

Nivolumab

Opdivo® (Bristol Myers Squibb)

en melanoma avanzado y cáncer de pulmón no microcítico

RESUMEN

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada PD-1 presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células, provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el nivolumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El medicamento ha sido autorizado como monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos, así como para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.

MELANOMA AVANZADO

Los melanomas son tumores cutáneos malignos se originan a partir de los melanocitos, aunque estos también pueden dar lugar crecimientos benignos (no cancerosos), como son los **lunares**. El melanoma es, con toda seguridad, la forma de cáncer cutáneo más peligrosa, por su facilidad para diseminarse por otros tejidos haciendo metástasis en diversos órganos distales (cerebro, hígado, pulmones, etc.), aunque si se detecta con la antelación necesaria puede ser eficazmente erradicado.

La prevalencia del melanoma tiene una gran variabilidad geográfica. Es uno de los 10 tumores malignos más frecuentes en el mundo occidental, pero es raro en la mayoría de los países de África, Asia y Sudamérica y, en general, la incidencia del melanoma en todo el mundo aumenta a medida que nos acercamos al Ecuador, pero no así en Europa, donde es más frecuente en países nórdicos. En las últimas décadas, su número se ha incrementado de

manera importante y se trata de uno de los tumores malignos que más ha aumentado en la población blanca. Se estima que cada 10 o 20 años se duplica su número (Cuéllar, 2014).

España tiene una de las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma más bajas de los países desarrollados (Sáenz, 2005); aunque, sin embargo, es una de las patologías de mayor crecimiento en nuestro país, con un aumento del 181,3% en la tasa de incidencia en hombres y aumento 205,3 % en las mujeres. Representa el 1,3% y el 2,5% de los tumores malignos en hombres y mujeres, respectivamente, mientras que la tasa estandarizada en todo el mundo actual es, respectivamente, 2,4% y 4,9%. En concreto, en España la incidencia ajustada por 100.000 habitantes es de 5,2 para el total de población, siendo más común en las mujeres (57,2%), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres; el subtipo histológico más frecuente el de extensión superficial (60%). A pesar del aumento del número de casos, la mortalidad permanece estable, probablemente en relación

con la mejoría diagnóstica y precocidad quirúrgica (Martínez, 2016). Esta mayor incidencia en el sexo femenino diferencia a España del resto de Europa y Estados Unidos, en donde ocurre lo contrario.

Como se ha indicado, los melanomas derivan de los melanocitos, fundamentalmente de aquellos localizados en la unión dermoepidérmica; en general, es más común en partes descubiertas de la piel y en personas inmunosuprimidas. Aunque más del 95% de los casos de melanoma tienen localización cutánea, no se considera un cáncer exclusivamente cutáneo ya que puede aparecer en ojo, mucosas, tracto gastrointestinal, tracto urogenital, meninges y nódulos linfáticos. En cualquier caso, el melanoma es el tumor maligno cutáneo más importante en razón de su pronóstico, ya que es el responsable de la mayoría de las muertes asociadas a cánceres cutáneos. La mayoría se origina *de novo* y otras veces aparece sobre nevos melanocíticos preexistentes.

El melanoma se presenta predominantemente en adultos y más de 50% de los casos aparecen en áreas de la piel que son aparentemente normales. Entre los primeros signos en el nevo que indican cambios malignos están una coloración más oscura o variable, picazón, un aumento en el tamaño o el surgimiento de formaciones satélites. La ulceración o hemorragia son signos tardíos. El melanoma en mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades, y en hombres generalmente se presenta en el tronco, o en la cabeza y cuello, pero puede surgir en cualquier sitio de la superficie cutánea. La lesión típica es una mancha, generalmente asimétrica, mayor de 6 mm de diámetro, cuya coloración varía desde el marrón claro hasta el negro intenso, y generalmente irregular, con bordes

dentados. Estas 4 características clínicas constituyen la denominada **regla ABCD** del melanoma (A: *asimetría*; B: *bordes* irregulares; C: *color* intenso; y D: *diámetro* mayor de 6 mm). Sin embargo, estos criterios también pueden observarse en lesiones melanocíticas benignas, así como hay melanomas que no las cumplen, por lo que no constituyen criterios diagnósticos absolutos. Clínicamente, se distinguen cuatro tipos de melanoma:

