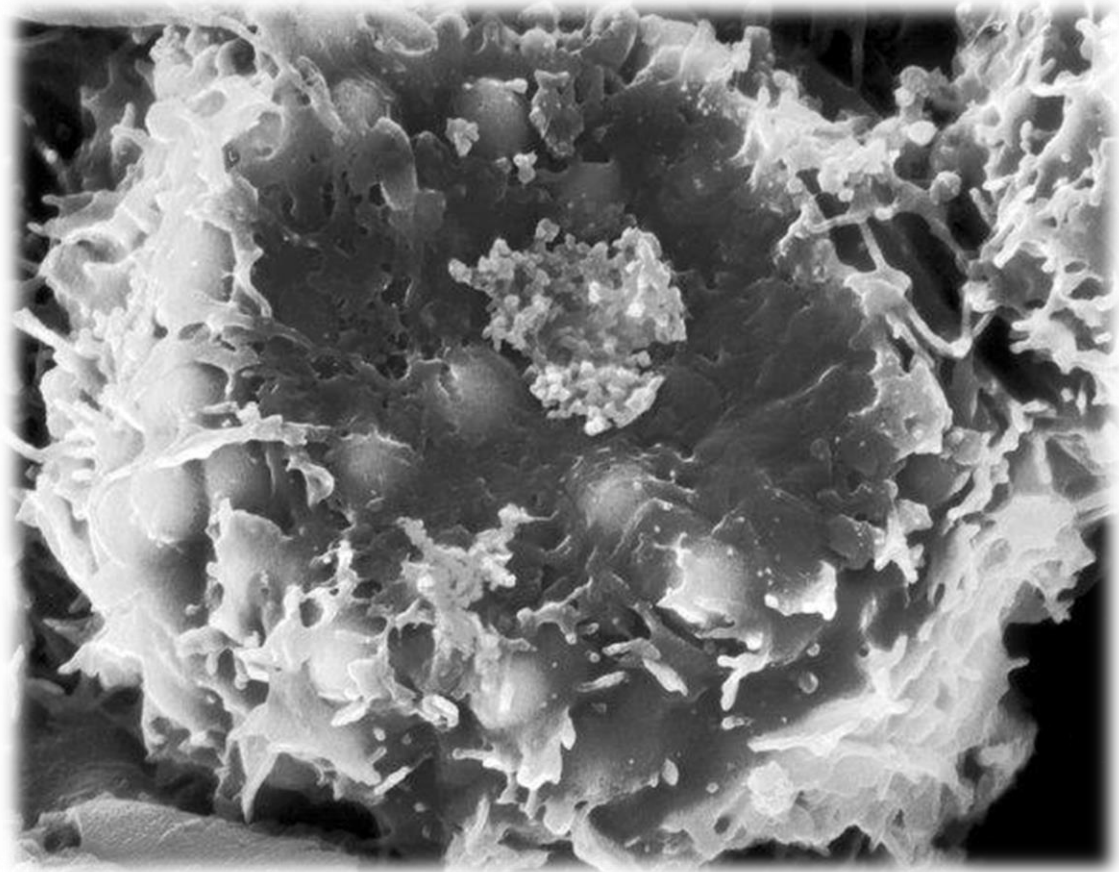


CONTRATIEMPO CON INMUNOTERAPIA FRENTE AL CÁNCER



Durante los últimos años se han publicado casos de espectaculares mejorías, incluso curaciones clínicas, de cánceres en estadios terminales mediante la [inmunoterapia](#).

Sin embargo, una [Carta al Editor](#) publicada en la revista [The New England Journal of Medicine](#) describe cómo tres pacientes con una forma poco común de cáncer hematológico, lejos de mejorar, sufrieron un súbito agravamiento tras recibir tratamiento de inmunoterapia con un «[inhibidor del PD-1](#)» [PD es el acrónimo en inglés de *Programmed Death*].

Los casos presentados son un baño de humildad sobre una técnica que, aunque esperanzadora, se halla todavía en sus inicios.

Los pacientes, tratados en distintos hospitales estadounidenses, sufrían un cáncer complejo ([linfoma leucémico de células T](#)) de origen vírico. El fármaco

usado era [Nivolumab \(Opdivo®\)](#), un «[inhibidor de PD-1](#)» o, como se suelen denominar, «inhibidores de checkpoint». La multinacional farmacéutica [Bristol Myers Squibb](#) fabrica y comercializa *Nivolumab*. El tratamiento con este fármaco tiene un coste anual de más de \$100,000 (cien mil dólares) en Estados Unidos. *Nivolumab* está autorizado en ocho tipos de cáncer, pero no para este inusual linfoma.

En España, *Nivolumab* se comercializa (*Opdivo®*) en dos presentaciones: viales de 4ml y 10ml, ambos con una concentración de 10mg/ml, a un precio de 650,95€ y 1.540,15€ cada vial, respectivamente (junio 2018).

El virus responsable de este tipo de cáncer (linfoma leucémico de células T) es el HTLV-1. Este virus infecta a millones de personas en todo el mundo, con mayor prevalencia en Japón, África, Sudamérica, algunos países bañados por el mar Caribe, así como las áreas tropicales del norte de Australia. Menos del 5% de todas las personas infectadas desarrollan a lo largo de su vida un linfoma leucémico de células T. El factor, o los factores, que, en última instancia desencadenan el cáncer entre las personas infectadas se desconoce. Las vías de contagio del virus HTLV-1 son varias: sexual, lactancia, transfusiones sanguíneas o trasplantes de órganos.

