

Células CAR-T: una nueva esperanza para el cáncer gástrico avanzado

CAR-T cells: a new hope for advanced gastric cancer

Siyuan QIAN* , Pedro VILLAREJO CAMPOS*** , Elías RODRÍGUEZ CUÉLLAR*** 

* Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
** Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid.
*** Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Autor de correspondencia:
Pedro Villarejo Campos
ORCID nº 0000-0002-1165-5593
Unidad de Cirugía Colorrectal,
Servicio de Cirugía General
y del Aparato Digestivo.
H. U. FJD.

Recibido: 08-07-2025
Revisado: 09-07-2025
Aceptado: 11-07-2025
Published: 28-11-2025

Descargo de responsabilidad/ Nota del editor:

Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y colaboradores individuales y no a Dykinson S.L. ni a los editores. Dykinson S.L. y/o el(los) editor(es) declinan toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.

Este artículo, se distribuye bajo licencia Creative Commons Interaccional 4.0 No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND 4.0)

© 2025. Los autores. Publicado por Archivos de Cirugía

Resumen

La inmunoterapia con células CAR-T está emergiendo como una alternativa prometedora para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, particularmente en casos de diseminación peritoneal. Esta estrategia, previamente exitosa en tumores hematológicos, se está adaptando a tumores sólidos enfrentando desafíos como la heterogeneidad tumoral y el microambiente inmunosupresor.

Diversos antígenos tumorales han sido identificados como dianas terapéuticas, entre ellos: HER2, CLDN18.2 (claudina 18.2), EpCAM y CEA. Los estudios en fase I/II muestran tasas de respuesta objetivas prometedoras con CAR-T dirigidas contra HER2 (35%) y CLDN18.2 (42%), así como potencial en otras dianas como MUC1 o EpCAM.

Una línea de investigación en expansión es la administración intraperitoneal de CAR-T, especialmente contra CEA, que ha mostrado eficacia antitumoral con baja toxicidad sistémica en modelos animales.

A pesar de estos avances, persisten retos importantes: limitada infiltración tumoral, inmunosupresión local y baja persistencia celular. Las estrategias en desarrollo incluyen CAR-T multiclonales, combinaciones con inhibidores de puntos de control, y plataformas como CAR-NK o CAR-T universales.

Conclusión: La terapia CAR-T puede convertirse en una herramienta clave en el manejo del cáncer gástrico avanzado, especialmente como parte de tratamientos multimodales. Se requieren más ensayos clínicos para validar su eficacia y seguridad en esta población.

Palabras clave: carcinomatosis peritoneal, cáncer gástrico, inmunoterapia.

Abstract

CAR T cell immunotherapy is emerging as a promising alternative for the treatment of advanced gastric cancer, particularly in cases of peritoneal dissemination. This strategy, previously successful in hematological tumors, is being adapted to solid tumors, addressing challenges such as tumor heterogeneity and the immunosuppressive microenvironment.

Several tumor antigens have been identified as therapeutic targets, including HER2, CLDN18.2 (claudin 18.2), EpCAM, and CEA. Phase I/II studies show promising objective response rates with CAR T cells directed against HER2 (35%) and CLDN18.2 (42%), as well as potential for other targets such as MUC1 or EpCAM.

An expanding line of research is the intraperitoneal administration of CAR T cells, especially against CEA, which has demonstrated antitumor efficacy with low systemic toxicity in animal models.

Despite these advances, significant challenges remain: limited tumor infiltration, local immunosuppression, and low cellular persistence. Strategies under development include multiclonal CAR-T cells, combinations with checkpoint inhibitors, and platforms such as CAR-NK or universal CAR-T cells.



Conclusion: CAR-T therapy can become a key tool in the management of advanced gastric cancer, especially as part of multimodality treatments. Further clinical trials are needed to validate its efficacy and safety in this population.

Key Words: peritoneal carcinomatosis, gastric cancer, immunotherapy.