1. **Melanoma lentigo maligno.** Se origina en la piel fotoexpuesta de la cara de personas de edad avanzada, con fototipo bajo y daño solar crónico. Consiste en una mancha irregular con zonas más claras, con bordes irregulares. La lesión tiene un crecimiento lento y progresivo y, al cabo de un tiempo variable, generalmente años, aparece una elevación dentro de la mancha indicando que la lesión ya ha invadido la dermis.
2. **Melanoma de extensión superficial.** Es el más frecuente. Las localizaciones preferentes son el tronco en hombres y las piernas en mujeres. Es una placa de coloración oscura, con las características ya señaladas, a veces negruzca, generalmente intensa, sobre la que ulteriormente aparece una lesión elevada.
3. **Melanoma acrolentiginoso y mucoso.** Es más frecuente en las personas de raza negra, apareciendo en palmas, plantas, región subungueal y en mucosas. Es una mácula amplia, de coloración desigual y bordes irregulares, en cuya superficie se pueden encontrar lesiones papulosas o tuberosas.
4. **Melanoma nodular.** Aparece como una lesión papulosa o papulotuberosa, de tamaño variable y de superficie habitualmente negruzca, aunque puede ser incolora (*melanoma amelanótico*), que puede estar erosionada o ulcerada. Es la forma clínica de más rápido crecimiento y de peor pronóstico.

En la génesis del melanoma intervienen factores genéticos y adquiridos. De entre estos, la exposición a la luz ultravioleta parece el de mayor importancia, singularmente si es esporádica e intensa, aunque no todos los melanomas están rela-

cionados con el sol. Aparecen más frecuentemente en fototipos I y II (se ponen morenos con dificultad pero se queman fácilmente y se suele acompañar de ojos y pelo claros). La existencia de antecedentes personales o familiares de melanoma o de quemaduras solares en la niñez, un número elevado de nevos, y la presencia de nevos congénitos grandes son considerados factores de riesgo.

El objetivo general del **tratamiento** del melanoma no metastásico es la curación del proceso. Para ello, el tratamiento debe ser precoz y definitivo, individualizado de acuerdo con el tipo de tumor, el tipo de paciente y la experiencia clínica. En principio, los melanomas cutáneos *in situ* pueden ser tratados con **cirugía** o con los diversos tratamientos médicos locales. La regresión espontánea ha sido reportada con una incidencia menor del 1% y aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de melanoma desarrollan metástasis, los cuales tienen una mediana de supervivencia de siete meses.

La terapia sistémica, como norma general, solo se recomienda cuando los pacientes no son tributarios de cirugía y los tumores son suficientemente invasivos o están diseminados. La **dacarbazina** se utiliza para el tratamiento del melanoma metastásico y durante mucho tiempo se consideró como el fármaco de mayor eficacia como agente único (*Pretto, 2013*). Las tasas de respuesta están en torno al 20% (del que un 5% son remisiones completas), con una mediana de duración de las respuestas de 4-6 meses. Los principales efectos secundarios son náuseas y vómitos. Por su parte, la **temozolomida** es semejante a la dacarbazina, pero es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y puede ser absorbida por vía oral; por ello, se utiliza preferentemente como tratamiento de las metástasis cerebrales del melanoma. Se pueden utilizar asimismo tratamientos combinados diversos, asociando dacarbazina junto con otros agentes citotóxicos, como cisplatino, vinblastina, carmustina o tamoxifeno.

La terapia adyuvante con **interferón alfa** es un tratamiento adicional

para los pacientes con alto riesgo de recaída después del tratamiento quirúrgico del melanoma (primarios de grosor >4 mm o con enfermedad nodal), habiendo demostrado aumento de la supervivencia libre de enfermedad. Hay que tener en cuenta que el promedio de supervivencia del melanoma en estadio avanzado rondaba los 8 meses hasta hace poco tiempo y que ninguna terapia sistémica había demostrado de manera significativa aumentar la supervivencia (*Ismail, 2014*). La opción de la observación y el tratamiento conservador es razonable, sobre todo en los pacientes asintomáticos, ancianos o con comorbilidades graves.

El **vemurafenib** y el **dabrafenib** son inhibidores de la serina/treonina proteína cinasa *B-Raf* codificada por este gen, considerando que, en determinados melanomas que poseen una mutación especial que aparece aproximadamente en el 50% de los pacientes con melanoma metastásico. Los datos clínicos actualmente disponibles muestran una clara superioridad del vemurafenib (*McArthur, 2014*) y del dabrafenib (*Hauschild, 2012*) frente a dacarbazina en pacientes previamente no tratados y que presenten la mutación positiva V600 del gen *B-Raf*, con medianas de supervivencia libre de progresión tumoral de 6,9 vs. 1,6 meses (vemurafenib) y de 6,9 vs. 2,7 (dabrafenib).

