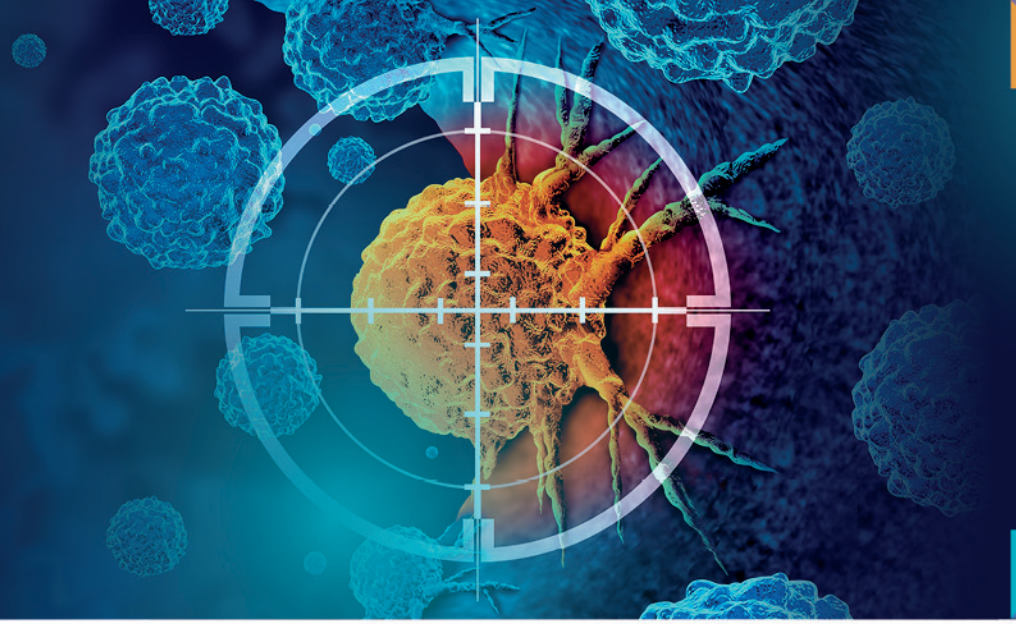
XVIII SIMPOSIUM

BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER



MAS ALLÁ DE LA INMUNOTERAPIA Y LAS PEQUEÑAS MOLÉCULAS: LA PRÓXIMA FRONTERA EN LA CURACIÓN DEL MELANOMA

Iván Márquez Rodas

Servicio de oncología médica, hospital general universitario Gregorio Marañón

Universidad Complutense de Madrid

6-11-2026

CONFLICTOS DE INTERÉS

Advisory role: Amgen, Astra Zeneca, BiolineRx, BMS, Celegene, GSK, Highlight Therapeutics, Immunocore, Merck Serono, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Regeneron, Roche, Sanofi, Sun Pharma

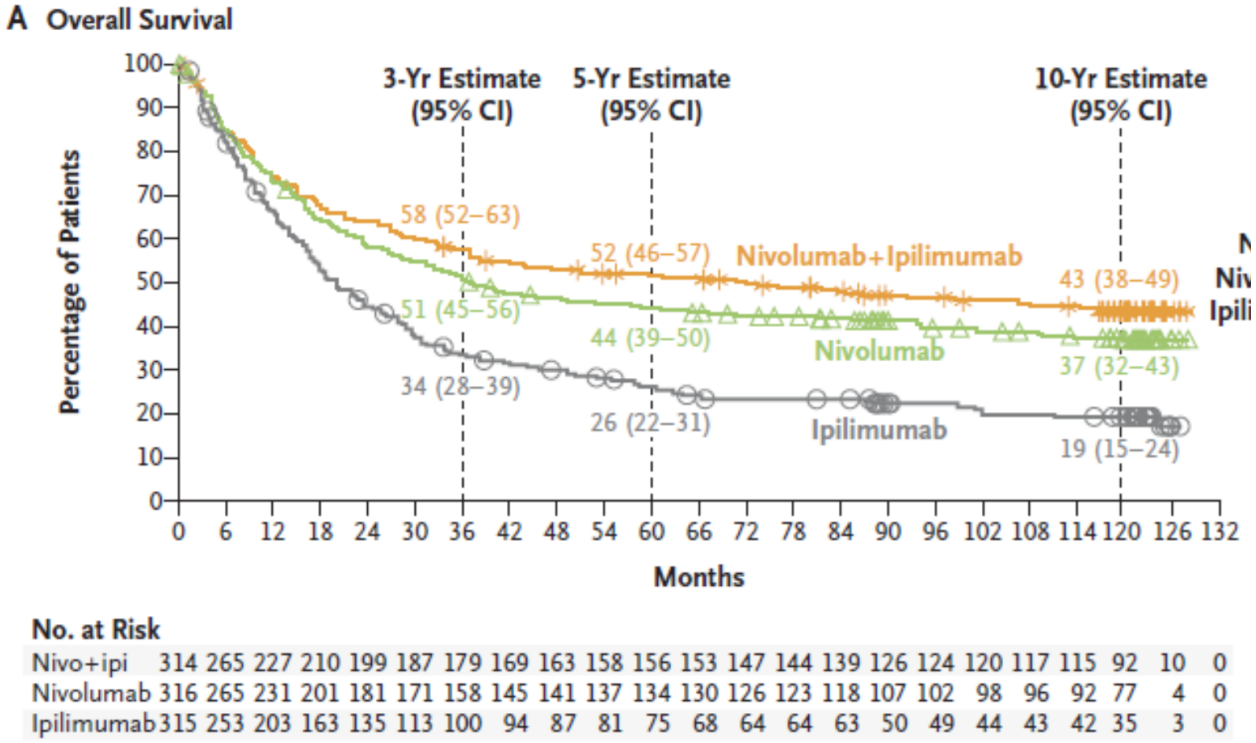
Travel accommodation and congress: Amgen, BMS, GSK, Highlight Therapeutics, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sun Pharma

Clinical trial participation as PI: Ab Science, Aduro, Agenus, Alkermes, Amgen, Astra Zeneca, Biontech, BMS, Celltrion, Erasca, Genentech, GSK, Highlight Therapeutics, Idera, Immunocore, Incyte, Iovance, Kartos, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sairopa.

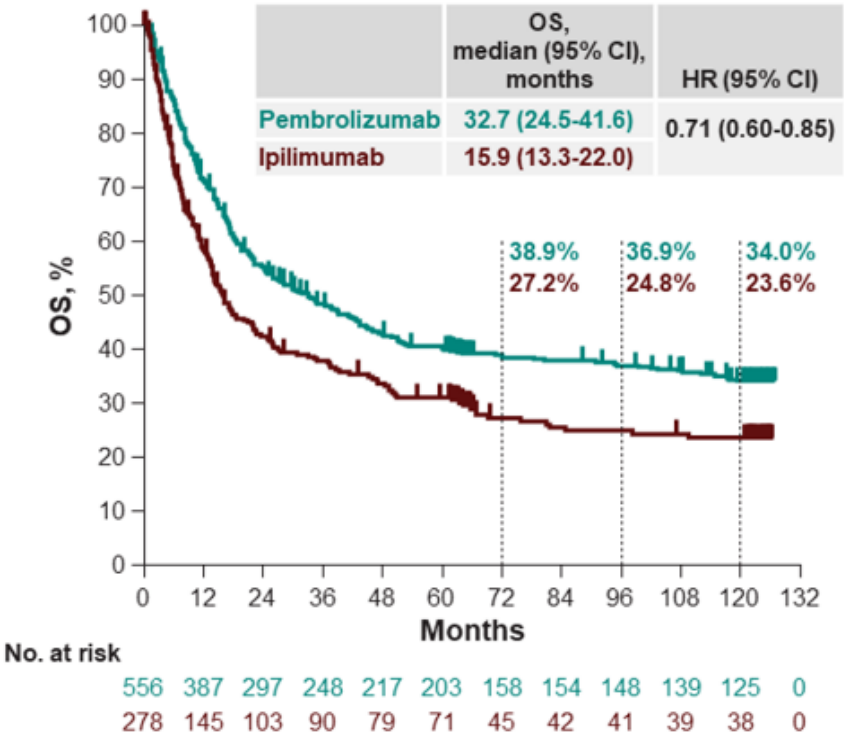
If you find something I have missed, please e-mail me: ivanpantic@hotmail.com

Subir la barra

CM067: IPI+NIVO O NIVO VS IPI

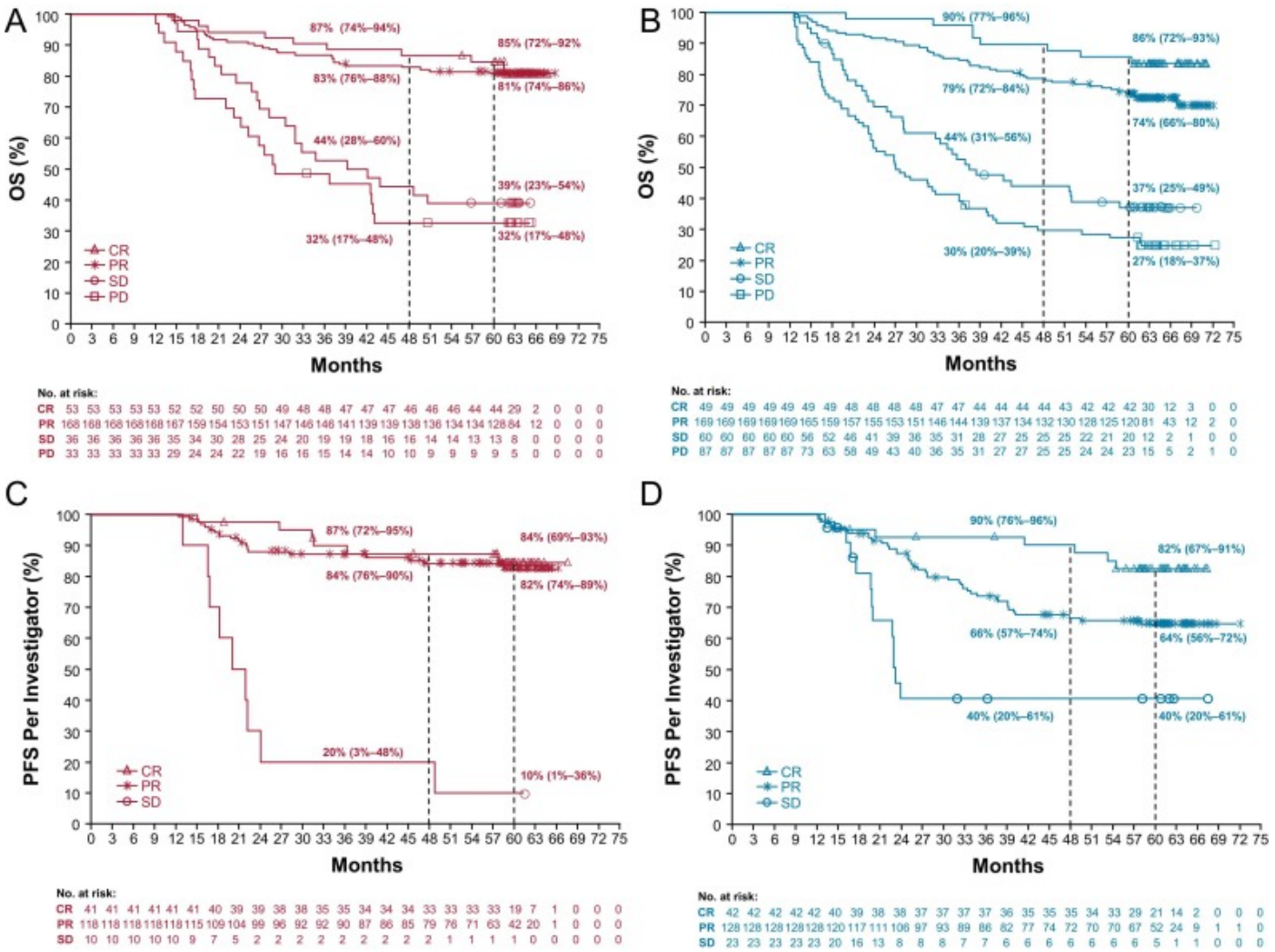


KN006: PEMBRO VS IPI

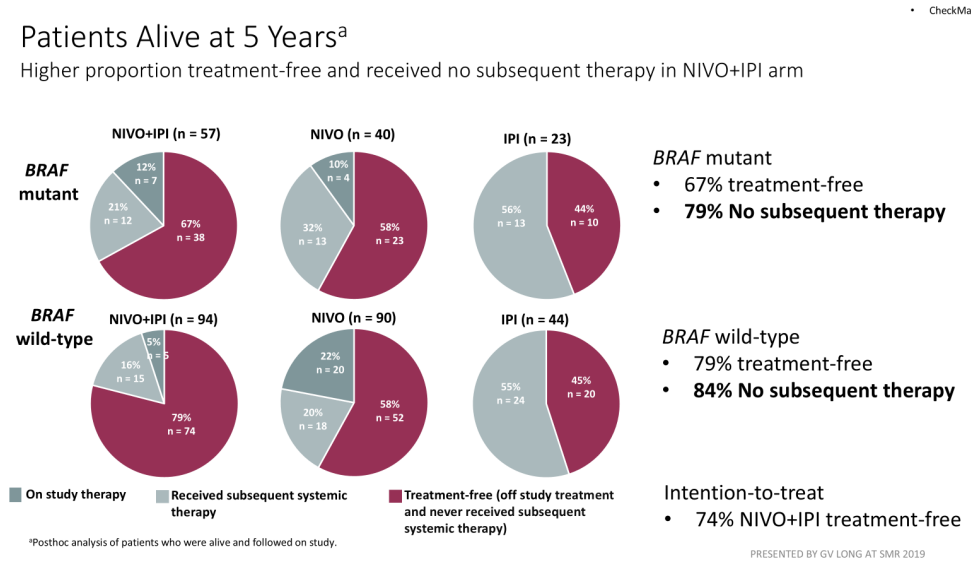


Wolchok 2024 NEJM, Robert ESMO 2024

¿Podemos hablar de curación?

