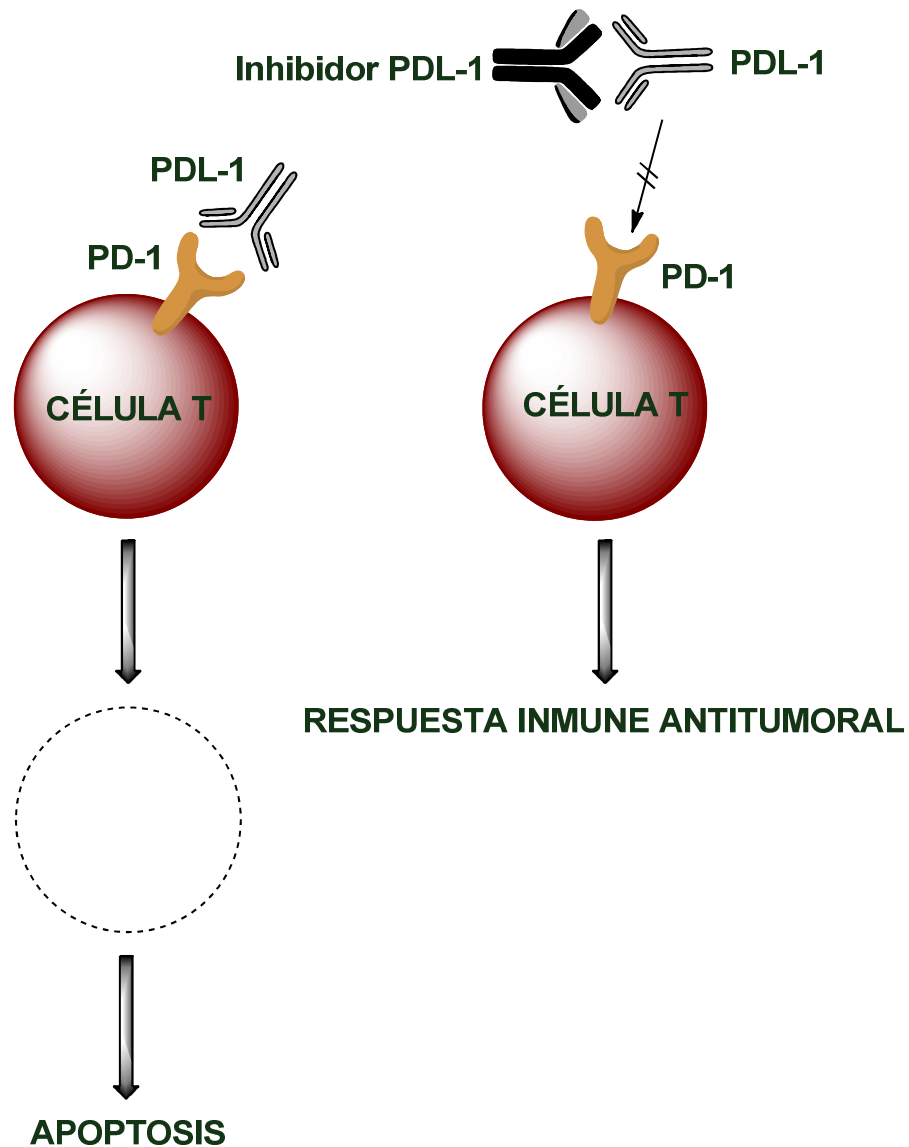


INHIBIDORES PDL-1: ¿TÁCTICA O ESTRATEGIA?



El fármaco (inhibidor del PDL-1) bloquea la unión del ligando (PDL-1) con su receptor (PD-1) en las células T que infiltran la masa tumoral impidiendo su apoptosis y manteniendo su actividad inmune contra las células malignas

Una novedosa estrategia en la lucha contra el cáncer consiste en anular la auto-tolerancia del sistema inmune del paciente frente a los tumores. Los medicamentos desarrollados a tal fin (la táctica) vienen siendo uno de los asuntos más vanguardistas durante los últimos congresos americanos de oncología.