Lista de abreviaturas:

CAR-T: chimeric antigen receptor T-cell

PDL-1: programmed Death-ligand 1

CTLA: cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

HER2: receptor tirosina-quinasa erbB2

EpCAM: epitelial cell adhesión molecule

MUC1: mucina, antígeno utilizado como marcador tumoral.

PSCA: prostate stem cell antigen.

Introducción

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la tercera causa de mortalidad relacionada con el cáncer¹. Se trata de un tumor agresivo que afecta considerablemente la supervivencia. La supervivencia global a los 5 años es de entre el 20-40% y la mediana de supervivencia es de 12 meses^{2,3}. No obstante, el 50% de los pacientes que son diagnosticados de cáncer gástrico presentan simultáneamente metástasis sistémica, empeorando considerablemente la supervivencia, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años de únicamente 10%⁴. Además, En los casos que pueden llegar a ser curativos, se realiza una cirugía, pero a pesar de los avances en el tratamiento, la mitad de los pacientes intervenidos presentan una recurrencia local o sistémica⁵.

El tratamiento actual del cáncer consiste en quimioterapia, radioterapia o cirugía en la mayoría de pacientes⁶. Sin embargo, la eficacia de estos está limitada en el cáncer gástrico avanzado debido a su complejidad genética y heterogeneidad⁷.

La terapia con células T con receptores quiméricos (CAR-T) se ha convertido en una terapia prometedora en neoplasias hematológicas, su aplicación en tumores sólidos como el cáncer gástrico está en investigación.

Redactamos este artículo con el objeto de describir el desarrollo actual de terapias CAR-T en el cáncer gástrico, los principales retos y perspectivas de futuro.

Métodos

Se realiza una revisión narrativa de la literatura científica actual, incluyendo ensayos clínicos y estudios preclínicos que traten sobre el tratamiento del cáncer gástrico con terapia CAR-T dirigida a antígenos específicos del cáncer gástrico.

Resultados y discusión

Durante las últimas décadas, la inmunoterapia ha tenido un auge importante en el tratamiento del cáncer. La inmunoterapia consiste en generar en el paciente una respuesta inmune frente al cáncer. La inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales como el cetuximab, bevacizumab o trastuzumab están ya ampliamente integrados en el tratamiento del cáncer⁸. La inmunoterapia activa, más reciente, con anticuerpos monoclonales como los anti-PDL1 o anti-CTLA han supuesto una mejoría drástica de la supervivencia de los pacientes⁹. En cambio, la inmunoterapia adoptiva, la más reciente, con células CAR-T, están revolucionando el mundo de la oncología hacia terapias dirigidas y personalizadas.

Las células CAR-T consisten en linfocitos T del propio paciente que se extraen y que básicamente se les enseña a atacar el cáncer. Ofreciendo un tratamiento individual, único y personalizado. Este tratamiento ha logrado unos resultados más

que impresionantes en los tumores hematológicos y que ahora se está aplicando e investigando para tumores sólidos entre ellos, el cáncer gástrico. La inmunoterapia por lo tanto representa una alternativa innovadora en el tratamiento de estos pacientes¹⁰.

Se han establecidos varios antígenos como los más relevantes: HER2, CLD182, EpCAM, y CEA.

Se trata de antígenos sobreexpresados en las células de los tumores gástricos que son identificados como dianas terapéuticas: la sobreexpresión de HER2 está presente en un 20% de los adenocarcinomas gástricos. La proteína CLDN18.2 (claudina), es una proteína transmembrana (tight junction protein) presente en células epiteliales de la mucosa gástrica que se expresa de forma anómala en tumores gástricos y de la unión esofagogástrica convirtiéndose en diana terapéutica, ya existen anticuerpos anticlaudina (zolbetuximab) existiendo estudios que muestran respuestas parciales. En lo que respecta a los antígenos EpCAM y CEA, también antígenos epiteliales que se encuentran en concentraciones elevadas en células tumorales de origen esofágico y gástrico, su presencia en tejidos sanos hace que la toxicidad deba ser tenida en cuenta.