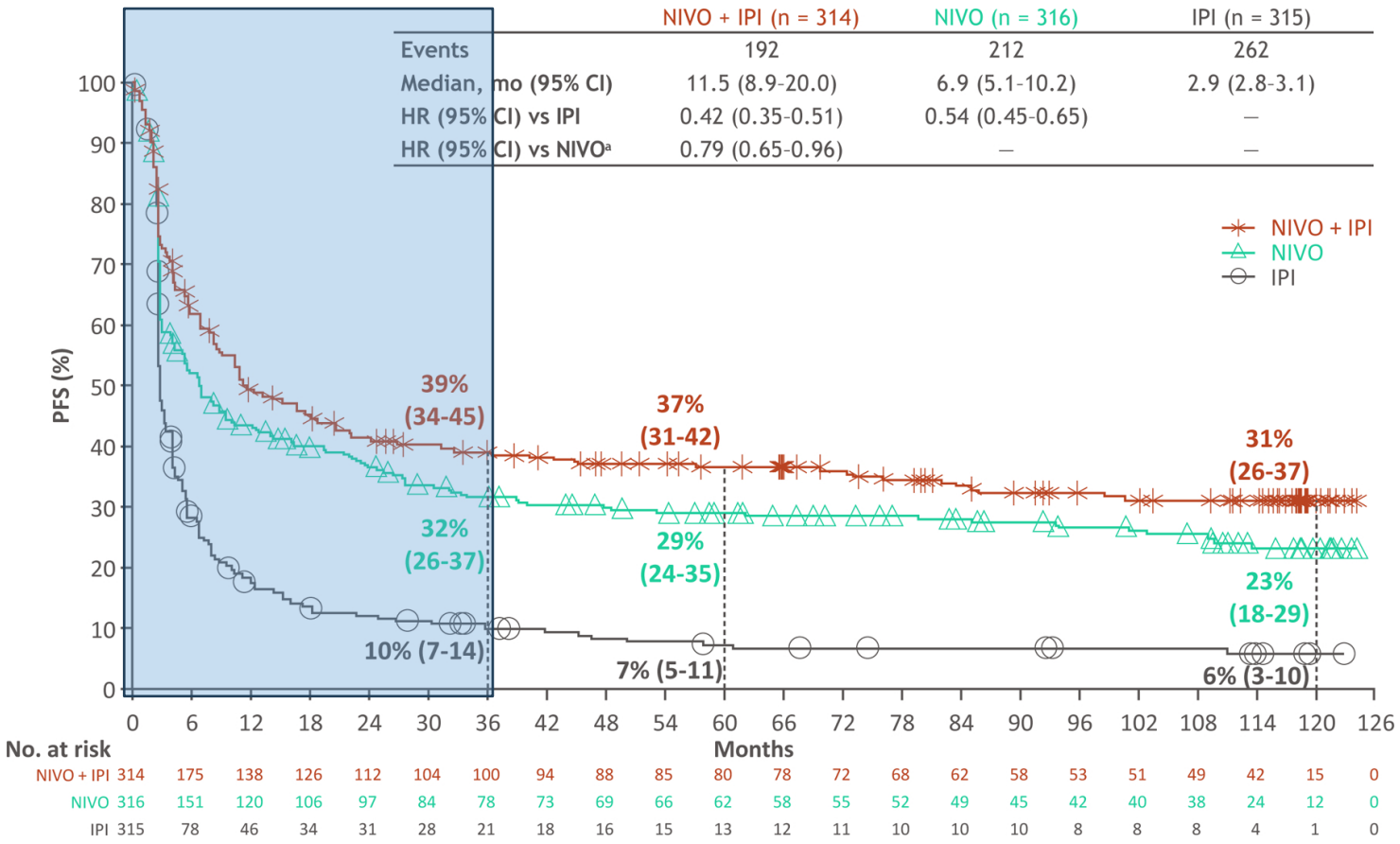


- Respuesta en 1er año
- Profundidad de respuesta (CR vs PR)
- 80% vivos **y sin progresión** a los 5 años
- Los que pasan esta barrera de los 5 años, "¿funcionalmente curados?" (modelización)**
- Hasta 74% de los no progresores están vivos **sin tto** a los 5 años



Long 2019 SMR
Robert 2025 Eur J Cancer
**Cavillon 2026 BJCancer

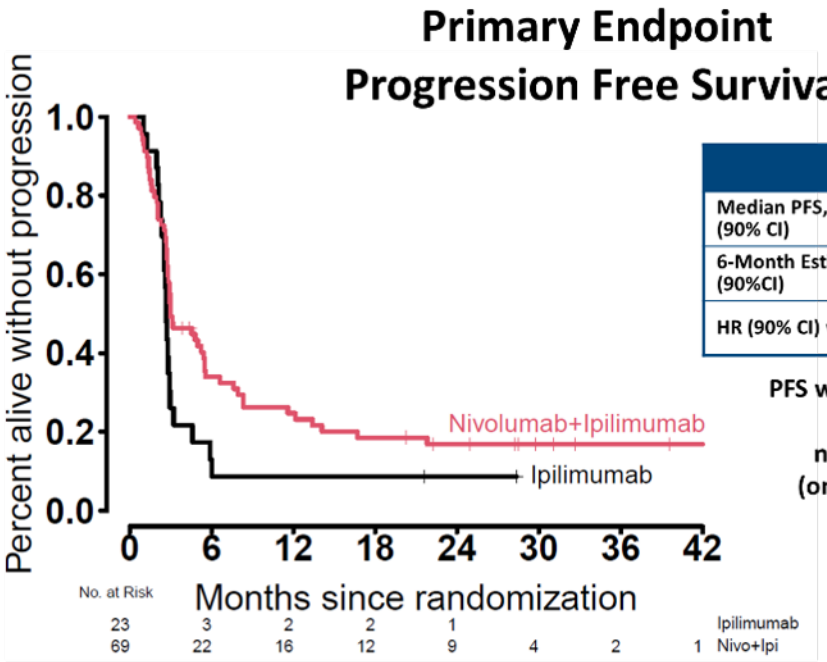
Sin embargo…



30% progresión a los 6 meses
50% progresión a los (aprox) 12 meses

Wolchok 2024 NEJM

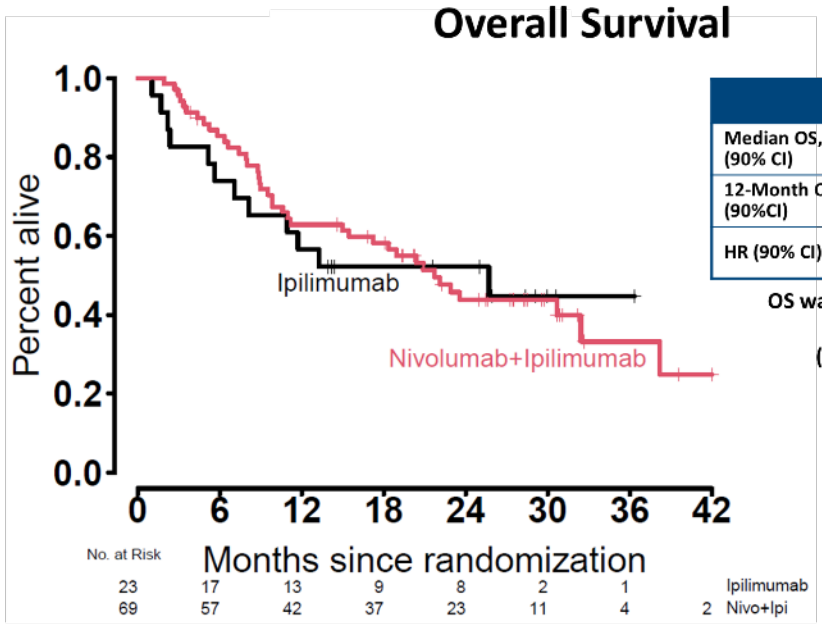
Muy poca evidencia en post PD-1: fase 2 aleatorizado



	NIVO+IPI (N=69)	IPI (N=23)
Median PFS, mo (90% CI)	3.0 (2.8, 5.3)	2.7 (2.5, 2.9)
6-Month Estimate (90%CI)	34% (25%, 44%)	13% (4%,27 %)
HR (90% CI) vs. IPI	0.63 (0.41, 0.97)	--

PFS was statistically significantly improved with nivo+ipi compared to ipi (one-sided p-value = 0.037)

Median Duration of Follow-Up: 28.3 months



	NIVO+IPI (N=69)	IPI (N=23)
Median OS, mo (90% CI)	21.7 (15.4, 32.4)	25.7 (8.1, NR)
12-Month OS (90%CI)	63% (52%, 72%)	57% (38%, 71%)
HR (90% CI) vs. IPI	0.93 (0.54, 1.60)	--

OS was not statistically different with nivo+ipi compared to ipi (one-sided p-value = 0.408)

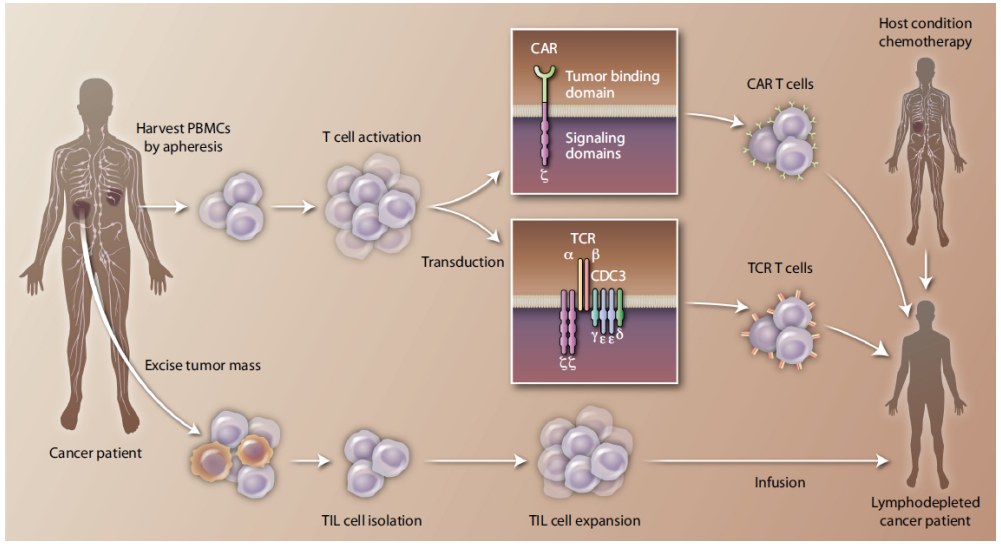
Median Duration of Follow-up: 27.3 months

Este es uno de los **dos** únicos ensayos aleatorizados positivos, en PFS (no OS)

VanderWalde AACR 2022

TIPOS DE TERAPIA CELULAR BASADAS EN LINFOCITOS T

	TILS	CAR-T	TCR-T
Fuente linfocitos	Tumor	Sangre periférica	Sangre periférica
Clonalidad	Policlonal (y polifuncional)	Monoclonal	Monoclonal
Diana	Intracelular, múltiples pero desconocidas	Definida, membrana	Definida, intracelular
Modificación genética	No (aunque empieza a haberlos)	Sí (anticuerpo y dominios activadores)	Sí (TCR)
Restricción HLA	No	Sí	Sí
Necesidad linfodepleción	Sí (dosis muy altas de QT)	Sí	Sí (dosis menos altas)
Riesgo CRS	No (marginal, por la IL-2 sobrante)	Muy alto	Alto/moderado
Necesidad de IL-2 post infusión	Sí (aunque empieza a haberlos que no)	No	No imprescindible o bajas



June 2015 Sci Trans Med

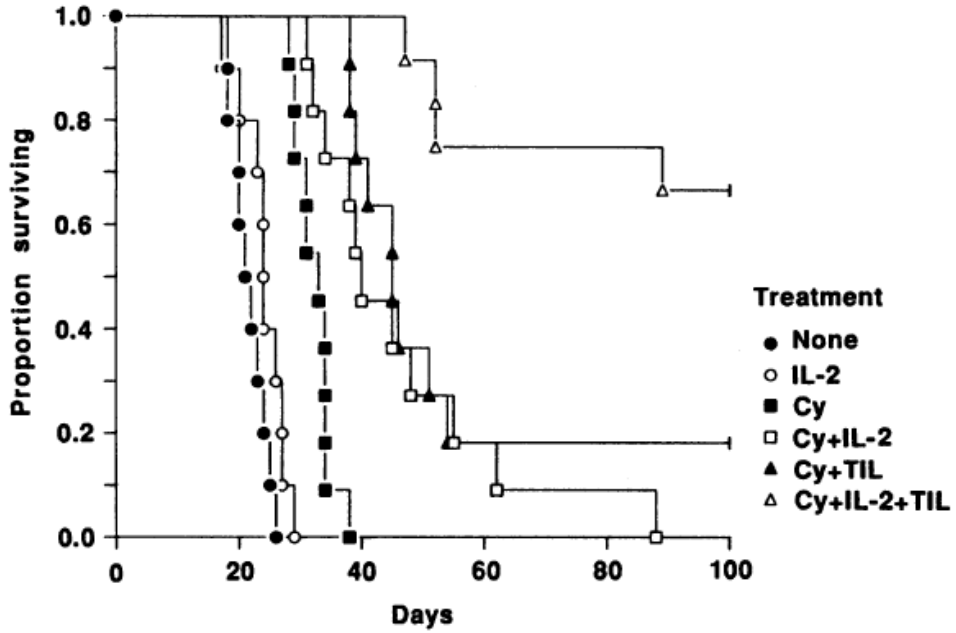
ANTES DE LOS IMMUNE CHECKPOINTS*

En modelos de sarcoma y ca colon, 3 conceptos perduran **casi 40 años después**:

1. Los TILs (linfocitos infiltrantes de **TUMOR**) son más efectivas que las LAKs (células "asesinas" activadas por linfoquinas, **PERIFÉRICAS**)
2. Es imprescindible la linfoadepleción (Ciclofosfamida a dosis **ALTAS** o radiación corporal total)
3. Es imprescindible la estimulación in vitro y post infusión con IL-2



Steven A. Rosenberg (NCI)
Source: nih.gov



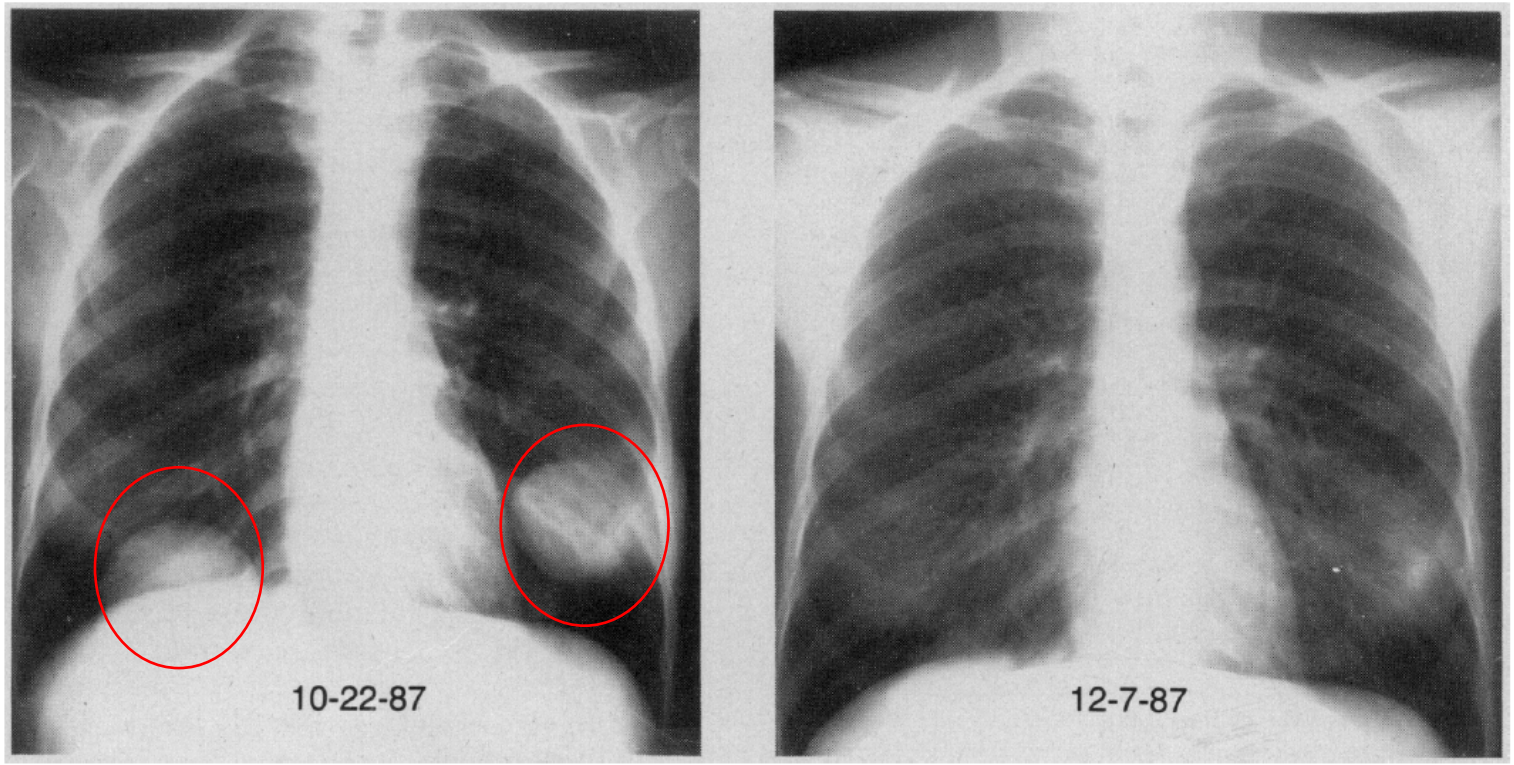
Treatment			Experiment 1				Experiment 2			
Cy	IL-2	TIL	No. of mice Total	No. of mice Cured	Survival (days)	Median survival time (days)	No. of mice Total	No. of mice Cured	Survival (days)	Median survival time (days)
0	0	0	6	0	17,17,18,18,19,22	18	6	0	16,16,16,17,18,18	17
0	0	+	6	0	18,19,20,22,23,24	21	5	0	16,17,18,19,19	18
0	+	0	5	0	19,20,21,22,28	21	6	0	18,18,18,18,20,21	18
0	+	+	5	0	21,21,22,22,24	22	5	0	17,17,17,18,19	17
+	0	0	12	0	24,25,25,26,27,28 29,29,29,30,32,86	29	5	0	24,25,28,28,29	28
+	+	0	6	2	27,27,40,44,>100,>100	42	6	0	24,25,28,28,29,30	28
+	0	+	6	2	45,51,67,91,>100,>100	79*	6	0	30,30,35,41,43,62	38*
+	+	+	6	6	>100,>100,>100, >100,>100,>100	>100*	6	6	>100,>100,>100, >100,>100,>100	>100*
+	+	LAK†	5	0	28,29,29,29,30	29				