Por su parte, el **ipilimumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la acción del *Antígeno 4 de los Linfocitos T Citotóxicos (CTLA-4)*, el cual es un regulador negativo de la activación de los linfocitos, por lo que el efecto del ipilimumab se traduce en la activación y proliferación de linfocitos T, así como de su infiltración tumoral, lo que provoca la destrucción de las células tumorales. Ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos que han recibido tratamiento anterior. El desarrollo de este medicamento se basó en el hecho de que el melanoma es uno de los cánceres con mayor actividad inmunogénica, por lo que el ipilimumab está enfocado a potenciar las respuestas inmunológicas antitumorales naturales. En con-

creto, el ipilimumab interfiere en el proceso de interacción entre el CTLA-4 y las moléculas B7 (CD80/CD86) portadas por las *células presentadoras de antígenos*. Esto conduce a una potenciación de los linfocitos T debido al bloqueo de la modulación inhibitoria promovida por la interacción CTLA-4/B7. Sin embargo, no se han observado modificaciones en las frecuencias de linfocitos T CD4+ o CD8+, ni en la expresión de otros marcadores de subpoblaciones linfocitarias (CD89, CD25, HLS-DR, etc.). En definitiva, el empleo de ipilimumab no parece provocar una sobreestimulación generalizada del comportamiento de los linfocitos T. En concreto, la mediana de supervivencia calculada en un meta-análisis (Dequen, 2012) de ensayos clínicos es de 18,8 meses, entre 4 y 7 meses más que el resto de las alternativas de quimio o inmunoterapia actualmente disponibles.

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

En España, el número de nuevos casos diagnosticados de cáncer de pulmón ocupa la tercera posición global (28.324; 12,5%), tras los colorrectales (15,0%) y próstata (13,0%); considerando específicamente cada género, el orden de prelación en los varones es encabezado por el de próstata (21,8%), seguido del de pulmón (17,0%), por encima del colorrectal (15,0%) y el de vejiga (9,0%); por su parte, la prelación de nuevos casos de cáncer en mujeres es mama (28,8%), colorrectal (15,0%), cuerpo uterino (5,9%) y pulmón (5.205; 5,7%). En cuanto a la tasa de fallecimientos previstos para en 2015, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en España (22.368; 20,6%); esta incidencia lo es particularmente elevada entre los varones, representando un 27,5% del total (18.481), mientras que en las mujeres solo ocupa un tercer lugar (3.887; 9,4%), tras los de mama (15,5%) y colorrectal (15,2%) (Cuéllar, 2015).

El cáncer de pulmón es diagnosticado sobre todo en personas entre

los 60 y los 65 años; menos del 15% lo son en menores de 30 años. La asociación entre cáncer de pulmón y tabaquismo determina que la mayor incidencia se produzca entre los varones, que históricamente se han asociado más comúnmente con el tabaquismo, aunque la prevalencia del cáncer de pulmón (aparición de nuevos casos por año) va convergiendo paulatinamente entre ambos sexos a medida que se igualan las tasas de fumadores. En este sentido, la prevalencia relativa de varones: mujeres de cáncer de pulmón es de 4,4:1 en España, frente a 2,6:1 en Europa y 2,1:1 a nivel mundial. Por lo que se refiere a la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, el perfil es similar, siendo de 4,8:1 en España, de 2,7:1 en Europa y de 2,3:1 globalmente en el mundo.

Hasta el 80% de los casos de cáncer de pulmón se detectan en etapas avanzadas, donde ya sólo es posible realizar tratamientos con quimioterapia o exclusivamente tratamientos de soporte. Por ello, el pronóstico general es desfavorable, con unas tasas globales de supervivencia a un año de aproximadamente un 30%, que son del 10-11% a los cinco años. No se ha podido demostrar ningún factor responsable de la susceptibilidad genética, aunque cada día existe más evidencia de la participación de factores genéticos y otros biomarcadores de susceptibilidad en la predisposición al cáncer de pulmón (Cuéllar, 2014).