Los primeros medicamentos de esta clase son «inhibidores del PDL-1», acrónimo de *Programmed Death Ligand-1*, una proteína que tras interactuar con un receptor específico situado en la superficie de muchas, sino todas, las células (sanas y malignas) determina su apoptosis (muerte celular). La apoptosis es, con certeza, un proceso mucho más complejo, con múltiples *checkpoints* íntimamente regulados. Aun a riesgo de una exagerada simplificación, los fármacos (anticuerpos monoclonales) contra el PDL-1 contrarrestan su capacidad de engarzarse a su receptor específico. La no

activación del receptor mantiene la célula funcional, bloqueándose la vía de señalización celular que conduce a la apoptosis. Cuando esto sucede con las células T (las principales células inmunitarias antitumorales), el resultado es su pervivencia funcional contra las células malignas; o, dicho de otra manera, la anulación de la auto-tolerancia contra el tumor.

La investigación está demostrando que la mayoría de los tumores tienen un marcador predictivo de su susceptibilidad a esta estrategia terapéutica. Los estudios preliminares se han centrado en el melanoma y el cáncer pulmonar. Pero estudios recientes muestran que estos hallazgos son extrapolables a otras neoplasias, tales como los tumores de colon y recto, y el cáncer de próstata.

Los tres medicamentos de esta clase («inhibidores del PDL-1») comercializados en la actualidad (agosto 2015) son *Keytruda*® (*pembrolizumab*^[1]) de *Merck*, *Opdivo*® (*nivolumab*^[2]) y *Yervoy*® (*ipilimumab*^[3]), ambos de *Bristol Myers Squibb*.

PDL-1 pertenece a los denominados marcadores celulares. En este punto es obligado recordar los trabajos de *Edward A. Boyse* y *Lloyd Old*^[4], en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* durante la década de 1960. Sus investigaciones llevaron al descubrimiento de un grupo de proteínas receptoras con estructura de inmunoglobulinas que se localizan en la superficie de las células, sanas y malignas. Cuando se expresan sobre la superficie de las células T tienen la capacidad de activar (*on*) o desactivar (*off*) su función inmunitaria. Estas proteínas (marcadores) sirvieron como marco conceptual para la clasificación de los tipos y subtipos de cáncer. Pero, lo más importante, sirvieron como punto de partida para el desarrollo de anticuerpos contra el cáncer.

Pembrolizumab y *nivolumab* son anticuerpos monoclonales humanizados IgG4. *Ipilimumab* es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (abreviadamente CTLA4, de *Cytotoxic-T Associated Lymphocyte Antigen-4*). Los tres medicamentos han sido autorizados para el tratamiento del melanoma. Además *Opdivo*® (*nivolumab*) ha sido aprobado (marzo 2015) para el tratamiento de una forma de cáncer de células escamosas, que representa aproximadamente uno de cada tres cánceres pulmonares. Un estudio hecho público el 29 de mayo de 2015 muestra que *nivolumab* prolonga la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar de células no-escamosas, en el que se encuadra casi el 70% de todos los cánceres de pulmón. En este estudio, todos los pacientes habían sido tratados previamente con derivados de platino. En base a los resultados de este estudio, que incluyó en conjunto a 582 pacientes, *Bristol Myers Squibb* ha solicitado autorización de *nivolumab* para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no-escamosas.

Otro estudio, presentado en el simposio de la *American Society of Clinical Oncology* (2015), mostró que *nivolumab* lograba el colapso del 19% de los tumores hepáticos. El hallazgo es importante porque, hasta ahora, solo existe un medicamento para el tratamiento del cáncer hepático, *Nexavar*® (*sorafenib*^[5]), desarrollado conjuntamente por *Bayer* y *Amgen*.

Otro fármaco «inhibidor de PDL-1», *pembrolizumab*, lograba el retraimiento del 25% de los «cánceres de cabeza y cuello».

