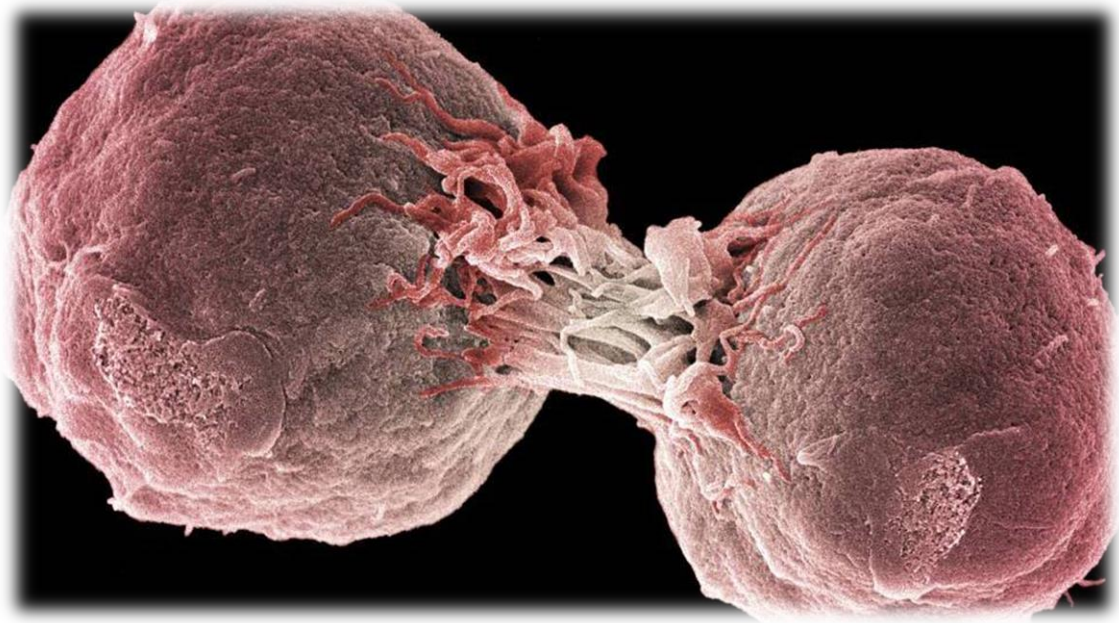


## Comentarios a la publicación : «Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumours to PD-1 blockade»

---



Se trata de un grupo dispar: 86 pacientes con tumores de diversos órganos (páncreas, próstata, útero, huesos), incluida una mujer con un tipo de cáncer no catalogado hasta ahora.

¿Qué tenían todas estas personas en común?

Compartían dos circunstancias: todas tenían cánceres en estadios avanzados, y todas se habían mostrado refractarias a los tratamientos habituales para su tipo de cáncer.

Pero tenían otra característica en común: eran portadoras de una [mutación](#) que bloquea la capacidad de [reparación del ADN dañado](#).

Todas las personas de este variopinto grupo participaron en un ensayo clínico en el que se estudió un fármaco que «ayuda» al sistema inmune a enfrentarse a los tumores.

Los resultados, [publicados el jueves, 8 de junio \(2017\)](#) en la revista *Science*, han sido tan impactantes que la [Food and Drug Administration](#) (FDA) norteamericana ha [extendido de inmediato las indicaciones](#) del [anticuerpo monoclonal, Pembrolizumab \(Keytruda®\)](#) a pacientes portadores de esta mutación, con independencia de la localización del tumor.

Se trata del primer medicamento autorizado contra tumores que comparten una determinada alteración genética. Si la experiencia clínica confirma los resultados

preliminares, cada año miles de pacientes podrían beneficiarse de este medicamento. El responsable del estudio es el oncólogo puertorriqueño Luis A. Díaz.

Siguiendo la administración de *Pembrolizumab*, los tumores de 66 de los 86 participantes del estudio se contrajeron llamativamente, frenándose su progresión. Además, en 18 de los 66 pacientes con respuesta favorable a *Pembrolizumab*, los tumores sencillamente desaparecieron.

Por razones éticas, el estudio no podía tener grupo control, por lo que los resultados carecen de coherencia estadística. Este ensayo, iniciado en el año 2013, está financiado por organizaciones filantrópicas. La única intervención del fabricante de *Keytruda*® (*Pembrolizumab*), *Merck*, se limita al suministro del fármaco. [El laboratorio *Merck* norteamericano es lo que se conoce en Europa como *Merck Sharp & Dohme*, al objeto de evitar la confusión semántica con el laboratorio *Merck* «europeo»]. Los resultados publicados no son definitivos, pues el estudio continúa en la actualidad.

