

INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER DE PULMÓN

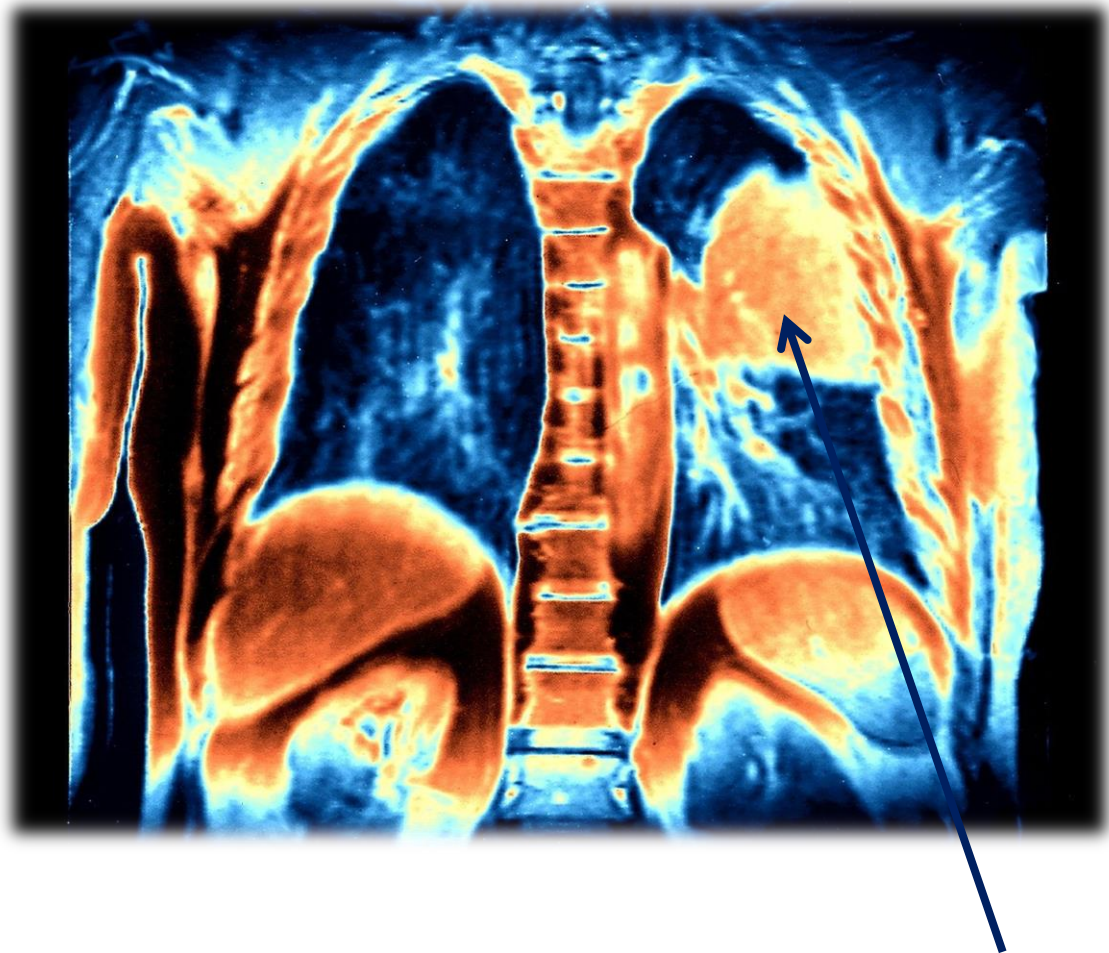


Imagen (coloreada) de una tomografía torácica que muestra una masa tumoral

Un reciente estudio dirigido por *Leen Gandhi*, directora del *Thoracic Medical Oncology Program*, del *Perlmutter Cancer Center*, adscrito a la [New York University Langone Health](#), ha mostrado que la [inmunoterapia](#), asociada a la quimioterapia clásica, consigue excelentes resultados en el tratamiento del más usual de todos los tipos de cáncer de pulmón, el «[cáncer pulmonar escamoso de células no-pequeñas](#)», referido a veces como «cáncer pulmonar escamoso microcítico». Una de las conclusiones del estudio es que la inmunoterapia se debería instaurar de manera inmediata tras el diagnóstico confirmatorio. El tratamiento únicamente a base de quimioterapia es claramente insuficiente. El «cáncer pulmonar escamoso de células no-pequeñas» es relativamente refractario a la quimioterapia. En Estados Unidos se diagnostican cada año

alrededor de 230.000 nuevos casos, y algo más de 150.000 personas fallecen por esta causa.

Este estudio consolida la inmunoterapia como una de las estrategias del abordaje terapéutico del cáncer, o al menos de varios tipos de cáncer. Hasta ahora (2018) se han autorizado cuatro medicamentos antineoplásicos de inmunoterapia: *Pembrolizumab* (Keytruda®), [Ipilimumab](#) (Yervoy®), [Nivolumab](#) (Opdivo®) y [Atezolizumab](#) (Tecentriq®). *Ipilimumab* se autorizó para el melanoma *metastásico*; *Nivolumab* se aprobó inicialmente para el melanoma *metastásico*, extendiéndose sus indicaciones a los cánceres de riñón y pulmón, asociados a *Pembrolizumab*; *Atezolizumab* para un inusual cáncer vesical que afecta a las células del recubrimiento epitelial; y *Pembrolizumab* se autorizó inicialmente para el melanoma *metastásico*, y determinados cánceres renales y pulmonares.