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponde a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, los carcinomas de pulmón se dividen en dos grandes grupos, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama *cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM)*. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al *cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM)*. Esta distinción responde no sólo a criterios histológicos sino a un comporta-

miento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes (Juárez, 2011).

El **carcinoma indiferenciado de células pequeñas o microcítico (CPM)** es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces, aunque solo supone el 15-20% de todos los casos de cáncer de pulmón. Por su parte, dentro del **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)** o de células no pequeñas se pueden definir cuatro variantes, que acumulan prácticamente el 80-85% de todos los cánceres pulmonares:

- *Carcinoma epidermoide o de células escamosas*: es el más frecuente (30-35% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente hay necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer pulmonar.
- *Adenocarcinomas*: representan otro 30% de los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suelen originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, sin embargo entre aquellos que nunca han fumado en sus vidas o dejaron de fumar hace varias décadas, es la forma más frecuente de cáncer de pulmón. Uno de los subtipos de adenocarcinomas, el *carcinoma bronquioloalveolar* (3%), se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra grandes diferencias interindividuales en las respuestas a los tratamientos. Otros adenocarcinomas pulmonares son el *carcinoma adenoescamoso*, el *adeno-*

carcinoma papilar, el *carcinoma mucopidermoide* y el *carcinoma adenoide quístico*.

- Los *carcinomas de células grandes* representan un 10-15% de todos los **cánceres de pulmón**; son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- El *carcinoma de células gigantes y estrelladas* supone menos del 1% de todas las formas de cáncer de pulmón.

Entre los **síntomas iniciales** relacionados con el tumor primario se encuentran la tos (presente en el 45-75% de los casos), la expectoración, que con cierta frecuencia (25-35%) contiene sangre (hemoptisis), y el dolor torácico (25-50%), sobre todo en los casos en los que existe invasión del mediastino. La disnea es muy frecuente (40-60%) y otros síntomas, como la pérdida de peso (20-70%), pueden apreciarse tanto en casos de enfermedad localizada como extendida.

En el **cáncer localmente avanzado** pueden encontrarse las siguientes alteraciones: a) ronquera, indicativa de la invasión del nervio laríngeo izquierdo recurrente, que discurre por la parte inferior del arco aórtico; b) parálisis del nervio frénico, que recorre el pericardio y provoca la elevación del hemidiafragma, sobre todo en el lado izquierdo; c) disfagia, por compresión del esófago; d) estridor, debido a un estrechamiento de la tráquea, ya sea por invasión tumoral directa o por parálisis de ambas cuerdas vocales; e) derrame pleural (15% de los casos); f) derrame pericárdico (5-10%); g) síndrome de vena cava superior, que se produce por compresión de la misma por adenopatías paratraqueales derechas o invasión directa por el propio tumor; h) síndrome de Pancoast, que provoca dolor en el hombro y en la pared torácica superior, como consecuencia de un tumor localizado en el ápex pulmonar que invade estructuras adyacentes; i) síndrome de Horner (que se caracteriza por la tríada de ptosis, miosis y anhidrosis) por afectación del ganglio superior cervical; y j) linfan-

gitis carcinomatosa, que indica una invasión del parénquima pulmonar por las propias células tumorales a través de las vías linfáticas.

Las manifestaciones clínicas asociadas a la existencia de **metástasis a distancia** dependen de los órganos diana que estén afectados. En este sentido, las localizaciones en las que más frecuentemente metastatiza el cáncer de pulmón son el cerebro – sobre todo el tipo microcítico –, los huesos – principalmente el tipo no microcítico – en los que el síntoma más importante es el dolor, el hígado – astenia y pérdida de peso –, las glándulas suprarrenales – síndrome de Cushing paraneoplásico – y la piel.

Los **síndromes paraneoplásicos** son un conjunto de manifestaciones sistémicas que se asocian a diversas enfermedades malignas – entre ellas, la de pulmón – y que son provocados por sustancias biológicamente activas, producidas por el propio tumor o en respuesta a éste; en algunas ocasiones, de hecho, suponen la primera manifestación de un tumor primario pulmonar. Entre ellos se encuentra el **síndrome de Cushing** (exceso de hormona adrenocorticotropa, ACTH, producida de forma ectópica), el **síndrome carcinoide** (debido a una secreción excesiva de serotonina), la secreción inadecuada de la hormona antidiurética ADH (producida de forma ectópica y se acompaña de hiponatremia) y la **hipercalcemia** (ligada principalmente a los procesos líticos metastásicos óseos).