*Keytruda*® (*Pembrolizumab*) ya se estaba prescribiendo para pacientes con [melanoma](#) y [cáncer vesical](#). El tratamiento tiene un coste muy elevado, ciento cincuenta y seis mil dólares, \$156,000 anualmente.

El análisis genético que permite discernir si el paciente es susceptible de beneficiarse con el tratamiento tiene un coste de entre \$300 y \$600.

Se estima que aproximadamente el 4% de todos los pacientes con cualquier tipo de cáncer tienen la anomalía genética que los hace susceptibles al tratamiento con *Pembrolizumab*.

Cada vez se pone más en entredicho la manera habitual de clasificar los tumores en función de su localización orgánica, dejando de lado las mutaciones que subyacen como causa o factor predisponente de muchos, si no todos, los procesos neoplásicos. Bajo criterios genéticos la localización del tumor es circunstancial y probablemente no determinante para su abordaje terapéutico. El asunto es trascendente porque, aceptando una simplificación conceptual, puede determinar el enfoque del tratamiento, somático o genético.

Los cánceres tienen aspectos comunes, y otros que los diferencian y particularizan hasta convertirlos en enfermedades verdaderamente complejas. Por ejemplo, una mutación que aparece en casi la mitad de todos los melanomas, se manifiesta en aproximadamente el 10% de todos los cánceres de colon y recto. Sin embargo, los medicamentos usados

con relativa eficacia en el melanoma, resultan totalmente inoperantes en el grupo de pacientes con cáncer de colon y recto que comparten la misma mutación genética.

El estudio comentado en este artículo es conceptualmente distinto. De sólo, el sistema inmune reconoce células cancerosas, destruyéndolas al considerarlas como «no-propias». Sin embargo, algunos tumores eluden el ataque del sistema inmune mediante proteínas de membrana que actúan como *escudos* frente a la «infantería inmunitaria».

*Pembrolizumab* representa un novedoso tipo de [inmunoterapia del cáncer](#) genéricamente denominada «[bloqueantes del PD-1](#)». Los fármacos que usan esta estrategia enmascaran las proteínas *escudo* de las células cancerosas, haciéndolas vulnerables al sistema inmune. [PD, es el acrónimo de *Programmed Death*, marcadores celulares directamente relacionados con el proceso de apoptosis].

*Pembrolizumab* es el feliz resultado de un ensayo fracasado. Un medicamento estrechamente relacionado, [Nivolumab](#), se administró a 33 pacientes con cáncer de colon y recto. De todos los pacientes, solo 1 respondió favorablemente, pero su respuesta fue espectacular: el cáncer desapareció.

¿Qué tenía de especial este paciente? La respuesta era una mutación que imposibilitaba a las células tumorales reparar los errores habituales durante la replicación del ADN en la división celular. Como resultado, las células cancerosas de este paciente contenían una plétora de genes mutados que codificaban miles de proteínas defectuosas, algunas de ellas situadas en las membranas celulares. Las células tumorales con esta mutación perdían su capacidad de esquivar el ataque del sistema inmune de paciente; y éste actuaba sobre ellas con la contundencia habitual.

Se buscaron pacientes con tumores que compartiesen esta mutación genética que afecta a cuatro genes involucrados en una ruta de [señalización celular](#) implicada en la reparación de los daños del ADN consuetudinarios a la actividad celular. Cuando se han administrado a estos pacientes medicamentos «bloqueantes del PD-1» los resultados han sido sorprendentes.

Sería muy imprudente extrapolar de estos primeros hallazgos esperanzadores conclusiones acerca de la regresión de los tumores y, aun menos, sobre la supervivencia de los enfermos.

Uno de los pacientes tenía un extraño cáncer no catalogado, que afectaba al extremo distal del conducto biliar. Para este «nuevo tipo» de tumor no existía tratamiento, ni se

disponía de información retrospectiva. Inicialmente se planteó un abordaje quirúrgico (extirpación de parte del páncreas, una porción del intestino delgado y la vesícula biliar), pero finalmente no se llevó a cabo cuando se descubrieron metástasis hepáticas. El tumor no mejoró tras dos semestres con dos [protocolos diferentes de quimioterapia](#). Fue entonces cuando el paciente fue incluido en el ensayo con *Prembolizumab*, recibiendo la primera dosis el 15 de abril de 2014. Una biopsia llevada a cabo tres meses más tarde, en julio, no halló rastro del tumor. Se decidió continuar el tratamiento durante dos años más. Al cabo de ese tiempo, se interrumpió la administración de *Prembolizumab*. Por ahora (2017), no se ha observado recidiva del tumor.

Una cuestión sigue siendo intrigante para los investigadores: ¿por qué no todos los pacientes responden al tratamiento? De momento, no hay respuesta.

Zaragoza, 12 de junio de 2017

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