*CTLA-4 se descubrió en 1987[1], su función en 1995[2,3] y la primera evidencia preclínica antitumoral en 1996[4]

(1)Brunet 1987 Nature; (2)Krummel 1995 J Exp Med; (3)Tivol 1995 Immunity; (4)Leach 1996 Science

Rosenberg 1986 Scienc

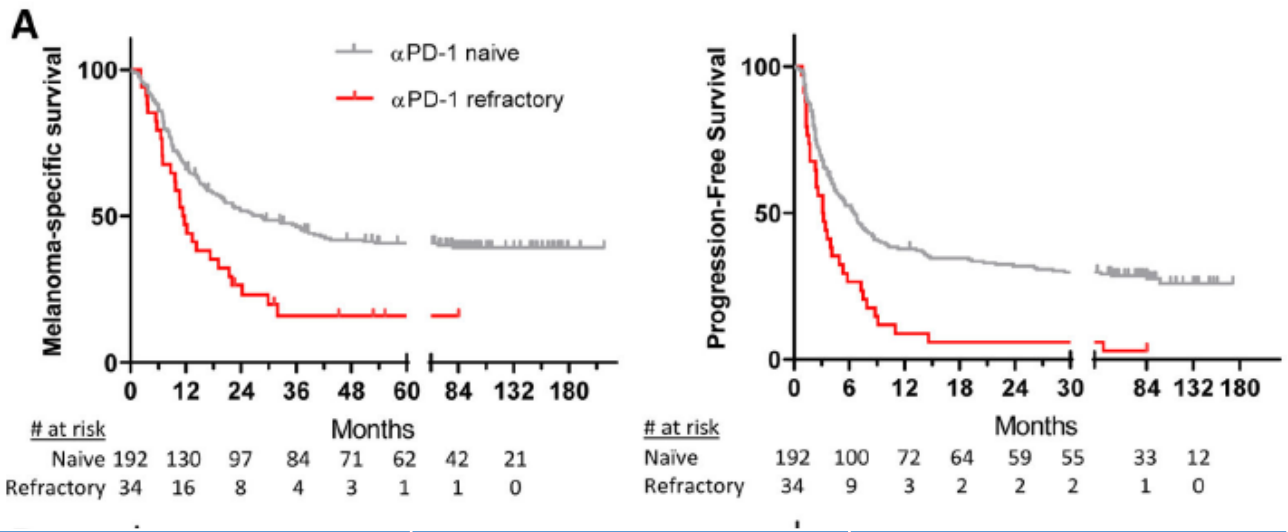
PRIMERAS EVIDENCIAS EN HUMANOS: MELANOMA



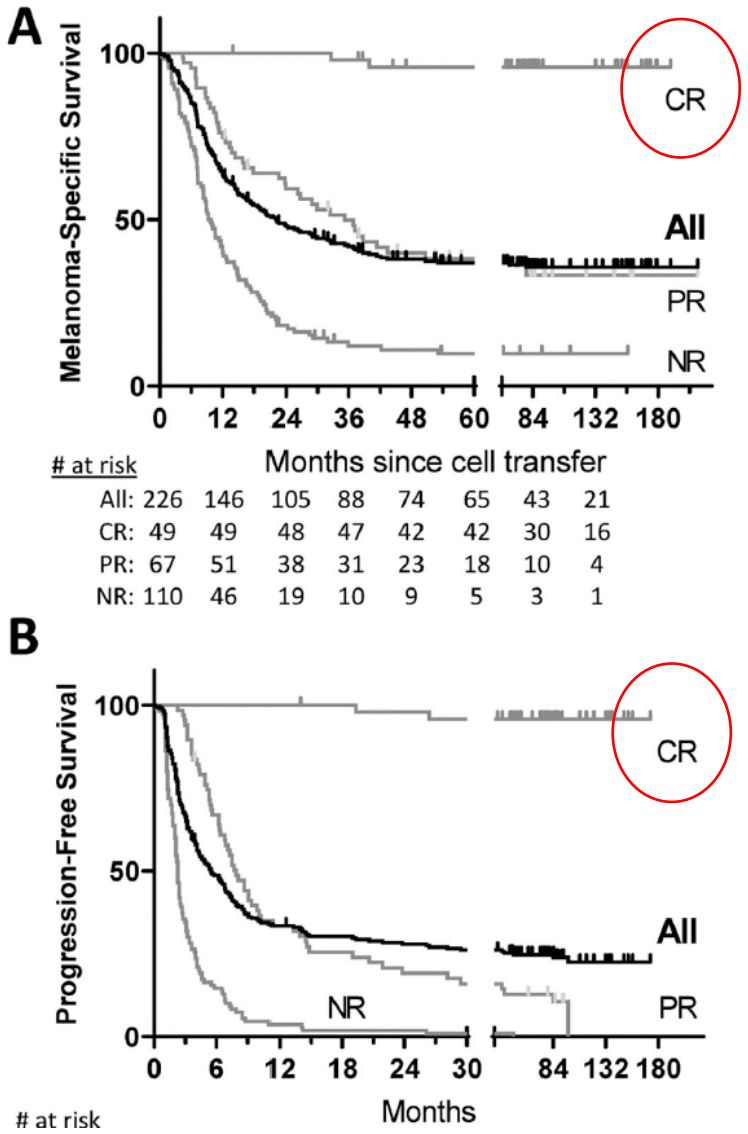
- 37 pacientes: 17 **(46%) no** recibieron TILs por deterioro, contaminación TILs o poco crecimiento de TILs
- 20 pacientes (54%) con melanoma metastásico fueron tratados
  - 11 tratamiento previo (5 QT, 5 IL-2, 1 INF alpha)
- 11/20 **(55%)** pacientes **respuesta** (RECIST no existía…)
- Toxicidad esperable de la QT, escalofríos con la infusión de los TILs y *capillary leak* de la IL-2

Rosenberg 1988 NEJM

COHORTES PROSPECTIVAS: IMPACTO LÍNEAS PREVIAS Y PAPEL DE LA RESPUESTA

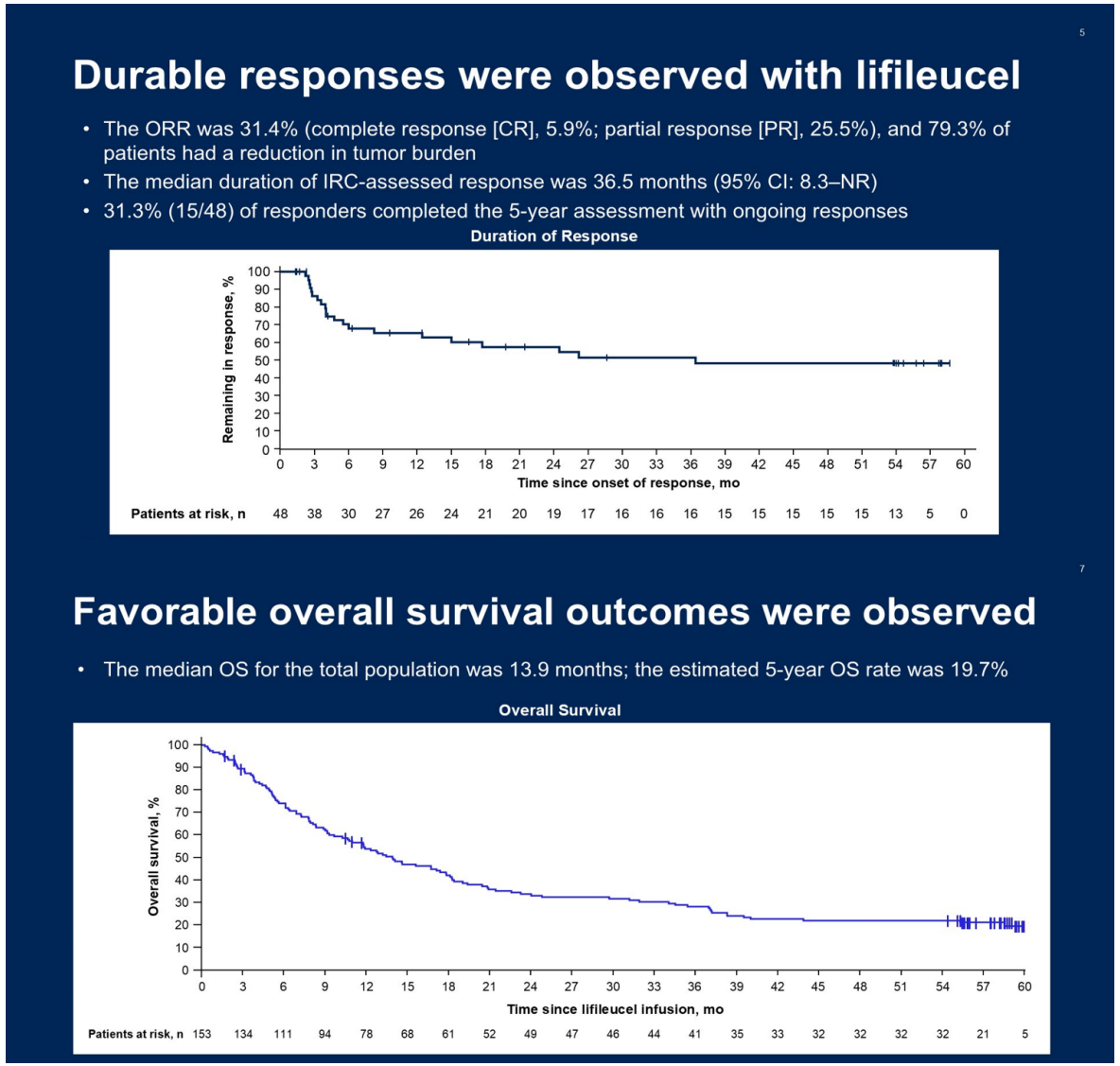


	Naïve	Anti PD-1 R
ORR (%)	56	24
CR (%)	25	3
mOS (meses)	29	12



Seitter 2021 Clin Can Res

TILs comerciales IOVANCE: resultados a 5 años



FDA APPROVED

Datos **buenos**:

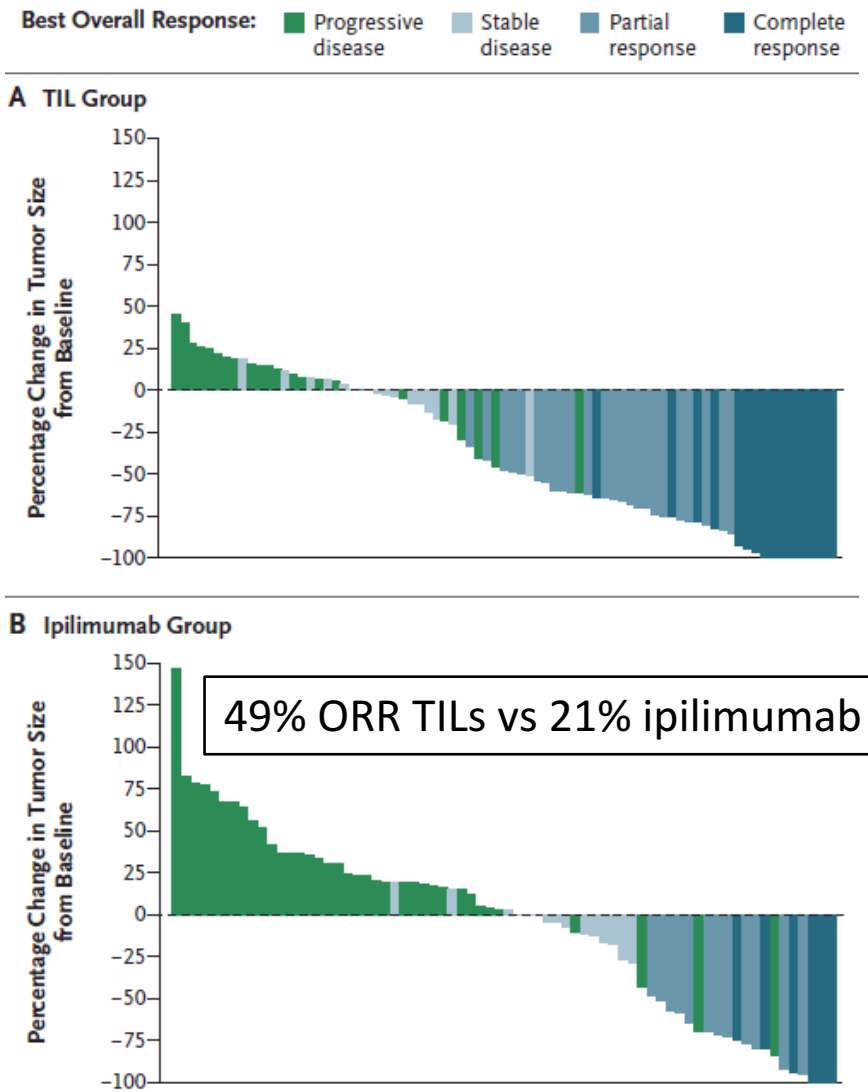
- 31,4% ORR
- Seguimiento ensayo post PD-1 más largo comunicado
- Respuestas ultratardías reportadas
- Mediana SG 14 meses
- % SG 5 años **20%**

PERO:

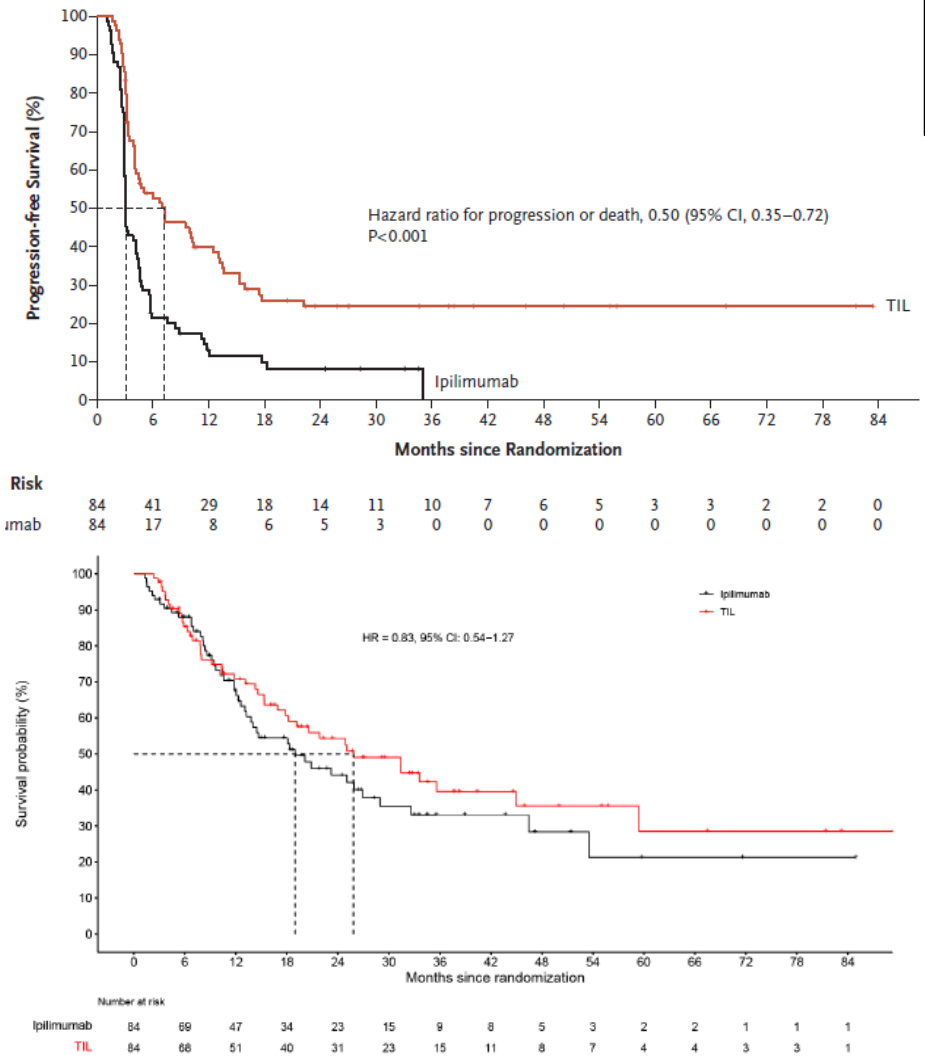
- **ITT 270, reciben lifileucel 156 (43% pérdidas!)**
- **PFS mediana 4 meses en suplementario de JCO 2021**

Medina 2025 J Clin Oncol

ENSAYO CLÍNICO TILs ACADÉMICOS VS IPILIMUMAB.



49% ORR TILs vs 21% ipilimumab

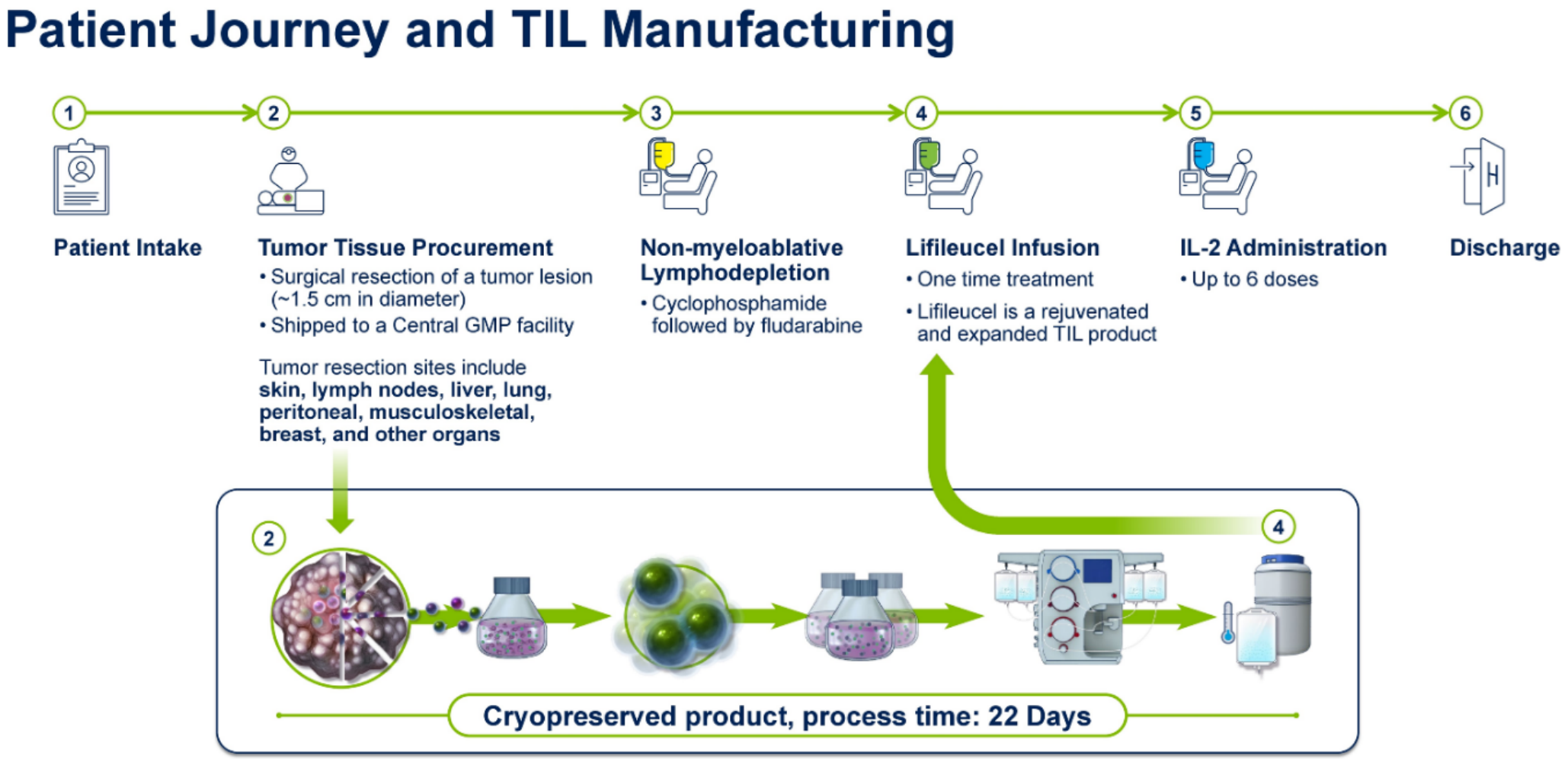


mPFS 7,2 vs 3,1 meses
mOS 26 vs 19 meses

- 199 incluidos, 168 aleatorizados
  - 1 de cada 6-7 no recibe TILs
- 89% post PD-1 (11% naïve)
  - No aparentes dif en SG *naïve vs experienced*, pero N pequeña…
- LDH <2x

Rohaan 2022 NEJM

CÓMO ES EL PROCESO DEL TRATAMIENTO CON TILs y EL POR QUÉ DE SUS FASES



Larkin ASCO 2021

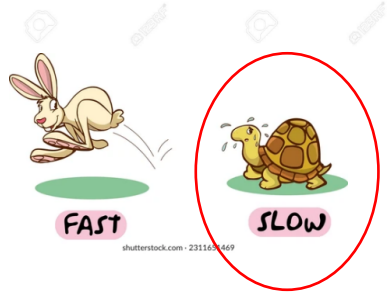
PRIMERA FASE: SELECCIÓN DEL PACIENTE



ASPECTOS CLAVE: PACIENTES CANDIDATOS

- ECOG 0
- Progresión **lenta** (ITT population vs per protocol population)
- Muy buena función cardiovascular: tolerancia a la IL-2 y a los tratamientos de sus toxicidades
- Lesiones extirpables para calidad de TILs
- ¿Líneas de tratamiento?
- ¿En tratamiento activo? ¿Cuándo parar? ¿Terapias puente?
- No hay biomarcador ni de paciente ni de tumor que **prediga** quién va a responder a los TILs

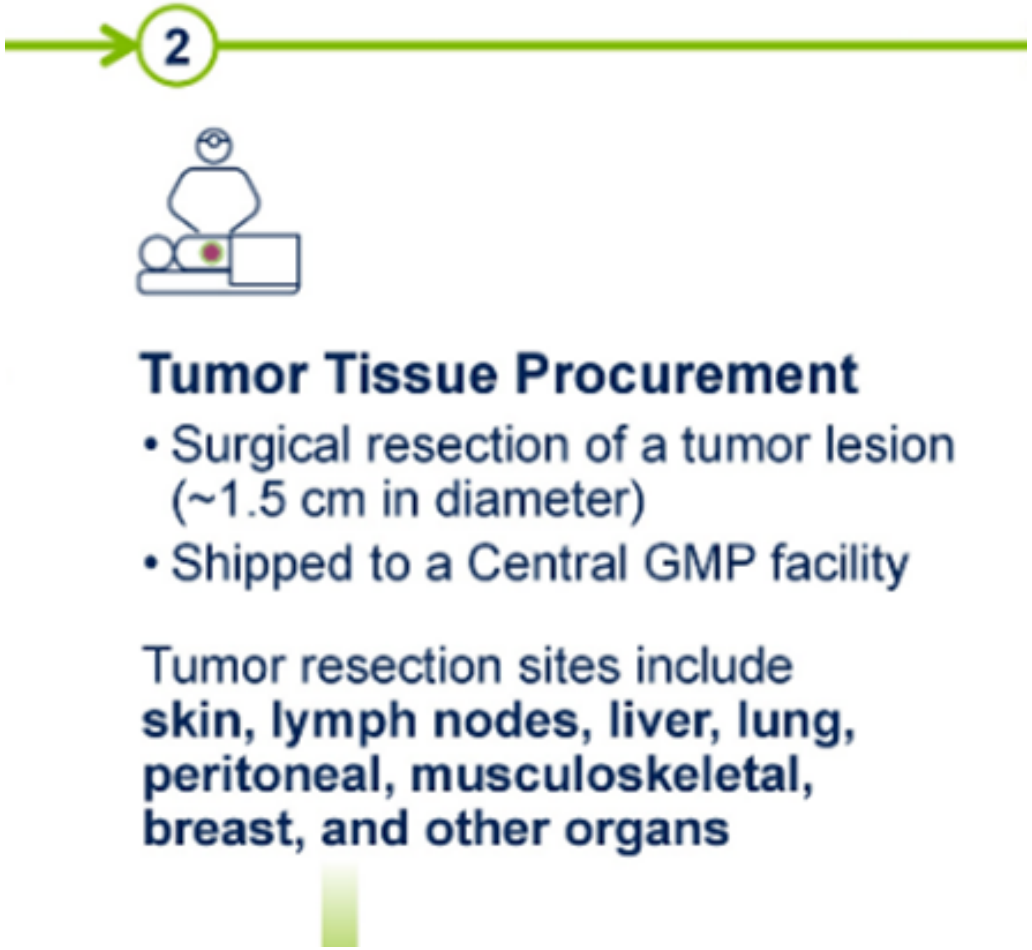






Sentido común et al
Turcotte 2025 JITC

SEGUNDA FASE: SELECCIÓN DEL TUMOR A EXTIRPAR Y EXTIRPACIÓN

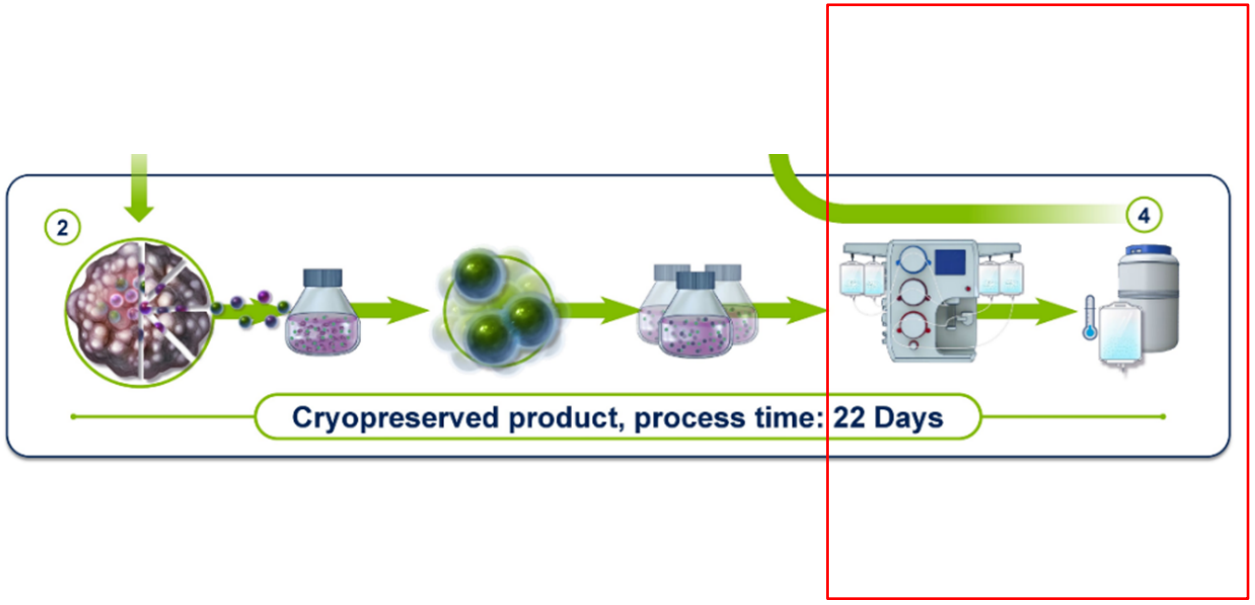


ASPECTOS CLAVE

- El tamaño, **importa**, por la capacidad de extraer número suficiente de linfocitos
- No existen diferencias demostradas en fuente de muestra (cutánea, subcutánea, ganglionar, órgano…)
- Seleccionar la más asequible (técnica, anestesia y complicaciones post quirúrgicas)
- A evitar lesiones en contacto con flora interna-externa: riesgo de contaminación
- Diagnóstico intraoperatorio para evitar elección errónea (necrosis)
- Circuito comunicación **EXQUISITO** en todos los sentidos: filosofía trasplante de órgano sólido