[HTLV-1, acrónimo de *Human T Lymphotropic Virus-type 1*, un retrovirus, no solo está relacionado con el linfoma leucémico de células T, sino con una «mielopatía parésica espástica tropical», con una sintomatología muy variable, desde disfunción eréctil, alteraciones vesicales, neuropatía periférica, síndrome de *Sjögren* (pronunciado «chogren»), alveolitis linfocitaria y artritis. Solo una minoría de pacientes infectados por HTLV-1 terminan desarrollando alguno de los dos cuadros clínicos: «linfoma leucémico de células T» (<5%) o «mielopatía parésica espástica tropical» (<2%).]

Los tres pacientes que experimentaron un súbito agravamiento de su «linfoma leucémico de células T» eran los primeros de un [ensayo clínico](#) que incluyó a 20 pacientes con «linfoma leucémico de células T». El estudio se realiza en el ámbito del [National Cancer Institute](#) de Estados Unidos.

[Murali Janakiram](#), uno de los autores de la Carta al Editor, se manifiesta favorable a continuar el ensayo clínico, si bien considerando ese riesgo potencial.

En España *Nivolumab* está autorizado en varias indicaciones, financiadas unas (melanoma avanzado, cáncer del epitelio uretral, cáncer pulmonar de células no-pequeñas, cáncer escamoso de cabeza y cuello); y otra indicación, actualmente no financiadas (linfoma de *Hodgkin*).

El tipo de «linfoma leucémico de células T» tiene cuatro subtipos, incluyendo dos que suelen ser mortales en menos de 1 año tras el diagnóstico confirmatorio. Los otros tres subtipos tienen una mayor supervivencia.

En este [ensayo clínico](#), el primer paciente fue tratado en febrero de 2017. Sufría una forma indolente de «linfoma leucémico de células T». Había sobrevivido más de 20 años, tras diversos tratamientos, tiempo suficiente para pasar de ser niña a ser madre. Entonces comenzó a desarrollar lesiones dérmicas y otros signos indicativos de agravamiento del proceso canceroso. En este punto, se consideró la opción de un tratamiento de inmunoterapia con un «inhibidor de checkpoint». En este tipo de linfoma las células neoplásicas acumulan numerosas mutaciones. Los «inhibidores de PD-1» («inhibidores de checkpoint») muestran mayor eficacia en tumores con un elevado índice de mutaciones.

Contrariamente a lo esperado tras iniciar el tratamiento con *Nivolumab* (*Opdivo*®), el «linfoma leucémico de células T» se tornó muy agresivo en esta paciente.

A los pocos días de iniciar el tratamiento con *Nivolumab*, las lesiones dérmicas de la paciente empeoraron (engrosaron y enrojecieron), se observó esplenomegalia dolorosa a la palpación, y un incremento muy importante de los niveles de ADN del virus HTLV-1 desencadenante del cáncer

De inmediato se interrumpió el tratamiento con *Nivolumab*. Sus lesiones cutáneas y esplenomegalia se trataron mediante radioterapia. Aun cuando se produjo una leve mejoría, terminó falleciendo varios meses más tarde.

Los «inhibidores de checkpoint» actúan «quitando el freno» que el cáncer impone a las células T del sistema inmune para que se enfrenten contra las

células malignas. Por alguna razón, en el caso mencionado, y otros dos más (véase más adelante), *Nivolumab* no solo movilizó a las células T sanas, sino también a las células T malignas. Recordemos que se trataba de un «linfoma leucémico de células T».

Unos pocos meses más tarde, una segunda paciente con «linfoma leucémico de células T» fue tratada en Ohio, Estados Unidos con *Nivolumab*. A los pocos días de iniciar el tratamiento desarrolló un cuadro *seudogripal*, que precedió a la rápida aparición de metástasis óseas. Se interrumpió el tratamiento con *Nivolumab*, instaurándose otro con quimioterapia clásica. La paciente regresó a su lugar de origen, sin que se sepa su situación clínica actual.

El tercer paciente, tratado como la primera en el *Montefiore Medical Center (Bronx, New York)* tenía una forma aguda de «linfoma leucémico de células T», habiendo recibido numerosos ciclos de quimioterapia. El paciente se tornó muy resistente a la quimioterapia, por lo que se decidió tratarlo con *Nivolumab*.

Pocos días antes de la segunda dosis de *Nivolumab*, 15 días después de la primera dosis, el tumor se tornó más agresivo que antes de iniciar el tratamiento con «inhibidor de checkpoint». El paciente abandonó el estudio y retomó el tratamiento con quimioterapia.

Estas tres experiencias determinaron la comunicación a la revista (*The New England Journal of Medicine*) en forma de Carta al Editor.

No olvidemos que el «linfoma leucémico de células T» es una enfermedad muy grave susceptible de empeorar en cualquier momento, de forma imprevista y refractaria a cualquier opción terapéutica. Sin embargo, no existe, al día de la fecha, explicación acerca de esta sorprendente e inesperada reacción adversa.

Zaragoza, a 9 de junio de 2018

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza