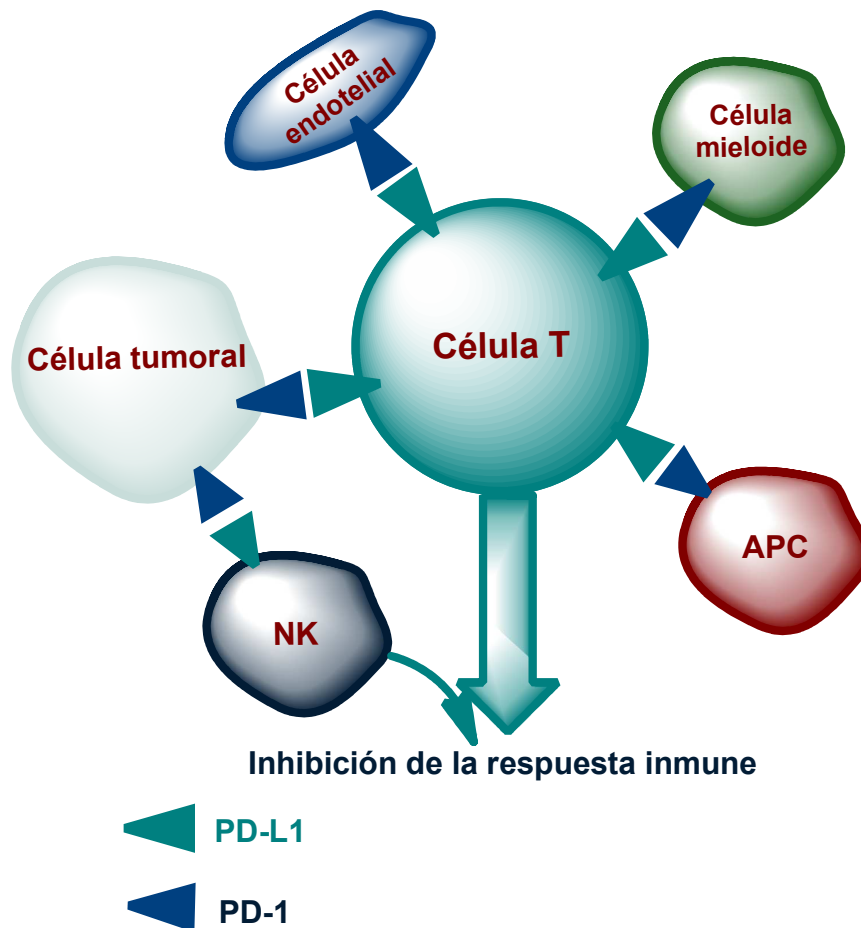


CÁNCER: NOVEDOSA Y PROMETEDORA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA



Claves:

- **PD-L:** *Programmed Death Ligand*
- **APC:** Células Presentadoras de Antígeno
- **NK:** *Natural Killer*

Una [novedosa clase farmacológica](#) actúa anulando la auto-tolerancia del sistema inmune frente a los tumores. Es una prometedora estrategia terapéutica aunque, en su configuración actual, limitada a un restringido grupo de pacientes. Estos fármacos actúan como anticuerpos contra el PD-L1, impidiendo la interacción del ligando ↔ receptor [PD-L1 ↔ PD-1]. [Esta interacción es necesaria para refrenar la actividad de diversas estirpes del sistema inmune, tales como las células T y las NK (*Natural Killers*)].

El problema más imperativo es hallar una prueba que discrimine a los pacientes susceptibles de beneficiarse con estos nuevos medicamentos. El asunto es trascendente para los sistemas de salud (públicos y privados) por el elevado coste de los tratamientos, superior a los 150.000 dólares anuales; pero también lo es para los pacientes al evitarles el peaje de efectos adversos asociados a la administración de medicamentos bastante *yatrogénicos*.

La investigación se dirige a la búsqueda de un marcador que discierna de modo indubitado los subgrupos de pacientes susceptibles de mejora con estos fármacos. Sin embargo 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. Y, por otra parte, es difícil para los oncólogos retirar (o no instaurar) tratamientos aun cuando el beneficio esperable fuese limitado. Nadie desea cometer errores porque estos medicamentos pueden prolongar durante años la vida de enfermos terminales. Sería preciso desarrollar una prueba inequívoca.

La imperiosa necesidad de un marcador se infiere a partir de un trabajo publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, en el que 945 pacientes *naïve*¹ se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos, tratados respectivamente con los dos fármacos conjuntamente (*nivolumab* e *ipilimumab*), o con cada uno de ellos en régimen de monoterapia (*nivolumab* o *ipilimumab*, respectivamente). Todos los pacientes tenían [melanoma no reseccionable en estadios III y IV](#).

Nivolumab (*Opdivo*®) es un «inhibidor del PD-L1», mientras *ipilimumab* (*Yervoy*®) es un «inhibidor del CTLA-4». [CTLA es el acrónimo en inglés de *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen*²]. Ambos medicamentos tienen efectos complementarios cuando se usan en el tratamiento del melanoma *metastásico*. Los pacientes del brazo de estudio tratado con ambos medicamentos (*nivolumab* e *ipilimumab*) vieron frenada la progresión de su enfermedad durante 11,5 meses (valor promedio), siendo este valor de 6,9 meses en el brazo de estudio tratado únicamente con *nivolumab*; y de 2,9 meses en el grupo que solo recibió *ipilimumab*.

La incidencia de efectos adversos (sobre todo diarrea y colitis) en el grupo de tratamiento combinado (*nivolumab* e *ipilimumab*) fue del 55%, significativamente superior a la observada en los grupos tratados con *ipilimumab* (27,3%) y *nivolumab* (16,3%).

Según algunos oncólogos el tratamiento con *nivolumab* puede ser tan eficaz como el tratamiento combinado (*nivolumab* e *ipilimumab* conjuntamente). El asunto es importante por sus implicaciones económicas y *yatrogénicas*. Sin embargo, la decisión para seleccionar cualquiera de las opciones de tratamiento no se puede realizar sin la apoyatura de un marcador clínico. Y el más adecuado parece ser la [proteína PD-L1](#) (*Programmed Death Ligand-1*), una proteína sintetizada por las células neoplásicas (también por otras células, ver esquema al inicio del artículo) que se une al PD-1 de las células T. Estas células T (derivadas de los linfocitos T) representan la infantería de la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. En algunos tipos de cáncer, las propias células malignas anulan la actividad de las células T bloqueando mediante ligando específicos (PD-L) los receptores PD-1. La liberación farmacológica de este bloqueo deja a las células T en condiciones de responder drásticamente contra las células tumorales.

*Nivolumab*³ inhibe farmacológicamente la proteína PD-L1. Este bloqueo suprime la tolerancia de las células T con las células neoplásicas al imposibilitarse la interacción del receptor PD-1 con su ligando específico (PD-L1).

¹ *Naïve*: no tratados previamente.

² La respuesta inmune exige la elegante coordinación de un sinfín de señales químicas, reguladas por múltiples controles que representan un oxímoron fisiológico, dinamizando a la vez que inhibiendo la respuesta para que ésta tenga lugar con la máxima eficacia sin sobrepasar los límites de lo deseable. Un ejemplo del fracaso de este intrincado proceso de control son las enfermedades autoinmunes. Aun cuando la *inmunogenicidad* de los tumores era conocida tiempo ha, apenas recientemente se ha comenzado a explorar farmacológicamente. CTLA-4, acrónimo en inglés de *Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen-4*, es representante de una familia de inmunoglobulinas. *Ipilimumab*, un anticuerpo monoclonal específico contra CTLA-4, se ha demostrado eficaz contra diversos tipos de cáncer, el melanoma entre ellos.

³ *Nivolumab* ha sido desarrollado por *Merck*, comercializado como *Opdivo*®

Ipilimumab se muestra más eficaz contra tumores que expresan en su membrana celular la proteína PD-L1. Su eficacia es limitada en aquellos tumores con menor expresión PD-L1 (PD-L1 negativos).

PD-L1 no es el único marcador posible. Los científicos han encontrado que los fármacos trabajan mejor frente a células tumorales con determinados conjuntos de mutaciones. Estos agrupamientos (*clusters*) de mutaciones podrían convertirse en un marcador adecuado para determinar la susceptibilidad de algunos tipos de cáncer, así los de [colon y recto](#), al tratamiento con *ipilimumab* (*Yervoy*®).

Otro aspecto importante es realizar biopsias del tumor para establecer la infiltración de células inmunitarias en la masa tumoral. La densidad de células T (también de otras estirpes celulares inmunitarias) es un factor predictivo de la respuesta a los «inhibidores de PD-L1». Si el tumor está poco infiltrado de células inmunitarias cabe prever que la respuesta a estos medicamentos será mucho más limitada.

Una empresa de diagnósticos, [NanoString Technologies](#), asociada a *Merck*, está desarrollando un test que cuantifica la actividad de genes asociados a la respuesta inmune.

Un ensayo en que se comparó *nivolumab* con [docetaxel](#) en [cáncer de pulmón](#) PD-L1-negativo ha mostrado resultados comparables (diferencias sin significación estadística) con ambos tratamientos. Las compañías aseguradoras y los sistemas públicos de salud no financiarán el mucho más costoso tratamiento con *nivolumab* (\$6,000 por seis ciclos de tratamiento con *docetaxel*; y \$60,000 por un tratamiento equiparable con *nivolumab*).

Zaragoza, a 9 de julio de 2015

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