Todos ellos se catalogan como «[inhibidores de PD-1](#)» e «[inhibidores de PDL-1](#)», o, de modo más informal «[inhibidores de checkpoint](#)». Conceptualmente, «liberan» el freno que muchos procesos cancerosos imponen al sistema inmune del propio paciente, estrategia tumoral que permite al tumor progresar hasta el umbral de no-retorno. [PD, es el acrónimo de *Programmed Death*; y PDL es el acrónimo de *Programmed Death Ligand*].

El talón de Aquiles de la inmunoterapia es que solo la mitad aproximadamente de los pacientes logran resultados favorables, si bien, cuando éstos se obtienen, suelen ser espectaculares. La inmunoterapia ha conseguido resolver cánceres en estadios terminales.

Otros problemas de la inmunoterapia son la importante [iatrogenia de los tratamientos](#), la falta de experiencia acerca de la perdurabilidad de sus efectos, su elevado coste (más de 100.000 € al año), y la [problemática de los ensayos clínicos](#). Se quieren solventar algunos de estos inconvenientes mediante los tratamientos combinados (inmunoterapia asociada a [quimioterapia clásica](#)). En verdad, un cambio de paradigma.

La mortalidad por el conjunto de patologías englobadas bajo el epígrafe de «cáncer pulmonar» es la más elevada de todos los procesos neoplásicos

malignos. Una estimación muy aproximada estima que el «cáncer pulmonar», globalmente considerado, tiene una mortandad de 1,7 millones de personas.

A los pacientes participantes en el estudio se les diagnosticó «cáncer pulmonar no escamoso de células no-pequeñas». La inmunoterapia se realizó con el anticuerpo monoclonal [Pembrolizumab](#) (*Keytruda*®), fabricado por [Merck](#), cuya [primera indicación fue el melanoma maligno](#). El laboratorio (*Merck*) financió el estudio, en el que también se incluyó la quimioterapia clásica del cáncer de pulmón, que incluye [Permetrexed](#) junto a [Carboplatino \(o Cisplatino\)](#).

[*Permetrexed es un inhibidor de la enzima timidilato-sintetasa*]. [Los compuestos de platino – *Carboplatino y Cisplatino* – actúan de manera similar a los «agentes alquilantes»].

La quimioterapia logra un beneficio calificado de «modesto», prolongando a lo sumo unos meses la supervivencia de los pacientes. La asociación de quimioterapia e inmunoterapia (en este caso con *Pembrolizumab*) ha conseguido resultados sorprendentes, convirtiéndose en tratamiento de «primera línea». Bajo estas premisas el tratamiento de este tipo de cáncer pulmonar con *Pembrolizumab* se debe incluir en el catálogo de prestaciones de los servicios sanitarios, tanto públicos como privados (compañías aseguradoras).

Este trabajo se ha publicado en la revista [The New England Journal of Medicine](#). Así mismo se ha presentado públicamente en una reunión científica en Chicago, Illinois, Estados Unidos.

Los oncólogos manifiestan abiertamente su convicción de que la inmunoterapia es curativa si se aplica con prontitud. Muchos dan cuenta de resoluciones prolongadas en el tiempo (más de 5 años) de complejos procesos cancerosos. [Recordemos que el criterio para considerar curado un cáncer es la supervivencia libre de síntomas al cabo de 5 años del diagnóstico].

Otros estudios sobre el cáncer de pulmón incluyen otro «inhibidor de checkpoint» desarrollado por [Bristol-Myers-Squibb](#). Se trata de [Nivolumab](#) (*Opdivo*®). Su mecanismo de funcionamiento es en todo semejante al de *Pembrolizumab* (*Keytruda*®).

No existe un modelo teórico que avale la ventaja de asociar la inmunoterapia y la quimioterapia, más allá de la simple suma de sus efectos. Cabe especular

que la quimioterapia, al destruir tejido canceroso, libera proteínas fabricadas por las células tumorales, que constituirían dianas antigénicas frente a las que el sistema inmune sintetizaría anticuerpos específicos.

El estudio dirigido por *Leena Gandhi* incluyó 616 pacientes con «cáncer pulmonar escamoso de células no-pequeñas», tratados en diversos hospitales de 16 países. Sus tumores carecían de ciertas mutaciones, lo que los hacían seleccionables para tratamientos dirigidos. Los participantes se distribuyeron en dos grupos desiguales: $\frac{2}{3}$ se trataron con inmunoterapia y quimioterapia; y $\frac{1}{3}$ con quimioterapia y placebo.

Transcurridos 10,5 meses, el grupo que recibió inmunoterapia (*Pembrolizumab*) vio disminuida significativamente las probabilidades de fallecer. La mediana de supervivencia en el grupo de quimioterapia + placebo fue de 11,3 meses; mientras la mediana del grupo tratado con inmunoterapia + quimioterapia todavía no se ha podido determinar.

No obstante, el número de abandonos de tratamiento en el grupo de estudio (inmunoterapia + quimioterapia) fue superior, debido a la *yatrogenia*, tanto de tipo renal como inmunitaria.

Al cabo de 1 año la supervivencia estimativa de ambos grupos («grupo de estudio» comparado con «grupo control») fue de 69,2% vs 49,4%.

Los autores del estudio se manifiestan entusiastas. Sin embargo, sería conveniente mantenerse prudentes, en base sobre todo a que la estrategia terapéutica se avala sobre hallazgos aislados, no sobre la formulación de un elaborado modelo teórico.

Se utilizó un *marcador* predictivo de la respuesta al *Pembrolizumab*. Los pacientes con niveles elevados de este *marcador* tumoral lograron mejores respuestas. Sin embargo, aquellos pacientes con bajas concentraciones de este *marcador* tumoral, que cabría prever fueran refractarios al tratamiento con *Pembrolizumab*, lograron mejorías aceptables.

Zaragoza, a 18 de abril de 2018

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes

Zaragoza