Hay otros ensayos clínicos en curso que han evidenciado (resultados preliminares) que los «inhibidores de PDL-1» pueden ser eficaces en pacientes con cánceres de riñón, próstata y páncreas.

¿Qué determina que estos medicamentos funcionen en algunos tipos de cáncer y no en otros? Un modelo teórico propone que la acumulación de mutaciones facilita la reacción del sistema inmune del paciente frente al tumor. El hecho de que los mejores resultados se hayan logrado hasta ahora con el melanoma y el cáncer pulmonar se ha querido explicar porque las células malignas acumulan cientos, tal vez miles, de mutaciones desencadenadas por factores exógenos (radiación ultravioleta, humo del tabaco); y la acumulación de mutaciones carcinogénicas facilita el reconocimiento por el sistema inmune.

Otros tipos de cáncer especialmente susceptible al tratamiento con «inhibidores del PDL-1» son aquellos que se desarrollan en pacientes con el denominado síndrome de *Lynch*¹, una genopatía que incrementa de modo muy notable la susceptibilidad a desarrollar tumores debido a la imposibilidad de reparar los errores durante la duplicación celular (mitosis). El síndrome de *Lynch* explica alrededor del 5% de todos los tumores de colon y recto, pero también de otras neoplasias. Los genes *MLH1*², *MSH2*³, *MSH6*⁴ y *PSM2*⁵ se hallan implicados en la reparación de errores durante la duplicación de las hebras de ADN en la primera fase de la mitosis. En el síndrome de *Lynch* la acumulación de errores durante la división celular aumenta el riesgo de deriva cancerosa de las células portadoras de dichas mutaciones. El síndrome de *Lynch* se hereda como un rasgo autosómico dominante. *Pembrolizumab* (*Keytruda*®) se estudió en un pequeño (29) número de pacientes. Se produjo la retracción del tumor en 4 de los 10 pacientes *Lynch-positivos*; pero en ningún paciente de los 19 *Lynch-negativos*. Los test genéticos para el síndrome de *Lynch* están comercializados. Sin embargo el elevado coste de los tratamientos (\$150,000 anuales para *Keytruda*® y *Opdivo*®) hace imperativo el desarrollo de un test que discrimine de modo indubitado a los pacientes susceptibles de beneficiarse de estos tratamientos. Un test de estas características enfrenta cuestiones científicas y éticas. De un lado no se puede tomar una decisión tan trascendente usando un criterio tan restrictivo (respuesta a un test); y, por otro lado, es difícil para los oncólogos retirar (o no instaurar) un tratamiento aun cuando el beneficio esperable fuese limitado. No se desean cometer errores porque estos fármacos pueden prolongar durante años la vida de enfermos terminales.

La imperiosa necesidad de un marcador se infiere a partir de un trabajo publicado en *New England Journal of Medicine* en el que 945 pacientes *naïve* se distribuyeron de modo aleatorio en tres grupos, tratados respectivamente con *ipilimumab*, *nivolumab* o ambos fármacos conjuntamente. Todos los pacientes tenían melanoma no *reseccionable* estadios III o IV. La progresión de la enfermedad se frenó durante 11,5 meses en el grupo tratado con ambos medicamentos, 6,9 meses (brazo tratado con

¹ *Henry Thor Lynch*, genetista que describió este déficit hereditario en el año 1966.

² **MLH1: MutL Homolog 1.**

³ **MSH2: MutS Homolog 2.**

⁴ **MSH6: MutS Homolog 6.**

⁵ **PMS2: Post-Meiotic Segregation 2.**

nivolumab) y 2,9 meses (grupo tratado con *ipilimumab*). Los efectos adversos (sobre todo diarrea y colitis) fue significativamente mayor (55%) durante el tratamiento combinado, en relación a la monoterapia con *ipilimumab* (27,3%) o *nivolumab* (16,3%). Según algunos oncólogos el tratamiento con *nivolumab* en monoterapia puede ser tan eficaz como el tratamiento combinado (*ipilimumab* y *nivolumab*). Pero la selección de los pacientes requiere un marcador clínico indubitado. Y el PDL-1 es, a todas luces, el mejor candidato.