Estudios preclínicos han demostrado eficacia in vitro e in vivo, y varios estudios fase I/II están en curso, las diferencias evidentes entre los tumores hematológicos y sólidos hacen que esta terapia se enfrente a problemas de gran complejidad ya que el microambiente tumoral gástrico es heterogéneo e inmunosupresor, la infiltración por linfocitos T de los tumores sólidos es limitada por el estroma y la expresión de factores inmunomoduladores retrasan la acción de los linfocitos.

Las células CAR-T frente a la claudina 18.2 ha demostrado tener un fuerte potencial clínico. En ensayos clínicos fase I han demostrado una tasa de respuesta objetiva del 42% y una tasa de control de la enfermedad de 68%¹¹. Incluso, recientemente se ha publicado un ensayo clínico fase II en el que reportan una tasa de respuesta objetiva del 35% y una tasa de control de la enfermedad del 69%. El periodo libre progresión fue casi 5 veces mayor en el grupo que se trató con células CAR-T¹².

El HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) constituye una diana terapéutica validada en cáncer gástrico, especialmente en tumores que sobreexpresan este receptor¹³. Aunque las terapias estándar con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab han demostrado beneficios clínicos significativos¹⁴, las células CAR-T dirigidas contra HER2 se encuentran aún en fases tempranas de investigación. En estudios preclínicos y ensayos fase I en tumores sólidos han mostrado resultados prometedores en términos de actividad antitumoral¹⁵.

Las células CAR-T frente al HER2 han demostrado en un ensayo clínico fase I una tasa de respuesta objetiva del 35%. También se ha investigado con células CAR-T dirigidas frente a MUC1 donde se describe una tasa de respuesta objetiva del 25%.

El CEA es un marcador tumoral ampliamente utilizado en el seguimiento de los tumores digestivos y que también supone una potencial diana. En pacientes con tumores digestivos metastásicos, incluyendo el cáncer gástrico, las células CAR-T han demostrado tener un efecto antitumoral en pacientes previamente tratados con quimioterapia sin respuesta y que con la terapia CAR-T han presentado respuesta antitumoral¹⁰.

Paralelamente se está investigando su empleo frente a otras dianas como son el EpCAM, PSCA, mesotelina o el receptor 1 del folato, las cuales han demostrado tener resultados esperanzadores en estudio preclínicos¹⁶⁻¹⁹.

A pesar de los avances, la aplicación de CAR-T en cáncer gástrico enfrenta retos como la infiltración limitada de las células T en el tumor, el microambiente inmunosupresor y la heterogeneidad antigénica. La investigación actual se centra en optimizar el diseño de CARs, mejorar la persistencia y migración de las células modificadas, y combinar esta estrategia con otras modalidades terapéuticas¹⁹. Se están investigando CAR-T que reconocen múltiples antígenos, asociadas con coestimuladores, combinaciones con agentes moduladores de microambiente tumoral (check point inhibitors), así como nuevas plataformas como CAR-NK o células CAR-T universales.



Los resultados preclínicos y los primeros ensayos sugieren que la terapia CAR-T podría convertirse en una herramienta clave en el manejo del cáncer gástrico avanzado, especialmente en pacientes con carcinomatosis peritoneal refractaria. La combinación con otros tratamientos como quimioterapia, cirugía citoreductora o agentes modificadores del estroma podría potenciar su eficacia¹⁰.

Por otro lado, evidencias preclínicas recientes respaldan la administración intraperitoneal de células CAR-T como una estrategia prometedora para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en tumores gastrointestinales. En particular, la administración intraperitoneal de células CAR-T dirigidas contra CEA ha demostrado una mayor actividad antitumoral, una persistencia local prolongada y una toxicidad sistémica mínima en modelos murinos de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal²⁰. Estos hallazgos sugieren que la administración regional podría superar algunas de las barreras impuestas por el microambiente tumoral inmunosupresor, así como las limitaciones en el tráfico de células CAR-T hacia las lesiones

peritoneales cuando se administran por vía sistémica. A partir de estos resultados, la terapia con CAR-T intraperitoneal podría constituir una opción terapéutica factible y eficaz para pacientes con cáncer gástrico y diseminación peritoneal, especialmente como parte de estrategias multimodales de tratamiento.