El tratamiento indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del **cáncer de pulmón no microcítico** es la **resección quirúrgica**, sin haberse demostrado ningún beneficio significativo con el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, más del 65% de los casos son diagnosticados cuando ya se encuentran en fases más avanzadas (IIIB y IV). Los estadios IIIA, caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada, son susceptibles de tratamiento quirúrgico tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia, con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

En los estadios IIIB tradicionalmente el tratamiento estándar es la asociación de **quimioterapia** y **radioterapia**, considerándose tradicionalmente irreseccables quirúrgicamente. Sin embargo, son cada vez más los estudios que incluyen a determinados pacientes en este estadio (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimio y radioterápico o quimioterápico solo, y en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser reseccables. Con todo, prácticamente ningún paciente en fase IIIB o IV llega a curarse, por lo que el objetivo del tratamiento es, por el momento, solo paliativo. A pesar de ello, la introducción de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes.

Es importante tener en cuenta que la afectación linfática determina un peor pronóstico. La supervivencia se va reduciendo de forma significativa según avanza la evolución del tumor y oscila entre cinco años para un estadio inicial (IA) y menos de seis meses para un estadio final (IV). Por otra parte, si se atiende al grado de diferenciación celular, los tumores que contienen células más inmaduras son los que tienen un peor pronóstico. Globalmente, en torno al 20% de los pacientes con cáncer no microcítico de pulmón siguen vivos a los cinco años del diagnóstico.

El **tratamiento quimioterápico** estándar de primera línea para el CPNM consiste en la monoterapia con **complejos de platino**, fundamentalmente **cisplatino**, **carboplatino** y **oxaliplatino**. Ofrecen tasas de respuesta objetiva del 15-35%, con medianas de 3-6 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8-12 meses para la supervivencia global. En caso de progresión, la segunda línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado consiste en monoterapia con **taxanos** como el **paclitaxel** y el **docetaxel**, o con **pemetrexed**, con tasas de respuesta objetiva de menos del 10% y medianas de 3 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8 meses para la supervivencia global. Otros fármacos an-

tineoplásicos utilizados en segunda línea son la **gemcitabina** y la **vinorelbina**.

Actualmente hay varios **inhibidores de tirosina cinasas** (*Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI*) autorizados para esta indicación; se trata del **afatinib**, del **erlotinib** y del **gefitinib**. Las correspondientes tasas objetivas de respuesta son, en pacientes sin selección de mutaciones oncogénicas, bastante discretas (tasas de respuesta objetiva menores del 10% y medianas de poco más de dos meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 7 meses para la supervivencia global). Sin embargo, cuando se emplean como primera línea en pacientes seleccionados con mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR+*) y con la ausencia de mutaciones *K-RAS*, se han conseguido tasas de respuesta objetiva por encima del 50% y una supervivencia libre de progresión tumoral de 9-13 meses. En este sentido, la determinación de la mutación genética oncogénica ha demostrado ser determinante para optimizar la respuesta terapéutica a los TKI en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Así, por ejemplo, el afatinib es capaz de retrasar globalmente la progresión tumoral en estos pacientes, en comparación con la quimioterapia estándar, en una mediana de 5,5 meses; pero los pacientes con genotipo tumoral *Del-19* responden mejor (diferencia de 8 meses) que aquellos con mutación *L858R* (diferencia de 3,3 meses), aunque en el caso de otras mutaciones las diferencias son menos consistentes.

Además de los anteriores, está comercializado otro TKI para el cáncer de pulmón no microcítico, el **crizotinib**, aunque en este caso la indicación difiere al tratarse de cuadros con marcador positivo para la *cinasa del linfoma anaplásico* (*ALK*) previamente tratados. Como en el caso de las mutaciones sensibilizadoras en el dominio de la *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR+*), la presencia de una traslocación en el gen que codifica la *cinasa asociada al linfoma anaplásico* (*ALK*) ha sido identificada como un marcador biológico potencialmente útil para

el tratamiento selectivo de determinados inhibidores de tirosina cinasas, como es el caso del crizotinib.

ACCIÓN Y MECANISMO

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de *muerte programada* PD-1 (*programmed death 1*) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales (así como en las células presentadoras de antígenos, APC), provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el nivolumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El medicamento ha sido autorizado como monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos, así como para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.