Otro posible “marcador” puede ser el agrupamiento (*cluster*) de mutaciones. La acumulación de mutaciones hace a las células más susceptibles al tratamiento con «inhibidores de PDL-1». Así se ha demostrado en los estudios con *ipilimumab* (*Yervoy*®) en el cáncer de colon y recto.

Un tercer “marcador” es el grado de infiltración de células T (la “infantería” inmunitaria) en el tejido neoplásico. Este aspecto es un factor predictivo de la respuesta a los «inhibidores de PDL-1». Si el tumor está poco infiltrado de células T cabe prever que la respuesta a estos medicamentos sea mucho más limitada. Una empresa, *NanoString Technologies*, está desarrollando un test que cuantifica los genes asociados a la respuesta inmune.

Las compañías aseguradoras y los sistemas de salud (públicos y privados) se enfrentan a un problema económico ante el que responden arguyendo que los resultados presentados se apoyan en estudios con un número muy pequeño de pacientes. La trascendencia del asunto se puede ver si consideramos que un estudio ^[7] comparó *nivolumab* con *docetaxel* en el tratamiento del cáncer pulmonar. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, pero mientras el tratamiento con *nivolumab* tiene un coste de \$60,000, un tratamiento equivalente con *docetaxel* supone \$6,000.

Tal vez nos hallemos ante un replanteamiento del tratamiento del cáncer, regresando a la estrategia de la monoterapia. No olvidemos que la quimioterapia con varios fármacos supuso un cambio de paradigma cuando a mediados de la década de 1950, *Emil Frei III*⁶ y *Emil J. Freireich* modificaron los protocolos de tratamiento de la leucemia infantil, a base de atacar el tumor por varios flancos con dosis limitadas de medicamento al objeto de reducir la *yatrogenia*. Esta estrategia, que pronto se generalizó, logró reducir la mortalidad por leucemia infantil de casi el 100% (mediados de la década de 1950) a un 40% aproximadamente (una década más tarde). Hoy día la esperanza de vida de los pacientes con leucemia es similar a la de la población general, por lo que se puede considerar una enfermedad totalmente curable, al menos desde consideraciones estadísticas.

Uno de aquellos niños que se beneficiaron de la estrategia de *Emil Frei III*^[6] fue *Edward M. Kennedy*, hijo del senador de *Massachusetts*. En el año 1973 el niño perdió una pierna a consecuencia de un *osteosarcoma*. Tenía entonces 12 años. Hoy tiene 53, es abogado y defensor de los discapacitados en *New Haven*.

La investigación contra el cáncer es una enorme tarea exigente de táctica y estrategia. Como en cualquier batalla, ambas son necesarias para el triunfo final.

⁶ “The Emperor of All Maladies”, libro escrito por *Siddhartha Mukherjee* (2010), galardonado con el Premio *Pulitzer*.

Bibliografía

- 1.- Robert C., *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised close-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; **384**(9948): 1109-17.
- 2.- Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs* 2014; **74**: 1233-9
- 3.- Cameron F., *et al.* Ipilimumab: first global approval. *Drugs* 2011; **71**: 1093-1104.
- 4.- López-Tricas, JM. Obituario de Lloyd J. Old. <http://www.info-farmacia.com/obituarios/obituario-de-lloyd-j-old>. In: www.info-farmacia.com. Consult: August 2015 (Spanish).
- 5.- Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2009; **69**: 223-40.
- 6.- López-Tricas, JM. Obituario de Emil Frei III: promotor de la quimioterapia. <http://www.info-farmacia.com/system/app/pages/search?scope=search-site&q=Emil+Frei+III>. In: www.info-farmacia.com. Consult: August 2015 (spanish).
- 7.- Julie Brahmer MD., *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 123-135.

Zaragoza, 5 de agosto de 2015

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