleccionando los antígenos hallados en las células cancerosas, pero no en las sanas, y mezclándolos con células dendríticas del paciente fuera del cuerpo, se ha creado una vacuna que busca y destruye esas células tumorales durante el resto de la vida.

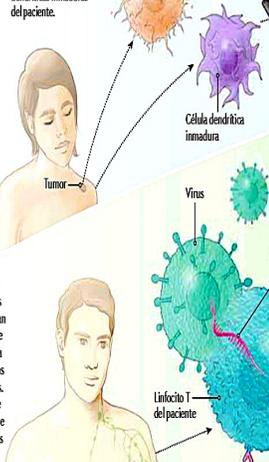


Los médicos extraen linfocitos T del paciente y los infectan con un virus benigno que incorpora la información genética (ARN) necesaria para que el linfocito fabrique un receptor de superficie que reconoce un antígeno específico de la célula tumoral.

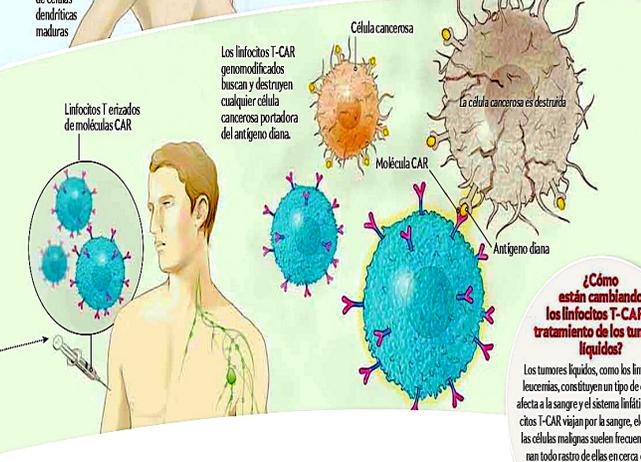


#### Linfocitos T-CAR

Los linfocitos T con receptor antigénico quimérico (T-CAR) reúnen las cualidades de dos tipos de linfocitos: los T y los B. Las moléculas receptoras de los linfocitos T-CAR se asemejan a híbridos entre receptores de ambos tipos de células. La proteína CAR permite a esta célula inusual reconocer los antígenos seleccionados y destruir cualquier célula portadora de estos. Esa mezcla elimina los pasos intermedios que normalmente siguen los linfocitos B y T, lo que convierte a los linfocitos T-CAR en defensores irrefrenables.



Los linfocitos T-CAR genomodificados buscan y destruyen cualquier célula cancerosa portadora del antígeno diana.



#### ¿Cómo están cambiando los linfocitos T-CAR el tratamiento de los tumores líquidos?

Los tumores líquidos, como los linfomas y las leucemias, constituyen un tipo de cáncer que afecta a la sangre y el sistema linfático. Los linfocitos T-CAR viajan por la sangre, elemento que las células malignas suelen frecuentar, y eliminan todo rastro de ellas en cerca del 90 por ciento de los afectados por leucemias agresivas que han participado en los estudios.

La información contenida en este documento, así como en cualquiera de sus adjuntos, es confidencial y está dirigida exclusivamente a el o los destinatarios indicados. Cualquier uso, reproducción, divulgación o distribución por otras personas distintas de el o los destinatarios está estrictamente prohibida. Si ha recibido este documento por error, por favor notifíquelo inmediatamente al autor y bórralo de su sistema sin dejar copia del mismo. [www.sochom.cl](http://www.sochom.cl)