Larkin ASCO 2021
Turcotte 2025 JITC

SEGUNDA FASE (CONT): EXTRACCIÓN, EXPANSIÓN Y CREACIÓN DEL PRODUCTO

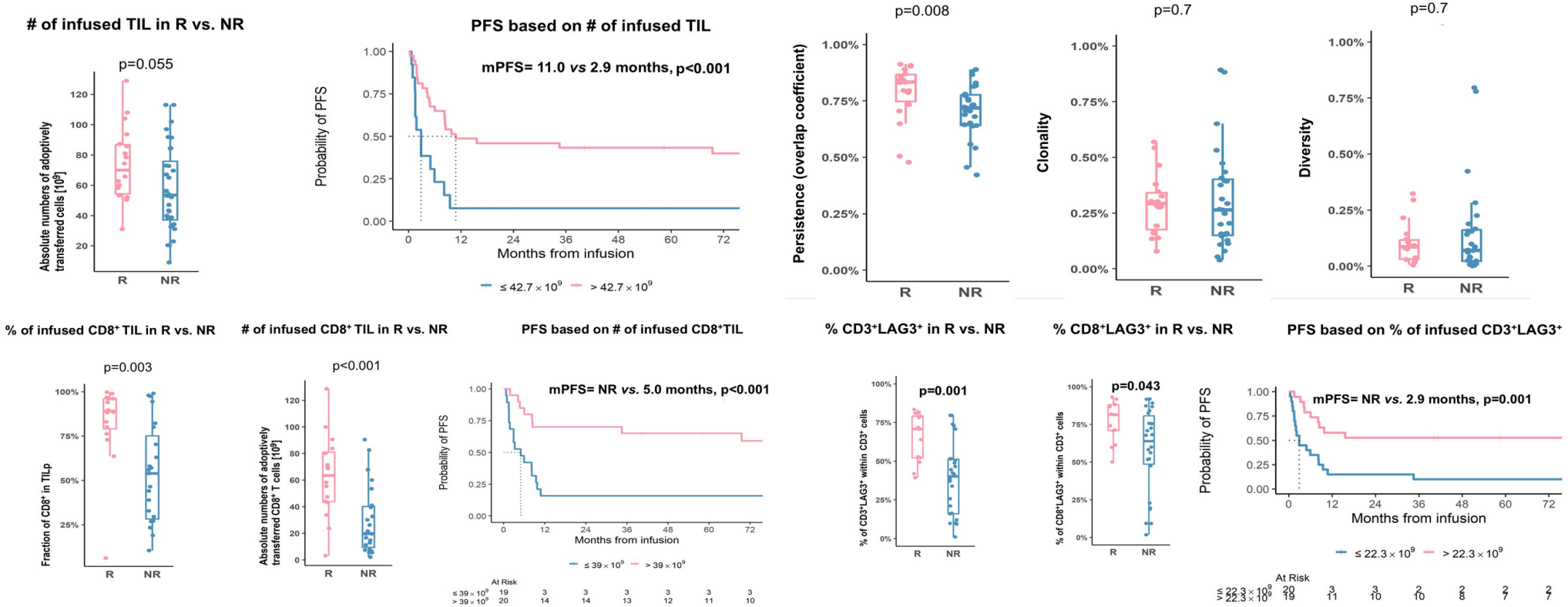


ASPECTOS CLAVE

- Procedimiento GMP
- Tiempo es crítico, el paciente está esperando tratamiento
- Si no hay criopreservación, imprescindible coordinación total para siguiente fase (linfodepleción): ¿cuándo estamos seguros de empezar?
- Criopreservación local
- ¿Cuántas células? Mínimo $1x10^{9,}$ mediana en ensayos $21x10^{9}$

Larkin ASCO 2021
Turcotte 2025 JITC

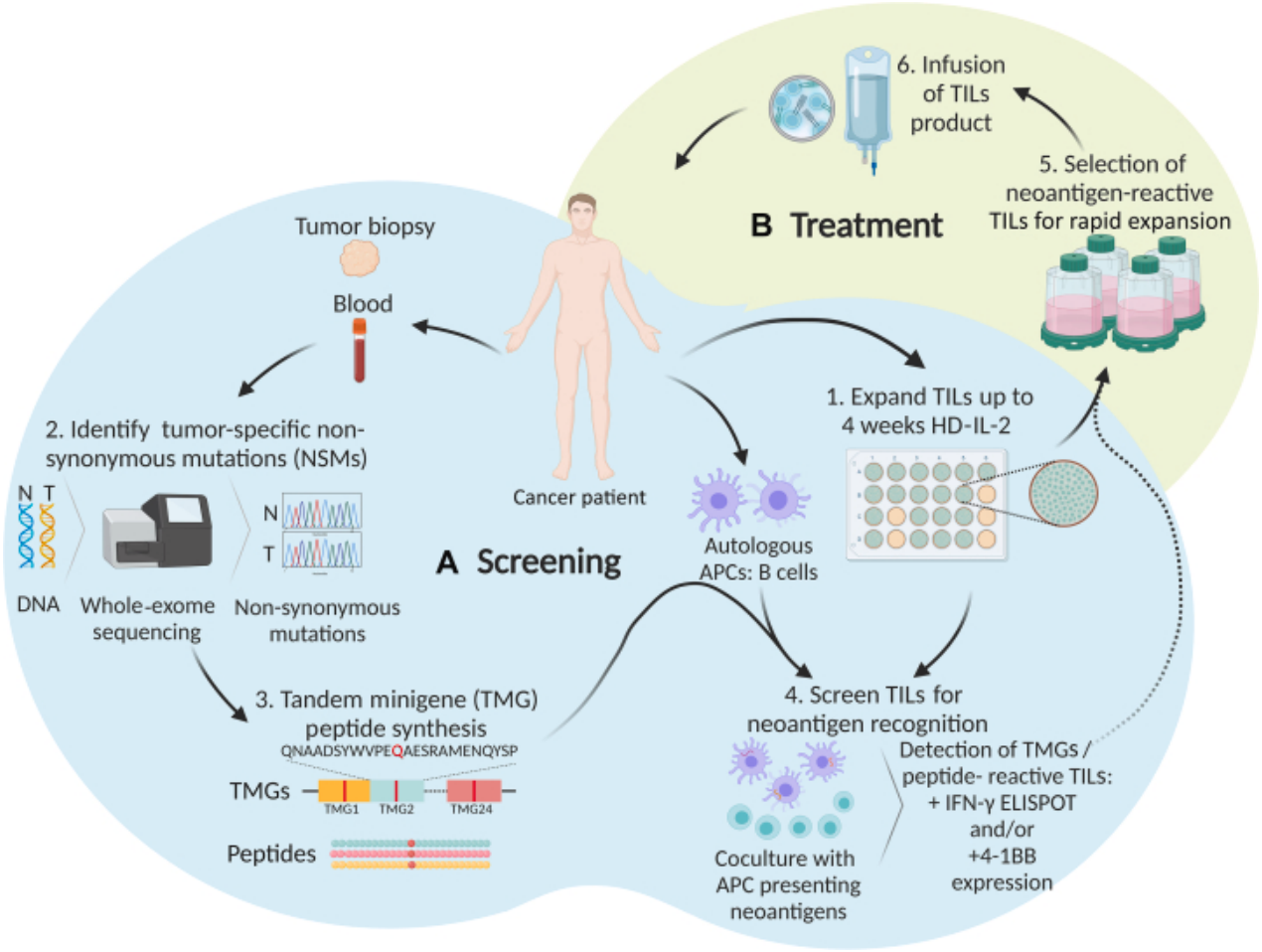
¿QUIENES RESPONDEN MEJOR? SERIE MOFFIT, N=50, 36% ORR



ORR correlaciona con: cantidad de TILs infundidos, persistencia de TILs, presencia CD8 memoria y **LAG3**

ORR no correlaciona con clonalidad ni diversidad

MEJORANDO LOS TILs EN EL LABORATORIO: MÁS ESPECÍFICOS

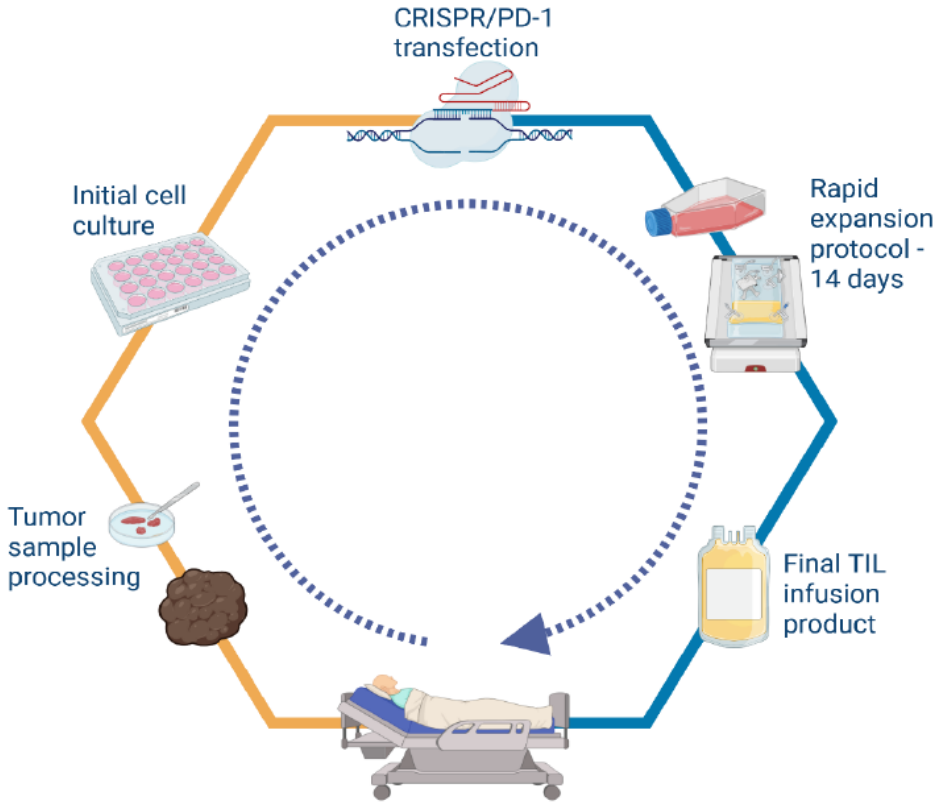


- Los TILs se coincuban con células B a las que se ha “pulsado” con neoantígenos sintéticos provenientes de análisis por WES de tumor del propio paciente.

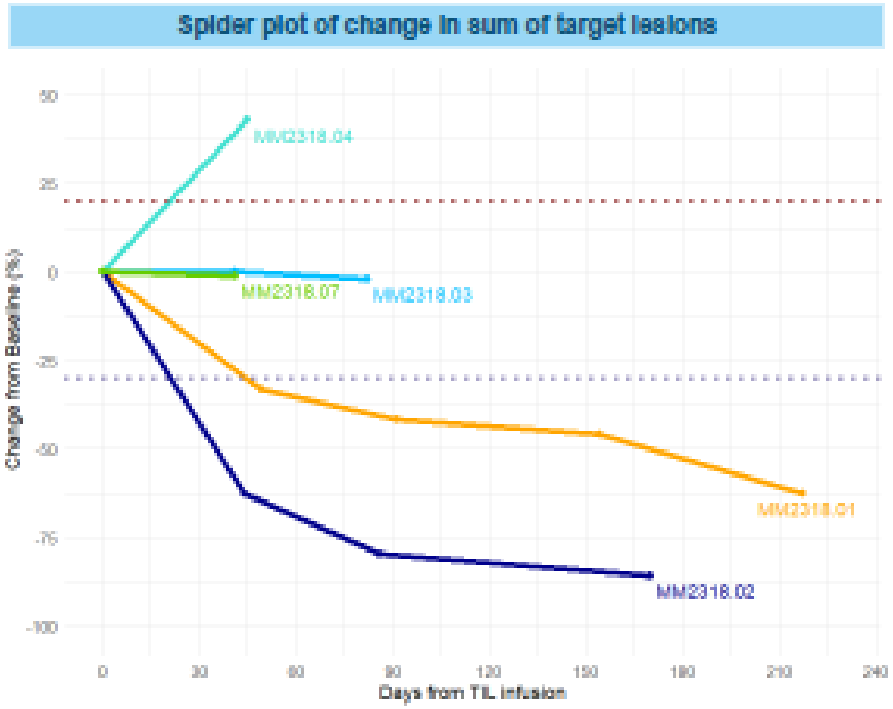
- Esto permite seleccionar TILs realmente reactivos frente a tumor

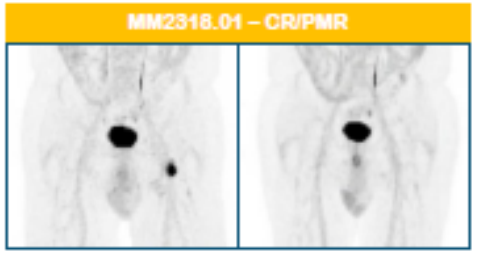
Palomero 2024 (equipo Dra Alena Gros, VHIO) Immunooncol Tech

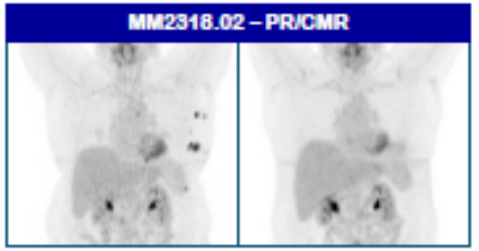
MEJORANDO LOS TILs EN EL LABORATORIO: MÁS ACTIVOS

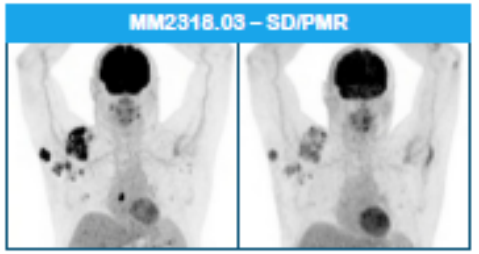


- Eliminación por CRISPR de PD-1 de los TILs (ensayo en marcha)
- 7 pacientes, 5 reciben los TILs
- 2/5 respuestas









Sohlin ESMO 2025

TERCERA FASE: LINFODEPLECIÓN



ASPECTOS CLAVE

- A día de hoy, **imprescindible**
  - Los linfocitos compiten con los TILs por IL-2 (y resto de citoquinas)
  - Las células mieloides y los TRegs impiden el crecimiento de los TILs
- Ciclofosfamida 60mg/**kg** D -5 y-4 + fludarabina 25 mg/m2 D -5 a -1
- Profilaxis septrin, valaciclovir, fluconazol.
- **G-CSF DESPUÉS DE TILs**
- Idealmente en planta y cuando se sepa que el producto es válido
- Trasfusiones con productos **irradiados** (<8 g/dl Hb, <20,000 plaquetas)
- ¿Estrategias de monitorización linfocitos como stop rule (menos días de LAT)?

Larkin ASCO 2021
Turcotte 2025 JITC; Yao 2012 Blood; Innamarato 2020 Mol TI

CUARTA FASE: INFUSIÓN DE TILs. ¿MOMENTO IDEAL PAR IR A UCI?