Es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y del cáncer, así como en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios (a través de las células presentadoras de antígenos, APC). La inducción y mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PD-L limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por las células tumorales facilitando la progresión del cáncer; asimismo ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado el desarrollo y progresión de las infecciones crónicas.

ASPECTOS MOLECULARES

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humano de la clase IgG₄ que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína *PD-1*, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos, PD-L1 y PD-L2. Presenta la característica estructura en forma de **Y**, constituida por dos cadenas peptídicas pesadas (con 440 aminoácidos cada una) y otras dos ligeras (con 214 aminoácidos cada una), interconectadas mediante puentes disulfuro (-S-S-), tanto inter como intracatenarios.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del nivolumab han sido adecuadamente contrastadas en las dos indicaciones autorizadas mediante varios ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), controlados con comparadores activos (quimioterapia).

En el caso del melanoma fueron pacientes adultos con cuadros avanzados (tumor irreseccable o metastásico), en los que se utilizó nivolumab como único tratamiento (monoterapia), tanto en pacientes previamente tratados con quimioterapia como en aquellos tratados por primera vez (*naïve*). En el caso del cáncer localmente avanzado o metastásico de pulmón no microcítico de histología escamosa, los pacientes habían experimentado progresión tumoral tras un primer tratamiento quimioterápico convencional.

La variable primaria de eficacia utilizada en estos estudios fue la supervivencia global (mediana del periodo comprendido entre el inicio del tratamiento y la muerte del paciente por cualquier causa); como variables secundarias se emplearon la supervivencia libre de progresión tumoral, la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global basada en el nivel de expresión de PD-L1 (PD-L1 positivo o negativo¹).

¹ Se considera PD-L1 positivo con una presencia de PD-L1 en la membrana de $\geq 5\%$ de las células tumorales.

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON NIVOLUMAB CONTROLADOS CON COMPARADORES ACTIVOS (QUIMIOTERAPIA)

Parámetro	MELANOMA AVANZADO, pacientes no tratados previamente (naïve)		MELANOMA AVANZADO, pacientes tratados previamente y resistentes a ipilimumab1		CÁNCER DE PULMÓN no microcítico de histología escamosa, resistente a quimioterapia de primera línea	
Tratamientos comparados	Nivolumab 3 mg/kg/2 sem (IV) vs. Dacarbazina 1000 mg/m2/3 sem (IV)		Nivolumab 3 mg/kg/2 sem (IV) vs. Dacarbazina 1000 mg/m2/3 sem (IV) o Carboplatino (ABC 6; IV) + Paclitaxel (175 mg/m2/3 sem)		Nivolumab 3 mg/kg/2 sem (IV) vs. Docetaxel 75 mg/m2/3 sem (IV)	
Tipo de estudio	Doblemente ciego		Abierto		Abierto	
Pacientes aleatorizados	418		405		272	
Edad (mediana)	62,7 años (48% <65 años)		60,0 años (64% <65 años)		63,0 años (56% <65 años)	
Sexo (% varones)	59%		64%		77%	
Tipo	Cutánea (74%); Mucosa (11%).		Cutánea (73%); Mucosa (10%).		Escamoso (100%)	
Estadio tumoral	III (13%); IV (87%; con metástasis distales: 56%)		III (3%); IV (97%; con metástasis distales: 75%)		III (20%); IV (80%)	
Expresión de PDL-1	35%		50%		-	
Quimioterapia adyuvante previa	17%		23%		-	
Supervivencia global:	Nivolumab >14 meses		-		Nivolumab 9,2 meses	
Mediana	Dacarbazina 11,8 meses		-		Docetaxel 6,0 meses	
Tasa 6 meses	84%		-		-	
Tasa 12 meses	73%		-		42%	
Supervivencia libre de progresión tumoral:	Nivolumab 5,1 meses		Nivolumab 4,7 meses		Nivolumab 3,5 meses	
Mediana	Dacarbazina 2,2 meses		Quimioterapia 4,2 meses		Docetaxel 2,8 meses	
Tasa 6 meses	48%		-		-	
Tasa 12 meses	42%		-		21%	
Respuesta objetiva:	Nivolumab		Nivolumab		Nivolumab	
Global	40%		32%		20%	
Parcial	Dacarbazina 14%		Quimioterapia 11%		Docetaxel 9%	
Completa	32%		28%		19%	
	8%		3%		1%	
	13%		11%		9%	
	1%		0%		0%	
Tiempo hasta respuesta (mediana)	-		2,1 meses		2,2 meses (ns)	
	-		3,5 meses		2,1 meses	
Duración de la respuesta (mediana)	-		No alcanzada (ns)		No alcanzada (ns)	
	-		3,6 meses		8,4 meses	
Referencia	CheckMate 066 (Robert, 2015)		CheckMate 037 (Weber, 2015)		CA209017 (Brahmer, 2015)	

Nota: Todas las diferencias observadas con nivolumab y los del comparador fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas notadas con (ns).