Conclusión

En conclusión, la terapia con células CAR-T representa una opción terapéutica emergente con potencial para mejorar el pronóstico de pacientes con cáncer gástrico avanzado y metástasis peritoneales. Los estudios actuales abren la puerta a su implementación clínica, aunque su uso generalizado requerirá resultados consistentes de ensayos clínicos y estrategias combinadas que optimicen su rendimiento, seguridad, especificidad y la eficacia de estas terapias celulares, y superando los retos del microambiente tumoral y expandiendo su aplicación a mayor número de pacientes.

Bibliografía

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
3. Durães C, Almeida GM, Seruca R, Oliveira C, Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer: Prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Arch*. 2014;464(3):367–78.
4. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1635–49.
5. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6979–94.
6. Ponterio E, Maria R De, Haas TL. Identification of Targets to Redirect CAR T Cells in Glioblastoma and Colorectal Cancer : An Arduous Venture. *Front Immunol*. 2020;11(September):1–12.
7. Lordick F, Allum W, Carneiro F, Mitry E, Taberero J, Tan P, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: The way forward. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2014;40(6):692–700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.03.002>
8. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: Versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):317–27.
9. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* [Internet]. 2015;27(4):450–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>



10. Qian S, Villarejo-Campos P, García-Olmo D. The Role of CAR-T Cells in Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Rationale, Experimental Work, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2021 Oct;10(21).
11. Zhan X, Wang B, Li Z, Li J, Wang H, Chen L, et al. Phase I trial of Claudin 18.2-specific chimeric antigen receptor T cells for advanced gastric and pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 20;37(15_suppl):2509. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2509
12. Qi C, Liu C, Peng Z, Zhang Y, Wei J, Qiu W, et al. Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2025;405(10494):2049–60.
13. Sun J, Li X, Chen P, Gao Y. From Anti-HER-2 to Anti-HER-2-CAR-T Cells: An Evolutionary Immunotherapy Approach for Gastric Cancer. *J Inflamm Res*. 2022;15(July):4061–85.
14. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10251):635–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
15. Han Y, Liu C, Li G, Li J, Lv X, Shi H, et al. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical models. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2018;8(1):106–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416924%0A>; <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5794725>
16. Bębnowska D, Grywalska E, Niedźwiedzka-Rystwej P, Sosnowska-Pasiarska B, Smok-Kalwat J, Pasiarski M, et al. CAR-T Cell Therapy—An Overview of Targets in Gastric Cancer. *J Clin Med*. 2020;9(6):1894.
17. Qian S, Chen J, Zhao Y, Zhu X, Dai D, Qin L, et al. Intraperitoneal administration of carcinoembryonic antigen-directed chimeric antigen receptor T cells is a robust delivery route for effective treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer in pre-clinical study. *Cytotherapy*. 2024;26(2):113–25.
18. Morello A, Sadelain M, Adusumilli PS. Mesothelin-targeted CARs: Driving T cells to solid Tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(2):133–46.
19. Qian S, Villarejo-Campos P, Guijo I, Hernández-Villafranca S, García-Olmo D, González-Soares S, et al. Update for Advance CAR-T Therapy in Solid Tumors, Clinical Application in Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer and Future Prospects. *Front Immunol*. 2022;13(March):1–12.
20. Qian S, Chen J, Zhao Y, Zhu X, Dai D, Qin L, et al. Administración intraperitoneal de células CAR-T dirigidas contra el antígeno carcinoembrionario como vía eficaz para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal colorrectal en estudio preclínico. *Cytotherapy*. 2024;26(2):113–125. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.10.013>