ASPECTOS CLAVE

- 24-96H tras fin de QT
- “Descongelado” (thawing) si criopreservado, no esperar demasiado tiempo (DMSO)
- Paracetamol, polaramine, hidratación
- NO PRODUCE CRS (a diferencia de CAR-T)
  - Febricula, escalofríos (restos IL-2)
  - Mal sabor/olor (restos dimetilsulfuro)

Larkin ASCO 2021
Turcotte 2025 JITC

QUINTA FASE: INTERLEUQUINA 2 (IL-2)

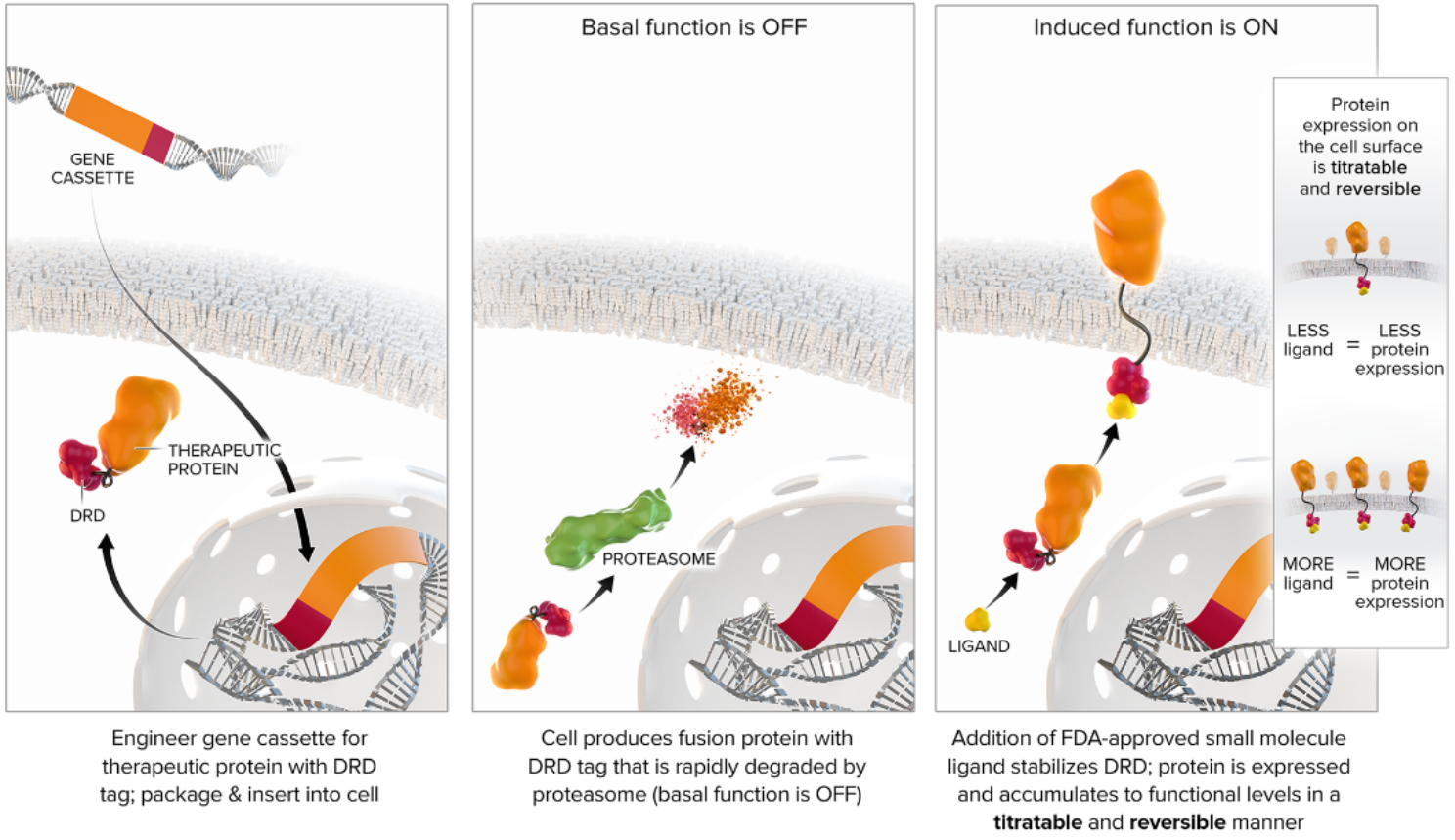


ASPECTOS CLAVE

- **Sí o sí en UCI**
- 600,000 UI/kg aldesleukin (recombinante) cada 8-12h max x 6 dosis
  - Al parecer más ≠ mejor, **con una bastaría**
- Toxicidad de la hipotensión, fiebre, *capillary leak* y directas
- Monitor EKG, peso, sat O2 y diuresis

Larkin ASCO 2021
Turcotte 2025 JITC

MEJORANDO LOS TILs EN EL LABORATORIO: OBX-115, TILs INDEPENDIENTES DE IL-2



Engineer gene cassette for therapeutic protein with DRD tag; package & insert into cell

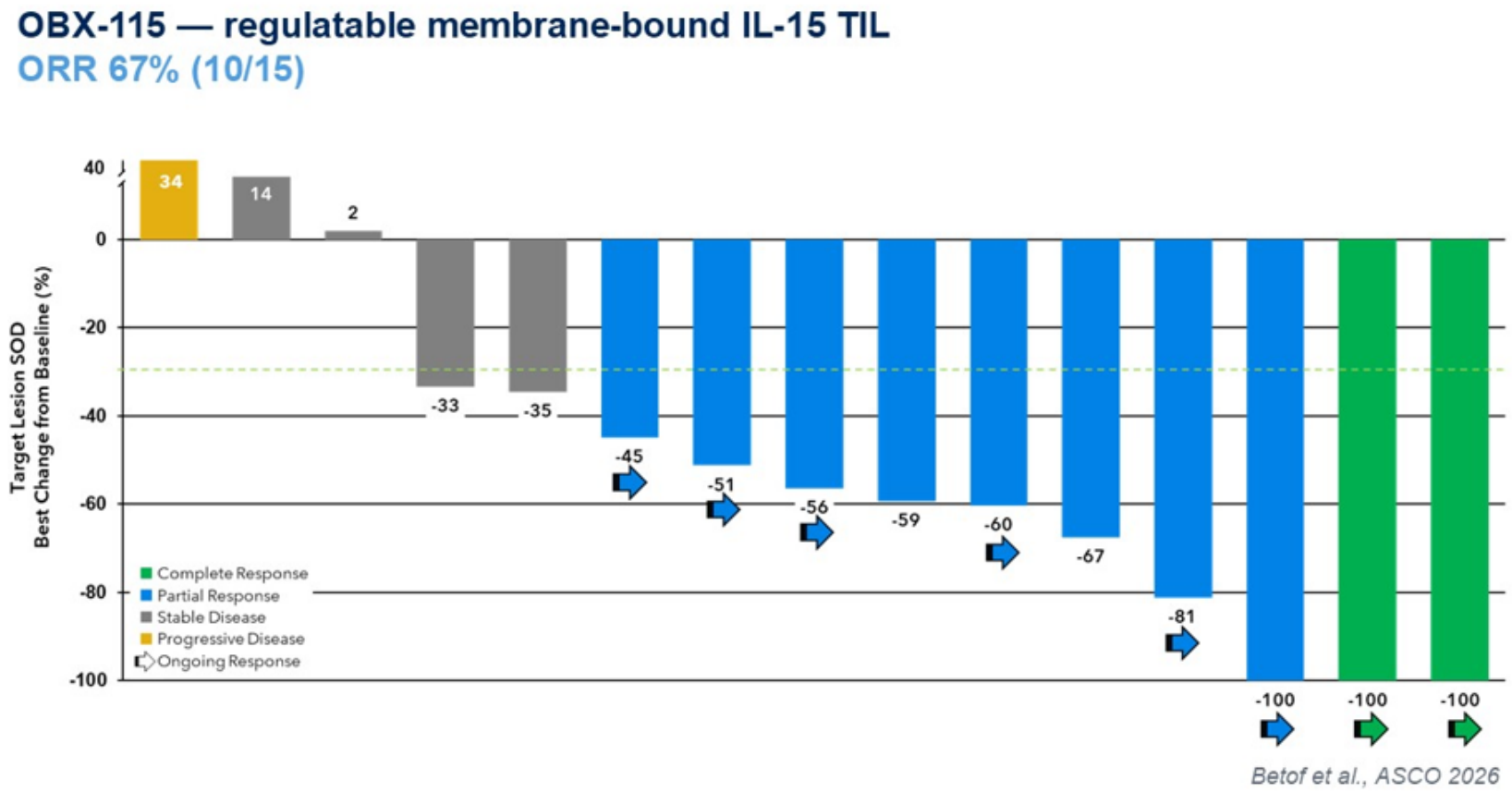
Cell produces fusion protein with DRD tag that is rapidly degraded by proteasome (basal function is OFF)

Addition of FDA-approved small molecule ligand stabilizes DRD; protein is expressed and accumulates to functional levels in a **titratable** and **reversible** manner

- cytoDRiVE® PLATFORM
- Modificación genética de los TILs para que expresen proteína de fusión (poteína de interés + DRD (drug responsive domains)
- Aquí, proteína de interés es mbIL-15 y la acetazolamida oral se uniría al DRD, activando mbIL-15
- Ya no es necesaria IL-2
- ¿Quizá tampoco QT?

https://obsidiantx.com/our-science/

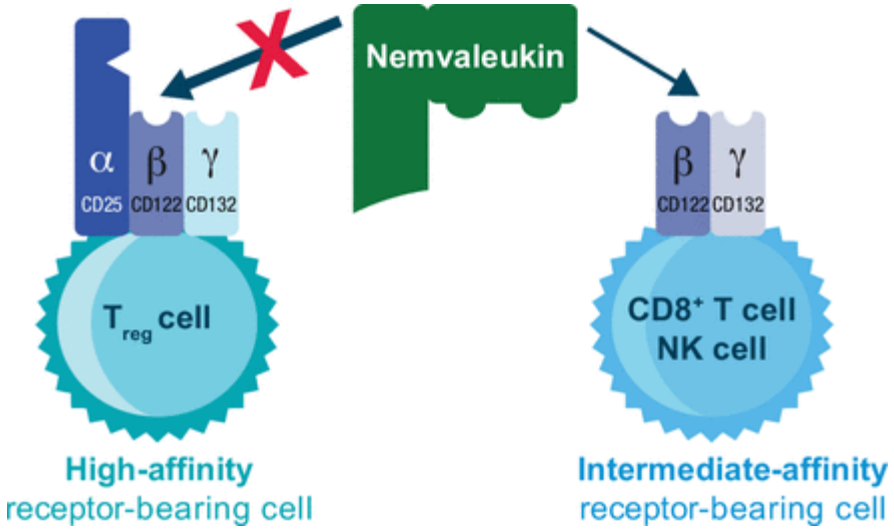
MEJORANDO LOS TILs EN EL LABORATORIO: OBX-115, TILs INDEPENDIENTES DE IL-2



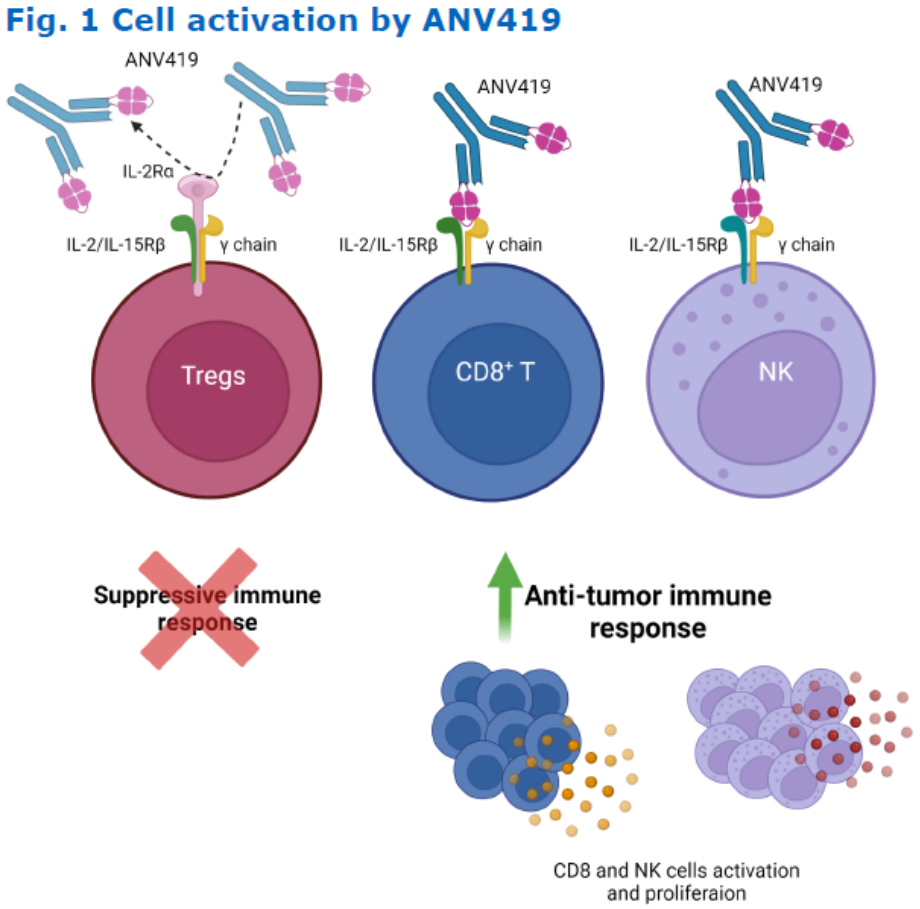
Betof ASCO 2026

IL-2 ALTERNATIVAS A ALDESLEUKIN: EVITAR LA UNIÓN A α

ANV419: fusion protein of IL-2 and an anti-IL-2 antibody which specifically **blocks IL-2Ra binding**