* Estudio finalizado tras completar el tratamiento de 120 pacientes con nivolumab.

Se utilizaron dosis de 3 mg/kg de nivolumab en infusión IV (60 min) cada dos semanas. La duración de los estudios dependió de la respuesta, hasta la muerte, progresión tumoral y toxicidad intolerable; uno de los estudios (CheckMate 037; Weber, 2015) fue suspendido prematuramente al comprobar la clara superioridad del nivolumab sobre el comparador (dacarbazina o paclitaxel/carboplatino) en un análisis intermedio de datos.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el nivolumab presenta un **perfil toxicológico** importante, aunque manejable en términos generales; el perfil varía parcialmente en función de la indicación terapéutica.

En pacientes con **melanoma avanzado** los eventos adversos más frecuentemente descritos son astenia/fatiga (33%), erupciones exantemáticas (21%), prurito (18%), diarrea (16%) y náusea (14%); un

12% experimentaron eventos adversos de intensidad moderada a elevada (grado ≥3). En cuanto a la suspensión del tratamiento directamente atribuida a eventos adversos, fue del 4,5-6,8% con nivolumab vs. 12% con dacarbazina u 11% con quimioterapia electiva (dacarbazina o paclitaxel/carboplatino).

En pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico escamoso** los eventos adversos asociados

a nivolumab fueron fatiga (40%), disnea (37%), tos (32%), anorexia (29%) y náusea (22%). La incidencia de eventos adversos de intensidad moderada a elevada (grado ≥ 3) fue menor que con docetaxel (51 vs. 73%), así como la de eventos adversos graves (47 vs. 54%).

ASPECTOS INNOVADORES

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada PD-1 (*programmed death 1*) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales (así como en las células presentadoras de antígenos, APC), provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el nivolumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El medicamento ha sido autorizado como monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos, así como para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.

En pacientes con **melanoma avanzado** (irreseccable o metastásico) previamente no tratados (*naïve*), el nivolumab dio lugar a una tasa de supervivencia al cabo de un año del 73%, significativamente mayor que el conseguido con dacarbazina (42%); asimismo, esta superioridad se manifestó en términos de respuesta antitumoral objetiva (40 vs. 14%). En pacientes tratados previamente y resistentes a ipilimumab, las tasas de respuesta objetiva también fueron significativamente superiores (32 vs. 11%) a las obtenidas con quimioterapia electiva (dacarbazina o paclitaxel/carboplatino).

Por su parte, en pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico escamoso** con progresión tumoral tras quimioterapia de primera línea (incluyendo platino), la supervivencia global de los pacientes tratados con nivolumab fue de 9,2 meses vs. 6,0 con docetaxel, permaneciendo vivos al cabo de un año el 42% y 24%, respectivamente.

El nivolumab presenta un perfil toxicológico importante en estos pacientes, aunque manejable en términos generales. En pacientes con melanoma avanzado los eventos adversos más frecuentemente descritos ($\geq 10\%$) son astenia/fatiga, erupciones exantemáticas, prurito, diarrea y náusea; un 12% experimentaron eventos adversos de intensidad moderada a elevada (grado ≥ 3). Por su parte, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso los eventos adversos más comunes fueron fatiga, disnea, tos, anorexia y náusea, siendo la incidencia de eventos adversos grado ≥ 3 inferior que con docetaxel (51 vs. 73%), así como la de eventos adversos graves (47 vs. 54%).

Los datos disponibles indican claramente que el nivolumab produce un importante beneficio clínico, con un sustancial incremento de la supervivencia en relación a la terapia estándar, tanto en pacientes no tratados previamente (dacarbazina), como en aquellos con progresión tumoral tras ipilimumab (dacarbazina o paclitaxel/carboplatino). Quedaría por comprobar una comparación directa entre nivolumab e ipilimumab en pacientes previamente no tratados, aunque se dispone de datos comparativos indirectos no ajustados – por tanto, cuestionables – indicando que la actividad antitumoral del nivolumab es claramente superior a la de la combinación de ipilimumab y dacarbazina, con tasas de respuesta objetiva del 40 vs. 15% (*AEMPS, 2015*). Otra comparación obvia es con pembrolizumab en pacientes con melanoma refractario a ipilimumab, en los que los datos apuntan a resultados similares, con respuestas objetivas con nivolumab del 31-40% vs. 26-38% con pembrolizumab (*Ivashko, 2016*).