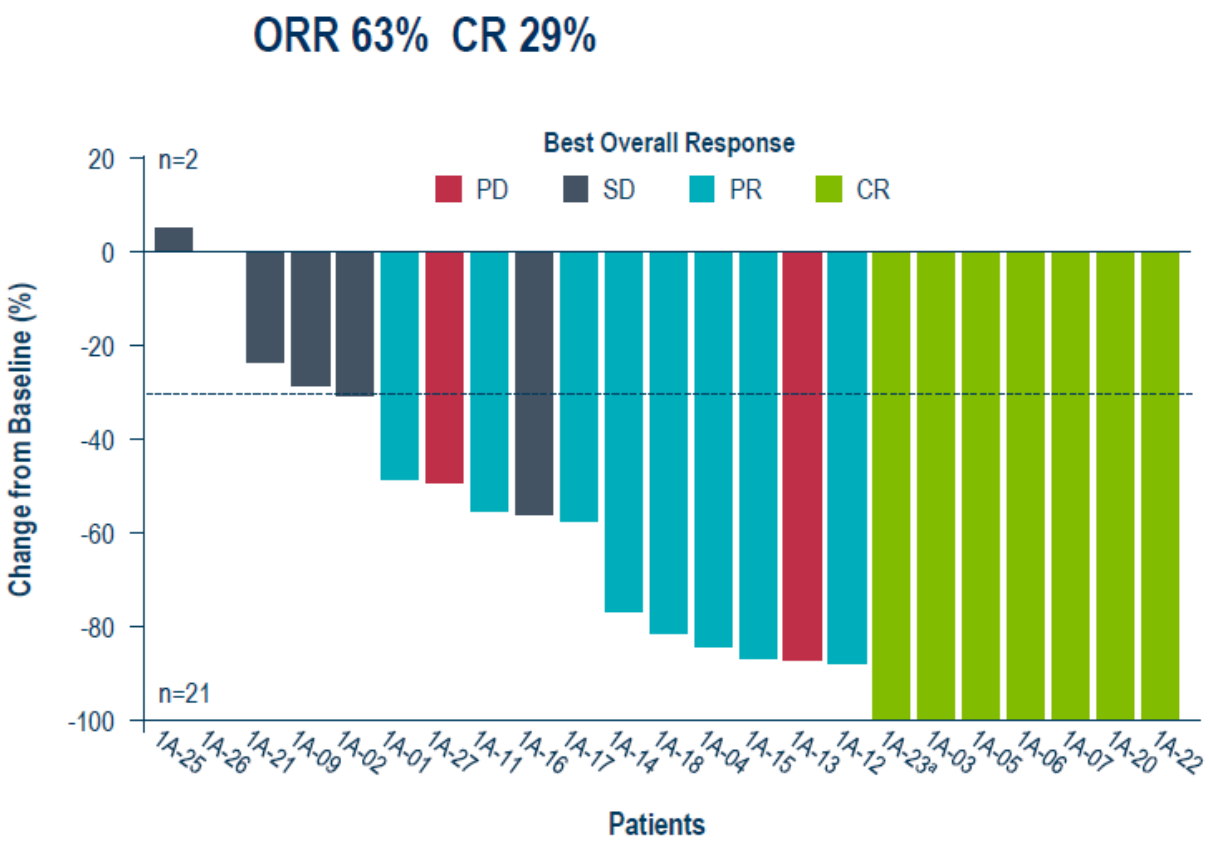


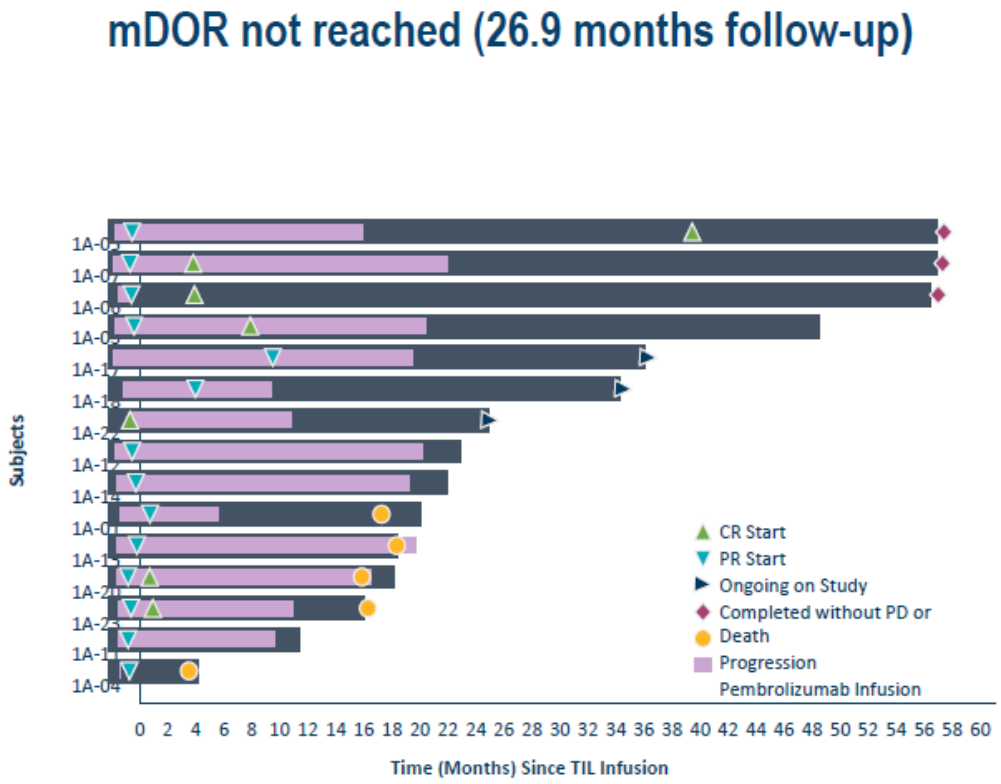
Desarrollo parado nenvaleukin



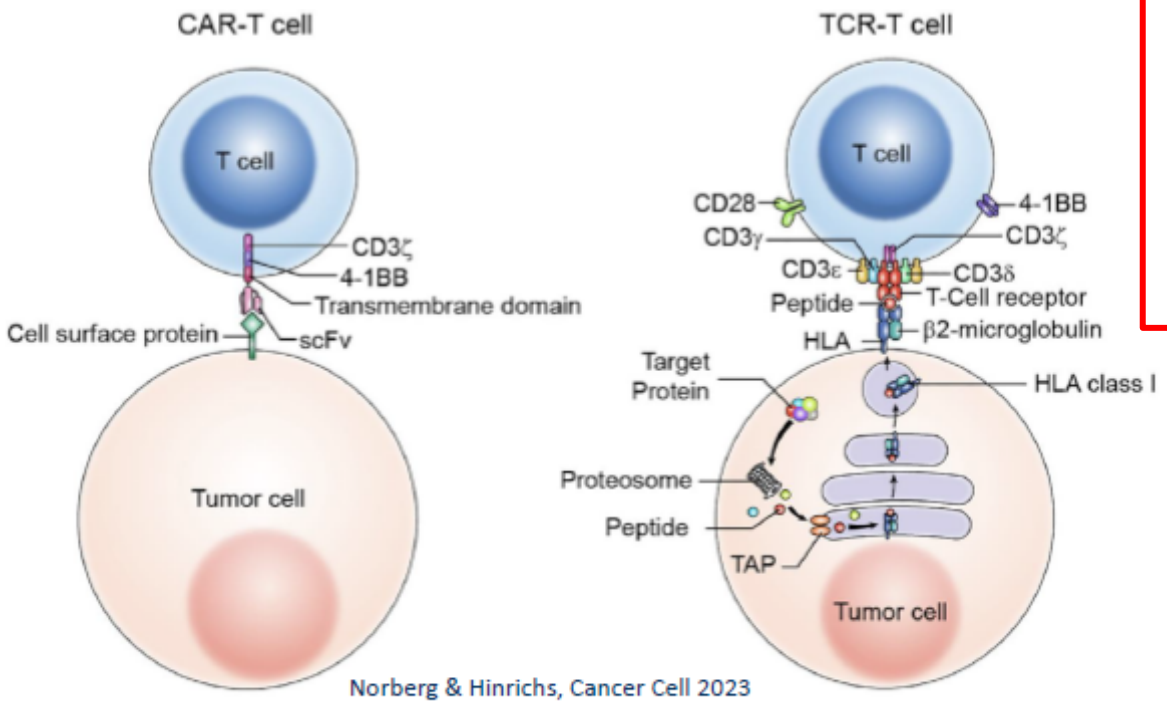
Garralda AACR 2022
Vaishampayan JITC 2024

ENSAYOS COMBINACIÓN TILs + ANTI PD-1

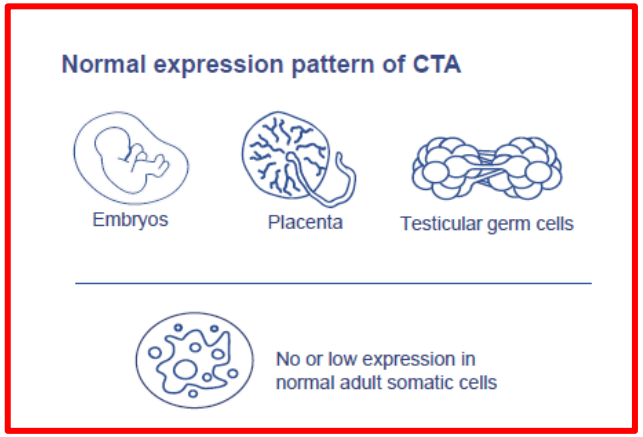


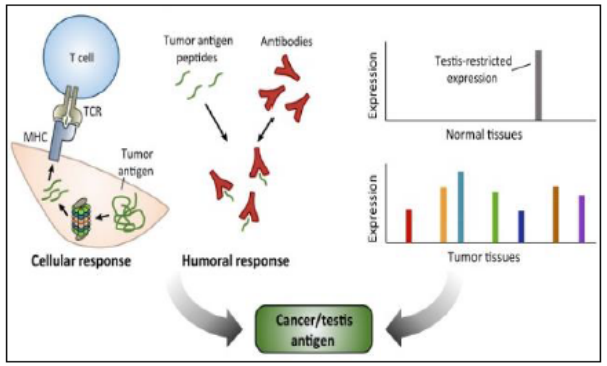


TCR-T: LINFOAFÉRESIS, MODIFICACIÓN DE TCR PARA RECONOCER UN ANTÍGENO COMPARTIDO ESPECÍFICO DE TUMOR Y REINTRODUCCIÓN DEL LINFOCITO

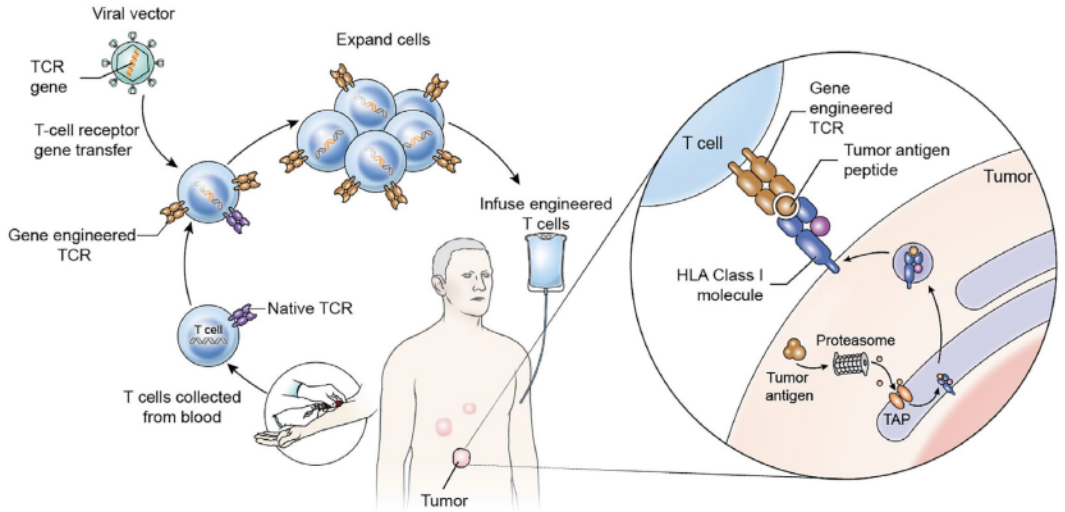


Norberg & Hinrichs, Cancer Cell 2023





Mitchell G et al. J Immunother Cancer 2021, Weon JL et al. Curr Opin Cell Biol 2015, Iura K et al. Hum Pathol. 2017



Haanen ESMO 2025
Dángelo ASCO 2025

PRAME TCR-T: anzu-cel (IMA203) in Melanoma

How TCR-T differs from TIL

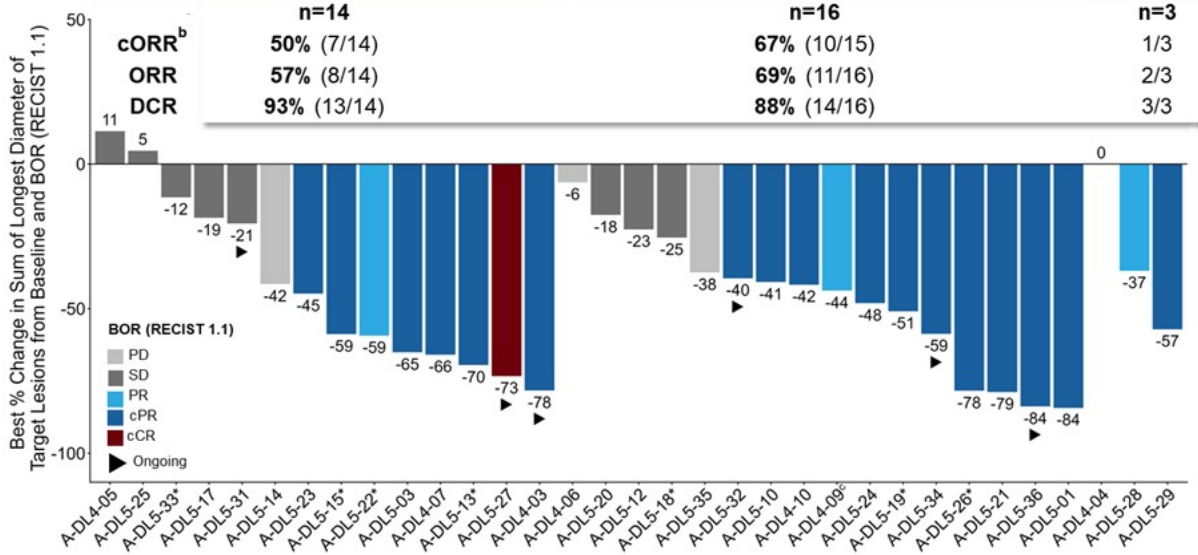
Antigen One defined target (PRAME), intracellular

HLA Requires HLA-A*02:01 (~45% of US/EU patients)

Manufacturing ~2 weeks from leukapheresis ~95% success rate

IL-2 Low-dose subcutaneous (vs. HD IV in bulk TIL)

	Cutaneous Melanoma	Uveal Melanoma	Melanoma (other)[a]	All Melanoma
	n=14	n=16	n=3	n=33
cORR[b]	**50%** (7/14)	**67%** (10/15)	1/3	**56%** (18/32)
ORR	**57%** (8/14)	**69%** (11/16)	2/3	**64%** (21/33)
DCR	**93%** (13/14)	**88%** (14/16)	3/3	**91%** (30/33)



[a] Includes melanoma (other) n=3: MM n=2, MUP n=1; [b] Confirmed ORR for patients with ≥2 post-BL scans per RECIST 1.1, PD or death at any prior timepoint, those with ongoing unconfirmed PR/CR were excluded. [c] Patient left study (withdrew consent) with ongoing unconfirmed PR.* Maximum change of target lesions and RECIST1.1 response at different timepoints. Anzu-cel, anzutresgene autoleucel; BOR, best overall response; cCR, confirmed complete response; cORR, confirmed objective response rate; cPR, confirmed partial response; DCR, disease control rate at week 6; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease.

Davar et al., ASCO 2026 (n=33 melanoma; ORR 56%, mDOR 14.6 mo)

Now in Phase 3: SUPRAME vs. investigator's choice in PD-1–refractory melanoma (NCT06743126)

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org.

Tomado de Donia ASCO 2026

PROYECTO MIRTILOS
(Mejora de la Inducción y Recolecta de TILs en Órgano Sólido)



Imagen tomada de https://www.interempresas.net/Horticola

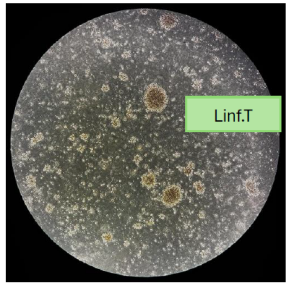
GEM
Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma

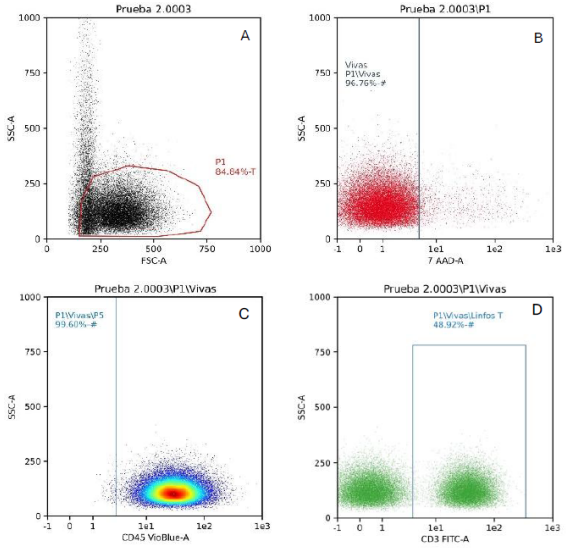
SEOM 50 años cambiando el significado del cáncer
Sociedad Española de Oncología Médica



Imagen generada por IA

PROYECTO MIRTILOS: Primeros pasos

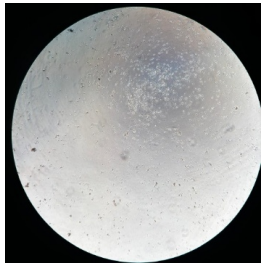




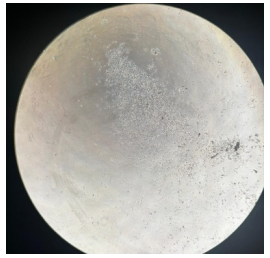
Expansión linfocitos sangre periférica donante sano ✓
(supongo que estoy sano)



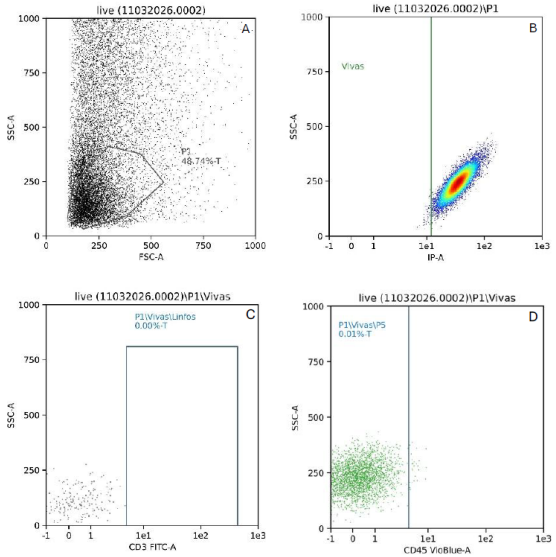
Elena Garaulet &
María Eugenia Fernández Santos
UP-MTAs HGUGM



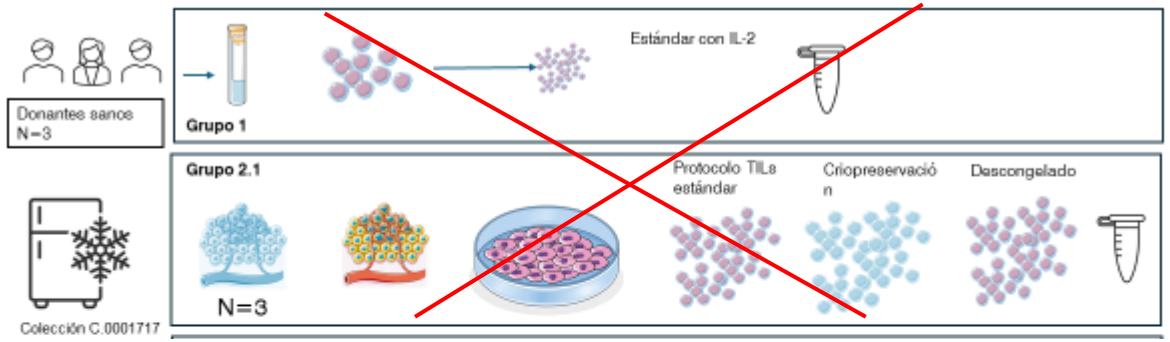
Fase pre REP 4-2-2026



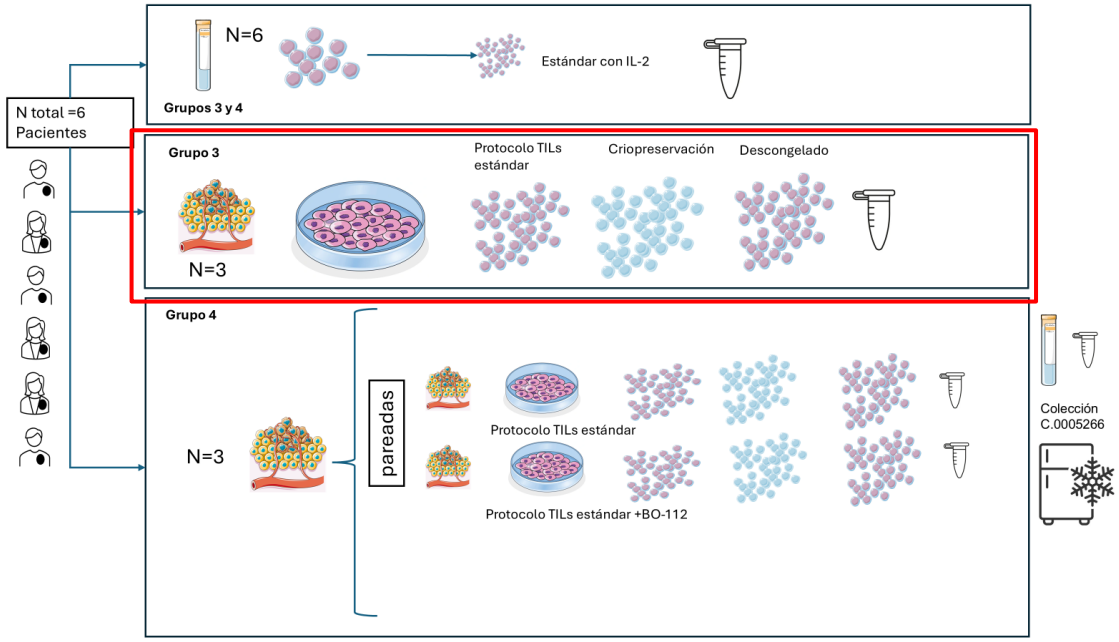
Fase pre REP 6-2-2026

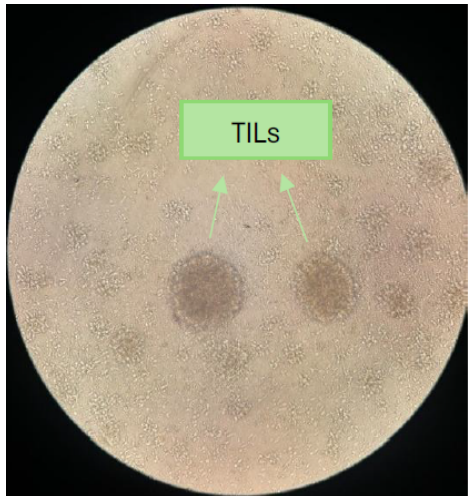


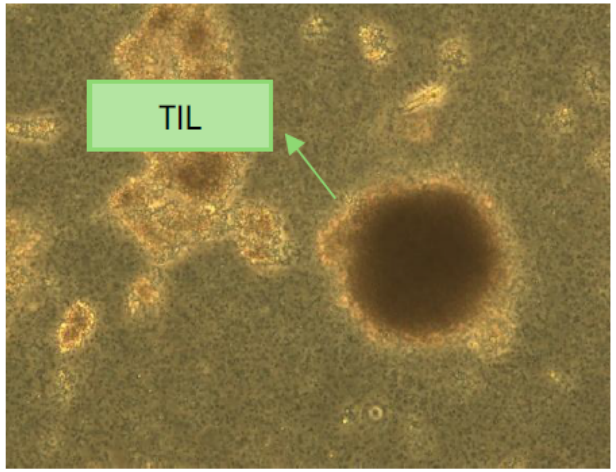
Los TILs de muestras congeladas no pueden rescatarse



PROYECTO MIRTILOS: Primeros pasos

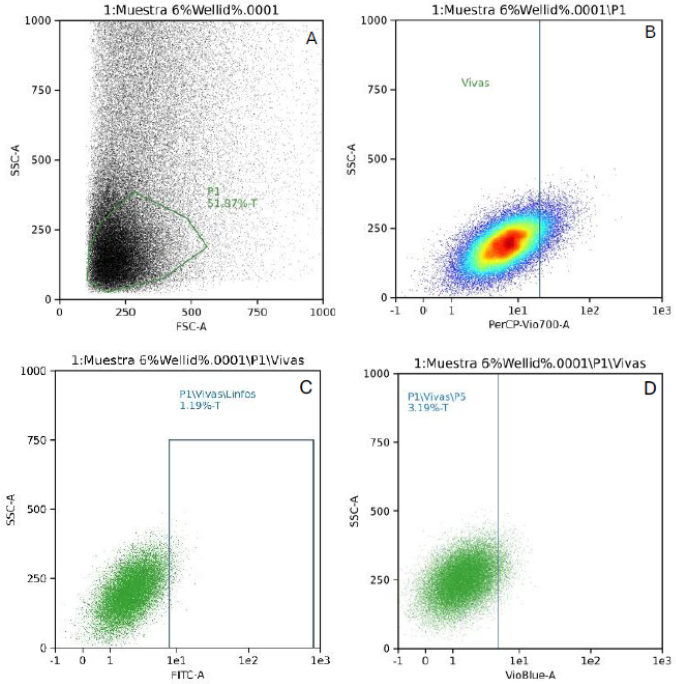








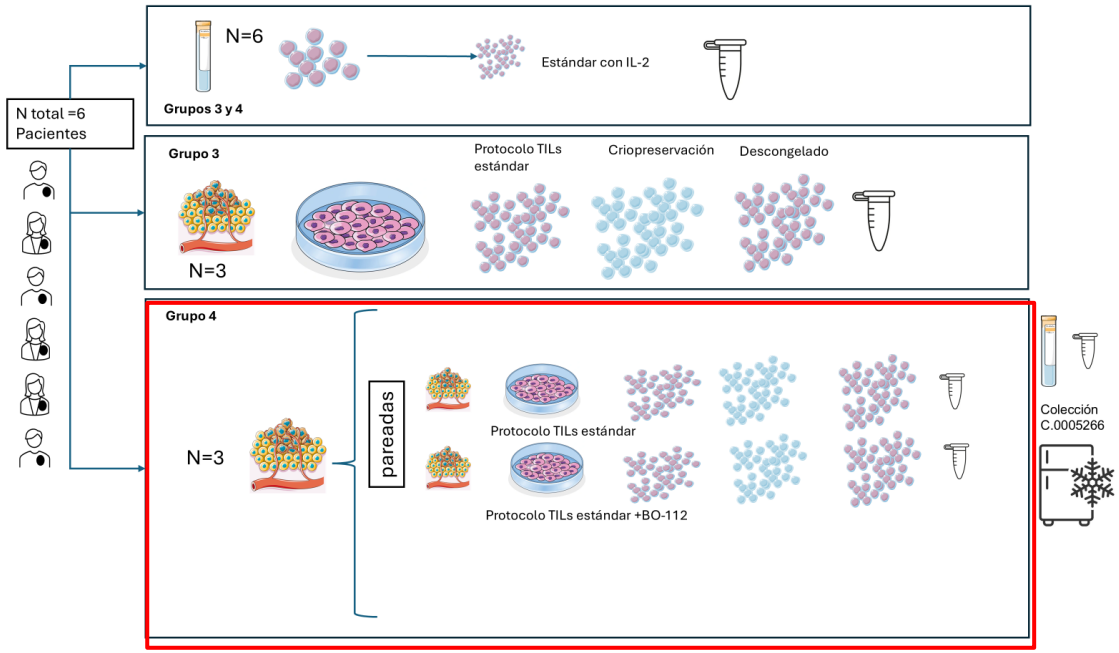
Elena Garaulet &
María Eugenia Fernández Santos
UP-MTAs HGUGM

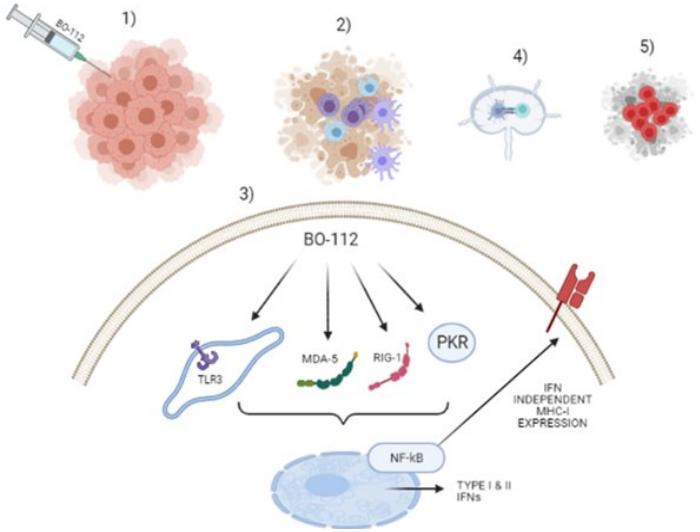


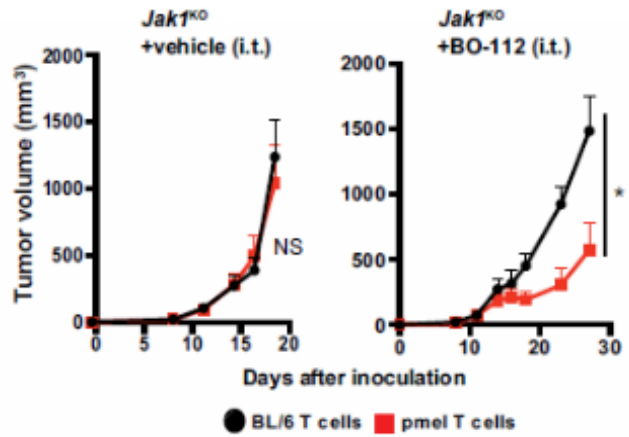
3 muestras provenientes de tumor fresco:

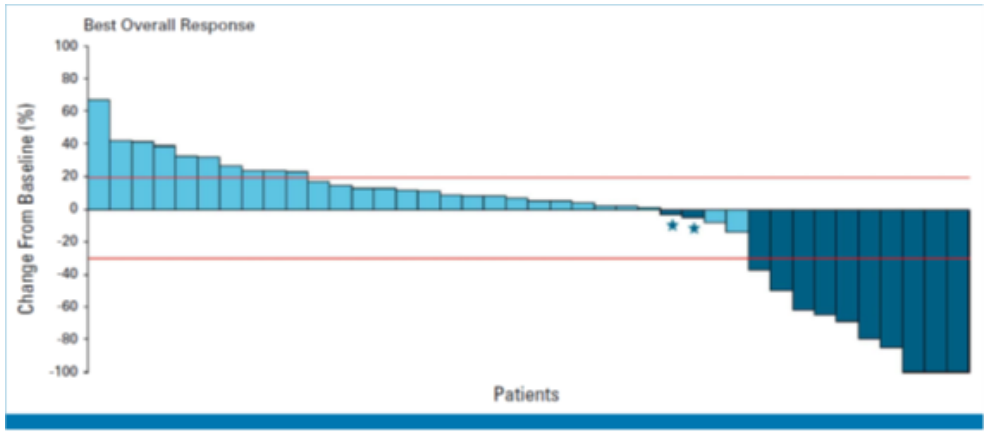
1. ✗ Conseguimos expandir, pero contaminación posterior
2. ✓ Expansión y viabilidad!!
3. Pendiente

¿BO-112 como estimulador pre-expansión?









1 muestra en pre-rep
1 muestra pendiente de extracción

Márquez-Rodas AACR 2021
Márquez-Rodas 2025 J Clin Oncol
Kalbashi 2021 Sci Trans Med