Todo lo anterior hace considerar que el nivolumab supone una incorporación relevante para los pa-

cientes con melanoma avanzado, estén o no previamente tratados, posiblemente en la misma línea que el pembrolizumab, con el que comparte el novedoso mecanismo de acción. Asimismo, debe valorarse al nivolumab como una interesante aportación en el tratamiento de segunda línea, por resistencia a la quimioterapia convencional, de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso, en este caso sin la compañía de su *alter ego*, el pembrolizumab; en este sentido, el fármaco que ha dominado esta indicación durante bastantes años ha sido el docetaxel, aunque generalmente con bajas tasas de respuesta tumoral ($\leq 15\%$). Por ello, debe considerarse el nivolumab como una mejora modesta pero significativa en esta indicación, tanto en términos de respuesta objetiva antitumoral como de supervivencia global y de tolerabilidad del tratamiento.

Finalmente, cabe agregar que el nivolumab y el pembrolizumab encabezan una serie de agentes biológicos que incorporan un nuevo mecanismo farmacológico al actuar sobre los receptores PD-1, que se traduce en la potenciación de la inmunidad antitumoral natural, a través de la proliferación de linfocitos T y de producción de citocinas por parte de estos. En este sentido, es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control del cáncer, ya que las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por las células tumorales facilitando la progresión del cáncer. Se trata, por tanto, de un mecanismo antitumoral que puede afectar de forma relevante a diversos tipos de cáncer y, de hecho, el nivolumab ha demostrado una interesante actividad en cáncer renal avanzado (*Motzer, 2015*) y en linfoma de Hodgkin refractario (*Ansell, 2015*).

Queda por establecer, no obstante, si la expresión de los biomarcadores PD-L1 o PD-L2 tiene o no algún valor predictivo o pronóstico sobre la efectividad del nivolumab; una cuestión que es importante esclarecer y que está siendo objeto actualmente de estudio.

VALORACIÓN

NIVOLUMAB	
▼ OPDIVO® (Bristol Myers Squibb)	
Grupo Terapéutico (ATC): L01XC. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Otros: anticuerpos monoclonales.	
Indicaciones autorizadas: como monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.	
INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar	
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar.	↑
Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.	↑
Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar.	↑

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Nivolumab	Opdivo	Bristol Myers Squibb	2016
Pembrolizumab	Keytruda	Merck Sharp Dohme	2016

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en melanoma (21 de enero de 2016). <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>.
- **Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al.** PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
- **Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al.** Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Cáncer de pulmón. *Panorama Actual Med* 2015; 39(385): 553-71.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Cáncer de piel. *Panorama Actual Med* 2014; 38(375): 567-84.
- **Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, van Baardewijk M, Owens MJ, Kotapati S.** Systematic Review and Network Meta-Analysis of Overall Survival Comparing 3 mg/kg Ipilimumab with Alternative Therapies in the Management of Pretreated Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma. *Oncologist.* 2012; 17(11): 1376-85. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0427
- **European Medicines Agency (EMA).** Opdivo®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/669020/2015; EMEA/003985.* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf.
- **Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB.** Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9839): 358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- **Ismail A, Yusuf N.** Type I Interferons: Key Players in Normal Skin and Select Cutaneous Malignancies. *Dermatol Res Pract.* 2014; 2014:847545.
- **Ivashko IN, Kolesar JM.** Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2016; 73(4): 193-201. doi: 10.2146/ajhp140768.
- **Juárez Morales MC, de Miguel Díez J.** Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos.* Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 295-306.
- **Martínez Jáñez N.** Melanoma. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/melanoma> (Acceso febrero 2016).
- **McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al.** Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 323-32. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9.
- **Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al; CheckMate 025 Investigators.** Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
- **Preto F, Neri D.** Pharmacotherapy of metastatic melanoma: emerging trends and opportunities for a cure. *Pharmacol Ther.* 2013; 139(3): 405-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.006.
- **Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al.** Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
- **Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A.** Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96(7): 411-8.
- **Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al.** Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.